

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Cefazolín Noridem 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok
Cefazolín Noridem 2 g prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 1 g cefazolínu (ako sodnú soľ cefazolínu).
Jedna injekčná liekovka obsahuje 2 g cefazolínu (ako sodnú soľ cefazolínu).

Tento liek obsahuje 2,2 mmol (50,6 mg) sodíka v jednej injekčnej liekovke.
Tento liek obsahuje 4,4 mmol (101,2 mg) sodíka v jednej injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok.

Biely až takmer biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Cefazolín Noridem je indikovaný na liečbu nasledujúcich infekcií spôsobených mikroorganizmami citlivými na cefazolín:

- infekcie kože a mäkkých tkanív
- infekcie kostí a kĺbov.

Perioperačná profylaxia. Pre chirurgické zákroky so zvýšeným rizikom infekcií anaeróbnymi patogénmi, napr. kolorektálna operácia, sa odporúča kombinácia s príslušným liekom pôsobiacim proti anaeróbnym mikroorganizmom.

Použitie cefazolínu sa má obmedziť na prípady, kedy je potrebná parenterálna liečba.

Citlivosť kauzálnych mikroorganizmov na liečbu sa má otestovať (ak je to možné), ale liečbu možno začať pred tým, ako budú dostupné výsledky.

Do úvahy sa majú vziať oficiálne usmernenia o vhodnom použití antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie ako aj spôsob podávania závisia od lokalizácie a závažnosti infekcie a od klinického a bakteriologického progresu. Do úvahy sa majú vziať miestne terapeutické usmernenia.

Dospelí a dospievajúci (starší ako 12 rokov a s telesnou hmotnosťou \geq 40 kg)

- Pri infekciách spôsobených citlivými mikroorganizmami: 1 - 2 g cefazolínu denne, rozdelených do 2 - 3 rovnakých dávok.
- Pri infekciách spôsobených stredne citlivými mikroorganizmami: 3 - 4 g cefazolínu denne, rozdelených do 3 - 4 rovnakých dávok.

Pri ťažkých infekciách možno podávať dávku až 6 g/deň rozdelenú do 3 - 4 rovnakých dávok (jedna dávka každých 6 alebo 8 hodín).

Osobitné odporúčania pre dávkovanie

Perioperačná profylaxia

Odporúčané dávky na prevenciu pooperačných infekcií pri operáciách s kontamináciou alebo s potenciálnou kontamináciou sú:

- 1 g cefazolínu 30 - 60 minút pred začiatkom operácie
- pri dlhšie trvajúcich operáciách (2 hodiny a dlhšie) sa podáva ďalšia dávka 0,5 - 1 g cefazolínu počas chirurgického zákroku
- predĺžené pokračovanie v podávaní po skončení chirurgického zákroku sa má zakladať na oficiálnych národných usmerneniach.

Je dôležité, aby (1) sa predoperačná dávka podala krátko pred začatím operácie (30 minút až 1 hodinu), tak aby sa v čase prvého chirurgického rezu dosiahla požadovaná hladina antibiotika v sére a v tkanivách; a (2) cefazolín bol podávaný, ak je to potrebné, v stanovených intervaloch v priebehu chirurgického zákroku, aby sa zabezpečila dostatočne vysoká hladina antibiotika v čase očakávanej najvyššej expozície mikroorganizmom.

Dospelí pacienti s poruchou funkcie obličiek

U dospelých s poruchou funkcie obličiek môže byť potrebná nižšia dávka, aby sa zabránilo akumulácii liečiva.

Veľkosť tejto nižšej dávky možno určiť na základe hladiny liečiva v krvi. Ak to nie je možné, dávka sa určí podľa klirensu kreatinínu.

Udržiavacia dávka cefazolínu u pacientov s poruchou obličiek

Klirens kreatinínu (ml/min)	Kreatinín v sére (mg/dl)	Dávka
≥ 55	≤ 1,5	Zvyčajná dávka a zvyčajný dávkovací interval
35-54	1,6-3,0	Zvyčajná dávka každých 8 hodín
11-34	3,1-4,5	Polovica zvyčajnej dávky každých 12 hodín
≤ 10	≥ 4,6	Polovica zvyčajnej dávky každých 18-24 hodín

U hemodialyzovaných pacientov liečebný režim závisí od stavu dialýzy.

Usmernenia pre dávkovanie u dospelých

Rekonštitučná tabuľka pre intramuskulárnu injekciu

Obsah liekovky	Objem pridaného rozpúšťadla	Približná koncentrácia
1 g	2,5 ml	330 mg/ml

Rekonštitučná tabuľka pre intravenóznou injekciu

Obsah liekovky	Minimálny objem pridaného rozpúšťadla	Približná koncentrácia
1 g	4 ml	220 mg/ml

Pediatrická populácia

Infekcie spôsobené citlivými mikroorganizmami

Odporúčaná dávka je 25 - 50 mg/kg telesnej hmotnosti rozdelená do dvoch až štyroch rovnakých

dávok za deň (jedna dávka každých 6, 8 alebo 12 hodín).

Infekcie spôsobené stredne citlivými mikroorganizmami

Odporúčaná dávka je do 100 mg/kg telesnej hmotnosti rozdelená do troch až štyroch rovnakých dávok za deň (jedna dávka každých 6 alebo 8 hodín).

Predčasne narodené deti a dojčatá vo veku menej ako 1 mesiac

Vzhľadom k tomu, že bezpečnosť použitia u predčasne narodených detí a dojčiat mladších ako jeden mesiac nebola stanovená, použitie lieku Cefazolín Noridem sa u týchto pacientov neodporúča. Pozri tiež časť 4.4.

Usmernenia pre dávkovanie v pediatrickej populácii

Intravenózna injekcia

1 g injekčná liekovka: Obsah 1 injekčnej liekovky (1000 mg cefazolínu) sa rozpustí v 4 ml kompatibilného rozpúšťadla (t.j. približná koncentrácia 220 mg/ml). Príslušný objem tohto roztoku, ktorý sa má použiť, ako aj dávka v mg sú uvedené v tabuľke 1 nižšie.

2 g injekčná liekovka: Obsah 1 injekčnej liekovky (2000 mg cefazolínu) sa rozpustí v 10 ml kompatibilného rozpúšťadla (t.j. približná koncentrácia 180 mg/ml). Príslušný objem tohto roztoku, ktorý sa má použiť, ako aj dávka v mg sú uvedené v tabuľke 2 nižšie.

Musí sa striktne vyhnúť intravenóznemu podaniu roztokov lidokaínu.

Tabuľka 1: Príslušné objemy pre intravenóznou a intramuskulárnu injekciu u pediatrických pacientov pre Cefazolín Noridem 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok

Telesná hmotnosť	Sila	5 kg	10 kg	15 kg	20 kg	25 kg
Rozdelená dávka každých 12 hodín pri 25 mg/kg telesnej hmotnosti/deň	1 g liekovka	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
		0,29 ml	0,57 ml	0,85 ml	1,14 ml	1,42 ml
Rozdelená dávka každých 8 hodín pri 25 mg/kg telesnej hmotnosti/deň	1 g liekovka	42 mg	85 mg	125 mg	167 mg	208 mg
		0,19 ml	0,439 ml	0,57 ml	0,76 ml	0,94 ml
Rozdelená dávka každých 6 hodín pri 25 mg/kg telesnej hmotnosti/deň	1 g liekovka	31 mg	62 mg	94 mg	125 mg	156 mg
		0,14 ml	0,28 ml	0,43 ml	0,57 ml	0,71 ml
Rozdelená dávka každých 12 hodín pri 50 mg/kg telesnej hmotnosti/deň	1 g liekovka	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg
		0,57 ml	1,14 ml	1,7 ml	2,27 ml*	2,84 ml*
Rozdelená dávka každých 8 hodín pri 50 mg/kg telesnej hmotnosti/deň	1 g liekovka	83 mg	166 mg	250 mg	333 mg	417 mg
		0,438 ml	0,75 ml	1,14 ml	1,51 ml	1,89 ml
Rozdelená dávka každých 6 hodín pri 50 mg/kg telesnej hmotnosti/deň	1 g liekovka	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
		0,29 ml	0,57 ml	0,85 ml	1,14 ml	1,42 ml
Rozdelená dávka každých 8 hodín pri 100 mg/kg telesnej hmotnosti/deň	1 g liekovka	167 mg	333 mg	500 mg	667 mg	833 mg
		0,76 ml	1,51 ml	2,27 ml*	3,03 ml*	3,79 ml*
Rozdelená dávka každých 6 hodín pri	1 g liekovka	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg

100 mg/kg telesnej hmotnosti/deň		0,57 ml	1,14 ml	1,7 ml	2,27 ml*	2,84 ml*
----------------------------------	--	---------	---------	--------	----------	----------

* Pre intramuskulárne podanie, ak vypočítaný objem každého jednotlivého podania prevyšuje 2 ml, preferuje sa voľba dávkovacej schémy s viacerými rozdelenými dávkami počas dňa (3 alebo 4) alebo prerozdelenie podávaného objemu na rovnaké časti a ich podanie v dvoch rozdielnych miestach podania injekcie.

Tabuľka 2: Príslušné objemy pre intravenóznú injekciu u pediatrických pacientov pre Cefazolín Noridem 2 g prášok na injekčný/infúzny roztok

Telesná hmotnosť	Sila	5 kg	10 kg	15 kg	20 kg	25 kg
Rozdelená dávka každých 12 hodín pri 25 mg/kg telesnej hmotnosti/deň	2 g liekovka	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
		0,35 ml	0,69 ml	1,04 ml	1,39 ml	1,74 ml
Rozdelená dávka každých 8 hodín pri 25 mg/kg telesnej hmotnosti/deň	2 g liekovka	42 mg	85 mg	125 mg	167 mg	208 mg
		0,23 ml	0,47 ml	0,69 ml	0,93 ml	1,15 ml
Rozdelená dávka každých 6 hodín pri 25 mg/kg telesnej hmotnosti/deň	2 g liekovka	31 mg	62 mg	94 mg	125 mg	156 mg
		0,17 ml	0,34 ml	0,52 ml	0,69 ml	0,87 ml
Rozdelená dávka každých 12 hodín pri 50 mg/kg telesnej hmotnosti/deň	2 g liekovka	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg
		0,69 ml	1,39 ml	2,08 ml	2,78 ml	3,47 ml
Rozdelená dávka každých 8 hodín pri 50 mg/kg telesnej hmotnosti/deň	2 g liekovka	83 mg	166 mg	250 mg	333 mg	417 mg
		0,46 ml	0,92 ml	1,39 ml	1,85 ml	2,32 ml
Rozdelená dávka každých 6 hodín pri 50 mg/kg telesnej hmotnosti/deň	2 g liekovka	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
		0,35 ml	0,69 ml	1,04 ml	1,39 ml	1,74 ml
Rozdelená dávka každých 8 hodín pri 100 mg/kg telesnej hmotnosti/deň	2 g liekovka	167 mg	333 mg	500 mg	667 mg	833 mg
		0,93 ml	1,85 ml	2,78 ml	3,7 ml	4,63 ml
Rozdelená dávka každých 6 hodín pri 100 mg/kg telesnej hmotnosti/deň	2 g liekovka	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg
		0,69 ml	1,39 ml	2,08 ml	2,78 ml	3,47 ml

Pre objemy menšie ako 1 ml, použite 0,5 ml injekčnú striekačku pre vyššiu presnosť dávkovania.

Intramuskulárna injekcia

Obsah 1 liekovky (1000 mg cefazolínu) sa rozpustí v 4 ml kompatibilného rozpúšťadla (t.j. približná koncentrácia 220 mg/ml) a príslušný objem (uvedený v tabuľke 1) sa odoberie z rekonštituovaného roztoku a podá sa intramuskulárnou injekciou.

Pre podanie u detí mladších ako 30 mesiacov sa cefazolín nesmie rozpúšťať v roztoku lidokaínu (pozri časť 4.4).

Intravenózna infúzia

Dávku možno podať ako intravenóznú infúziu pri použití rekonštituovaného a ďalej riedeného roztoku

(10 mg/ml) ako je popísané v časti 6.6.

Pediatrickí pacienti s poruchou funkcie obličiek

U detí s poruchou funkcie obličiek (ako u dospelých) môže byť potrebná nižšia dávka, aby sa zabránilo akumulácii liečiva.

Veľkosť tejto nižšej dávky možno určiť na základe hladiny liečiva v krvi. Ak to nie je možné, dávku možno určiť na základe klírensu kreatinínu podľa nasledovných usmernení.

U detí so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 40 - 20 ml/min), je postačujúcich 25% zvyčajnej dennej dávky, rozdelenej do dávok každých 12 hodín.

U detí so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 20 - 5 ml/min), je postačujúcich 10% zvyčajnej dennej dávky, podanej každých 24 hodín.

Tieto usmernenia sú platné po podaní úvodnej dávky. Pozri tiež časť 4.4.

Starší pacienti

U starších pacientov s normálnou funkciou obličiek nie je potrebná úprava dávkovania.

Spôsob podávania

Cefazolín Noridem 1 g možno podávať ako hlbokú i.m. injekciu alebo pomalou intravenóznou injekciou alebo intravenóznou infúziou po rozriedení.

Cefazolín Noridem 2 g možno podávať pomalou intravenóznou injekciou alebo intravenóznou infúziou po rozriedení. Jednotlivé dávky presahujúce 1 g sa majú podávať intravenóznou infúziou.

Objem a typ rozpúšťadla použitého na rekonštitúciu závisí od spôsobu podávania.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Ak sa ako rozpúšťadlo používa lidokaín, výsledný roztok sa za žiadnych okolností nesmie podať intravenózne (pozri časť 4.3). Majú sa vziať do úvahy informácie uvedené v súhrne charakteristických vlastností lidokaínu.

Dĺžka trvania liečby

Dĺžka trvania liečby závisí od závažnosti infekcie, ako aj od klinického a bakteriologického progresu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na sodnú soľ cefazolínu.

Pacienti so známou precitlivenosťou na cefalosporínové antibiotiká.

Závažná hypersenzitívna reakcia v anamnéze (napr. anafylaktická reakcia) na akýkoľvek iný typ betalaktámového antibiotika (penicilíny, monobaktámy a karbapenémy).

Pred podaním intramuskulárnej injekcie cefazolínu s použitím roztoku lidokaínu ako rozpúšťadla je potrebné vylúčiť kontraindikácie pre lidokaín (pozri časť 4.4). Pozri informácie uvedené v súhrne charakteristických vlastností lidokaínu, najmä kontraindikácie:

- Precitlivenosť na lidokaín alebo akékoľvek iné lokálne anestetikum amidového typu v anamnéze
- Neliečená srdcová blokáda
- Závažné zlyhávanie srdca
- Podávanie intravenóznou cestou
- Deti vo veku menej ako 30 mesiacov

Roztok cefazolínu obsahujúci lidokaín sa za žiadnych okolností nesmie podať intravenózne.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

V prípade známej precitlivenosti na penicilíny alebo iné betalaktámové antibiotiká, je potrebné venovať pozornosť možnosti skříženej senzitivity (pozri časť 4.3).

Rovnako ako u všetkých betalaktámových antibiotík, aj u tohto lieku boli hlásené závažné a občas fatálne hypersenzitívne reakcie. V prípade závažnej hypersenzitívnej reakcie sa musí liečba cefazolínom okamžite ukončiť a musia sa prijať príslušné pohotovostné opatrenia.

Pred začatím liečby je potrebné preveriť, či pacient nemal v anamnéze hypersenzitívne reakcie na cefazolín, iné cefalosporíny alebo akýkoľvek iný typ betalaktámových antibiotík. Pri podávaní cefazolínu pacientom s nezávažnou hypersenzitívnou reakciou na iné betalaktámové antibiotiká v anamnéze je potrebné postupovať s opatrnosťou.

Pacientom s alergickou reaktivitou (napr. alergická rinitída alebo bronchiálna astma) sa má cefazolín podávať len so zvláštnou opatrnosťou, pretože sa zvyšuje riziko závažnej hypersenzitívnej reakcie.

Pri používaní cefazolínu bol hlásený výskyt pseudomembranóznej kolitídy spájanej s používaním antibiotík, ktorej závažnosť bola v rozmedzí od miernej až po život ohrozujúcu. Túto diagnózu je potrebné vziať do úvahy, ak sa u pacientov počas alebo po liečbe cefazolínom objaví hnačka (pozri časť 4.8). V takom prípade sa má zvážiť ukončenie liečby cefazolínom a podanie osobitnej liečby proti *Clostridium difficile*. Nemajú sa podávať antipropulzíva.

Použitie u pediatrickej populácie: Vzhľadom na nedostatok skúseností, Cefazolín Noridem sa nesmie podávať novorodencom a dojčatám v prvom mesiaci života.

Použitie lidokaínu:

V prípade použitia roztoku lidokaínu ako rozpúšťadla, sa roztok cefazolínu musí použiť iba pre intramuskulárnu injekciu. Pred použitím je potrebné brať do úvahy kontraindikácie pre lidokaín, upozornenia a iné relevantné informácie obsiahnuté v súhrne charakteristických vlastností lidokaínu (pozri časť 4.3).

Roztok s lidokaínom sa za žiadnych okolností nemá podať intravenózne.

Opatrenia

V prípade renálnej insuficiencie s rýchlosťou glomerulálnej filtrácie pod 55 ml/min. je potrebné vziať do úvahy akumuláciu cefazolínu. Preto je potrebné znížiť dávku alebo predĺžiť dávkovací interval (pozri časť 4.2).

U pacientov s poruchou funkcie obličiek môže byť použitie cefazolínu spojené so záchvatmi.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene alebo s nedostatočnou výživou, ako aj u pacientov dostávajúcich dlhodobú antimikrobiálnu liečbu a u pacientov, ktorí boli stabilizovaní na antikoagulačnej liečbe môže dôjsť k predĺženiu protrombínového času. U týchto pacientov liečených cefazolínom sa má sledovať predlžovanie protrombínového času, pretože môže veľmi zriedkavo spôsobiť poruchy plazmatickej krvnej zrážanlivosti (pozri časti 4.5 a 4.8). Preto sa musí pravidelne merať INR (medzinárodný normalizovaný pomer) u pacientov s ochoreniami, ktoré môžu spôsobiť krvácanie (napr. gastrointestinálne vredy), ako aj u pacientov s poruchami zrážanlivosti (dedičné: napr. hemofília; získané: napr. pri parenterálnej výžive, nedostatočnej výžive, poruche funkcie pečene alebo obličiek alebo trombocytopenii; spôsobené liekmi: napr. heparínom alebo inými perorálnymi antikoagulanciami). V prípade potreby možno substituovať vitamín K (10 mg týždenne).

Dlhotrvalé a opakované podávanie cefazolínu môže viesť k premnoženiu rezistentných mikroorganizmov.

Ak dôjde v priebehu liečby k superinfekcii, je potrebné urobiť vhodné opatrenia.

Ovplyvnenie výsledkov laboratórnych testov

V zriedkavých prípadoch môžu byť zaznamenané falošne pozitívne výsledky neenzymatického testu na prítomnosť glukózy v moči a Coombsovho testu.

Tento liek obsahuje 50,6 mg sodíka v jednej liekovke (1 000 mg), čo zodpovedá 2,5% maximálnej

dennej dávky sodíka 2 g pre dospelého odporúčanej Svetovou zdravotníckou organizáciou (WHO). Tento liek obsahuje 101,2 mg sodíka v jednej liekovke (2 000 mg), čo zodpovedá 5% maximálnej dennej dávky sodíka 2 g pre dospelého odporúčanej Svetovou zdravotníckou organizáciou (WHO).

4.5 Liekové a iné interakcie

Antikoagulanciá

Cefalosporíny môžu veľmi zriedkavo viesť k poruchám zrážanlivosti krvi (pozri časť 4.4). Pri súbežnom užívaní perorálnych antikoagulancií (napr. warfarín alebo heparín) vo vysokých dávkach sa majú monitorovať koagulačné parametre.

Vitamín K1

Niektoré cefalosporíny, ako napr. cefamandol, cefazolín a cefotetan, môžu narušiť metabolizmus vitamínu K1, najmä v prípade nedostatku vitamínu K1. Preto môže byť potrebná suplementácia vitamínu K1.

Probenecid

Z dôvodu inhibičného účinku na renálnu diurézu, podávanie probenecidu vyvoláva zvýšené koncentrácie a dlhší čas retencie cefazolínu v krvi.

Nefrotoxické látky

Nie je možné vylúčiť zvýšený nefrotoxický účinok antibiotík (napr. aminoglykozidy, kolistín, polymyxín B), kontrastných látok obsahujúcich jód, zlúčenín organickej platiny, metotrexátu vo vysokých dávkach, niektorých antivirotik (napr. aciklovir, foscarnet), pentamidínu, cyklosporínu, takrolimu a diuretik (napr. furosemid).

Pri ich súbežnom podávaní s cefazolínom sa má starostlivo sledovať funkcia obličiek.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Cefazolín prechádza k embryu/plodu placentou. Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame ani nepriame škodlivé účinky vo vzťahu k reprodukčnej toxicite. S použitím cefazolínu u ľudí nie je dostatok skúseností. Ako preventívne opatrenie sa použitie Cefazolínu Noridem počas tehotenstva neodporúča, pokiaľ to nie je nevyhnutné.

Dojčenie

Cefazolín prechádza do materského mlieka vo veľmi nízkych koncentráciách, a preto sa v terapeutických dávkach neočakávajú účinky na novorodenca. Ak sa počas dojčenia u novorodenca objaví hnačka alebo kandidóza, matka má prestať dojčiť alebo sa má liečba cefazolínom ukončiť.

Fertilita

Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadne účinky na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Cefazolín nemá žiadne alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V závislosti od dávky a doby trvania liečby sa môže u pacientov vyskytnúť jedna alebo viacero z nežiaducich reakcií uvedených nižšie.

Trieda orgánových systémov	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Veľmi zriedkavé (< 1/10 000)	Neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)*
----------------------------	-------------------------	----------------------------------	-------------------------------------	------------------------------	---

Infekcie a nákazy		Orálna kandidóza (pri dlhodobom používaní).	Genitálna kandidóza (monoliáza), vaginitída.		
Poruchy krvi a lymfatického systému			Zvýšenie alebo zníženie hladiny glukózy v krvi (hyperglykémia alebo hypoglykémia). Leukopénia, granulocytopenia, neutropénia, trombocytopenia, leukocytóza, granulocytóza, monocytóza, lymfocytopenia, bazofília a eozinofília boli pozorované pri krvnom obraze. Tieto účinky sú zriedkavé a reverzibilné.	Poruchy koagulácie (zrážanlivosti krvi) a krvácanie ako dôsledok. Riziko týchto vedľajších účinkov je u pacientov s nedostatkom vitamínu K alebo inými faktormi ovplyvňujúcimi zrážanlivosť krvi, alebo u pacientov na umelej výžive, s nevhodnou stravou, poruchou funkcie pečene a obličiek, trombocytopeniou a u pacientov s poruchami a ochoreniami, ktoré spôsobujú krvácanie (napr. hemofília, vredy žalúdka a dvanástnika). Pozri tiež časti 4.4 a 4.5. Znížený hemoglobín a/alebo hematokrit, anémia, agranulocytóza, aplastická anémia, pancytopenia a hemolytická anémia.	
Poruchy imunitného systému		Erytém, multiformný erytém, exantém, urtikária, reverzibilná	Toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm), Stevensov-	Anafylaktický šok, opuch hrtana so zúžením dýchacích ciest, zvýšená tepová	

		lokálna priepustnosť krvných ciev, kĺbov a slizníc (angioedém), liekmi-navodená horúčka a intersticiálna pneumónia alebo pneumonitída.	Johnsonov syndróm.	frekvencia, dýchavičnosť, pokles krvného tlaku, opuch jazyka, pruritus konečníka, genitálny pruritus, opuch tváre.	
Poruchy nervového systému		Záchvaty (u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí boli liečení neprimerane vysokými dávkami).	Závraty, malátnosť, únava. Nočné mory, vertigo, hyperaktivita, nervozita alebo úzkosť, insomnie, ospalosť, slabosť, návaly tepla, porucha farebného videnia, zmatok a epileptogénna aktivita.		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Pleurálna efúzia, bolesť na hrudníku, dyspnoe alebo dychová tieseň, kašeľ, rinitída.		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Strata chuti do jedla, hnačka, nauzea a vracanie. Tieto príznaky sú väčšinou stredne závažné a často vymiznú počas liečby alebo po jej ukončení.			Pseudomembránová kolitída (pozri časť 4.4)	
Poruchy pečene a žlčových ciest			Prechodné zvýšenie sérovej koncentrácie AST, ALT, gama-GT, bilirubínu a/alebo LDH		

			a alkalickéj fosfatázy, prechodná hepatitída, prechodná cholestatická žltáčka.		
Poruchy obličiek a močových ciest			Nefrotoxicita, intersticiálna nefritída, nedefinovaná nefropatia, proteinúria, prechodné zvýšenie dusíka močoviny v krvi (BUN) obvykle u pacientov liečených súbežne inými potenciálne nefrotoxickými liekmi.		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Bolesť v mieste vpichu intramuskulárnej injekcie, niekedy so stvrdnutím.	Intravenózne podanie môže spôsobiť tromboflebitídu.			<i>Pre i.m. formulácie (keďže rozpúšťadlo obsahuje lidokaín):</i> Systémové reakcie na lidokaín.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky predávkovania sú bolesť hlavy, vertigo, parestézia, poruchy centrálnej nervovej sústavy ako agitácia, myoklónia a záchvaty.

V prípade otravy sú indikované opatrenia zrýchľujúce elimináciu. Neexistuje špecifické antidotum. Cefazolín možno hemodialyzovať.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné betalaktámové antibiotiká, prvá generácia cefalosporínov.
ATC kód: J01DB04

Cefazolín je baktericídne cefalosporínové antibiotikum prvej generácie pre parenterálne podávanie.

Cefalosporíny inhibujú tvorbu bunkovej steny (v štádiu rastu) blokáciou penicilín-viažucich proteínov

(PVP) ako transpeptidáz. Výsledkom je baktericídne pôsobenie.

FK/FD vzťah

Percentuálne vyjadrenie dávkovacieho intervalu počas ktorého neviazaná koncentrácia ostáva nad minimálnou inhibičnou koncentráciou (MIC) cefazolínu pre jednotlivé cieleňé druhy (t.j. %T>MIC) je pre cefalosporíny najdôležitejším indexom farmakokinetického-farmakodynamického vzťahu, ktorý koreluje s *in vivo* účinnosťou.

Mechanizmy rezistencie

Rezistencia na cefazolín môže spočívať na jednom z nasledovných mechanizmov:

- Inaktivácia betalaktamázami: cefazolín má vysokú stabilitu voči penicilinázam gram-pozitívnych baktérií, ale iba nízku stabilitu voči plazmidmi kódovaným betalaktamázam, napr. širokospektrálnym betalaktamázam alebo chromozómálne kódovaným betalaktamázam typu AmpC.
- Znížená afinita PVP k cefazolínu: získaná rezistencia pneumokokov a iných streptokokov je spôsobená modifikáciami PVP z dôvodu mutácií. Rezistencia meticilín (oxacilín)-rezistentných stafylokokov je spôsobená formovaním ďalších PVP s nižšou afinitou k cefazolínu.
- Nedostatočný prienik cefazolínu cez vonkajšiu bunkovú stenu gram-negatívnych baktérií môže viesť k nedostatočnej inhibícii PVP.
- Cefazolín môže byť transportovaný mimo bunku cez efluxné pumpy.

Vyskytuje sa čiastočná alebo úplná skrížená rezistencia cefazolínu s inými cefalosporínmi a penicilínmi.

Hraničné hodnoty

Nasledovné hraničné hodnoty boli stanovené Európskou komisiou pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST).

Klinické MIC hraničné hodnoty (verzia 8.1, platná od 15.5.2018)

Druh	Citlivé (\leq)	Rezistentné ($>$)
<i>Staphylococcus</i> spp.	Poznámka ^A	Poznámka ^A
skupiny streptokokov A, B, C a G	Poznámka ^B	Poznámka ^B
skupina viridujúcich streptokokov	0,5 mg/l	0,5 mg/l
FK/FD (druhovo nešpecifické) hraničné hodnoty	1 mg/l	2 mg/l

^A Citlivosť stafylokokov na cefalosporíny sa odvodzuje od citlivosti na cefoxitín okrem cefixímu, ceftazidímu, ceftazidím-avibaktámu, ceftibutenu a ceftolazón-tazobaktámu, pre ktoré nie sú stanovené hraničné hodnoty a nemajú sa používať pri stafylokokových infekciách. Niektoré meticilín-rezistentné *S. aureus* sú citlivé na ceftarolín a ceftobiprol.

^B Citlivosť skupín streptokokov A, B, C a G na cefalosporíny sa odvodzuje od citlivosti na benzylpenicilín.

Mikrobiologická citlivosť

Nasledovná tabuľka obsahuje klinicky relevantné patogény klasifikované ako citlivé alebo rezistentné na základe *in vitro* a *in vivo* údajov. Cefazolín je účinný voči niektorým druhom *in vitro*, ale nie klinicky, a preto sú tieto druhy klasifikované ako rezistentné.

Prevalencia získanej rezistencie sa môže líšiť geograficky a časovo pre vybrané mikroorganizmy. Miestna informácia o rezistencii je žiaduca, najmä pri liečbe závažných infekcií. V prípade potreby sa má vyhľadať odborné poradenstvo, ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že účinnosť cefazolínu je otázná. Predovšetkým v prípade závažných infekcií alebo zlyhania liečby sa má vykonať mikrobiologická diagnóza, vrátane identifikácie mikroorganizmu a jeho citlivosti na cefazolín.

Všeobecne citlivé druhy

Aeróbne grampozitívne

Staphylococcus aureus (citlivý na meticilín)

Druhy, pri ktorých získaná rezistencia môže predstavovať problém

Aeróbne grampozitívne

Skupiny A, B, C a G beta-hemolytických streptokokov

Staphylococcus epidermidis (citlivý na meticilín)

Streptococcus pneumoniae

Aeróbne gramnegatívne

Haemophilus influenzae

Mikroorganizmy s prirodzenou rezistenciou

Aeróbne grampozitívne

Staphylococcus aureus, rezistentný na meticilín

Aeróbne gramnegatívne

Citrobacter spp.

Enterobacter spp.

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Proteus stuartii

Proteus vulgaris

Pseudomonas aeruginosa

Serratia spp.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Cefazolín sa podáva parenterálne. Po podaní 500 mg intramuskulárnou injekciou, maximálne sérové hladiny dosiahnuté približne po jednej hodine boli 20 - 40 mikrogramov/ml. Po podaní 1 g boli dosiahnuté maximálnej sérové hladiny 37 - 63 mikrogramov/ml. V štúdiu s kontinuálnou intravenóznou infúziou cefazolínu zdravým dospelým v dávke 3,5 mg/kg počas 1 hodiny (približne 250 mg), nasledované 1,5 mg/kg počas ďalších 2 hodín (približne 100 mg) bola počas tretej hodiny preukázaná stabilná sérová koncentrácia približne 28 mikrogramov/ml. Nasledovná tabuľka obsahuje priemerné sérové koncentrácie cefazolínu po intravenózne j injekcii jednorazovej dávky 1 g.

Sérové koncentrácie (µg/ml) po intravenóznom podaní 1 g					
5 min	15 min	30 min	1 hodina	2 hodiny	4 hodiny
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Distribúcia

70 - 86 % cefazolínu sa viaže na plazmatické bielkoviny. Distribučný objem je približne 11 l/1,73 m². Ak je cefazolín podávaný pacientom bez obštrukcie žlčového, hladiny antibiotika v žlči 90 – 120 minút po podaní sú vo všeobecnosti vyššie ako hladiny v sére. Naopak, v prípade obštrukcie žlčového je koncentrácia antibiotika v žlči oveľa nižšia ako v sére. Po podaní terapeutických dávok pacientom so zápalom mozgových blán boli namerané v mozgovomiechovom moku rôzne koncentrácie cefazolínu v rozmedzí 0 – 0,4 mikrogramov/ml. Cefazolín ľahko prechádza zapálenou synoviálnou membránou a dosahované koncentrácie antibiotika v kĺboch sú podobné koncentráciám v sére.

Biotransformácia

Cefazolín sa nemetabolizuje.

Eliminácia

Sérový polčas je približne 1 hodina 35 minút. Cefazolín sa vylučuje močom v mikrobiologicky aktívnej forme. Približne 56 - 89 % z intramuskulárnej dávky 500 mg sa vylučuje v prvých šiestich

hodinách a 80% až takmer 100 % sa vylúči počas 24 hodín. Po intramuskulárnom podaní 500 mg a 1 g, môže hladina v moči dosiahnuť 500 - 4 000 µg/ml. Cefazolín sa odstraňuje zo séra predovšetkým glomerulárnou filtráciou; renálny klírens je 65 ml/min/1,73 m².

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Cefazolín má nízku akútnu toxicitu.

Opakované podávanie cefazolínu u psov a potkanov počas 1-6 mesiacov rôznymi spôsobmi podávania nepreukázalo žiadne významné účinky na hematologické a biochemické parametre.

Renálna toxicita po opakovanom podávaní sa pozorovala u králikov, ale nie u psov alebo potkanov.

Cefazolín nevykazoval teratogénny ani embryotoxický účinok.

Nie sú k dispozícii žiadne štúdie na mutagenitu a karcinogenitu cefazolínu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

Cefazolín je inkompatibilný s amikacíniumsulfátom, sodnou soľou amobarbitalu, kyselinou askorbovou, bleomycíniumsulfátom, gluceptátom vápenatým, glukonátom vápenatým, cimetidíniumchloridom, sodnou soľou kolistimetátu, erytromycíniumgluceptátom, kanamycíniumsulfátom, oxytetracyklíniumchloridom, sodnou soľou pentobarbitalu, polymyxíniumsulfátom B a tetracyklíniumchloridom.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Po rekonštitúcii/riedení

Chemická a fyzikálna stabilita bola preukázaná po dobu 12 hodín pri 25 °C a až po dobu 24 hodín pri 2-8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska má byť liek použitý okamžite, pokiaľ spôsob otvárania/rekonštitúcie/riedenia nevyučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie. Ak nie je použitý okamžite, za čas a podmienky uchovávania lieku pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností nemajú byť dlhšie ako je uvedené vyššie pre zabezpečenie chemickej a fyzikálnej stability pri použití.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

Liekovky uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii/riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

15 ml injekčná liekovka typu III z bezfarebného skla uzatvorená brómobutylovou gumovou zátkou typu I a zapečatená hliníkovým uzáverom s odklápaateľným plastovým krytom.

20 ml injekčná liekovka typu III z bezfarebného skla uzatvorená brómobutylovou gumovou zátkou typu I a zapečatená hliníkovým uzáverom s odklápaateľným plastovým krytom.

Tento liek sa dodáva v baleniach po 1, 10 alebo 50 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava roztoku

Pre jednotlivé spôsoby podávania, pozri tabuľku pridávaných objemov a roztokových koncentrácií, ktorá môže byť užitočná, ak sa vyžadujú čiastkové dávky.

Intramuskulárna injekcia

Cefazolín Noridem 1 g:

Rekonštituuje Cefazolín Noridem pomocou jedného z nasledovných kompatibilných rozpúšťadiel podľa nižšie uvedenej tabuľky:

- voda na injekcie
- 10 % roztok glukózy
- 0,9 % roztok chloridu sodného
- 0,5 % roztok lidokaínu HCl

Dôkladne pretrepte až do úplného rozpustenia obsahu liekovky a podajte ako hlbokú i.m. injekciu.

Tabuľka rekonštitúcie pre intramuskulárnu injekciu

Obsah liekovky	Objem pridaného rozpúšťadla	Približná koncentrácia
1 g	2,5 ml	330 mg/ml

Pre objem rozpúšťadla, ktorý má byť pridaný pre pediatrickú populáciu, pozri časť 4.2. – Usmernenia pre dávkovanie v pediatrickej populácii.

Použitie lidokaínu:

V prípade použitia roztoku lidokaínu ako rozpúšťadla, sa roztok cefazolínu musí použiť iba pre intramuskulárnu injekciu. Pred použitím je potrebné brať do úvahy kontraindikácie pre lidokaín, upozornenia a iné relevantné informácie obsiahnuté v súhrne charakteristických vlastností lidokaínu.

Roztok s lidokaínom sa nikdy nesmie podávať intravenózne.

i.m. injekcia s lidokaínom ako rozpúšťadlom je indikovaná deťom starším ako 30 mesiacov.

Cefazolín Noridem 2 g: nemá sa používať pre intramuskulárne podanie.

Intravenózna injekcia

Rekonštituuje Cefazolín Noridem pomocou jedného z nasledovných kompatibilných rozpúšťadiel podľa nižšie uvedenej tabuľky:

- voda na injekcie
- 0,9 % roztok chloridu sodného
- 5 % roztok glukózy
- 10 % roztok glukózy

Tabuľka rekonštitúcie pre intravenóznú injekciu

Obsah liekovky	Minimálny objem pridaného rozpúšťadla	Približná koncentrácia
1 g	4 ml	220 mg/ml

Cefazolín sa má injektovať pomaly, po dobu troch až piatich minút. V žiadnom prípade sa roztok

nemá injektovať po dobu kratšiu ako 3 minúty. Má sa podať priamo do žily alebo do kanyly, ktorou pacient dostáva intravenózne roztok.

Jednorazové dávky prevyšujúce 1 g sa majú podávať ako intravenózna infúzia po dobu 30 až 60 minút.

Usmernenia pre dávkovanie v pediatrickej populácii:

1 g injekčná liekovka: Obsah 1 liekovky (1 000 mg cefazolínu) sa rozpustí v 4 ml kompatibilného rozpúšťadla (t.j. približná koncentrácia 220 mg/ml). Príslušný objem tohto roztoku, ktorý sa má použiť, ako aj dávka v mg sú uvedené v tabuľke 1.

2 g injekčná liekovka: Obsah 1 liekovky (2 000 mg cefazolínu) sa rozpustí v 10 ml kompatibilného rozpúšťadla (t.j. približná koncentrácia 180 mg/ml). Príslušný objem tohto roztoku, ktorý sa má použiť, ako aj dávka v mg sú uvedené v tabuľke 2.

Pre objem rozpúšťadla, ktorý má byť pridaný pre pediatrickú populáciu, pozri časť 4.2. – Usmernenia pre dávkovanie v pediatrickej populácii. Pre objemy menšie ako 1 ml, použite 0,5 ml injekčnú striekačku pre vyššiu presnosť dávkovania.

Intravenózna infúzia

Cefazolín Noridem sa má najprv rekonštituovať pomocou jedného z rozpúšťadiel, ktoré je uvedené ako kompatibilné pre intravenóznú injekciu.

Ďalšie riedenie sa má vykonať pomocou jedného z nasledovných kompatibilných rozpúšťadiel podľa nižšie uvedenej tabuľky:

- 0,9 % roztok chloridu sodného
- 5 % roztok glukózy
- Ringerov roztok
- Ringerov roztok s mliečnanom
- voda na injekcie

Tabuľka riedenia pre intravenóznú infúziu

Obsah liekovky	Rekonštitúcia	Riedenie	Približná koncentrácia
	Minimálny objem pridaného rozpúšťadla	Objem pridaného rozpúšťadla	
1 g	4 ml	50 ml -100 ml	20 mg/ml - 10 mg/ml
2 g	8 ml	50 ml -100 ml	40 mg/ml - 20 mg/ml

Pre Cefazolín Noridem 2 g, ak sú potrebné nižšie dávky, sa odporúča použiť polovicu rekonštituovaného roztoku (približne 4 ml s 1 g cefazolínu, t.j. polovica obsahu liekovky) a pridať kompatibilné rozpúšťadlo až do výsledného objemu 100 ml (výsledná koncentrácia približne 10 mg/ml). Potrebné množstvo takto zriedeného roztoku sa potom môže podať pacientovi počas predpísanej doby.

Roztok Cefazolínu Noridem s lidokaínom sa nikdy nesmie podať intravenózne.

Rovnako ako pri všetkých parenterálnych liekoch, rekonštituovaný roztok sa má pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a sfarbenie. Roztok sa má použiť len vtedy, ak je číry a prakticky bez častíc.

Rekonštituovaný liek je iba na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Noridem Enterprises Ltd
Makariou & Evagorou 1,
Mitsi Building 3, Office 115,
Nikózia 1065, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Cefazolín Noridem 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok: 15/0035/19-S
Cefazolín Noridem 2 g prášok na injekčný/infúzny roztok: 15/0036/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2019