

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).

Pomocná látka so známym účinkom

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 dospelievajúci (starší ako 12 rokov a s telesnou hmotnosťou ≥ 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 závažných 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 striktné 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	0,39 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
		0,38 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	1 g liekovka	167 mg	333 mg	500 mg	667 mg	833 mg

100 mg/kg telesnej hmotnosti/deň		0,76 ml	1,51 ml	2,27 ml*	3,03 ml*	3,79 ml*
Rozdelená dávka každých 6 hodín pri 100 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*

* 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

Dávkou možno podať ako intravenóznou infúziou 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.
- Závažná hypersenzitívna reakcia v anamnéze (napr. anafylaktická reakcia) na akýkoľvek iný typ betalaktámového antibiotika (penicilíny, monobaktámy a karbapenémy).

Kontraindikácie lidokaínu sa musia vylúčiť pred intramuskulárnou injekciou cefazolínu, keď sa roztok lidokaínu používa ako rozpúšťadlo (pozri časť 4.4). Pozri informácie v Súhrne charakteristických vlastností lidokaínu, najmä kontraindikácie. Roztoky cefazolínu obsahujúce lidokaín sa nikdy nesmú podávať intravenózne.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Precitlivenosť

Pred začatím liečby je potrebné sa uistiť, že pacient predtým nevykazoval žiadnu precitlivenosť po podaní cefalosporínov, penicilínov alebo iných liečiv. Cefazolín sa má podávať s opatrnosťou pacientom so sklonom k alergiám. Boli zdokumentované skrížené alergie medzi penicilínmi a

cefalosporínmi.

Rovnako ako u všetkých betalaktámových antibiotík, aj u tohto lieku boli menej často hlásené závažné hypersenzitívne reakcie, vrátane prípadov so smrteľnými následkami. 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 závažné 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.

Pseudomembranózna kolitída spojená s antibiotikami

V prípadoch závažnej a pretrvávajúcej hnačky je potrebné zvážiť možnosť pseudomembranózneho kolitídy súvisiacej s antibiotikami. Tento stav môže byť život ohrozujúci, a preto sa má liečba cefazolínom okamžite ukončiť a má sa podať vhodná liečba; antiperistaltiká sú kontraindikované. Pozri tiež časť 4.8 Nežiaduce účinky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má dávka a/alebo frekvencia dávkovania upraviť podľa stupňa renálnej dysfunkcie (pozri časť 4.2). Hoci cefazolín zriedkavo spôsobuje renálnu dysfunkciu, odporúča sa monitorovať renálnu funkciu, najmä u ťažko chorých pacientov, ktorí dostávajú maximálne dávky a u pacientov, ktorí súbežne dostávajú potenciálne nefrotoxicke látky, ako sú aminoglykozidy alebo silné diuretiká (napr. furosemid).

Intratekálne použitie

Nie na intratekálne podanie. Po intratekálnom podaní cefazolínu bola hlásená závažná intoxikácia centrálného nervového systému (vrátane kŕčov).

Bakteriálna rezistencia a superinfekcie

Dlhodobá liečba cefazolínom môže mať za následok vznik baktérií rezistentných na cefazolín. Pacienti majú byť pozorne sledovaní kvôli možným superinfekciám. Ak sa vyskytnú, je potrebné prijať vhodné opatrenia.

Poruchy koagulácie

Liečba cefazolínom môže vo výnimočných prípadoch viesť k poruchám zrážanlivosti krvi. Rizikovými faktormi sú nedostatok vitamínu K u pacientov alebo vplyv iných koagulačných mechanizmov (parenterálna výživa, malnutícia, porucha funkcie pečene a obličiek, trombocytopenia). Zrážanlivosť krvi môže byť narušená aj v prípade pridružených ochorení (hemofília, žalúdočné a dvanástnikové vredy), ktoré môžu spôsobiť alebo zhoršiť krvácanie. Preto sa u pacientov s týmito ochoreniami má sledovať protrombínový čas. Ak dôjde k výraznému zníženiu, má sa podávať doplnok vitamínu K (10 mg/týždeň).

Hypertenzia alebo srdcové zlyhanie

U pacientov s hypertenziou alebo srdcovým zlyhaním je potrebné vziať do úvahy obsah sodíka v injekčnom roztoku.

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).

Roztoky lidokaínu sa nikdy nesmú podávať intravenózne.

Pediatrická populácia

Predčasne narodené deti a dojčatá mladšie ako jeden mesiac

Cefazolín sa nesmie podávať predčasne narodeným deťom a dojčatám mladším ako jeden mesiac, pretože doteraz nie sú k dispozícii dostatočne relevantné skúsenosti.

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

odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Tento liek obsahuje 101,2 mg sodíka v jednej liekovke (2 000 mg), čo zodpovedá 5% WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Treba vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným príjmom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antibiotiká

Pri súbežnom podávaní antibiotík s bakteriostatickým účinkom (napr. tetracyklíny, sulfónamidy, erytromycín, chloramfenikol) a cefazolínom sa má zvážiť možnosť antagonistických účinkov, ktoré boli pozorované in vitro pri týchto antibiotikách.

Probenecid

Renálny klírens cefazolínu je znížený pri súbežnom podávaní probenecidu.

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.

Antikoagulanciá

Cefalosporíny môžu veľmi zriedkavo viesť k poruchám zrážanlivosti krvi (pozri časť 4.4). Pri súbežnom používaní antikoagulancií (napr. warfarín alebo heparín) vo vysokých dávkach sa musia monitorovať koagulačné parametre. Vo veľkom počte prípadov bolo u pacientov užívajúcich antibiotiká hlásené zvýšenie účinku perorálnych antikoagulancií. Rizikovými faktormi sú pravdepodobne infekcia a zápal, vek a celkový stav pacienta.

Za týchto okolností je ťažké určiť, akú úlohu zohráva infekčná choroba a jej liečba, keď dôjde k nerovnováhe INR. Niektoré skupiny antibiotík sú však viac implikované, najmä fluórchinolóny, makrolidy, cyklíny, kotrimoxazol a niektoré cefalosporíny.

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 antivirov (napr. aciklovir, foskarnet), pentamidínu, cyklosporínu, takrolimu a diuretik (napr. furosemid).

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

Laboratórne testy

V laboratórnych testoch sa môže vyskytnúť falošne pozitívna reakcia na glukózu v moči pri použití Benediktovho roztoku alebo Fehlingovho roztoku u pacientov liečených cefazolínom. Cefazolín nemá žiadny vplyv na enzymatické merania glukózy v moči.

Nepriamy a priamy Coombsov test môže tiež poskytnúť falošne pozitívne výsledky. To sa môže týkať aj novorodencov, ktorých matky užívali cefalosporíny.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách nenaznačujú priame ani nepriame škodlivé účinky vo vzťahu k reprodukčnej toxicite.

Cefazolín Noridem sa má podávať počas gravidity, najmä počas prvého trimestra, len po starostlivom zvážení prínosu a rizika, pretože nie sú dostatočné skúsenosti a cefazolín prechádza placentou. Je vhodné vyhnúť sa použitiu lieku Cefazolín Noridem počas tehotenstva, pokiaľ nie je absolútne nevyhnutné.

Dojčenie

Cefazolín prechádza do materského mlieka vo veľmi nízkych koncentráciách, a preto sa má používať

len po starostlivom zvážení prínosu a rizika. Ak sa počas dojčenia u novorodenca objaví hnačka alebo kandidóza, matka má prestať dojčiť počas liečby 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 žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môžu sa však vyskytnúť nežiaduce reakcie (pozri tiež časť 4.8), ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V rámci jednotlivých skupín frekvencie sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Frekvencie nežiaducich reakcií sú kategorizované ako:

veľmi časté ($\geq 1/10$),

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),

menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$),

zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$),

veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Menej časté	Orálna kandidóza
	Zriedkavé	Genitálna kandidóza (monoliáza), vaginitída. Ako pri každom antibiotiku, dlhodobé užívanie môže viesť k premnoženiu necitlivých baktérií. Rinitída.
Poruchy krvi a lymfatického systému	Zriedkavé	Leukopénia, granulocytopenia, neutropénia,, trombocytopenia, leukocytóza, granulocytóza, monocytóza, lymfocytopenia, bazofília a eozinofília boli pozorované pri krvnom obraze. Tieto účinky sú zriedkavé a reverzibilné.
	Veľmi zriedkavé	Poruchy koagulácie (zrážanlivosti krvi) a s následným krvácaním (pozri časť 4.4).
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Horúčka
	Veľmi zriedkavé	Anafylaktický šok (opuch hrtana so zúžením dýchacích ciest, zvýšená tepová frekvencia, dýchavičnosť, pokles krvného tlaku, opuch jazyka, pruritus konečníka, genitálny pruritus, opuch tváre)
Poruchy metabolizmu a výživy	Zriedkavé	Hyperglykémia, hypoglykémia
Poruchy nervového systému	Menej časté	Záchvaty (u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí boli liečení neprimerane vysokými dávkami).
	Zriedkavé	Závraty
Poruchy ciev	Menej časté	Tromboflebitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Zriedkavé	Pleurálna efúzia, dyspnoe alebo dychová tieseň, kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Nauzea, vracanie, hnačka
	Zriedkavé	Anorexia
	Veľmi zriedkavé	Pseudomembranózna kolitída (táto komplikácia sa musí okamžite liečiť, ak je

		hnačka spojená s antibiotickou liečbou.)
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zriedkavé	Prechodné zvýšenie sérovej koncentrácie AST, ALT, alebo alkalickéj fosfatázy, gama-GT, bilirubínu a/alebo LDH, prechodná hepatitída, prechodná cholestatická žltáčka.
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka
	Menej časté	Erytém, multiformný erytém, urtikária, angioedém
	Zriedkavé	Toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm
Poruchy obličiek a močových ciest	Zriedkavé	Nefrotoxicita, intersticiálna nefritída, nedefinovaná nefropatia, proteinúria, prechodné zvýšenie dusíka močoviny v krvi (BUN) obvykle u pacientov liečených súbežne inými potenciálne nefrotoxickými liekmi.
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Veľmi zriedkavé	Vulvovaginálny pruritus
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Bolesť v mieste vpichu intramuskulárnej injekcie, niekedy so stvrdnutím.
	Zriedkavé	Malátnosť, únava, bolesť na hrudníku

V prípade závažnej a pretrvávajúcej hnačky počas liečby cefazolínom alebo po nej je potrebné konzultovať s lekárom, pretože takáto hnačka môže byť príznakom závažného ochorenia (pseudomembránová kolitída), ktoré sa musí okamžite liečiť. Pacienti nemajú za žiadnych okolností užívať antiperistaltiká ako samoliečbu (pozri časť 4.4).

Dlhodobé užívanie cefalosporínov môže mať za následok premnoženie baktérií rezistentných na cefazolín, najmä *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* a *Candida*. To môže viesť k superinfekciám alebo potenciálnej kolonizácii rezistentnými mikroorganizmami alebo kvasinkami (pozri časť 4.4).

Štúdie

Prechodné zvýšenie AST, ALT, močoviny v krvi a alkalickéj fosfatázy bez klinického dôkazu poškodenia obličiek alebo pečene.

Údaje na zvieratách ukázali, že cefazolín má potenciálne nefrotoxický účinok. Hoci sa to nepreukázalo u ľudí, treba túto možnosť vziať do úvahy, najmä u pacientov, ktorí dostávajú vysoké dávky počas dlhšieho obdobia. V zriedkavých prípadoch boli hlásené intersticiálna nefritída a nešpecifikovaná nefropatia. Postihnutí pacienti boli vážne chorí a dostávali niekoľko liekov. Úloha cefazolínu pri rozvoji intersticiálnej nefritídy alebo iných nefropatií nebola stanovená.

V zriedkavých prípadoch boli počas liečby hlásené nasledujúce prípady:

- Znížené hladiny hemoglobínu a/alebo hematokritu, anémia, agranulocytóza, aplastická anémia, pancytopenia a hemolytická anémia.

Počas liečby určitými cefalosporínmi boli hlásené nasledujúce prípady:

- Nočné mory, závraty, hyperaktivita, nervozita alebo úzkosť, nespavosť, ospalosť, slabosť, sčervenanie, zhoršené farebné videnie, zmätenosť a epileptická aktivita.

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

Predávkovanie môže spôsobiť bolesť, zápalové reakcie a flebitídu v mieste vpichu. Parenterálne podanie vysokých dávok cefalosporínov môže spôsobiť závraty, parestézie a bolesti hlavy. Po predávkovaní cefalosporínmi sa môžu objaviť kŕče najmä u pacientov s ochorením obličiek.

Po predávkovaní sa môžu vyskytnúť tieto abnormálne laboratórne hodnoty: zvýšenie hladín kreatinínu, BUN, pečeňových enzýmov a bilirubínu, pozitívny Coombsov test, trombocytémia a trombocytopenia, eozinofília, leukopénia a predĺženie protrombínového času.

Liečba predávkovania

Ak sa objavia kŕče, podávanie lieku sa má okamžite prerušiť. Môže byť indikovaná liečba antiepileptikami. Vitálne telesné funkcie a parametre sa majú dôkladne sledovať. V prípade závažného predávkovania, keď pacient už nereaguje na inú liečbu, môže byť účinná hemodialýza s hemoperfúziou, hoci to nebolo dokázané.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, iné betalaktámové antibiotiká, prvá generácia cefalosporínov, ATC kód: J01DB04

Mechanizmus účinku

Všetky cefalosporíny (beta-laktámové antibiotiká) inhibujú syntézu bunkovej steny a sú selektívnymi inhibítormi syntézy peptidoglykánov. Prvým krokom je väzba lieku na bunkové receptory (proteíny viažuce penicilín). Po tejto väzbe je transpeptidázová reakcia zablokovaná a syntéza peptidoglykánů je inhibovaná. Tento proces vedie k lýze baktérií.

FK/FD vzťah

Percentuálne vyjadrenie dávkovacieho intervalu počas ktorého koncentrácia neviazaného liečiva ostáva nad minimálnou inhibičnou koncentráciou (MIC) pre jednotlivé cieleňé druhy (t.j. %T>MIC) je pre cefalosporíny najdôležitejším farmakokinetickým-farmakodynamickým parametrom, ktorý koreluje s *in vivo* účinnosťou.

Mechanizmus rezistencie

Beta-laktámové antibiotiká obsahujú takzvaný beta-laktámový kruh, ktorý je nevyhnutný pre antimikrobiálny účinok. Ak dôjde k otvoreniu tohto kruhu, látka stratí svoj antibiotický účinok. Rôzne baktérie obsahujú enzýmy (beta-laktamázy), ktoré dokážu rozštiepiť tento kruh, a tak získajú rezistenciu voči tomuto typu antibiotík.

Ako u všetkých cefalosporínov a iných beta-laktámových antibiotík, skupiny baktérií môžu získať rôzne mechanizmy rezistencie: zmeny cieľového miesta (penicilín viažuce proteíny, PBP), enzymatická degradácia centrálnej štruktúry beta-laktamázy a zmenený prístup k cieľovému miestu. Medzi cefalosporínmi a penicilínmi existuje skrížená rezistencia. Gramnegatívne mikroorganizmy obsahujú indukovateľné chromozomálne viazané beta-laktamázy, ako sú *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. a *Providencia* spp.; tieto by sa mali považovať za rezistentné na cefazolín napriek citlivosti *in vitro*.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Európsky výbor pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST) stanovuje tieto interpretačné kritériá na testovanie citlivosti MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre cefazolín:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Mikrobiologická citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie sa môže pri vybraných druhoch geograficky a časovo meniť a je potrebné získať lokálne informácie o rezistencii, najmä pri liečbe závažných infekcií. Keď je lokálna

prevalencia rezistencie taká, že užitočnosť liečiva je minimálne pri niektorých typoch infekcie sporná, je potrebné sa poradiť s odborníkom.

Bežne citlivé druhy
<u>Grampozitívne aeróby</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilín)
Druhy, pri ktorých môže byť problémom získaná rezistencia
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> (citlivý na meticilín) <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Inherentne rezistentné mikroorganizmy
<i>Citrobacter spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i> (<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i>) <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus stuartii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , rezistentný na meticilín Indole-pozitívne <i>Proteus spp</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i>

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

- i.m. podanie:

V humánnej farmakológii sú sérové hladiny cefazolínu a trvanie účinku po intramuskulárnom podaní uvedené v nasledujúcej tabuľke.

Dávka (g)	Sérové koncentrácie (µg/ml)					
	30 min	1 hodina	2 hodiny	4 hodiny	6 hodín	8 hodín
0,25	15,5	17	13	5,1	2,5	< 1,5
0,5	36,2	36,8	37,9	15,5	6,3	3
1*	60,1	63,8	54,3	29,3	13,2	7,1

* - Priemer dvoch štúdií

- i.v. podanie:

Po kontinuálnej IV infúzii (u zdravých osôb) cefazolínu v dávke 3,5 mg/kg počas jednej hodiny, po ktorej nasledovala dávka 1,5 mg/kg počas ďalších 2 hodín, sa pozorovali sérové hladiny približne 28 mg/l počas tretej hodiny.

Priemerné sérové koncentrácie získané po i.v. podaní jednorazovej dávky 1 g sú uvedené v nasledujúcej tabuľke.

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

Cefazolín má priemerný polčas asi 1,8 hodiny, ktorý sa môže zvýšiť až o 15 – 30 hodín v prípade závažnej renálnej dysfunkcie a môže byť vyšší v prípade anúrie.

Maximálne plazmatické koncentrácie sú 63,6 mg/l a 188,4 mg/l, ktoré sa dosiahli po 1 – 2 hodinách kontinuálnej IV infúzie v dávke 1 g. Polčas eliminácie je 100 minút.

Keď sa cefazolín podáva pacientom bez obštrukcie žlčovýchodov, v tkanive žlčníka a žlči sa vyskytujú

koncentrácie ďaleko prevyšujúce sérové hladiny.

Cefazolín ľahko prechádza placentárnou bariérou. Množstvo cefazolínu v materskom mlieku je nízke. Miera väzby na proteíny je 85 – 90 % pre ľudské sérum za fyziologických podmienok. Difúzia cefazolínu v cerebrospinálnej tekutine je nízka.

Biotransformácia

Cefazolín sa nemetabolizuje.

Eliminácia

Cefazolín sa vylučuje hlavne močom, v malom percente žlčou. 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 môže hladina v moči dosiahnuť 1 000 µg/ml a po podaní 1 g viac ako 4 000 µg/ml.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Cefazolín má nízku akútnu toxicitu.

Opakované podávanie cefazolínu psom a potkanom počas 1 až 6 mesiacov rôznymi spôsobmi podávania injekcie nepreukázalo žiadne významné účinky na hematologické a biochemické parametre. Renálna toxicita po opakovanom podávaní sa pozorovala pri králikoch, ale nie psoch a potkanoch. Cefazolín nevykazoval teratogénny ani embryotoxický účinok. Nie sú k dispozícii žiadne štúdie na mutagenitu a karcinogenitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

Cefazolín je inkompatibilný s amikacínium-sulfátom, sodnou soľou amobarbitalu, kyselinou askorbovou, bleomycínium-sulfátom, gluceptátom vápenatým, glukonátom vápenatým, cimetidínium-chloridom, sodnou soľou kolistimetátu, erytromycínium-gluceptátom, kanamycínium-sulfátom, oxytetracyklínium-chloridom, sodnou soľou pentobarbitalu, polymyxínium-sulfátom B a tetracyklínium-chloridom.

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 brómbutylovou gumovou zátkou typu I a zapečatená hliníkovým uzáverom s odklápatelným plastovým krytom.

20 ml injekčná liekovka typu III z bezfarebného skla uzatvorená brómbutylovou gumovou zátkou typu I a zapečatená hliníkovým uzáverom s odklápatelným 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 koncentrácií roztokov, 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 lidokaínium-chloridu

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 injikovať pomaly, po dobu troch až piatich minút. V žiadnom prípade sa roztok nemá injikovať 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 intravenózne infúzie 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, odporúča sa 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: 7. februára 2019
Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. októbra 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2024