

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cefazolin Noridem 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok
Cefazolin Noridem 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 g cefazolinu (jako sodnou sůl cefazolinu).
Jedna injekční lahvička obsahuje 2 g cefazolinu (jako sodnou sůl cefazolinu).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje 2,2 mmol (50,6 mg) sodíku.
Jedna injekční lahvička obsahuje 4,4 mmol (101,2 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Cefazolin Noridem je indikován k léčbě následujících infekcí vyvolaných mikroorganismy citlivými na cefazolin:

- infekce kůže a měkkých tkání
- infekce kostí a kloubů

Peroperační profylaxe. Pro chirurgické operace se zvýšeným rizikem infekcí anaerobními patogeny, např. kolorektální chirurgie, se doporučuje kombinace s odpovídajícím léčivem s účinností proti anaerobům.

Použití cefazolinu má být omezeno na případy, kdy je zapotřebí parenterální léčba.

Je-li to možné, má být testována citlivost kauzálního organismu na léčbu, i když léčba může být zahájena dříve, než budou k dispozici výsledky.

V úvahu mají být vzata oficiální lokální doporučení pro použití antibakteriálních přípravků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování a způsob podání závisí na umístění a závažnosti infekce a na klinickém a bakteriologickém vývoji. Lokální terapeutické pokyny mají být vzaty v úvahu.

Dospělí a dospívající (nad 12 let věku a \geq 40 kg tělesné hmotnosti)

- Infekce způsobené citlivými mikroorganismy: 1–2 g cefazolinu denně rozdělené na 2–3 stejné dávky.
- Infekce způsobené středně citlivými mikroorganismy: 3–4 g cefazolinu denně rozdělené na 3–4 stejné dávky.

U závažných infekcí lze podávat až do 6 g denně ve třech nebo čtyřech stejných dávkách (jedna dávka každých 6 nebo 8 hodin).

Zvláštní doporučení pro dávkování

Peroperační profylaxe

- K prevenci pooperační infekce při kontaminované nebo potenciálně kontaminované operaci jsou doporučené dávky: 1 g cefazolinu 30–60 minut před operací.
- V případě dlouhých chirurgických výkonů (2 hodiny nebo déle) je během operace přidáno dalších 0,5–1 g cefazolinu.
- Prodloužené pokračování podávání mimo chirurgický výkon má být podpořeno oficiálními národními doporučeními.

Je důležité, aby (1) předoperační dávka byla podána právě (30 minut až 1 hodinu) před zahájením chirurgického výkonu, takže jsou v séru a tkáních přítomny odpovídající hladiny antibiotik v době počátečního chirurgického řezu; a (2) cefazolin se podává v případě potřeby v odpovídajících intervalech během chirurgického výkonu, aby se zajistily dostatečné hladiny antibiotika v očekávaných okamžicích největší expozice infekčním organismům.

Dospělí pacienti s poruchou funkce ledvin

Dospělí s poruchou funkce ledvin mohou potřebovat nižší dávku, aby se zabránilo akumulaci. Tato nižší dávka může být vedena stanovením hladin v krvi. Není-li to možné, lze dávku stanovit na základě clearance kreatininu.

Udržovací léčba cefazolinem u pacientů s poruchou funkce ledvin

Clearance kreatininu (ml/min)	Kreatinin v séru (mg/dl)	Dávkování
≥ 55	≤ 1,5	Normální dávka a normální dávkovací interval
35–54	1,6–3,0	Normální dávka každých 8 hodin
11–34	3,1–4,5	Polovina normální dávky každých 12 hodin
≤ 10	≥ 4,6	Polovina normální dávky každých 18–24 hodin

U hemodialyzovaných pacientů závisí léčebný režim na dialyzačních podmínkách.

Pokyny pro dávkování pro dospělé

Tabulka rekonstituce pro intramuskulární injekci

Obsah v injekční lahvičce	Objem přidaného rozpouštědla	Přibližná koncentrace
1 g	2,5 ml	330 mg/ml

Tabulka rekonstituce pro intravenózní injekci

Obsah v injekční lahvičce	Minimální množství přidaného rozpouštědla	Přibližná koncentrace
1 g	4 ml	220 mg/ml

Pediatrická populace

Infekce způsobené citlivými mikroorganismy

Doporučená dávka je 25–50 mg/kg tělesné hmotnosti rozdělená na dvě až čtyři stejné dávky denně (jedna dávka každých 6, 8 nebo 12 hodin).

Infekce způsobené středně citlivými mikroorganismy

Je doporučena dávka až do 100 mg/kg tělesné hmotnosti rozdělená ve třech nebo čtyřech stejných dávkách (jedna dávka každých 6 nebo 8 hodin).

Nedonošené děti a děti mladší než jeden měsíc

Vzhledem k tomu, že bezpečnost použití u nedonošených dětí a dětí mladších než jeden měsíc nebyla stanovena, použití přípravku Cefazolin Noridem se u těchto pacientů nedoporučuje. Viz také bod 4.4.

Pokyny pro pediatrické dávkování

Intravenózní injekce

1g lahvičky: Obsah 1 lahvičky (1 g cefazolinu) se rekonstituuje ve 4 ml kompatibilního rozpouštědla (tj. koncentrace přibližně 220 mg/ml). Příslušný objem tohoto roztoku, který se má použít, je uveden v tabulce níže vedle dávky v mg.

2g lahvičky: Obsah 1 lahvičky (2 g cefazolinu) se rekonstituuje v 10 ml kompatibilního rozpouštědla (tj. koncentrace přibližně 180 mg/ml). Příslušný objem tohoto roztoku, který se má použít, je uveden v tabulce níže pod dávkou v mg.

Intravenózní podávání roztoků lidokainu musí být striktně vyloučeno.

Odpovídající objemy pro intravenózní a intramuskulární injekci pro pediatrické pacienty pro přípravek Cefazolin Noridem 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Tělesná hmotnost	Síla	5 kg	10 kg	15 kg	20 kg	25 kg
Rozdělená dávka každých 12 hodin při 25 mg/kg tělesné hmotnosti/den	1g injekční lahvička	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
Rozdělená dávka každých 8 hodin při 25 mg/kg tělesné hmotnosti/den	1g injekční lahvička	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
Rozdělená dávka každých 6 hodin při 25 mg/kg tělesné hmotnosti/den	1g injekční lahvička	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
Rozdělená dávka každých 12 hodin při 50 mg/kg tělesné hmotnosti/den	1g injekční lahvička	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*
Rozdělená dávka každých 8 hodin při 50 mg/kg tělesné hmotnosti/den	1g injekční lahvička	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
Rozdělená dávka každých 6 hodin při 50 mg/kg tělesné hmotnosti/den	1g injekční lahvička	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

Rozdělená dávka každých 8 hodin při 100 mg/kg tělesné hmotnosti/ den	1g injekční lahvička	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*
Rozdělená dávka každých 6 hodin při 100 mg/kg tělesné hmotnosti/ den	1g injekční lahvička	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*

* Při intramuskulárním podání, překročí-li vypočtený objem každého jednotlivého podání 2 ml, je výhodné zvolit dávkovací schéma s více dávkami po celý den (3 nebo 4) nebo rozdělit objem, který má být podán, na stejné části a aplikovat je na dvě různá místa vpichu.

Odpovídající objemy pro intravenózní a intramuskulární injekci pro pediatrické pacienty pro přípravek Cefazolin Noridem 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok

Tělesná hmotnost	Síla	5 kg	10 kg	15 kg	20 kg	25 kg
Rozdělená dávka každých 12 hodin při 25 mg/kg tělesné hmotnosti/ den	2g injekční lahvička	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
Rozdělená dávka každých 8 hodin při 25 mg/kg tělesné hmotnosti/ den	2g injekční lahvička	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
Rozdělená dávka každých 6 hodin při 25 mg/kg tělesné hmotnosti/ den	2g injekční lahvička	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
Rozdělená dávka každých 12 hodin při 50 mg/kg tělesné hmotnosti/ den	2g injekční lahvička	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
Rozdělená dávka každých 8 hodin při 50 mg/kg tělesné hmotnosti/ den	2g injekční lahvička	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
Rozdělená dávka každých 6 hodin při 50 mg/kg tělesné hmotnosti/ den	2g injekční lahvička	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
Rozdělená dávka každých 8 hodin při 100 mg/kg tělesné hmotnosti/ den	2g injekční lahvička	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
Rozdělená dávka	2g	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg

každých 6 hodin při 100 mg/kg tělesné hmotnosti/ den	injekční lahvička	0,69 ml	1,39 ml	2,08 ml	2,78 ml	3,47 ml
---	----------------------	---------	---------	---------	---------	---------

U objemů nižších než 1 ml použijte 0,5ml stříkačku pro lepší přesnost dávkování.

Intramuskulární injekce

Obsah 1 lahvičky (1 g cefazolinu) se rekonstituuje ve 4 ml kompatibilního rozpouštědla (tj. koncentrace přibližně 220 mg/ml) a odpovídající objem (jak je uvedeno v tabulce výše) je odebrán z rekonstituovaného roztoku a podáván intramuskulárně.

Pro podání u dětí mladších než 30 měsíců nemá být cefazolin rozpuštěn v roztoku lidokainu (viz bod 4.4).

Intravenózní infuze

Dávka může být podána intravenózní infuzí s použitím rekonstituovaného a dále naředěného roztoku (10 mg/ml) popsaného v bodě 6.6.

Pediatričtí pacienti s poruchou funkce ledvin

Děti s poruchou funkce ledvin (jako dospělí) mohou potřebovat nižší dávku, aby nedocházelo k akumulaci. Tato nižší dávka má být určena stanovením hladin v krvi. Není-li to možné, lze dávku stanovit na základě clearance kreatininu podle následujících pokynů.

U dětí se středním poškozením (clearance kreatininu 40–20 ml/min) je postačující 25 % normální denní dávky rozdělené na dílčí dávky každých 12 hodin.

U dětí s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 20–5 ml/min) má být použito 10 % běžné denní dávky a podáváno každých 24 hodin.

Všechny tyto pokyny platí po podání počáteční dávky. Viz také bod 4.4.

Starší pacienti

U starších pacientů s normální funkcí ledvin není nutná úprava dávkování.

Způsob podání

Cefazolin Noridem 1 g může být podáván jako hluboká intramuskulární injekce, pomalá intravenózní injekce nebo po naředění jako intravenózní infuze.

Cefazolin Noridem 2 g může být podáván pomalou intravenózní injekcí nebo po naředění intravenózní infuzí. Jednotlivé dávky přesahující 1 g mají být podávány jako intravenózní infuze.

Objem a typ rozpouštědla, které se má použít k rekonstituci, závisí na způsobu podání.

Pokyny k rekonstituci léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

Pokud je lidokain používán jako rozpouštědlo, výsledný roztok nemá být nikdy podáván intravenózně (viz bod 4.3). Mají být vzaty v úvahu informace uvedené v souhrnu údajů o přípravku pro lidokain.

Doba trvání léčby

Doba trvání léčby závisí na závažnosti infekce stejně jako na klinickém a bakteriologickém postupu.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na sodnou sůl cefazolinu.
- Anamnéza závažné hypersenzitivity (např. anafylaktické reakce) na jiná beta-laktamová antibiotika (peniciliny, monobaktamy a karbapenemy).

Před intramuskulární injekcí cefazolinu musejí být vyloučeny kontraindikace na lidokain, pokud je roztok lidokainu použit jako rozpouštědlo (viz bod 4.4). Viz informace v souhrnu údajů o přípravku pro lidokain, zejména kontraindikace. Roztoky cefazolinu obsahující lidokain se nikdy nesmí podávat intravenózně.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření při použití

Hypersenzitivita

Před zahájením léčby je třeba se ujistit, že pacient nevykazoval žádné známky hypersenzitivity po dřívějším podání cefalosporinů, penicilinů nebo jiných léčivých látek.

Při podávání cefazolinu pacientům se sklonem k alergiím je nutná opatrnost. Byly zdokumentovány případy zkřížené citlivosti mezi peniciliny a cefalosporiny.

Stejně jako u všech beta-laktamových antibakteriálních látek byly vzácně hlášeny závažné a občas i fatální hypersenzitivní reakce. V případě závažných hypersenzitivních reakcí musí být léčba cefazolinem okamžitě přerušena a musejí být zahájena odpovídající urgentní opatření. Před podáním má být stanoveno, zda pacient nemá v anamnéze závažné hypersenzitivní reakce na cefazolin, na ostatní cefalosporiny nebo na jakýkoli jiný typ beta-laktamových přípravků. Při podávání cefazolinu pacientům s anamnézou nezávažné hypersenzitivity na jiné beta-laktamové přípravky je nutná opatrnost.

Pseudomembranózní kolitida spojená s antibiotiky

V případě závažného a přetrvávajícího průjmu je třeba zvážit možnost pseudomembranózní kolitidy spojené s antibiotiky. Tento stav může být život ohrožující, a proto má být léčba cefazolinem okamžitě přerušena a má být zahájena vhodná terapie; antiperistaltika jsou v tomto případě kontraindikována. Viz také bod 4.8 Nežádoucí účinky.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba dávku a/nebo frekvenci dávkování přizpůsobit stupni poruchy funkce ledvin (viz bod 4.2). Ačkoli cefazolin způsobuje renální dysfunkci jen vzácně, doporučuje se monitorovat renální funkce, především u těžce nemocných pacientů, kteří dostávají maximální dávky, a u pacientů, kteří současně dostávají potenciálně nefrotoxické látky, jako jsou aminoglykosidy nebo silná diuretika (např. furosemid).

Intratekální podání

Přípravek není určen pro intratekální podání. Po intratekálním podání cefazolinu byla hlášena závažná intoxikace centrálního nervového systému (včetně křečí).

Bakteriální rezistence a superinfekce

Při dlouhodobém podávání cefazolinu může dojít ke vzniku bakterií rezistentních na cefazolin. Pacienti mají být pečlivě sledováni kvůli možným superinfekcím. Pokud k nim dojde, musí být přijata odpovídající opatření.

Poruchy srážlivosti

Během podávání cefazolinu se mohou výjimečně vyskytnout poruchy koagulace. Rizikovými faktory jsou nedostatek vitamínu K nebo vliv jiných koagulačních mechanismů (parenterální výživa, malnutrice, porucha funkce jater a ledvin, trombocytopenie). Srážlivost krve může být také narušena v případě přidružených onemocnění (hemofilie, žaludeční a dvanáctníkové vředy), které mohou vyvolat nebo zvýšit krvácení. U těchto pacientů je proto třeba monitorovat hodnoty protrombinového času. Pokud dojde k jejich výraznému snížení, má být podán vitamin K (10 mg týdně).

Hypertenze nebo srdeční selhání

U pacientů s hypertenzí nebo srdečním selháním je třeba vzít v úvahu obsah sodíku v injekčním roztoku.

Použití lidokainu

V případě, že se jako rozpouštědlo použije roztok lidokainu, roztoky cefazolinu smějí být použity pouze pro intramuskulární injekci. Před použitím musejí být brány v úvahu kontraindikace lidokainu, upozornění a další relevantní informace, jak je uvedeno v souhrnu údajů o přípravku pro lidokain (viz bod 4.3).

Roztok lidokainu nesmí být nikdy podáván intravenózně.

Pediatrická populace

Nedonošené děti a děti mladší než jeden měsíc

Cefazolin nesmí být podáván předčasně narozeným dětem a dětem mladším než jeden měsíc, protože dosud nebyly získány odpovídající zkušenosti.

Tento léčivý přípravek obsahuje 50,6 mg sodíku v jedné injekční lahvičce (1 000 mg), což odpovídá 2,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 101,2 mg sodíku v jedné injekční lahvičce (2 000 mg), což odpovídá 5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Toto je třeba vzít v úvahu u pacientů s dietou s řízeným příjmem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antibiotika

Je třeba vzít v úvahu možnost antagonistických účinků cefazolinu a antibiotik s bakteriostatickým působením (např. tetracyklinů, sulfonamidů, erytromycinu, chloramfenikolu), které byly pozorovány *in vitro*.

Probenecid

Při souběžném podávání probenecidu je renální clearance cefazolinu snížena.

Vitamin K1

Některé cefalosporiny, jako je cefamandol, cefazolin a cefotetan, mohou interferovat s metabolismem vitamínu K1, zejména v případech deficitu vitamínu K1. Proto může být nutná substituce vitamínu K1.

Antikoagulancia

Cefalosporiny mohou velmi vzácně vést k poruchám koagulace (viz bod 4.4). Při současném užívání antikoagulancií (např. warfarin nebo heparin) ve vysokých dávkách je třeba sledovat koagulační parametry. Ve velkém počtu případů bylo u pacientů užívajících antibiotika zaznamenáno zvýšení perorální antikoagulační aktivity. Rizikové faktory pravděpodobně představují infekce a záněty, věk a celkový stav pacienta.

Za těchto okolností je obtížné stanovit, jakou roli hraje infekční onemocnění a jeho léčba při vzniku nerovnováhy mezinárodního normalizovaného poměru (INR). Některé třídy antibiotik jsou však více implikovány, zejména fluorochinolony, makrolidy, cykliny, kotrimoxazol a některé cefalosporiny.

Nefrotoxické látky

Nemůže být vyloučen zvýšený nefrotoxický účinek antibiotik (např. aminoglykosidů, kolistinu, polymyxinu B), jodových kontrastních látek, organických sloučenin platiny, vysokých dávek methotrexátu, některých antivirotik (například acikloviru, foskarnetu), pentamidinu, cyklosporinu, takrolimu a diuretik (např. furosemidu).

Při souběžném podávání s cefazolinem musí být pečlivě sledována funkce ledvin.

Vliv na laboratorní testy

Při laboratorních testech může dojít k falešně pozitivní reakci na glukózu v moči při použití Benediktova nebo Fehlingova roztoku u pacientů léčených cefazolinem. Cefazolin nemá žádný vliv na enzymatické detekční metody glukózy v moči.

V nepřímém a přímém Coombsově testu může být výsledek také falešně pozitivní. To může být také případ novorozenců, jejichž matky dostávaly cefalosporiny.

4.6 Těhotenství, kojení a fertilita

Těhotenství

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu. Cefazolin Noridem má být podáván v těhotenství, zejména v prvním trimestru, pouze po pečlivém posouzení poměru přínosu a rizika, protože neexistují dostatečné zkušenosti a cefazolin prochází placentou.

Z preventivních důvodů se použití cefazolinu během těhotenství nedoporučuje, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Cefazolin přechází do mateřského mléka ve velmi nízkých koncentracích, a proto má být použit pouze po pečlivém posouzení přínosu a rizika. Pokud se u kojence vyskytnou průjem nebo kandidóza během kojení, má matka přestat kojit dítě během léčby nebo má být léčba cefazolinem přerušena.

Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly žádný vliv na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Cefazolin nemá žádné účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Mohou se však vyskytnout nežádoucí účinky (viz bod 4.8), které mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Pro každou skupinu frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v sestupném pořadí závažnosti.

Frekvence nežádoucích účinků jsou hodnoceny následovně:

velmi časté ($\geq 1/10$),

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),

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

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

velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

MedDRA třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Méně časté	Orální kandidóza
	Vzácné	Genitální kandidóza (moniliáza), vaginitida. Stejně jako u jiných antibiotik může dlouhodobé užívání vest k přerůstání necitlivých bakterií. Rinitida
Poruchy krve a lymfatického systému	Vzácné	Leukopenie, granulocytopenie, neutropenie, trombocytopenie, leukocytóza, granulocytóza, monocytóza, lymfocytopenie, bazofilie a eozinofilie byly pozorovány v krevním obrazu. Tyto účinky jsou vzácné a reverzibilní.
	Velmi vzácné	Poruchy koagulace a následné krvácení (viz bod 4.4)
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Pyrexie
	Velmi vzácné	Anafylaktický šok (otok hrtanu se zúžením dýchacích cest, zvýšená srdeční frekvence, dušnost, pokles krevního tlaku, otok jazyka, svědění konečníku, svědění genitálií, otok obličeje)
Poruchy metabolismu a výživy	Vzácné	Hyperglykemie, hypoglykemie
Poruchy nervového systému	Méně časté	Křeče (u pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří byli léčeni neadekvátně vysokými dávkami)
	Vzácné	Závratě
Cévní poruchy	Méně časté	Tromboflebitida
Respirační, hrudní a	Vzácné	Pleurální výpotek, dyspnoe nebo respirační tíseň,

mediastinální poruchy		kašel
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea, zvracení, průjem
	Vzácné	Ztráta chuti k jídlu
	Velmi vzácné	Pseudomembranózní kolitida (tato komplikace musí být okamžitě léčena, pokud je průjem spojen s léčbou antibiotiky)
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Dočasné zvýšení koncentrací AST, ALT nebo alkalické fosfatázy, gama-GT, bilirubinu a/nebo LDH, tranzitorní hepatitida, tranzitorní cholestatická žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Vyrážka
	Méně časté	Erytém, erythema multiforme, kopřivka, angioedém
	Vzácné	Toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné	Nefrotoxicita, intersticiální nefritida, nedefinovaná nefropatie, proteinurie, dočasné zvýšení dusíku močoviny v krvi (BUN), většinou u pacientů, kteří jsou léčeni současně dalšími potenciálně nefrotoxickými léky
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Velmi vzácné	Vulvovaginální pruritus
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Bolest v místě vpichu intramuskulární injekce, někdy s indurací
	Vzácné	Malátnost, únava, bolest na hrudi

V případě závažného a přetrvávajícího průjmu během léčby cefazolinem nebo po ní je nutná konzultace lékaře, protože to může být příznakem závažné poruchy (pseudomembranózní kolitidy), která musí být okamžitě léčena. Pacient se musí za všech okolností zdržet jakékoli samoléčby antiperistaltiky (viz bod 4.4).

Dlouhodobé užívání cefalosporinů může vést k přerůstání bakterií rezistentních k cefazolinu, zejména *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* a *Candida*. To může vést k superinfekcím nebo potenciální kolonizaci rezistentními organismy nebo kvasinkami (viz bod 4.4).

Studie

Dočasné zvýšení AST, ALT, močoviny v krvi a alkalické fosfatázy bez klinických známek poškození ledvin nebo jater.

Údaje u zvířat ukázaly, že cefazolin má potenciálně nefrotoxický účinek. Ačkoli to nebylo prokázáno u lidí, je nutno vzít tuto možnost v úvahu, především u pacientů, kteří dostávají vysoké dávky po delší dobu. Ve vzácných případech byla hlášena intersticiální nefritida a nedefinovaná nefropatie. Postižení pacienti byli vážně nemocní a dostávali několik léků. Vliv cefazolinu při vzniku intersticiální nefritidy nebo dalších nefropatií nebyl stanoven.

Ve vzácných případech byly během léčby hlášeny:

- Snížení hladiny hemoglobinu a/nebo hematokritu, anémie, agranulocytóza, aplastická anémie, pancytopenie a hemolytická anémie.

Během léčby některými cefalosporiny byly hlášeny následující případy:

- Noční můry, závratě, hyperaktivita, nervozita nebo úzkost, insomnie, ospalost, slabost, návaly horka, narušené barevné vidění, zmatenost a epileptogenní aktivita.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

4.9 Předávkování

Příznaky předávkování

Předávkování může způsobit bolest, zánět a flebitidu v místě vpichu. Podávání vysokých parenterálních dávek cefalosporinů může mít za následek závratě, parestezie a bolest hlavy. Po předávkování cefalosporiny se mohou objevit křeče, zejména u pacientů s onemocněním ledvin.

Předávkování může vést k následujícím abnormálním laboratorním výsledkům: zvýšení hladin kreatininu, BUN, jaterních enzymů a bilirubinu, pozitivní Coombsův test, trombocytémie, trombocytopenie, eozinofilie, leukopenie a prodloužení protrombinového času.

Léčba předávkování

Pokud se vyskytnou křeče, léčivý přípravek musí být okamžitě vysazen. Může být indikována léčba antiepileptiky. Vitální funkce a odpovídající laboratorní hodnoty je třeba velmi pečlivě sledovat. V případě závažného předávkování, pokud selže jiná léčba, může být indikována kombinace hemodialýzy a hemoperfuze, žádné odpovídající podpůrné údaje však nejsou k dispozici.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiinfektiva pro systémovou aplikaci, jiná beta-laktamová antibiotika, cefalosporiny I. generace, ATC kód: J01DB04

Mechanismus účinku

Všechny cefalosporiny (beta-laktamová antibiotika) inhibují syntézu buněčné stěny a jsou selektivními inhibitory syntézy peptidoglykanu. Prvním krokem je vazba léčiva na buněčné receptory (penicilin-vazebné proteiny, PBP). Vytvořením této vazby je inhibována transpeptidázová reakce a dojde k blokadě syntézy peptidoglykanů. Konečným výsledkem je destrukce bakterie.

Vztah PK/PD

U cefalosporinů je nejdůležitějším farmakokineticko-farmakodynamickým indexem, korelujícím s účinností *in vivo*, procento dávkovacího intervalu, během něhož je nevázaná koncentrace léčiva nad minimální inhibiční koncentrací (MIC) pro daný patogen (tj. % T > MIC).

Mechanismus rezistence

Beta-laktamová antibiotika obsahují tzv. beta-laktamový kruh, který je nezbytný pro antimikrobiální účinek. Pokud je tento kruh rozštěpen, ztrácí antibiotikum svůj účinek. Různé bakterie mají enzymy (beta-laktamázy), které mohou tento kruh rozštěpit a stávají se tak rezistentními vůči tomuto typu antibiotik.

Stejně jako u všech cefalosporinů a dalších beta-laktamových antibiotik mohou skupiny bakterií získat různé mechanismy rezistence: změny v cíli (PBP), enzymatická degradace centrální struktury beta-laktamázy a změněný přístup k cíli. Existuje zkřížená rezistence mezi cefalosporiny a peniciliny. Některé gramnegativní mikroorganismy obsahují indukovatelné chromozomálně vázané beta-laktamázy, to jsou např. *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. a *Providencia* spp.; ty mají být považovány za rezistentní k cefazolinu navzdory citlivosti *in vitro*.

Hraniční hodnoty testování citlivosti

Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti cefazolinu tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC):

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

Mikrobiologická citlivost

Prevalence získané rezistence se pro vybrané mikroorganismy může lišit geograficky a v čase. Proto je místní informace o rezistenci cenná, zejména při léčbě závažných infekcí. Pokud je lokální prevalence rezistence taková, že použití léčiva je sporné, má se vyhledat odborné poradenství.

Běžně citlivé druhy
<u>Aerobní grampozitivní</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilin)
Druhy, u nichž může být problémem získaná rezistence
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> (citlivý na meticilin) <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Přirozeně rezistentní druhy
<i>Citrobacter</i> spp. <i>Enterobacter</i> spp. (<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</i> spp. <i>Staphylococcus aureus</i> , rezistentní na meticilin Indol-pozitivní <i>Proteus</i> spp. <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i>

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

- IM podání:

V humánní farmakologii jsou sérové hladiny cefazolinu a doba působení po intramuskulárním podání uvedeny v následující tabulce.

Dávka (g)	Koncentrace v séru (µg/ml)					
	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
0,25	15,5	17,0	13,0	5,1	2,5	<1,5
0,50	36,2	36,8	37,9	15,5	6,3	3,0
1,0*	60,1	63,8	54,3	29,3	13,2	7,1

* průměr ze dvou studií

- IV podání:

Při kontinuální intravenózní infuzi cefazolinu (u zdravých osob) v dávce 3,5 mg/kg po dobu jedné hodiny, následované dávkou 1,5 mg/kg po dobu dalších 2 hodin, byly ve třetí hodině pozorovány sérové hladiny přibližně 28 mg/ml.

Průměrné sérové koncentrace získané po intravenózním podání jedné dávky 1 g jsou uvedeny v následující tabulce:

Koncentrace v séru (µg/ml)					
5 min	15 min	30 min	1 h	2 h	4 h
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Cefazolin má průměrný plazmatický poločas přibližně 1,8 hodiny, který se může prodloužit až o 15–30 hodin v případě těžké renální dysfunkce a který může být vyšší v případě anurie.

Maximální plazmatické koncentrace jsou 63,6 mg/l a 188,4 mg/l, kterých bylo dosaženo po 1–2 hodinách

kontinuální intravenózní infuze při dávce 1 g. Eliminační poločas je 100 minut.

Při podání cefazolinu pacientům bez obstrukční biliární choroby se ve tkáni žlučníku a žluči vyskytují koncentrace výrazně vyšší než sérové hladiny.

Cefazolin snadno prochází placentární bariérou. Hladiny cefazolinu v mateřském mléce jsou nízké.

Míra vazby na bílkoviny krevní plazmy je za fyziologických podmínek 85–90 %. Difuze cefazolinu v mozkomíšním moku je nízká.

Biotransformace

Cefazolin není metabolizován.

Eliminace

Cefazolin se vylučuje převážně močí, malé procento žlučí. Po intramuskulární injekci 500 mg se 56 % až 89 % podané dávky vyloučí ledvinami do šesti hodin a 80 % až téměř 100 % do 24 hodin. Po intramuskulárním podání 500 mg a 1 g cefazolinu je dosaženo vrcholových koncentrací v moči více než 1 000 µg/ml, resp. více než 4 000 µg/ml.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Cefazolin má nízkou akutní toxicitu.

Opakované podávání cefazolinu u psů a potkanů po dobu 1–6 měsíců různými způsoby podávání neprokázalo žádný významný vliv na biochemické a hematologické parametry. Renální toxicita po opakovaném podání byla pozorována u králíků, ale nikoliv u potkanů a psů. Cefazolin neměl teratogenní ani embryotoxické účinky. Studie mutagenity a karcinogenity cefazolinu nejsou k dispozici.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

Cefazolin je inkompatibilní s amikacin-disulfátem, sodnou solí amobarbitalu, kyselinou askorbovou, bleomycin-sulfátem, kalcium-glukoheptonátem, kalcium-glukonátem, cimetidin-hydrochloridem, sodnou solí kolistimethátu, erythromycin-gluceptátem, kanamycin-sulfátem, oxytetracyklin-hydrochloridem, sodnou solí pentobarbitalu, polymyxin-B-sulfátem a tetracyklin-hydrochloridem.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky, s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po rekonstituci/naředění

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu 12 hodin při 25 °C a až po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/rekonstituce/ředění nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a obvykle nemají být delší než doby uvedené výše pro chemickou a fyzikální stabilitu při použití.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Podmínky uchovávání léčivého přípravku po rekonstituci/naředění viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

1 g: injekční lahvička z čirého bezbarvého skla třídy III o objemu 15 ml uzavřená zátkou z brombutylové pryže typu I a utěsněná hliníkovým víčkem s plastovým odtrhovacím krytem.

2 g: injekční lahvička z čirého bezbarvého skla třídy III o objemu 20 ml uzavřená zátkou z brombutylové pryže typu I a utěsněná hliníkovým víčkem s plastovým odtrhovacím krytem.

Velikost balení: 1, 10 nebo 50 injekčních lahviček

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava roztoku

Pro každou cestu podání viz tabulka pro objemy a koncentrace roztoku, které mohou být užitečné, pokud jsou vyžadovány frakční dávky.

Intramuskulární injekce

Cefazolin Noridem 1 g:

Rekonstituujte přípravek Cefazolin Noridem jedním z následujících kompatibilních rozpouštědel podle tabulky ředění:

- voda pro injekci,
- 10% roztok glukózy,
- 0,9% roztok chloridu sodného,
- 0,5% roztoku lidokain-hydrochloridu.

Dobře protřepte, dokud se obsah injekční lahvičky zcela nerozpustí, a podávejte jako hlubokou i.m. injekci.

Rekonstituční tabulka pro intramuskulární injekci

Obsah v injekční lahvičce	Objem přidaného rozpouštědla	Přibližná koncentrace
1 g	2,5 ml	330 mg/ml

Informace o množství rozpouštědla při podávání dětem naleznete v bodu 4.2 - Pokyny pro pediatrické dávkování.

Použití lidokainu

V případě, že se jako rozpouštědlo použije roztok lidokainu, roztoky cefazolinu se smí používat pouze pro intramuskulární injekci. Kontraindikace lidokainu, varování a další relevantní informace, které jsou podrobně uvedeny v souhrnu údajů o přípravku lidokain, musejí být před jeho použitím brány v úvahu.

Roztok lidokainu nesmí být nikdy podáván intravenózně.

Intramuskulární injekce s lidokainem jako rozpouštědlem je indikována u dětí starších 30 měsíců.

Cefazolin Noridem 2 g nemá být podáván intramuskulárně.

Intravenózní injekce

Rekonstituujte přípravek Cefazolin Noridem jedním z následujících kompatibilních rozpouštědel podle tabulky ředění:

- voda pro injekci,
- 0,9% roztok chloridu sodného,
- 5% roztok glukózy,
- 10% roztok glukózy.

Rekonstituční tabulka pro intravenózní injekci

Obsah v injekční lahvičce	Minimální množství přidaného rozpouštědla	Přibližná koncentrace
1 g	4 ml	220 mg/ml

Cefazolin se má podávat pomalu po dobu tří až pěti minut. V žádném případě nemá být roztok podán do 3 minut. Roztok se aplikuje přímo do žíly nebo do kanyly, kterou je aplikován intravenózní roztok. Jednorázové dávky přesahující 1 g mají být podány jako intravenózní infuze po dobu 30–60 minut.

Pokyny pro pediatrické dávkování

1 g lahvičky: Obsah 1 lahvičky (1 g cefazolinu) se rekonstruuje ve 4 ml kompatibilního rozpouštědla (tj. koncentrace přibližně 220 mg/ml). Příslušný objem roztoku, který se má použít, je uveden v tabulce výše.

2 g lahvičky: Obsah 1 lahvičky (2 g cefazolinu) se rekonstruuje v 10 ml kompatibilního rozpouštědla (tj. koncentrace přibližně 180 mg/ml). Příslušný objem tohoto roztoku, který se má použít, je uveden v tabulce výše.

Informace o množství rozpouštědla, které se má přidat pro dětskou populaci, naleznete v části 4.2 - Pokyny pro pediatrické dávkování. U objemu nižších než 1 ml použijte 0,5 ml stříkačku pro lepší přesnost dávkování.

Intravenózní infuze

Cefazolin Noridem má být nejdříve rekonstituován jedním z rozpouštědel, která jsou kompatibilní pro intravenózní injekci.

Další ředění má probíhat s jedním z následujících kompatibilních rozpouštědel podle následující tabulky ředění:

- 0,9% roztok chloridu sodného,
- 5% roztok glukózy,
- Ringerův roztok,
- roztok Ringer-laktátu,
- voda pro injekci.

Tabulka ředění pro intravenózní infuzi

Obsah v injekční lahvičce	Rekonstituce	Ředění	Přibližná koncentrace
	Minimální množství přidaného rozpouštědla	Množství přidaného rozpouštědla	
1 g	4 ml	50–100 ml	20–10 mg/ml
2 g	8 ml	50–100 ml	40–20 mg/ml

U přípravku Cefazolin Noridem 2 g, pokud jsou zapotřebí menší dávky, se doporučuje použít polovinu rekonstituovaného roztoku (přibližně 4 ml s 1 g cefazolinu, tj. polovinu obsahu lahvičky) a přidat kompatibilní rozpouštědlo do konečného objemu 100 ml (výsledná koncentrace asi 10 mg/ml). Požadované množství tohoto zředěného roztoku může být pacientovi podáváno po předepsanou dobu.

Roztoky cefazolinu obsahující lidokain nesmí být nikdy podávány intravenózně.

Stejně jako u všech parenterálních léčivých přípravků před podáním vizuálně zkontrolujte rekonstituovaný roztok, zda neobsahuje částice nebo u něj nenastala změna barvy. Roztok má být použit pouze tehdy, je-li čirý a prakticky prostý částic.

Rekonstituovaný přípravek je určen pouze k jednorázovému použití.

Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Noridem Enterprises Ltd, Makariou & Evagorou 1, Mitsi Building 3, Office 115, Nicosia 1065, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Cefazolin Noridem 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok: 15/147/17-C

Cefazolin Noridem 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok: 15/148/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. 3. 2019

Datum posledního prodloužení registrace: 7. 9. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 7. 2024