

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Cefazolin AptaPharma 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 1048 mg sodnej soli cefazolínu, čo zodpovedá 1 g cefazolínu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna injekčná liekovka lieku Cefazolin AptaPharma 1 g obsahuje 50,6 mg (2,2 mmol) sodíka.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok.

Roztok má pH v rozsahu 4,7 – 5,1 a osmolalitu v rozsahu 308-675 mOsm/kg.

Biely až takmer biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Cefazolin AptaPharma je indikovaný na liečbu nasledovných infekcií spôsobených mikroorganizmami citlivými na cefazolín:

infekcie kože a mäkkých tkanív
infekcie kostí a kĺbov.

Perioperačná profylaxia. Na chirurgické výkony 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.

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci (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 ťažkých infekciách možno podávať dávku až 6 g na deň rozdelenú do troch alebo štyroch rovnakých dávok (jedna dávka každých 6 alebo 8 hodín).

Osobitné odporúčania na 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 operáciou

V prípade dlhšie trvajúcich chirurgických výkonov (2 hodiny alebo dlhšie) sa podáva ďalšia dávka 0,5 - 1 g cefazolínu počas chirurgického výkonu.

Predĺžené pokračovanie v podávaní po skončení chirurgického výkonu 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 sa podával, ak je to potrebné, v stanovených intervaloch v priebehu chirurgického výkonu, 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 hladín liečiva v krvi. Ak to nie je možné, dávka sa určí podľa klirensu kreatinínu.

Udržiavacia dávka cefazolínu u pacientov s poruchou funkcie obličiek

Klirens kreatinínu (ml/min)	Kreatinín v sére (mg/100 ml)	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 dávkovania u dospelých

Rekonštitučná tabuľka na intramuskulárnu injekciu

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

Rekonštitučná tabuľka na intravenóznú injekciu

Obsah injekčnej 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 na to, že bezpečnosť použitia u predčasne narodených detí a dojčiat mladších ako jeden mesiac nebola stanovená, použitie lieku Cefazolin AptaPharma sa u týchto pacientov neodporúča. Pozri tiež časť 4.4.

Usmernenia na dávkovanie v pediatrickej populácii

Intravenózna injekcia

1 g injekčná liekovka: Obsah 1 injekčnej 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 nižšie.

Musí sa striktne vyhnúť intravenóznemu podaniu roztokov lidokaínu.

Tabuľka 1: Príslušné objemy na intravenóznou a intramuskulárnu injekciu u pediatrických pacientov

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 injekčná 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 injekčná liekovka	42 mg	85 mg	125 mg	167 mg	208 mg
		0,19 ml	0,38 ml	0,57 ml	0,76 ml	0,94 ml
Rozdelená dávka každých 6 hodín pri 25 mg/kg telesnej hmotnosti/deň	1 g injekčná 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 injekčná 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 injekčná 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 injekčná 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 injekčná 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 100 mg/kg telesnej hmotnosti/deň	1 g injekčná 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*

* Na 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.

Pre objemy menšie ako 1 ml, použite 0,5 ml injekčnú striekačku na lepšiu presnosť dávkovania.

Intramuskulárna injekcia

Obsah 1 injekčnej liekovky (1 000 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.

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

Intravenózna infúzia

Dávku možno podať ako intravenóznou infúziou pri použití rekonštituovaného a ďalej riedeného roztoku (10 mg/ml) ako je opísané 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 hladín 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.

Všetky tieto usmernenia sú platné po podaní úvodnej začiatkovej dávky. Pozri tiež časť 4.4.

Starší pacienti

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

Spôsob podávania

Cefazolín AptaPharma možno podávať ako hlbokú i.m. injekciu alebo pomalou intravenóznou injekciou alebo intravenóznou infúziou po zriedení.

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 liečby

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

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo.

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 lidokaínu (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 do 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 skríženej senzitivity (pozri časť 4.3).

Rovnako ako u všetkých betalaktámových antibiotík, aj pri tomto lieku sa hlásili 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 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.

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.

U pacientov liečených cefazolínom boli hlásené prípady Kounisovho syndrómu. Tento syndróm bol definovaný ako kardiovaskulárne príznaky sekundárne k alergickej alebo hypersenzitívnej reakcii spojené s konstrikciou koronárnych tepien a potenciálne vedúce k infarktu myokardu.

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 v pediatrickej populácii: Vzhľadom na nedostatok skúseností sa Cefazolin Aptapharma nesmie podávať novorodencom a dojčatám v prvom mesiaci života.

Použitie lidokaínu:

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

Roztok s lidokaínom sa za žiadnych okolností nesmie podať intravenózne.

Opatrenia

V prípade renálnej insuficiencie s rýchlosťou glomerulárnej 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 medzinárodný normalizovaný pomer (INR, International Normalised Ratio) u pacientov s ochoreniami, ktoré môžu spôsobiť krvácanie (napr. gastrointestinálne vredy), ako aj u pacientov s poruchami zrážavosti (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).

Dlhotrvajúce a opakované podávanie cefazolínu môže viesť k premnoženiu rezistentných mikroorganizmov. Ak dôjde v priebehu liečby k superinfekcii, je potrebné prijať 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 injekčnej liekovke (1 000 mg), čo zodpovedá 2,53 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antikoagulanciá

Cefalosporíny môžu veľmi zriedkavo viesť k poruchám zrážavosti krvi (pozri časť 4.4). Pri súbežnom užívaní perorálnych antikoagulancií (napr. heparín) vo vysokých dávkach sa majú dôkladne 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 antivirov (napr. aciklovir, foscarnet), pentamidínu, cyklosporínu, takrolimu a diuretík (napr. furosemid).

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Cefazolín prechádza do embrya/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 lieku Cefazolin AptaPharma 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 žiadne účinky u dojčat'a. Ak sa počas dojčenia u dojčat'a 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 žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Na klasifikáciu výskytu nežiaducich účinkov sa použila nasledovná terminológia:

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	($< 1/10\,000$)
Neznáme	(z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy		Orálna kandidóza (pri dlhodobom používaní)	Genitálna kandidóza (moniliáza), vaginitída		
Poruchy krvi a lymfatického systému			Zvýšenie alebo zníženie hladiny glukózy v krvi (hyperglykémia alebo hypoglykémia). Leukopénia, granulocytopénia, neutropénia, trombocytopénia, leukocytóza, granulocytóza, monocytóza, lymfocytopenia, bazofília a eozinofília sa pozorovali v krvnom obraze. Tieto účinky sú zriedkavé a reverzibilné.	Poruchy koagulácie (zrážavosti krvi) a krvácanie ako dôsledok. Riziko týchto vedľajších účinkov je u pacientov s nedostatkom vitamínu K alebo inými faktormi ovplyvňujúcimi zrážavosť krvi, alebo u pacientov na umelej výžive, s nevhodnou stravou, poruchou funkcie pečene a obličiek, trombocytopéniou 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 lokálna priepustnosť krvných ciev, kĺbov a slizníc (angioedém), liekmi-navodená horúčka a intersticiálna pneumónia alebo pneumonitída.	Toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm), Stevensov-Johnsonov syndróm.	Anafylaktický šok, opuch hrtana so zúžením dýchacích ciest, zvýšená tepová frekvencia, dýchavičnosť, pokles krvného tlaku, opuch jazyka, pruritus konečníka, genitálny pruritus, opuch tváre.	
Poruchy nervového systému		Záchvaty (u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí sa liečili neprimerane vysokými dávkami).	Závrat, malátnosť, únava. Nočné mory, vertigo, hyperaktivita, nervozita alebo úzkosť, insomnie, ospalosť, slabosť, návaly tepla, porucha farebného videnia, zmätenosť a epileptogénna aktivita.		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti					Kounisov syndróm
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka			Pleurálna efúzia, bolesť na hrudníku, dyspnoe alebo		

a mediastína			dychová tieseň, kašeľ, rinitída.		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Strata chuti do jedla, hnačka, nauzea a vracanie. Tieto príznaky sú zvyčajne stredne závažné a často vymiznú počas liečby alebo po jej ukončení.			Pseudomembranózna 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. formu (ak 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 kŕče.

V prípade otravy sú indikované opatrenia urýchľujúce 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 na parenterálne podávanie.

Cefalosporíny inhibujú tvorbu bunkovej steny (v štádiu rastu) blokadou 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 ciele (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 grampozitívnych baktérií, ale iba nízku stabilitu voči plazmidmi kódovaným betalaktamázam, napr. širokospektrálnym betalaktamázam alebo chromozomálne 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 gramnegatívnych 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 na testovanie antimikrobiálnej citlivosti (EUCAST). Klinické MIC hraničné hodnoty (verzia 10.0, platná od 01.01.2020)

Druh	Citlivé ($\leq$)	Rezistentné ($>$)
<i>Staphylococcus</i> spp.	Poznámka ¹	Poznámka ¹
skupiny streptokokov A, B, C	Poznámka ²	Poznámka ²

a G		
skupina viridujúcich streptokokov	0,5 mg/l	0,5 mg/l
FK/FD (druhovo nešpecifické) hraničné hodnoty	1 mg/l	2 mg/l

¹ Citlivosť stafylokokov na cefalosporíny sa odvodzuje od citlivosti na cefoxitín okrem cefixímu, ceftazidímu, ceftazidím-avibaktámu, ceftibutenu a ceftolozán-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.

² 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 proti 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 maximálne sérové hladiny 37 - 63 mikrogramov/ml. V jednej štúdii s kontinuálnou intravenóznou infúziou cefazolínu so zdravými dospelými s dávkou 3,5 mg/kg počas jednej 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 inžekcii 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 sa cefazolín podáva pacientom bez obštrukcie žľčovodu, hladiny antibiotika v žľči 90 – 120 minút po podaní sú vo všeobecnosti vyššie ako hladiny v sére. Naopak, v prípade obštrukcie žľčovodu je koncentrácia antibiotika v žľči 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

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6. Inkompatibility, pozri tiež časť 4.5.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Rekonštituovaný/zriedený roztok sa má podať okamžite po príprave.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Injekčné liekovky uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 ml injekčné liekovky z bezfarebného skla typu III uzatvorené brómbutyllovou gumovou zátkou a zapečatené hliníkovým vyklápacím viečkom, v škatuľke.

Balenie po 10 injekčných liekoviek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Príprava roztoku

Na jednotlivé spôsoby podávania, pozri tabuľku pridávaných objemov a koncentrácií roztokov, ktoré môžu byť užitočné, ak sa vyžadujú čiastkové dávky.

Intramuskulárna injekcia

Cefazolin AptaPharma 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok:

Rekonštituuje Cefazolin AptaPharma 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok pomocou jedného z nasledovných kompatibilných rozpúšťadiel podľa nižšie uvedenej tabuľky:

- voda na injekcie
- 100 mg/ml (10 %) roztok glukózy
- 9 mg/ml (0,9 %) roztok chloridu sodného
- 5 mg/ml (0,5 %) roztok lidokaínium-chloridu

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

Tabuľka rekonštitúcie na intramuskulárnu injekciu

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

Objem rozpúšťadla, ktorý sa má pridať pre pediatrickú populáciu, pozri časť 4.2. – Usmernenia na dávkovanie v pediatrickej populácii.

Použitie lidokaínu:

V prípade použitia roztoku lidokaínu ako rozpúšťadla, sa roztoky cefazolínu musia použiť iba na intramuskulárnu injekciu. Pred použitím je potrebné brať do úvahy kontraindikácie lidokaínu, upozornenia a iné relevantné informácie obsiahnuté v súhrne charakteristických vlastností lidokaínu. Roztok s lidokaínom sa nikdy nesmie podávať intravenózne.

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

Intravenózna injekcia

Rekonštituuje Cefazolin AptaPharma 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok pomocou jedného z nasledovných kompatibilných rozpúšťadiel podľa nižšie uvedenej tabuľky:

- voda na injekcie
- 9 mg/ml (0,9 %) roztok chloridu sodného
- 50 mg/ml (5 %) roztok glukózy

- 100 mg/ml (10 %) roztok glukózy

Tabuľka rekonštitúcie na intravenóznú injekciu

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

Cefazolin Aptapharma 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok sa má injekčne podávať pomaly, počas troch až piatich minút. V žiadnom prípade sa roztok nemá podávať kratšie ako 3 minúty. Má sa podávať priamo do žily alebo do kanyly, ktorou pacient dostáva intravenózný roztok. Jednorazové dávky prevyšujúce 1 g sa majú podávať ako intravenózne infúzie počas 30 až 60 minút.

Usmernenia na dávkovanie v pediatrickej populácii:

1 g injekčná liekovka: Obsah 1 injekčnej 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.

Objem rozpúšťadla, ktorý sa má pridať pre pediatrickú populáciu, pozri časť 4.2. – Usmernenia na dávkovanie v pediatrickej populácii. Na objemy menšie ako 1 ml, použite 0,5 ml injekčnú striekačku na vyššiu presnosť dávkovania.

Intravenózne infúzie

Cefazolin Aptapharma 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok sa má najprv rekonstituovať pomocou jedného z rozpúšťadiel, ktoré je uvedené ako kompatibilné na intravenóznú injekciu.

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

- 9 mg/ml (0,9 %) roztok chloridu sodného
- 50 mg/ml (5 %) roztok glukózy
- Ringerov roztok
- Ringerov roztok s mliečnanom
- voda na injekcie

Tabuľka riedenia na intravenóznú infúziu

Obsah injekčnej 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

Roztok lieku Cefazolin Aptapharma obsahujúci lidokaín sa nikdy nesmie podať intravenózne.

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

Rekonstituovaný liek je len na jednorazové použitie.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ulica 6
1000 Ljubljana

Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0082/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. apríla 2021

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. februára 2026

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2026