SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Cefazolin hameln 1 g prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje sodnú soľ cefazolínu, čo zodpovedá 1 g cefazolínu.

Jedna injekčná liekovka obsahuje 50,6 mg sodíka - pozri časť 4.4.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok.
Biely až takmer biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Cefazolin hameln je indikovaný dospelým a deťom vo veku viac ako jeden mesiac na liečbu závažných infekcií spôsobených mikroorganizmami citlivými na cefazolín (pozri časť 5.1):
- infekcie dýchacích ciest
- infekcie močových ciest
- infekcie kože a mäkkých tkanív
- infekcie kostí a kĺbov
- endokarditída
- bakteriémia, ktorá sa vyskytuje v súvislosti s akoukoľvek infekciou uvedenou vyššie, alebo existuje podozrenie, že s ňou súvisí.
- perioperačná profylaxia. Pre chirurgické zákroky so zvýšeným rizikom infekcií anaeróbnymi patogénmi, napr. pre kolorektálnu operáciu, sa odporúča kombinácia s príslušným liekom pôsobiacim proti anaeróbnym mikroorganizmom.

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne odporúčania o správnom používaní antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí
- Pri infekciách spôsobených vysoko citlivými grampozitívnymi mikroorganizmami je zvyčajné dávkovanie u dospelých 1 až 2 g/deň v dvoch alebo troch rovnakých dávkach.
- Pri infekciách spôsobených menej citlivými grampozitívnymi a gramnegatívnymi patogénmi je zvyčajné dávkovanie 3 až 4 g/deň v troch alebo štyroch rovnakých dávkach. Cefazolin hameln sa pri závažných infekciách, ako je endokarditída, podával v dávkach až do 6 g/deň.

U dospelých s poruchou funkcie obličiek môže byť potrebná nižšia dávka, aby sa zabránilo akumulácii.
Táto nižšia dávka sa môže stanoviť na základe hladín v krvi. Ak to nie je možné, dávkovanie sa môže stanoviť na základe močovinového dusíka v krvi (*blood urea nitrogen*, BUN) a/alebo klírensu kreatinínu.
Po úvodnej dávke 500 mg sa ako pomôcka pre udržiavaciu dávku môžu použiť nasledujúce pokyny.

			Dávka		
Funkcia obličiek	BUN (mg%)	Klírens kreatinínu (ml/min)	Grampozitívne infekcie	Gramnegatívne infekcie	Sérový polčas (hodiny)
Mierne poškodená funkcia	20-34	70-40	250-500 mg každých 8 hodín	500 mg-1 g každých 8 hodín	3-5
Stredne poškodená funkcia	35-49	40-20	125-250 mg každých 12 hodín	250-600 mg každých 12 hodín	6-12
Ťažko poškodená funkcia	50-75	20-5	75-150 mg každých 24 hodín	150-400 mg každých 24 hodín	15-30

Vyššie uvedené dávky sú udržiavacie dávky, ktoré sa majú podávať po úvodnej dávke v závislosti od závažnosti infekcie.

Cefazolín sa podával pacientom podstupujúcim peritoneálnu dialýzu (2 litre/hodina) instiláciou roztoku 50 mg/ml a 150 mg/ml.

Preventívne podávanie počas operácie
Perioperačné profylaktické použitie je určené na prevenciu pooperačných infekcií pri operáciách s kontamináciou alebo s potenciálnou kontamináciou. Odporúčajú sa nasledovné dávky:
- 1 g intravenózne alebo intramuskulárne podaný 30 až 60 minút pred začiatkom chirurgického zákroku;
- pri dlhšie trvajúcich operáciách (≥ 2 hodiny), 0,5 g až 1 g intravenózne alebo intramuskulárne počas chirurgického zákroku (podávanie sa má upraviť v závislosti od trvania zákroku).
- 0,5 g alebo 1 g intravenózne alebo intramuskulárne každých 6 až 8 hodín do 24 h pooperačne.

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

V prípade zákroku, pri ktorom je pravdepodobné, že pooperačná infekcia bude obzvlášť závažná (napr. srdcový a ortopedický chirurgický zákrok) sa môže pokračovať v podávaní cefazolínu 3 dni po chirurgickom zákroku.

Pediatrická populácia
Pri infekciách spôsobených vysoko citlivými grampozitívnymi mikroorganizmami je účinná dávka 25 až 50 mg/kg telesnej hmotnosti rozdelená do 2 až 4 dávok denne. Pri infekciách spôsobených menej citlivými grampozitívnymi mikroorganizmami a gramnegatívnymi patogénmi sa odporúča maximálna dávka 100 mg/kg telesnej hmotnosti rozdelená do 3 alebo 4 rovnakých dávok.
U detí 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 môže 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 dávky.
Pozri tiež časť 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“.

Dojčatá
Vzhľadom na to, že bezpečnosť použitia u predčasne narodených detí a dojčiat mladších ako jeden mesiac nebola stanovená, používanie lieku Cefazolin hameln sa u týchto pacientov neodporúča. Pozri tiež časť 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“.

Usmernenia pre dávkovanie v pediatrickej populácii
K 1 g injekčnej liekovke pridajte 4 ml rozpúšťadla. Zriedenie = 225 mg/ml.

Telesná hmotnosť v kg	25 mg/kg/deň v 3 dávkach		25 mg/kg/deň v 4 dávkach	
	dávka v mg každých 8 hodín	požadovaný objem v ml	dávka v mg každých 6 hodín	požadovaný objem v ml
5	42	0,2	31	0,15
10	85	0,4	62	0,3
15	125	0,5	94	0,4
20	167	0,7	125	0,5
25	208	0,9	156	0,7
Telesná hmotnosť v kg	50 mg/kg/deň v 3 dávkach		50 mg/kg/deň v 4 dávkach	
	dávka v mg každých 8 hodín	požadovaný objem v ml	dávka v mg každých 6 hodín	požadovaný objem v ml
5	83	0,4	63	0,3
10	166	0,7	125	0,6
15	250	1,1	188	0,8
20	333	1,5	250	1,1
25	417	1,9	313	1,4

Spôsob podávania

Intramuskulárne alebo intravenózne použitie.

Cefazolín sa nesmie podávať intratekálne (pozri časť 4.4).

Intravenózne použitie
Cefazolin hameln sa môže podávať intravenózne intravenóznou infúziou alebo priamou intravenóznou injekciou.

Intravenózna infúzia
Roztoky na intravenóznu infúziu sa pripravujú rozpustením lieku Cefazolin hameln a následným zriedením v jednom z odporučených rozpúšťadiel. Na úvodnú rekonštitúciu použite najmenej 4 ml rozpúšťadla na každý gram suchej látky. Podrobné informácie sú uvedené v časti 6.6.

Infúzia jednotlivých dávok prekračujúcich 1 g sa má podávať po dobu 30 až 60 minút.

Priama intravenózna injekcia
Cefazolin hameln sa má rekonštituovať rozpustením v 10 ml jedného z odporúčaných rozpúšťadiel. Podrobné informácie sú uvedené v časti 6.6.
Roztok sa má podávať veľmi pomalou injekciou, trvajúcou aspoň 3 minúty (3 až 5 minút), buď priamo do žily alebo do infúznej hadičky v prípade pacientov, ktorí už dostávajú infúziu jedného z odporúčaných roztokov.

Intramuskulárne použitie

Cefazolin hameln sa má rekonštituovať rozpustením v 2,5 ml jedného z odporúčaných rozpúšťadiel. Podrobné informácie sú uvedené v časti 6.6.
Cefazolin hameln sa musí podať injekciou do veľkej svalovej hmoty. Pri lieku Cefazolin hameln sa bolesť pri injekcii vyskytuje zriedkavo.

Po rekonštitúcii/riedení môže byť roztok bezfarebný až svetlo žltý.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na iný cefalosporín.

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Precitlivenosť
Pred začatím liečby cefazolínom je potrebné sa uistiť, či pacient predtým neprekonal alergickú reakciu na cefalosporíny, penicilíny alebo iné liečivá.
Cefazolin hameln sa má podávať s opatrnosťou pacientom alergickým na penicilín. Bola preukázaná čiastočná skrížená alergia medzi penicilínom a cefalosporínom. Bolo hlásených niekoľko prípadov závažných reakcií na tieto dve liečivá vrátane anafylaktického šoku.
Každý pacient, u ktorého sa vyskytla akákoľvek forma alergie, najmä na liečivá, má dostávať antibiotiká len s opatrnosťou a iba vtedy, keď je to nevyhnutne potrebné. Cefazolin hameln nebude výnimkou.
Odporúča sa dôkladne sledovať pacientov z hľadiska akýchkoľvek vedľajších účinkov alebo nezvyčajných prejavov idiosynkratickej reakcie na liek. Ak sa vyskytne alergická reakcia na Cefazolin hameln, podanie lieku sa má ukončiť a majú sa použiť obvyklé liečebné postupy: adrenalín, iné vazopresorické amíny, antihistaminiká alebo kortikosteroidy.

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.

Pseudomembranózna kolitída súvisiaca s antibiotikami
Prípady pseudomembranóznej kolitídy boli pozorované takmer pri všetkých širokospektrálnych antibiotikách, vrátane makrolidov, polosyntetických penicilínov a cefalosporínov. Preto je dôležité zvážiť túto diagnózu u pacientov, u ktorých sa počas antibiotickej liečby vyvinie hnačka. Závažnosť takejto kolitídy môže byť od miernej až po život ohrozujúcu. Prípady miernej závažnosti sa zvyčajne vyriešia po ukončení liečby. V iných prípadoch bude potrebné prijať vhodné opatrenia. Pozri časť 4.8.

Bakteriálna rezistencia a superinfekcie
Dlhodobé používanie cefazolínu môže viesť k premnoženiu necitlivých mikroorganizmov. Preto je nevyhnutné dôkladné sledovanie pacienta. Ak sa počas liečby vyskytne superinfekcia, je potrebné prijať vhodné opatrenia.

Porucha funkcie obličiek
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 nefrotoxické liečivá, ako sú aminoglykozidy alebo silné diuretiká (napr. furosemid alebo kyselina etakrynová). U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa môžu vyskytnúť vyššie a dlhšie pretrvávajúce koncentrácie antibiotika. V súvislosti s tým sa má celková denná dávka lieku Cefazolin hameln znížiť podľa dávkovacieho režimu uvedeného v časti 4.2 „Dávkovanie a spôsob podávania“. To sa týka pacientov s nízkou diurézou v dôsledku zhoršenej funkcie obličiek. Výsledky experimentálnych štúdií na zvieratách naznačujú, že súbežné používanie slučkových diuretík môže zvýšiť riziko nefrotoxicity. Preto je potrebné sa pri používaní takýchto kombinácií postupovať opatrne.

Poruchy koagulácie
Vo výnimočných prípadoch sa počas liečby cefazolínom vyskytujú poruchy zrážanlivosti krvi. Ohrození sú pacienti s rizikovými faktormi spôsobujúcimi nedostatok vitamínu K alebo ovplyvňujúcimi iné mechanizmy koagulácie (parenterálna výživa, nedostatočná výživa, porucha funkcie pečene a obličiek, trombocytopénia). Zrážanlivosť krvi môže byť tiež narušená v prípade pridružených ochorení (napr. hemofília, gastrointestinálny a dvanástnikový vred), ktoré môžu spôsobiť alebo zhoršiť krvácanie. Preto sa má u pacientov s týmito ochoreniami sledovať protrombínový čas. Ak je znížený, je indikované podanie vitamínu K (10 mg/týždeň).

Intratekálne použitie
Intratekálna cesta podávania nie je schválená pre cefazolín. Pri podávaní cefazolínu touto cestou boli hlásené prípady závažnej neurologickej toxicity, vrátane záchvatov.

Pediatrická populácia
Bezpečnosť používania u predčasne narodených detí a novorodencov mladších ako jeden mesiac nebola stanovená (pozri časť 4.2).

Sodík
Tento liek obsahuje 50,6 mg sodíka na jednu injekčnú liekovku, čo zodpovedá 2,53 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Liek sa podáva len po rekonštitúcii - pozri časť 6.6. Pri výpočte celkového obsahu sodíka vo výslednom roztoku lieku sa má vziať do úvahy obsah sodíka v rozpúšťadle. Podrobné informácie o obsahu sodíka v rozpúšťadle nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku použitého rozpúšťadla.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neodporúča sa používať Cefazolin hameln v kombinácii s nasledujúcimi liekmi:
- Antibiotiká s bakteriostatickým účinkom: súbežné podávanie antibiotík s bakteriostatickým účinkom môže ovplyvniť účinok cefazolínu.
- Probenecid: pri podávaní s cefalosporínom môže probenecid znížiť vylučovanie v obličkových kanálikoch, čo vedie k zvýšeniu a predĺženiu hladín cefalosporínu v krvi.

Pri používaní lieku Cefazolin hameln súbežne s nasledujúcimi liekmi je potrebné postupovať opatrne:
- Vitamín K: niektoré cefalosporíny, ako cefamandol, cefazolín a cefotetan, môžu inhibovať intrahepatálny metabolizmus vitamínu K a spôsobiť hypoprotrombinémiu, najmä v prípade nedostatku vitamínu K. Tento účinok môže viesť k potrebe zvýšenia dávok vitamínu K.
- Antikoagulanciá: vo veľmi zriedkavých prípadoch môžu cefalosporíny viesť k poruchám zrážanlivosti krvi (pozri časť 4.4). Pri súbežnom používaní s perorálnymi antikoagulanciami alebo s vysokými dávkami heparínu sa musia monitorovať koagulačné parametre.
- Nefrotoxické látky: súbežné používanie cefalosporínov a slučkových diuretík (furosemid a kyselina etakrynová) alebo niektorých antibiotík (aminoglykozidy, polymyxín B) môže zvýšiť riziko nefrotoxicity.

Laboratórne testy
Používanie cefalosporínov môže viesť k falošne pozitívnym výsledkom Coombsovho testu. Takéto výsledky sú možné aj u novorodencov, ktorých matky boli pred pôrodom liečené cefalosporínmi. Laboratórne testy na koncentráciu glukózy v moči s použitím reagencií na báze medi, ako sú Benedictov alebo Fehlingov roztok atď., môžu u pacientov dostávajúcich cefalosporíny tiež vykazovať falošne pozitívne výsledky.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Reprodukčné štúdie na zvieratách nepreukázali žiadnu poruchu fertility ani poškodenie plodu. U gravidných žien sa však nevykonali žiadne adekvátne a dobre kontrolované štúdie. Keďže sa na základe reprodukčných štúdií na zvieratách nedá vždy predpokladať reakcia u ľudí, tento liek sa má počas gravidity podávať iba, ak je to nevyhnutné.

Dojčenie
Koncentrácie lieku Cefazolin hameln v materskom mlieku sú veľmi nízke. Koncentrácie pod 0,9 µg/ml boli zistené iba v dvoch vzorkách materského mlieka odobratých po podaní 500 mg trikrát denne počas 2 dní. Cefazolin hameln sa má dojčiacim matkám podávať opatrne.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Cefazolin hameln nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Pri používaní cefazolínu sa môžu vyskytnúť nasledujúce nežiaduce reakcie.

Na klasifikáciu frekvencie sa použila nasledovná konvencia:
veľmi časté (≥ 1/10)
časté (≥ 1/100 až <1/10)
menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
veľmi zriedkavé (< 1/10 000)
neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy		
	Menej časté	Orálna kandidóza (pri dlhodobom používaní).
	Zriedkavé	Genitálna moniliáza, vaginitída, genitálna kandidóza.
Poruchy krvi a lymfatického systému		
	Zriedkavé	Leukocytóza, granulocytóza, monocytóza, lymfocytopénia, bazofília, eozinofília, granulocytopénia, neutropénia, leukopénia, trombocytopénia. Tieto účinky sú reverzibilné.
	Veľmi zriedkavé	Poruchy koagulácie s následným krvácaním. Pacienti s rizikom výskytu týchto účinkov sú pacienti s nedostatkom vitamínu K alebo inými faktormi, ktoré môžu spôsobiť poruchy zrážanlivosti krvi (umelá výživa, nedostatočná výživa, porucha funkcie pečene alebo obličiek, trombocytopénia), a pacienti s ochoreniami, ktoré môžu spôsobiť alebo zhoršiť krvácanie (napr. hemofília, žalúdočné a dvanástnikové vredy).
Poruchy imunitného systému		
	Veľmi zriedkavé	Anafylaktický šok (opuch tváre, opuch jazyka, opuch hrtana so zúžením dýchacích ciest, zvýšená tepová frekvencia, dýchavičnosť, pokles krvného tlaku).
Poruchy metabolizmu a výživy		
	Zriedkavé	Zvýšenie alebo zníženie koncentrácie glukózy v krvi.
Poruchy nervového systému		
	Menej časté	Záchvaty (u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí sa liečili neprimerane vysokými dávkami).
	Zriedkavé	Závrat, malátnosť, únava.
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		

	Zriedkavé	Pleurálna efúzia, dyspnoe alebo dychová tieseň, kašeľ, rinitída.
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
	Zriedkavé	Hnačka, nauzea, anorexia, vracanie (tieto príznaky často vymiznú počas liečby alebo po liečbe).
Poruchy pečene a žlčových ciest		
	Zriedkavé	Prechodné zvýšenie sérovej koncentrácie hladín AST, ALT, gama-GT, bilirubínu a/alebo LDH a alkalickej fosfatázy, prechodná hepatitída, prechodná cholestatická žltačka.
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
	Menej časté	Vyrážka, erytém, exsudatívny multiformný erytém, urtikária, reverzibilná lokálna permeabilita krvných ciev, slizníc alebo kĺbov (angioneurotický edém), liekmi vyvolaná horúčka, intersticiálna pneumónia alebo pneumonitída.
	Zriedkavé	Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm).
	Veľmi zriedkavé	Análny pruritus, genitálny pruritus.
Poruchy obličiek a močových ciest		
	Zriedkavé	Prechodné zvýšenie dusíka močoviny v krvi (BUN), proteinúria, intersticiálna nefritída, nedefinovaná nefropatia, nefrotoxicita, obvykle u pacientov súbežne liečených inými potenciálne nefrotoxickými liekmi.
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
	Časté	Bolesť v mieste vpichu intramuskulárnej injekcie, niekedy so stvrdnutím.
	Menej časté	Intravenózne podanie môže spôsobiť tromboflebitídu.
	Zriedkavé	Bolesť na hrudi.
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		
	Neznáme	Kounisov syndróm.

Ak sa u vás počas liečby cefazolínom alebo po nej objaví závažná a pretrvávajúca hnačka je potrebné poradiť sa s lekárom; hnačka môže byť príznakom závažného ochorenia (pseudomembranózna kolitída), ktoré sa má okamžite liečiť. Pacienti nemajú z vlastného rozhodnutia užívať lieky, ktoré spomaľujú pohyb čriev. Dlhodobé používanie cefazolínu môže mať za následok nadmerné premnoženie necitlivých mikroorganizmov, najmä rodov *Enterobacter, Citrobacter, Pseudomonas,* enterokokov alebo *Candida.*

Laboratórne a funkčné vyšetrenia
Prechodné zvýšenie AST, ALT, močoviny v krvi a alkalickej fosfatázy bez klinického dôkazu poškodenia obličiek alebo pečene.

Údaje na zvieratách ukázali, že cefazolín má potencionálne 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 bola hlásená intersticiálna nefritída a nešpecifikované nefropatie. Postihnutí pacienti boli vážne chorí a dostávali niekoľko liekov. Úloha cefazolínu pri rozvoji intersticiálnej nefritídy a iných nefropatií nebola stanovená.

U pacientov užívajúcich niektoré cefalosporíny boli hlásené zriedkavé prípady zníženia hladiny hemoglobínu a/alebo hematokritu, anémie, agranulocytózy, aplastickej anémie, pancytopénie a hemolytickej anémie.

Počas liečby určitými cefalosporínmi boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie: nočné mory, závraty, hyperaktivita, nervozita alebo úzkosť, nespavosť, ospalosť, slabosť, návaly tepla, zhoršené farebné videnie, zmätenosť a epileptogénna 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

V prípade predávkovania sa majú prijať všetky všeobecné podporné opatrenia. Pri klinickom vyšetrení aj laboratórnych testoch treba venovať osobitnú pozornosť funkcii obličiek, funkcii pečene a hematologickej funkcii (vrátane koagulácie), až kým pacient nebude stabilizovaný.

Prejavy a príznaky predávkovania môžu zahŕňať bolesť, zápal a flebitídu v mieste vpichu. Podávanie vysokých a nevhodných dávok betalaktámov podávaných injekčne, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek, môže viesť k záchvatom. V tomto prípade sa má liečba ihneď ukončiť a v prípade potreby sa má začať antikonvulzívna liečba. Veľmi vysoké dávky parenterálne podávaného cefazolínu môžu spôsobiť zmätenosť, parestézie a bolesť hlavy. Pri niektorých cefalosporínoch sa môžu vyskytnúť záchvaty, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek, u ktorých môže dôjsť k akumulácii lieku.

Môžu sa vyskytnúť nasledujúce abnormality: zvýšenie hladiny kreatinínu, močoviny, pečeňových enzýmov a bilirubínu, pozitívny Coombsov test, trombocytóza, trombocytopénia, eozinofília, leukopénia a predĺženie protrombínového času.

V prípade masívneho predávkovania sa môže zvážiť použitie hemodialýzy spojenej s hemoperfúziou, ak zlyhajú menej agresívne liečby. K dispozícii však nie sú žiadne údaje týkajúce sa takejto liečby.

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 (β-laktámy) inhibujú syntézu bunkovej steny a sú selektívnymi inhibítormi syntézy peptidoglykánov. Prvým krokom mechanizmu účinku je väzba lieku na bunkové receptory (proteíny viažuce penicilín). Po tejto väzbe je inhibovaná transpeptidázová reakcia, čo blokuje syntézu peptidoglykánov. Tento proces vedie k lýze baktérií.

Mechanizmus rezistencie
β-laktámové antibiotiká obsahujú „betalaktámový kruh“, ktorý je nevyhnutný pre antimikrobiálny účinok. Prerušenie tohto kruhu vedie u antibiotika k strate svojho účinku. Rôzne baktérie však obsahujú enzýmy (betalaktamázy), ktoré dokážu rozštiepiť tento kruh, a tak získajú rezistenciu voči tomuto typu antibiotík.
Tak ako u všetkých cefalosporínov a iných betalaktámových antibiotík, mechanizmy získanej rezistencie sa líšia medzi jednotlivými skupinami baktérií a zahŕňajú: zmeny väzbových miest (penicilín viažuce proteíny, *penicillin-binding proteins*, PBP), enzymatickú degradáciu väzobného miesta betalaktamázami a zmenený prístup k väzbovému miestu. Medzi cefalosporínmi a penicilínmi existuje skrížená rezistencia. Gramnegatívne mikroorganizmy obsahujúce indukovateľné chromozomálne betalaktamázy, ako sú *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. a *Providentia* spp., sa majú považovať za rezistentné na cefazolín napriek ich citlivosti *in vitro*.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil Európsky výbor pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) pre cefazolín a sú uvedené tu: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

BEŽNE CITLIVÉ DRUHY
Grampozitívne
Staphylococcus.aureus (citlivý na meticilín)
Staphylococcus epidermidis (citlivý na meticilín)
DRUHY, PRI KTORÝCH MÔŽE BYŤ PROBLÉMOM ZÍSKANÁ REZISTENCIA
Haemophilus influenzae^{+}
Neisseria gonorrhoeae
Skupina A, B, C a G ß-hemolytických streptokokov
Streptococcus pneumoniae
Enterobacteriaceae spp *(Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli)*
REZISTENTNÉ ORGANIZMY
Citrobacter spp.
Enterobacter spp. *(Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes)*
Morganella morganii
Proteus stuartii
Proteus vulgaris
Pseudomonas aeruginosa
Serratia spp.
Staphylococcus, rezistentný na meticilín
Indol pozitívne kmene rodu *Proteus*
Enterobacteriaceae spp *(Proteus mirabilis)*

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia
Nasledujúca tabuľka uvádza sérové koncentrácie a trvanie účinku cefazolínu po intramuskulárnom podaní.

Sérové koncentrácie po intramuskulárnom podaní (mikrogramy/ml)

Dávka	½ h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
250 mg	15,5	17,0	13,0	5,1	2,5	
500 mg	36,2	36,8	37,9	5,5	6,3	3,0
1 g (*)	60,1	63,8	54,3	29,3	13,2	7,1

(*): priemerná hodnota z dvoch štúdií

Klinické farmakologické štúdie naznačujú, že cefazolín dosahuje priemerné sérové maximálne hodnoty u hospitalizovaných pacientov s bakteriálnymi infekciami blízke hodnotám zisteným u zdravých dobrovoľníkov.
Kontinuálna intravenózna infúzia u zdravých dobrovoľníkov, najskôr v dávke cefazolínu 3,5 mg/kg počas jednej hodiny (približne 250 mg) a následne v dávke 1,5 mg/kg počas ďalších dvoch hodín (približne 100 mg), viedla k pravidelným sérovým hladinám približne 28 µg/ml počas tretej hodiny.
Nasledujúca tabuľka uvádza priemerné sérové koncentrácie cefazolínu po intravenóznom podaní jednorazovej dávky 1 g.

Sérové koncentrácie po intravenóznom podaní 1 g (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

U pacientov podstupujúcich peritoneálnu dialýzu (2 litre/hodina) boli priemerné sérové hladiny cefazolínu približne 10 a 30 µg/ml po 24 hodinách instilácie roztoku obsahujúceho 50 mg/liter a 150 mg/liter, v uvedenom poradí. Priemerné sérové maximálne hodnoty boli nasledujúce:
- 29 mikrogramov/ml (13 – 44 µg/ml) s roztokom 50 mg/l (3 pacienti)
- 72 mikrogramov/ml (26 – 142 µg/ml) s roztokom 150 mg/l (6 pacienti). Intraperitoneálne podávanie cefazolínu je všeobecne dobre tolerované.

Distribúcia
Miera väzby cefazolínu na proteíny je 80 %. Pri podávaní cefazolínu pacientom bez obštrukcie žlčových ciest sa v stene žlčníka aj v žlči dosahujú vysoké koncentrácie, výrazne presahujúce sérové hladiny. Pri obštrukcii žlčových ciest je však koncentrácia antibiotika v žlči výrazne nižšia ako v sére. Cefazolín ľahko prechádza cez zapálenú synoviálnu membránu a koncentrácia antibiotika v kĺbe je porovnateľná s koncentráciou nameranou v sére. Cefazolín rýchlo prechádza placentárnou bariérou do pupočníkovej krvi a plodovej vody. V materskom mlieku sa nachádzajú veľmi nízke koncentrácie cefazolínu. Prenikanie cefazolínu do cerebrospinálneho moku je zanedbateľné.

Eliminácia
Polčas cefazolínu je približne 1 h 40 min (priemerne). Cefazolín sa vylučuje močom vo svojej biologicky aktívnej forme. Cefazolín sa z krvného séra odstraňuje predovšetkým glomerulárnou filtráciou a v menšej miere tubulárnou sekréciou. Po podaní intramuskulárnej dávky 500 mg sa 56 – 89 % vylúči počas prvých šiestich hodín a 80 % až takmer 100 % sa vylúči do 24 hodín. Po intramuskulárnom podaní 500 mg a 1 g cefazolínu môžu byť koncentrácie v moči v rozsahu od 1 000 do 4 000 µg/ml.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Cefazolín má nízku akútnu toxicitu. Po opakovanom podávaní bola pozorovaná nefrotoxicita u králikov, nie však u potkanov a psov.
Cefazolín nevykazoval teratogénny ani iný toxický účinok na reprodukciu u potkanov, myší ani králikov. Nie sú k dispozícii žiadne štúdie na mutagenitu a karcinogenitu cefazolínu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

Sodná soľ cefazolínu je inkompatibilná s nasledujúcimi látkami: amikacínium-sulfát, kyselina askorbová, bleomycínium-sulfát, gluceptát vápenatý, glukonát vápenatý, cimetidínium-chlorid, sodná soľ kolistimetátu, erytromycínium-gluceptát, kanamycínium-sulfát, sodná soľ amobarbitalu, sodná soľ pentobarbitalu, oxytetracyklínium-chlorid, polymyxínium-sulfát B a tetracyklínium-chlorid.
Neodporúča sa miešať Cefazolin hameln s inými antibiotikami vrátane aminoglykozidov. Pri miešaní injekčne podávaných antibiotík s inými parenterálnymi roztokmi sa vždy odporúča konzultovať referenčné návody.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené: 2 roky

Čas použiteľnosti po rekonštitúcii/riedení:

Cefazolin hameln je po rekonštitúcii/riedení chemicky a fyzikálne stabilný vo všetkých odporúčaných rozpúšťadlách (pozri časť 6.6):
- 24 hodín pri teplote neprevyšujúcej 25 °C,
- 24 hodín pri teplote od 2 °C do 8 °C (v chladničke) pripravený na intravenóznu injekciu a infúzie.

Roztoky na intramuskulárnu injekciu (približná koncentrácia 330 mg/ml) sa nemajú uchovávať v chladničke (2 °C až 8 °C) z dôvodu fyzikálnej inkompatibility.
Cefazolin hameln po rekonštitúcii/riedení vo všetkých odporúčaných rozpúšťadlách nevyžaduje ochranu pred svetlom.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, pokiaľ spôsob otvorenia/rekonštitúcie/riedenia nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávaniu lieku pred použitím zodpovedá používateľ.
Po 24 hodinách sa má všetok nepoužitý roztok zlikvidovať.

Po rekonštitúcii/riedení môže byť roztok bezfarebný až svetlo žltý.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Cefazolin hameln sa dodáva v 20 ml sklenenej injekčnej liekovke vyrobenej z bezfarebného skla tretej hydrolytickej triedy, uzavretej brómbutylovou gumenou zátkou, hliníkovým viečkom alebo hliníkovým viečkom a plastovým vyklápacím uzáverom. 10 injekčných liekoviek a písomná informácia pre používateľa sú zabalené v papierovej škatuli.

Jedna 20 ml injekčná liekovka obsahuje 1 g cefazolínu.

Veľkosti balenia: 10 injekčných liekoviek

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred podaním skontrolujte dátum exspirácie. Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na obale.

Pred podaním vizuálne skontrolujte, či je roztok číry a či neobsahuje žiadne nerozpustné častice.

Po rekonštitúcii/riedení môže byť roztok bezfarebný až svetlo žltý.

Po podaní sa odporúča prepláchnuť intravenóznu hadičku infúznym roztokom, aby sa zaistilo podanie celej dávky.

Príprava injekčných a infúznych roztokov (rekonštitúcia a riedenie)

Intravenózna injekcia
Obsah injekčnej liekovky sa má rekonštituovať s najmenej 10 ml jedného z nasledujúcich injekčných roztokov:
- voda na injekcie,
- 0,9 % roztok chloridu sodného,
- 5 % roztok glukózy.

Približná koncentrácia roztoku je 100 mg/ml.
Liek sa má podávať veľmi pomalou injekciou počas najmenej 3 minút (3 až 5 minút).

Intravenózna infúzia
Po úvodnej rekonštitúcii sa má Cefazolin hameln zriediť v 50 ml alebo 100 ml jedného z nasledujúcich rozpúšťadiel:
- 0,9 % roztok chloridu sodného,
- 5 % roztok glukózy,
- 5 % roztok glukózy s 0,9 % roztokom chloridu sodného v pomere 1:1,
- 5 % roztok glukózy s 0,9 % roztokom chloridu sodného v pomere 2:1,
- Ringerov roztok,
- Ringerov roztok s laktátom.

Dávka	Minimálny objem pridaného rozpúšťadla na úvodnú rekonštitúciu	Objem pridaného rozpúšťadla na konečné riedenie	Približná koncentrácia roztoku
1 g	4 ml	50 ml	19 mg/ml
1 g	4 ml	100 ml	10 mg/ml

Infúzia jednotlivých dávok prekračujúcich 1 g sa má podávať po dobu 30 až 60 minút.

Intramuskulárna injekcia
Cefazolin hameln sa má zriediť v jednom z nasledujúcich rozpúšťadiel:
- voda na injekcie,
- 0,9 % roztok chloridu sodného,
- 1 % roztok lidokaínium-chloridu.

Dávka	Objem pridaného rozpúšťadla	Priemerný získaný objem roztoku	Približná koncentrácia roztoku
1 g	2,5 ml	3,0 ml	330 mg/ml

Liek sa má podať hlboko do veľkého svalu. Intramuskulárne podávanie cefazolínu zriedkavo spôsobuje bolesť.
Do injekčnej liekovky pridajte primerané množstvo rozpúšťadla a obsah pretrepávajte, až kým sa úplne nerozpustí. Roztoky s lidokaínom sa nemajú nikdy podávať intravenózne.

Použitie v pediatrickej populácii
Pozri časť 4.2

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0309/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 09. septembra 2026

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026