

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ZEPILEN 1 g

prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Jedna injekčná liekovka obsahuje 2,1 mmol (48,3 mg) sodíka.

3. LIEKOVÁ FORMA

prášok na injekčný/infúzny roztok

Injekčné liekovky obsahujú biely až takmer biely sterilný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

ZEPILEN je indikovaný dospelým a deťom vo veku jeden mesiac a starším na liečbu infekcií spôsobených mikroorganizmami citlivými na cefazolín:

- infekcie kože a mäkkých tkanív
- infekcie kostí a kĺbov
- perioperačná profylaxia: pred operáciou, počas operácie a po operácii na zníženie výskytu určitých pooperačných infekcií u pacientov podstupujúcich chirurgické výkony tam, kde je riziko infekcie alebo potenciálne riziko infekcie.

Citlivosť kauzálnych mikroorganizmov na cefalosporíny musí byť stanovená pomocou vhodných kultúr na testovanie citlivosti.

Do úvahy sa musia vziať oficiálne odporúčania o použití antibakteriálnych látok.

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie závisí od citlivosti mikroorganizmov a závažnosti ochorenia.

Dospelí

- Pri infekciách spôsobených vysoko citlivými grampozitívnymi mikroorganizmami je zvyčajná dávka pre dospelých 1 – 2 g/deň rozdelená do dvoch alebo troch rovnakých dávok.
- Pri infekciách spôsobených menej citlivými grampozitívnymi a gramnegatívnymi patogénmi je zvyčajná dávka 3 – 4 g/deň rozdelená do troch alebo štyroch rovnakých dávok. Liek ZEPILEN môže byť pri závažných infekciách ako je endokarditída podávaný v dávkach maximálne do 6 g/deň.

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

Veľkosť tejto nižšej dávky možno určiť na základe hladiny liečiva v krvi. Ak to nie je možné, dávka sa určí podľa dusíka močoviny v krvi (blood urea nitrogen - BUN) a /alebo klírensu kreatinínu.

Po začiatkovej nasycovacej dávke 500 mg môžu byť nasledujúce pokyny použité ako usmernenie pre stanovenie udržiavacej dávky.

Udržiavacia dávka pre pacientov s poruchou obličiek

Funkcia obličiek	BUN (mg %)	Klírens kreatinínu (ml/min)	Dávka Grampozitívne infekcie	Dávka Gramnegatívne infekcie	Sérový polčas (hodiny)
Mierna porucha	20 – 34	70 – 40	250 – 500 mg každých 8 h	500 mg – 1 g každých 8 h	3 – 5
Stredne závažná porucha	35 – 49	40 – 20	125 – 250 mg každých 12 h	250 – 600 mg každých 12 h	6 – 12
Závažná porucha	50 – 75	20 – 5	75 – 150 mg každých 24 h	150 – 400 mg každých 24 h	15 – 30

Pozri tiež časť 4.4.

Perioperačná profylaxia

Odporúčané dávkovanie na prevenciu pooperačných infekcií pri operáciách zahrňujúcich riziko alebo potenciálne riziko infekcie je:

- 30 minút až 1 hodinu pred začiatkom operácie sa podáva počiatočná dávka 1 g intravenózne
- pri dlhšie trvajúcich operáciách (2 hodiny a dlhšie) sa podáva ďalšia dávka 500 mg až 1 g intravenózne počas operácie (nastavenie dávkovania závisí na dobe trvania operácie)
- po operácii sa podáva dávka 500 mg až 1 g intravenózne každých 6 – 8 hodín po dobu 24 hodín

Je dôležité:

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

Profylaxia cefazolínom má byť ukončená do 24 hodín po skončení operácie. Pri operáciách, kde vznik infekcie predstavuje pre pacienta veľké riziko (napr. otvorené operácie srdca alebo totálna náhrada kľbu), je odporúčané v profylaxii cefazolínom pokračovať po dobu 3 až 5 dní po skončení operácie.

Starší pacienti

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

Pediatrická populácia

Pri infekciách spôsobených vysoko citlivými grampozitívnymi mikroorganizmami je účinná dávka 25 – 50 mg/kg telesnej hmotnosti rozdelená do dvoch až štyroch dávok za deň.

Pri infekciách spôsobených menej citlivými grampozitívnymi mikroorganizmami a gramnegatívnymi patogénmi sa odporúča maximálne 100 mg/kg telesnej hmotnosti rozdelených na tri alebo štyri rovnaké dávky.

U detí s poruchou funkcie obličiek môžu byť potrebné nižšie dávky, aby sa zabránilo akumulácii.

Veľkosť tejto nižšej dávky je možné určiť na základe hladiny liečiva v krvi. Ak to nie je možné, dávka sa odvodí z klírens kreatinínu podľa nasledujúcich pokynov.

- U detí so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 40 – 20 ml/min) je dostatočných 25 % normálnej pediatrickej dennej dávky rozdelených do dávok každých 12 hodín.
- U detí so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 20 – 5 ml/min) je dostatočných 10 % normálnej pediatrickej dennej dávky podávaných každých 24 hodín.

Všetky tieto pokyny platia po aplikácii začiatkovej nasycovacej dávky.
Pozri tiež časť 4.4.

Dojčatá

Vzhľadom k tomu, že bezpečnosť použitia u nedonosených detí a detí mladších ako jeden mesiac nebola stanovená, použitie lieku ZEPILEN sa u týchto pacientov neodporúča.
Pozri tiež časť 4.4.

Usmernenie k dávkovaniu v pediatrickej populácii

Do injekčnej liekovky ZEPILEN 1 g pridajte 4 ml rozpúšťadla. Finálny objem po nariadení je približne 4,4 ml s koncentráciou približne 225 mg/ml.

Telesná hmotnosť v kg	25 mg/kg/deň rozdelené do 3 dávok		25 mg/kg/deň rozdelené do 4 dávok	
	Dávka v mg každých 8 h	Potrebný objem v ml	Dávka v mg každých 6 h	Potrebný 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 rozdelené do 3 dávok		50 mg/kg/deň rozdelené do 4 dávok	
	Dávka v mg každých 8 h	Potrebný objem v ml	Dávka v mg každých 6 h	Potrebný 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

Trvanie liečby

Závisí na priebehu ochorenia. V súlade so všeobecnými zásadami liečby antibiotikami má liečba liekom ZEPILEN pokračovať aspoň 2 až 3 dni po vymiznutí horúčky, alebo kým nie je preukázané, že bola odstránená príčina ochorenia.

Spôsob podávania

ZEPILEN možno podávať intramuskulárne alebo intravenózne.

Intramuskulárna injekcia

Rozried'te vodou na injekciu, 0,9 % roztokom chloridu sodného na injekciu alebo 0,5 % roztokom lidokaínu, podľa nižšie uvedenej tabuľky riedenia. Dôkladne pretrepte do úplného rozpustenia. Pre podanie deťom mladším ako jeden rok sa cefazolín nesmie rozpúšťať v roztoku lidokaínu. ZEPILEN má byť aplikovaný do veľkého svalu.

Čerstvo rozpustený roztok sa musí ihneď použiť. Ak bol roztok pripravený s vodou na injekciu, v prípade potreby je možné ho uchovať po dobu 24 hodín pri 2 °C – 8 °C.

Tabuľka riedenia:

Obsah injekčnej liekovky	Objem rozpúšťadla	Priemerná výsledná koncentrácia	Priemerný využiteľný objem
1 g	2,5 ml	330 mg/ml	3,0 ml

Intravenózne podanie

ZEPILEN môže byť podaný priamo intravenózne, intermitentnou infúziou alebo kontinuálnou infúziou. Celková denná dávka je rovnaká ako pre intramuskulárne podanie.

Intermitentná a kontinuálna infúzia

ZEPILEN môže byť podaný v rámci prebiehajúcej intravenózne liečby, v primárnej alebo sekundárnej intravenózne fľaši.

500 mg až 2 g lieku ZEPILEN môže byť rozpustené v 50 až 100 ml nasledovných intravenózných roztokov:

- 0,9 % chlorid sodný
- 0,9% chlorid sodný a 5% roztok glukózy
- Ringerov roztok s laktátom

Čerstvo rozpustený roztok sa odporúča ihneď použiť. Roztok je stabilný 24 hodín pri uchovávaní v chladničke od 2 °C až do 8 °C.

Priama intravenózna injekcia

ZEPILEN sa najprv rozpustí v 2,5 ml vody na injekciu (postupom uvedeným vyššie v bode Intramuskulárne injekcie) a ďalej sa nariedi s vodou na injekciu minimálne na 10 ml. Aplikuje sa pomaly počas troch až piatich minút. V žiadnom prípade neskracujte dobu podávania na menej ako 3 minúty. Možno podať priamo do žily alebo do kanýl, ktorými pacient dostáva vyššie uvedené intravenózne roztoky.

Čerstvo rozpustený roztok sa odporúča ihneď použiť. Ak je to potrebné, roztok je možné uchovať 24 hodín v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C.

Poznámka: Jednotlivé dávky väčšie ako 1 g sa majú podať v priebehu 30 až 60 minút.

Ďalšie pokyny - pozri časť 6.6.

4.3. Kontraindikácie

- precitlivenosť na cefazolín a iné cefalosporínové antibiotiká
- predchádzajúca závažná reakcia precitlivenosti na penicilín alebo iný typ beta-laktámového antibiotika
- pre podanie deťom mladším ako jeden rok sa cefazolín nesmie rozpúšťať v roztoku lidokaínu
- ak je pre riedenie použitý lidokaín, musia byť pred intramuskulárnym podaním vylúčené kontraindikácie pre lidokaín

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

- Pred začatím liečby cefazolínom je potrebné starostlivo preveriť, či pacient nemal predchádzajúce reakcie precitlivenosti na cefalosporíny a penicilíny. Cefalosporíny sa nemajú používať u pacientov, ktorí po ich podaní v minulosti mali okamžitú reakciu precitlivenosti. V prípade pochybností má byť lekár pri prvom podaní cefazolínu prítomný, aby mohol

reagovať na prípadnú anafylaktickú reakciu. Existujú dôkazy o skríženej alergii medzi penicilínmi a cefalosporínmi.

- V prípade alergickej reakcie pri užívaní lieku ZEPILEN má byť podávanie tohto lieku ukončené a pacient má dostať vhodnú liečbu.
- Hoci cefazolín spôsobuje renálnu dysfunkciu len zriedkavo, je odporúčané skontrolovať funkciu obličiek, predovšetkým u ťažko chorých pacientov, ktorí dostávajú maximálne dávky, a u pacientov súbežne užívajúcich iné potenciálne nefrotoxické látky, ako sú aminoglykozidy alebo silné diuretiká (napr. furosemid alebo etakrynová kyselina). U pacientov s poruchou funkcie obličiek môže dôjsť k zvýšeniu koncentrácie antibiotík v plazme ako aj k ich spomalenému odbúravaniu. V tejto súvislosti sa celková denná dávka cefazolínu znižuje (pozri časť 4.2). Toto platí aj pre pacientov s nízkou diurézou v dôsledku zlej funkcie obličiek.
- Pri používaní antibiotík sa môže objaviť pseudomembránová kolitída. Je dôležité vziať túto diagnózu do úvahy, ak sa u pacientov počas liečby týmito liekmi objavia hnačky. V takom prípade sa majú prijať zodpovedajúce opatrenia. Pozri tiež časť 4.8.
- Dlhotrvalé používanie cefazolínu môže viesť k premnoženiu necitlivých mikroorganizmov. Je preto dôležité pacienta priebežne klinicky sledovať. Ak dôjde v priebehu liečby k superinfekcii, je potrebné urobiť vhodné opatrenia.
- Intratekálne podanie sa neodporúča. Po intratekálnom podaní cefazolínu bola hlásená závažná intoxikácia centrálného nervového systému, vrátane záchvatov.
- Vzhľadom na to, že bezpečnosť použitia u nedonosených detí a dojčiat mladších ako jeden mesiac nebola stanovená, použitie lieku ZEPILEN sa u týchto pacientov neodporúča (pozri časť 4.2).
- Vo výnimočných prípadoch sa v priebehu liečby cefazolínom objavujú poruchy zrážanlivosti krvi. Rizikové faktory sú faktory spôsobujúce nedostatok vitamínu K alebo faktory ovplyvňujúce ďalšie koagulačné mechanizmy (parenterálna výživa, nedostatočná výživa, pečenné a obličkové zlyhanie, trombocytopenia). Zrážanie krvi môže byť tiež narušené v prípade pridružených ochorení (napr. hemofília, vredy žalúdka a dvanástnika), ktoré môžu vyvolať alebo zhoršiť krvácanie. Preto sa u týchto pacientov má sledovať protrombínový čas. Ak je predĺžený, odporúča sa podať vitamín K (10 mg/týždeň).

Tento liek obsahuje 2,1 mmol (48,3 mg) sodíka v jednej injekčnej liekovke čo zodpovedá 2,4 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu."

V prípade intramuskulárneho podania cefazolínu rekonštituovaného roztokom lidokaínu je potrebné brať do úvahy aj súhrn charakteristických vlastností lieku pre lidokaín.

4.5. Liekové a iné interakcie

Neodporúčané kombinácie

Antibiotiká

Súbežné podávanie bakteriostatických antibiotík môže viesť k antagonizmu s účinkom cefazolínu.

Probenecid

Pri súbežnom podávaní probenecid znižuje renálny klírens cefazolínu.

Použitie s opatnosťou

Vitamín K₁

Niektoré z cefalosporínov, ako cefamandol, cefazolín a cefotetan, môžu inhibovať pečenný metabolizmus vitamínu K₁ a spôsobovať hypotrombinémiu, najmä v prípade nedostatku vitamínu K₁. Môže byť potrebné zvýšiť dávky vitamínu K₁.

Antikoagulancia

Cefalosporíny môžu veľmi zriedkavo viesť k poruchám zrážanlivosti krvi (pozri časť 4.4). Pri súbežnom užívaní perorálnych antikoagulancií alebo heparínu vo vysokých dávkach je potrebné sledovať koagulačné parametre.

Nefrotoxické látky

Pravdepodobnosť nefrotoxických javov je vyššia pri súbežnom podávaní nefrotoxických látok, ako sú aminoglykozidy (napr. gentamicín), polymyxíny, etakrynová kyselina, furosemid a silné diuretiká. V týchto prípadoch je potrebné sledovať renálne funkcie.

Laboratórne testy

Počas liečby cefalosporínmi bol hlásený pozitívny Coombsov test. To platí aj pre pacientov liečených cefazolínom.

4.6. Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Bohaté skúsenosti s používaním prvej generácie cefalosporínov v tehotenstve nenaznačujú nepriaznivé účinky na tehotenstvo alebo na zdravie plodu/novorodenca. Neexistujú dostatočné údaje o použití cefazolínu počas tehotenstva, aby bolo možné posúdiť jeho možnú škodlivosť. Cefazolín prechádza placentou. Štúdie na zvieratách nepreukázali teratogenitu ani reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie sa použitie lieku ZEPILEN počas tehotenstva neodporúča, pokiaľ to nie je nevyhnutné.

Dojčenie

Cefazolín prechádza do materského mlieka vo veľmi nízkych koncentráciách. V terapeutických dávkach nemožno žiadne účinky na novorodenca očakávať. ZEPILEN je možné používať počas dojčenia.

4.7. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Cefazolín môže zriedkavo spôsobiť závrat, čo môže nepriaznivo ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8. Nežiaduce účinky

Počas používania cefazolínu boli hlásené nasledujúce nežiaduce účinky. Frekvencia nežiaducich účinkov sú rozdelené do kategórií takto:

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 ($< 1/10\,000$)

Triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia	Zodpovedajúce nežiaduce účinky
<i>Infekcie a nákazy</i>		
	Menej časté	Orálna kandidóza (pri dlhodobom používaní)
	Zriedkavé	Vaginitída, genitálna kandidóza (moniliáza)
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>		
	Zriedkavé	Leukocytóza, granulocytóza, monocytóza, lymfocytopénia, bazofília, eozinofília, granulocytopénia, neutropénia, leukopénia, trombocytopénia Tieto účinky sú reverzibilné.
	Veľmi zriedkavé	Poruchy krvnej zrážanlivosti a v dôsledku toho krvácanie. Rizikovými pacientmi sú pacienti s nedostatkom vitamínu K alebo inými faktormi, ktoré môžu spôsobiť poruchy zrážania krvi (umelá výživa, podvýživa, porucha funkcie pečene a obličiek, trombocytopénia) a pacienti so stavmi, ktoré môžu spôsobiť alebo zhoršiť krvácanie (napr. hemofília, žalúdočné a dvanástnikové vredy).
<i>Poruchy imunitného systému</i>		
	Veľmi zriedkavé	Anafylaktický šok (opuch tváre, opuch jazyka, opuch hrtana so zúžením dýchacích ciest, zvýšená pulzová frekvencia, dýchavičnosť, hypotenzia)
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>		
	Zriedkavé	Zvýšenie alebo zníženie koncentrácie glukózy v plazme
<i>Poruchy nervového systému</i>		
	Menej časté	Kŕče (u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí boli liečení s neprimerane vysokými dávkami)
	Zriedkavé	Závrat, malátnosť, únava
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		
	Zriedkavé	Pleurálny výpotok, dyspnoe alebo respiračná tieseň, kašeľ, nádcha
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		
	Zriedkavé	Hnačka, nauzea, anorexia, vracanie (tieto príznaky často vymiznú počas liečby alebo po jej ukončení)
<i>Poruchy pečene a žľazových ciest</i>		
	Zriedkavé	Prechodné zvýšenie sérovej koncentrácie AST, ALT, gama-GT, bilirubínu a/alebo LDH a alkalické fosfatázy, prechodná hepatitída, prechodná cholestatická žltáčka
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		
	Menej časté	Exantém, erytém, exsudatívny multiformný erytém, žihľavka, reverzibilná lokálna priepustnosť krvných ciev, slizníc a kĺbov

Triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia	Zodpovedajúce nežiaduce účinky
		(angioedém), lieková horúčka, intersticiálna pneumónia alebo pneumonitída
	Zriedkavé	Stevens-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza
	Velmi zriedkavé	Análny a genitálny pruritus
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>		
	Zriedkavé	Prechodné zvýšenie dusíka močoviny v krvi (BUN), proteinúria, intersticiálna nefritída, nedefinovaná nefropatia, nefrotoxická, predovšetkým u pacientov liečených súbežne inými potenciálne nefrotoxickejšími liekmi.
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>		
	Časté	Bolesť v mieste vpichu intramuskulárnej injekcie, niekedy so zatvrdnutím
	Menej časté	Pri intravenóznom podaní sa môže objaviť tromboflebitída
<i>Ďalšie nežiaduce účinky</i>		
	Zriedkavé	Bolesť na hrudi

V prípade závažnej a pretrvávajúcej hnačky v priebehu alebo po ukončení liečby cefazolínom sa má pacient poradiť s lekárom. Hnačka môže byť príznakom závažného ochorenia (pseudomembranózna kolitída), ktorá vyžaduje okamžitú liečbu. Pacient má byť poučený, aby nepoužíval samoliečbu, ktorá blokuje črevnú peristaltiku. Dlhodobé používanie cefalosporínov môže viesť k premnoženiu necitlivých mikroorganizmov, najmä rodu *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, enterokokov alebo rodu *Candida*.

Vplyv na výsledky laboratórnych vyšetrení

- prechodné zvýšenie AST, ALT, krvnej močoviny a alkalickej fosfatázy bez klinických príznakov poškodenia funkcie obličiek alebo poškodenia pečene

Údaje na zvieratách ukázali, že cefazolín je potenciálne nefrotoxickejší. Aj keď tento jav nebol preukázaný u ľudí, je potrebné túto možnosť vziať do úvahy, a to najmä u pacientov, ktorým sú podávané vysoké dávky počas dlhšej doby. Zriedkavo bola zaznamenaná intersticiálna nefritída a nedefinovaná nefropatia. Pacienti, u ktorých sa tieto ťažkosti vyskytli, boli závažne chorí a užívali niekoľko rôznych liekov. Úloha cefazolínu v rozvoji intersticiálnej nefritídy a iných nefropatií nebola stanovená.

V zriedkavých prípadoch boli u niektorých cefalosporínov hlásené

Znížený obsah hemoglobínu a/alebo hematokritu, anémia, agranulocytóza, aplastická anémia, pancytopenia, hemolytická anémia.

Tieto účinky boli hlásené pri liečbe niektorými cefalosporínmi

Nočné mory, závraty, hyperaktivita, nervozita alebo úzkosť, nespavosť, ospalosť, slabosť, návaly tepla, poruchy farebného videnia, zmätenosť, 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

Príznaky

Príznaky môžu zahŕňať bolesť, flebitídu a zápal v mieste aplikácie. Po parenterálnej aplikácii nezvyčajne vysokých dávok cefalosporínov sa môžu objaviť závraty, bolesť hlavy, parestézia. Po predávkovaní niektorými cefalosporínmi sa môžu objaviť kŕče, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek, u ktorých môže ľahšie dôjsť k akumulácii. Výsledky laboratórnych testov po predávkovaní môžu ukázať vyššie hodnoty bilirubínu, BUN, kreatinínu, pečeňových enzýmov, pozitívny Coombsov test a eozinofiliu, leukopéniu, trombocytózu, trombocytopéniu a predĺženie protrombínového času.

Liečba

Pri výskyte kŕčov sa musí okamžite ukončiť podávanie ZEPILENU. Musí byť ihneď k dispozícii antikonvulzívna liečba a má sa podporiť ventilácia a perfúzia. Je potrebné starostlivo monitorovať životné funkcie. Kombinovaná hemodialýza a hemoperfúzia môže byť zvážená v prípade závažného predávkovania, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ak je odpoveď na konzervatívnejšiu liečbu nedostatočná. Údaje podporujúce túto terapiu však nie sú dostupné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné beta-laktámové antibiotiká, I. generácia cefalosporínov
ATC kód: J01DB04

Mechanizmus účinku

Všetky cefalosporíny (beta-laktámové antibiotiká) inhibujú tvorbu bunkovej steny a sú selektívnymi inhibítormi syntézy peptidoglykánů. Prvým krokom mechanizmu je väzba látky na bunkové receptory (penicilín-viažuce proteíny). Po vytvorení tejto väzby je transpeptidačná reakcia inhibovaná a tým dôjde k blokáde syntézy peptidoglykánů. Konečným výsledkom je deštrukcia baktérie.

Mechanizmy rezistencie

Beta-laktámové antibiotiká obsahujú tzv. beta-laktámový kruh, ktorý je nevyhnutný pre antimikrobiálnu aktivitu. Pokiaľ je tento kruh otvorený, antibiotiká strácajú svoju účinnosť. Niektoré baktérie majú enzýmy (beta-laktamázy), ktoré sú schopné kruh otvoriť a tak získavajú odolnosť proti tomuto typu antibiotík.

Tak ako u iných cefalosporínov a iných beta-laktámových antibiotík sa získané mechanizmy rezistencie líšia podľa skupiny baktérií. Zahŕňajú zmeny v cieľovej časti bakteriálnej bunky (penicilín-viažuce proteíny, PBP), enzymatickú degradáciu beta-laktamázami a zmenenú prístupnosť cieľového miesta. Existuje skrížená rezistencia medzi cefalosporínmi a penicilínmi. Gramnegatívne mikroorganizmy, ktoré obsahujú indukibilné chromozomálne viazané beta- laktamázy, ako je *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. a *Providentia* spp. musia byť považované za rezistentné na cefazolín napriek ich citlivosti *in vitro*.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil *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

Prevalencia rezistencie sa pre vybrané mikroorganizmy môže líšiť geograficky a v čase. Miestna informácia o rezistencii je cenná najmä pri liečbe závažných infekcií. V prípade potreby sa má vyhľadať odborné poradenstvo, a to najmä keď je lokálna prevalencia rezistencie taká, že použitie liečiva je prinajmenšom u niektorých typov infekcií otázne.

Citlivé druhy

Grampozitívne

Staphylococcus aureus (citlivý na meticilín)

Staphylococcus epidermidis (citlivý na meticilín)

Druhy, pri ktorých získaná rezistencia môže predstavovať problém

Haemophilus influenzae

Neisseria gonorrhoeae

Beta-hemolytické streptokoky skupiny A, B, C a G

Streptococcus pneumoniae

Mikroorganizmy s prirodzenou rezistenciou

Citrobacter spp.

Enterobacter spp. (*Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*)

Morganella morganii

Proteus stuartii

Proteus vulgaris

Pseudomonas aeruginosa

Serratia

Staphylococcus (rezistentný na meticilín)

Indol pozitívne kmene *Proteus*

Enterobacteriaceae spp. (*Klebsiella pneumoniae*)

Enterobacteriaceae spp. (*Proteus mirabilis*)

Niekedy baktérie uvedených druhov môžu byť viac alebo menej citlivé na cefazolín, ako je uvedené pre väčšinu týchto baktérií. Preto sa odporúča vykonať skúšky citlivosti.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po intramuskulárnom podaní 500 mg cefazolínu je maximálna sérová hladina 20 – 40 µg/ml dosiahnutá približne po jednej hodine. Po podaní 1 g boli získané maximálne hladiny 37 – 63 µg/ml. V štúdií (u zdravých dospelých) s kontinuálnou intravenóznou infúziou cefazolínu v dávke 3,5 mg/kg počas 1 hodiny (celkovo približne 250 mg), nasledované 1,5 mg/kg počas 2 hodín (celkovo približne 100 mg) bola počas tretej hodiny podávania preukázaná stabilná sérová koncentrácia 28 mikrogramov/ml. Nasledujúca tabuľka ukazuje priemerné sérové koncentrácie cefazolínu po intravenózne iniekcii jednej 1 g dávky.

Sérové koncentrácie po intravenóznom podaní 1 g (µg/ml).

5 min	15 min	30 min	1 hodina	2 hodiny	4 hodiny
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Distribúcia

70 – 86 % cefazolínu sa viaže na plazmatické bielkoviny. Distribučný objem je približne 11 litrov/1,73 m². Ak je cefazolín podávaný pacientom bez obštrukcie žlčovéhoodu, hladina cefazolínu v žlči 90 – 120 minút po podaní je vo všeobecnosti vyššia ako hladina v sére. Naopak, v prípade

obštrukcie žlčového systému je koncentrácia antibiotika v žlči oveľa nižšia ako v sére. U pacientov s mozgovými blanami bez zápalu je po podaní terapeutických dávok koncentrácia cefazolínu v mozgovomiechovom moku 0,0 – 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 biologicky aktívnej forme. 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 byť dosiahnutá hladina v moči 500 – 4000 µg/ml. Cefazolín sa odstráni 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. Renálna toxicita po opakovanom podávaní sa pozorovala u králikov, ale nie u potkanov a psov.

Cefazolín nemá žiadny teratogénny alebo iný reprodukčne toxický účinok na potkany, na myši ani na králikov. Nie sú k dispozícii žiadne štúdie na mutagenitu a karcinogenitu cefazolínu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1. Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2. Inkompatibility

ZEPILEN sa nesmie miešať s rozpúšťadlami s výnimkou tých, ktoré sú uvedené v časti 4.2.

Cefazolín je inkompatibilný s amikacíniom-sulfátom, amobarbitalom sodným, kyselinou askorbovou, bleomycíniom-sulfátom, glukohexónátom vápenatým, cimetidínom, sodnou soľou kolistimetátu, erytromycínom, oxytetracyklínom, pentobarbitalom sodným a tetracyklínom.

6.3. Čas použiteľnosti

3 roky

Po rekonštitúcii

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného lieku bola pre všetky spôsoby podania preukázaná po dobu 24 hodín pri 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska má byť liek použitý okamžite. Ak nie je použitý okamžite, čas a podmienky uchovávania lieku po otvorení pred použitím sú na zodpovednosti užívateľa a nesmú byť dlhšie ako 24 hodín pri 2 °C – 8 °C pokiaľ riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C v pôvodnom obale.

Podmienky uchovávania rekonštituovaného lieku - pozri časti 4.2 a 6.3.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

Sklenená injekčná liekovka s nominálnym objemom 10 ml, gumová zátk, hliníkový uzáver alebo hliníkový uzáver s modrým plastovým odnímateľným viečkom „flip-off“.

Veľkosť balenia: 10, 50 alebo 100 injekčných liekoviek

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava a podanie roztoku sa má spraviť za aseptických podmienok. Pred podaním je potrebné roztok skontrolovať na neprítomnosť pevných častíc a sfarbenie. ZEPILEN injekčné liekovky sú len na jedno použitie, zvyšok roztoku sa musí znehodnotiť.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0278/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. máj 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. január 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2025