

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 cefazolinum 1 g (jako cefazolinum natrium).
Jedna injekční lahvička obsahuje cefazolinum 2 g (jako cefazolinum natrium).

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 min. 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	1g injekční	167 mg	333 mg	500 mg	667 mg	833 mg

při 100 mg/kg tělesné hmotnosti/ den	lahvička	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 přípravku 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 každých 6 hodin při 100 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

den						
-----	--	--	--	--	--	--

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.

Pacienti se známou hypersenzitivitou na cefalosporinová antibiotika.

Závažná hypersenzitivita v anamnéze (např. anafylaktické reakce) na jakýkoli jiný typ beta-laktamového antibakteriálního přípravku (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:

- známá hypersenzitivita na lidokain nebo jiná lokální anestetika amidového typu v anamnéze,
- srdeční blokáda neléčená pacemakerem,
- závažné srdeční selhání,
- podání intravenózní cestou,
- děti mladší 30 měsíců.

Roztoky cefazolinu obsahující lidokain se nikdy nesmějí podávat intravenózně.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření při použití

Upozornění

V případě jakékoli známé hypersenzitivity na peniciliny nebo na jiná beta-laktamová antibiotika je třeba věnovat pozornost možné zkřížené citlivosti (viz bod 4.3).

Stejně jako u všech beta-laktamových antibakteriálních látek byly 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 zahájením léčby má být stanoveno, zda má pacient závažné hypersenzitivní reakce na cefazolin, na ostatní cefalosporiny nebo na jakýkoli jiný typ beta-laktamových přípravků v anamnéze. Při podávání cefazolinu pacientům s anamnézou nezávažné hypersenzitivity na jiné beta-laktamové přípravky je nutná opatrnost.

Cefazolin má být podáván pacientům s alergickou reaktivitou (např. alergická rýma nebo bronchiální astma) pouze se zvláštní opatrností, protože se zvyšuje riziko závažné hypersenzitivní reakce.

Pseudomembranózní kolitida spojená s antibakteriálními látkami byla hlášena při použití cefazolinu a může se pohybovat v rozmezí od mírné až po život ohrožující. Tuto diagnózu je třeba vzít v úvahu u pacientů s průjmem během nebo po podání cefazolinu (viz bod 4.8). Je třeba zvážit přerušování léčby cefazolinem a podávání specifické léčby proti bakterii *Clostridium difficile*. Léčivé přípravky, které inhibují peristaltiku, nemají být podávány.

Použití u dětí: protože s podáváním cefazolinu nejsou u této skupiny dostatečné zkušenosti, cefazolin nesmí být aplikován novorozencům v prvním měsíci života.

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.

Opatření

V případě renální insuficience s rychlostí glomerulární filtrace nižší než 55 ml/min se musí brát v úvahu akumulace cefazolinu. Proto musí být dávka odpovídajícím způsobem snížena nebo interval mezi dávkami musí být prodloužen (viz bod 4.2).

U pacientů s poruchou funkce ledvin může být používání cefazolinu spojeno se záchvaty křečí.

Prodloužený protrombinový čas může nastat u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater nebo ve špatném nutričním stavu, stejně tak jako u pacientů, kteří jsou léčeni dlouhodobě antimikrobiální léčbou, a u pacientů, kteří byli předtím stabilizováni antikoagulační léčbou. U těchto pacientů je třeba při léčbě cefazolinem sledovat prodloužení protrombinového času, protože může velmi zřídka způsobit koagulační poruchy krve (viz body 4.5 a 4.8). INT (mezinárodní normalizovaný poměr) proto musí být pravidelně

měřen u pacientů s onemocněním, která mohou způsobit krvácení (např. gastrointestinální vředy), stejně jako u pacientů s koagulačními poruchami (kongenitální: např. hemofilie; získané: např. parenterálním příjmem potravy, podvýživou, poruchou funkce jater, ledvin nebo trombocytopenie, způsobené léky, např. heparinem nebo jinými perorálními antikoagulancii). Pokud je to nutné, lze podávat vitamin K (10 mg týdně).

Dlouhodobé a opakované podávání může vést k nadměrnému růstu rezistentních organismů. Pokud během terapie nastane superinfekce, je třeba přijmout odpovídající opatření.

Vliv na laboratorní testy

Ve vzácných případech mohou neenzymatický test ke stanovení cukru v moči a Coombsův test vykazovat falešně pozitivní výsledky.

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.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antikoagulancia

Cefalosporiny mohou velmi vzácně vést k poruchám srážlivosti krve (viz bod 4.4). Při současném užívání perorálních antikoagulancií (např. warfarin nebo heparin) ve vysokých dávkách je třeba sledovat koagulační parametry.

Vitamin K₁

Některé z cefalosporinů, jako cefamandol, cefazolin a cefotetan, mohou inhibovat metabolismus vitamínu K₁, zejména v případě nedostatku vitamínu K₁. Může být nutné zvýšení dávky vitamínu K₁.

Probenecid

V důsledku inhibičního účinku na renální diurézu vyvolává aplikace probenecidu v krvi vyšší koncentraci a delší retenční čas cefazolinu.

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.

4.6 Těhotenství, kojení a fertilita

Těhotenství

Cefazolin prochází k embryu/plodu placentou. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu. Neexistují dostatečné zkušenosti s používáním cefazolinu u lidí. Z preventivních důvodů se použití přípravku Cefazolin Noridem během těhotenství nedoporučuje, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Cefazolin přechází do mateřského mléka ve velmi nízkých koncentracích, a proto nelze v terapeutických dávkách očekávat jakékoli účinky na novorozence. Pokud se u kojence vyskytnou průjem nebo kandidóza během kojení, má matka přestat kojit nebo přestat dostávat cefazolin.

Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly žádný vliv na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Cefazolin nemá žádné nebo pouze zanedbatelné účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

V závislosti na dávce a na trvání léčby se očekává, že se u pacientů vyskytne jeden nebo několik níže uvedených nežádoucích účinků.

Třída orgánových systémů	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 ($< 1/10\ 000$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)*
Infekce a infestace		Orální kandidóza (při dlouhodobém používání)	Genitální kandidóza (moniliáza), vaginitida		
Poruchy krve a lymfatického systému			Zvýšení nebo snížení koncentrace glukózy v krvi (hyperglykemie nebo hypoglykemie). V krevním obraze byly pozorovány leukopenie, granulocytopenie, neutropenie, trombocytopenie, leukocytóza, granulocytóza, monocytóza, lymfocytopenie, bazofilie a eozinofilie. Tyto účinky jsou vzácné a jsou reverzibilní	Poruchy krevní srážlivosti a v důsledku toho krvácení. Rizikovými faktory jsou faktory způsobující deficit vitamínu K nebo faktory ovlivňující další koagulační mechanismy, jako jsou umělá výživa, nedostatečná výživa, jaterní a ledvinové selhání, trombocytopenie. Srážení krve může být také narušeno v případě přidružených chorob (např. hemofilie, vředů žaludku a dvanáctníku). Viz také body 4.4 a 4.5. Snížená koncentrace	

				hemoglobinu a/nebo hematokritu, anémie, agranulocytóza, aplastická anémie, pancytopenie a hemolytická anémie	
Poruchy imunitního systému		Erytém, erythema multiforme, exantém, kopřivka, reverzibilní lokální permeabilita krevních cév, kloubů nebo sliznic (angioedém), léky indukovaná horečka, intersticiální pneumonie nebo pneumonitida	Toxická epidermální nekrolýza (Lyellův syndrom), Stevens-Johnsonův syndrom	Anafylaktický šok, edém hrtanu se zúžením dýchacích cest, zvýšení srdeční frekvence, dušnost, pokles krevního tlaku, edém jazyka, anální pruritus, genitální pruritus edém obličeje	
Poruchy nervového systému		Křeče (u pacientů s poruchou funkce ledvin, kteří byli léčeni neadekvátně vysokými dávkami)	Závratě, malátnost, únava. Noční můry, vertigo, hyperaktivita, nervozita nebo úzkost, insomnie, ospalost, slabost, návaly horka, narušené barevné vidění, zmatenost a epileptogenní aktivita		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Pleurální výpotek, bolest na hrudi, dyspnoe nebo respirační tíseň, kašel, rinitida		
Gastrointestinální poruchy	Ztráta chuti k jídlu, průjem, nauzea a zvracení. Tyto			Pseudomembranózní kolitida (viz bod 4.4)	

	symptomy jsou obvykle mírné a často během nebo po léčbě vymizí				
Poruchy jater a žlučových cest			Dočasné zvýšení sérových koncentrací AST, ALT, gama-GT, bilirubinu a/nebo LDH a alkalické fosfatázy, tranzitorní hepatitida, tranzitorní cholestatický ikterus.		
Poruchy ledvin a močových cest			Nefrotoxická, intersticiální nefritida, nedefinovaná nefropatie, proteinurie, dočasné zvýšení dusíku močoviny v krvi (BUN), většinou u pacientů, kteří jsou léčeni současně dalšími potenciálně nefrotoxickými léky		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest v místě vpichu intramuskulární injekce, někdy s indurací	U intravenózního podání se může objevit tromboflebitida			<i>Pro IM podání (kvůli obsahu lidokainu v rozpouštědle):</i> Systémové reakce na lidokain

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

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Symptomy předávkování jsou bolesti hlavy, vertigo, parestezie, poruchy centrálního nervového systému, jako jsou agitovanost, myoklonie a křeče.

V případě otravy je indikována zrychlená eliminace. Specifické antidotum neexistuje. Cefazolin může být hemodialyzován.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná beta-laktamová antibiotika, cefalosporiny I. generace

ATC kód: J01DB04

Cefazolin je baktericidní cefalosporinové antibiotikum první generace k parenterálnímu podání.

Cefalosporiny inhibují syntézu buněčné stěny (v růstovém stadiu) blokováním penicilin vázajících proteinů (PBP), jako jsou transpeptidázy. Výsledkem je baktericidní účinek.

Vztah PK/PD

U cefalosporinů bylo prokázáno, že nejdůležitější farmakokineticko-farmakodynamický index korelující s účinností *in vivo* představuje procento dávkovacího intervalu tak, že nevázaná koncentrace zůstává nad minimální inhibiční koncentrací (MIC) cefazolinu pro jednotlivé cílové druhy (tj. % T > MIC).

Mechanismus rezistence

Rezistence na cefazolin může být důsledkem následujících mechanismů:

- Inaktivace beta-laktamázy: cefazolin vykazuje širokou stabilitu vůči penicilinázám grampozitivních bakterií, ale jen malou odolnost vůči plazmidy kódovaným beta-laktamázám, např. beta-laktamázy s rozšířeným spektrem (ESBL) nebo chromozomálně kódované beta-laktamázy typu AmpC.
- Snížená afinita PBP k cefazolinu: získaná rezistence pneumokoků a ostatních streptokoků vůči cefazolinu je důsledkem změny stávajících PBP jako výsledek mutace. Meticilin (oxacilin)-rezistentní stafylokoky jsou rezistentní kvůli tvorbě dodatečné PBP se sníženou afinitou k oxacilinu a všem ostatním beta-laktamovým antibiotikům.
- Nedostatečná penetrace cefazolinu přes vnější buněčné stěny gramnegativní bakterie může mít za následek nedostatečnou inhibici PBP.
- Cefazolin může být aktivně vyloučen z buňky efluxní pumpou.

Existuje částečná nebo úplná zkřížená rezistence mezi cefazolinem a ostatními cefalosporiny a peniciliny.

Hraniční hodnoty citlivosti (breakpointy)

Hraniční hodnoty uvedené v tabulce níže jsou definovány Evropskou komisí pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST). Klinické hraniční hodnoty MIC pro cefazolin podle EUCAST (v. 8.1, 2018-05-15)

Organismus	Citlivé (\leq)	Rezistentní ($>$)
<i>Staphylococcus</i> spp.	Poznámka ^A	Poznámka ^A
<i>Streptococcus</i> skupiny A, B, C a G	Poznámka ^B	Poznámka ^B
Streptokoky skupiny <i>viridans</i>	0.5 mg/l	0.5 mg/l
Hraniční hodnoty pro nespecifikované organismy	1 mg/l	2 mg/l

^A Citlivost stafylokoků na cefalosporiny je vyvozena z citlivosti na cefoxitin, s výjimkou cefiximu, ceftazidimu, ceftazidimu-avibaktamu, ceftibutenu a ceftolozanu/tazobaktamu, které nemají hraniční hodnoty a nemají být použity pro stafylokokové infekce. Některé *S. aureus* rezistentní na meticilin jsou náchylné k ceftarolinu a ceftobiprolu.

^B Citlivost streptokokových skupin A, B, C a G na cefalosporiny je odvozena od citlivosti na benzylpenicilin.

Mikrobiologická citlivost

Následující tabulka uvádí klinicky relevantní patogeny klasifikované jako citlivé nebo odolné na základě údajů *in vitro* a *in vivo*. Cefazolin je účinný proti některým druhům *in vitro*, ale ne klinicky, proto jsou tyto druhy klasifikovány jako rezistentní.

Prevalence rezistence se pro vybrané mikroorganismy může lišit geograficky a v čase, místní informace o rezistenci je cenná zejména při léčbě závažných infekcí. V případě potřeby se má vyhledat odborné poradenství, a to zejména když je lokální prevalence rezistence taková, že použití léčiva je přinejmenším u některých typů infekce sporné. Zvláště v případě závažných infekcí nebo selhání terapie má být provedena mikrobiologická diagnóza včetně identifikace mikroorganismu a jeho citlivosti na cefazolin.

Běžně citlivé druhy

Aerobní grampozitivní

Staphylococcus aureus (citlivý na meticilin)

Druhy, u nichž může být problémem získaná rezistence

Aerobní grampozitivní

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

Staphylococcus epidermidis (citlivý na meticilin)

Streptococcus pneumoniae

Aerobní gramnegativní

Haemophilus influenzae

Přirozeně rezistentní druhy

Aerobní grampozitivní

Staphylococcus aureus (rezistentní na meticilin)

Aerobní gramnegativní

Citrobacter spp.

Enterobacter spp.

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Proteus stuartii

Proteus vulgaris

Pseudomonas aeruginosa

Serratia spp.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Cefazolin se podává parenterálně. Po intramuskulárním podání 500 mg cefazolinu je maximální sérová hladina 20–40 µg/ml dosažena přibližně po jedné hodině. Po podání 1 g byly získány maximální hladiny 37–63 µg/ml. Ve studii (u zdravých dospělých) s kontinuální intravenózní infuzí cefazolinu v dávce 3,5 mg/kg/1 hodina (celkově přibližně 250 mg) následované 1,5 mg/kg/2 hodiny (celkově přibližně 100 mg) byla po třetí hodině podávání prokázána stabilní sérová koncentrace 28 µg/ml. Následující tabulka ukazuje průměrné sérové koncentrace cefazolinu po intravenózní injekci jedné dávky 1 g.

Koncentrace v séru (µg/ml) po intravenózním podání 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

Distribuce

70–86 % cefazolinu se váže na plazmatické bílkoviny. Distribuční objem je přibližně 11 litrů/1,73 m². Pokud je cefazolin podáván pacientům bez obstrukce žlučového, hladiny cefazolinu ve žluči 90–120 minut po podání jsou obecně vyšší než hladiny v séru. Naopak v případě obstrukce žlučového je koncentrace antibiotika ve žluči mnohem nižší než v séru. U pacientů s mozkovými plenami bez zánětu je po podání terapeutických dávek koncentrace cefazolinu v mozkomíšním moku 0,0–0,4 µg/ml. Cefazolin snadno prochází zanícenou synoviální membránou a dosahované koncentrace antibiotika v kloubu jsou podobné koncentracím v séru.

Biotransformace

Cefazolin není metabolizován.

Eliminace

Plazmatický poločas je přibližně 1 hodina 35 minut. Cefazolin se vylučuje v biologicky aktivní formě moči. Z intramuskulární dávky 500 mg se 56–89 % vylučuje během prvních šesti hodin a 80 % až téměř 100 % se vyloučí během 24 hodin. Po intramuskulárním podání 500 mg a 1 g se v moči dosahuje hladiny 500–4 000 µg/ml. Cefazolin se ze séra odstraňuje především glomerulární filtrací, renální clearance je 65 ml/min/1,73 m².

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 neukázalo žádný významný vliv na hematologické a biochemické 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-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

Rekonstituovaný a naředěný roztok

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 krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku 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 nemusejí být dostupné 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.

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

Cefazolin Noridem 2 g nemá být podáván intramuskulárně.

Intravenózní injekce

Cefazolin Noridem 1 g:

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 objemů 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

13. 3. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 3. 2019