

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cefazolin LDP-Laboratorios TORLAN 2 g prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 2 g cefazolinu ve formě 2,096 g sodné soli cefazolinu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Cefazolin LDP-Laboratorios TORLAN obsahuje 101,1 mg sodíku v jedné injekční lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok.

Bílý nebo téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Cefazolin LDP-Laboratorios TORLAN je indikován k léčbě závažných infekcí u dospělých, dospívajících a dětí starších 1 měsíce (viz body 4.2 a 4.4) způsobených patogeny citlivými na cefazolin (viz bod 5.1):

- Respirační infekce způsobené bakteriemi *S. pneumoniae*, *Klebsiella*, *H. influenzae*, *Staphylococcus aureus* (citlivý na penicilin a rezistentní na penicilin) a beta-hemolytický streptokok skupiny A.
- Infekce močových a pohlavních orgánů způsobené bakteriemi *Escherichia coli*, *P. mirabilis* a *Klebsiella* a některými kmeny *Enterobacter* a enterokoky.
- Infekce kůže a měkkých tkání způsobené bakterií *Staphylococcus aureus* (citlivým na penicilin a rezistentním na penicilin), beta-hemolytickým streptokokem skupiny A a dalšími kmeny streptokoků.
- Infekce kostí a kloubů způsobené bakterií *Staphylococcus aureus*.
- Infekce žlučových cest způsobené bakteriemi *E. coli*, různými kmeny streptokoků, bakteriemi *P. mirabilis*, *Klebsiella* a *Staphylococcus aureus*.
- Endokarditida způsobená bakterií *Staphylococcus aureus* (citlivým na penicilin a rezistentním na penicilin) a skupinou A beta-hemolytických streptokoků.
- Perioperační profylaxe: předoperační, intraoperační a pooperační profylaxe ke snížení incidence určitých pooperačních infekcí u pacientů s chirurgickými výkony klasifikovanými jako infekční nebo potenciálně infekční.
- Bakteriémie související s výše uvedenými infekcemi nebo s podezřením na ně.

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení pro vhodné použití antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka, způsob podání a dávkovací interval závisí na závažnosti infekce, citlivosti zjištěných patogenů a stavu pacienta (např. funkce ledvin).

Dospělí a dospívající (starší 12 let a ≥ 40 kg tělesné hmotnosti):

- Infekce způsobené citlivými mikroorganismy: 1–2 g cefazolinu denně rozdělené do 2–3 dílčích dávek.
- Infekce způsobené méně citlivými mikroorganismy: 3–4 g cefazolinu denně rozdělené do 3–4 dílčích dávek.

U závažných až život ohrožujících infekcí lze dávky až 6 g až 12 g denně podávat ve třech nebo čtyřech stejných dávkách (jedna dávka každých 6 nebo 8 hodin).

Pro perioperační profylaxi se doporučují následující dávky pro dospělé a dospívající:

- a) 1 g i.v. nebo i.m. 30 min až 1 h před zahájením operace
- b) Při prodloužených chirurgických výkonech (např. 2 h nebo déle) 0,5 g až 1 g i.v. nebo i.m. během chirurgického výkonu (podání je třeba upravit podle délky operace)
- c) 0,5 g až 1 g i.v. nebo i.m. každých 6 až 8 hodin po operaci po dobu 24 hodin nebo po dobu až 3 až 5 dnů u operací, kde by infekce představovaly zvláštní riziko.

Je důležité, aby byla předoperační dávka podána v dostatečném předstihu (30 min až 1 h) před zahájením chirurgického výkonu, aby v séru a tkáních existovaly odpovídající hladiny antibiotik; také, pokud existuje riziko infekcí, Cefazolin LDP-Laboratorios TORLAN mají být podáván ve vhodných intervalech během chirurgického výkonu, aby byla zachována adekvátní hladina antibiotik.

Pediatrická populace

Děti ve věku nad 30 měsíců (i.m.):

25 až 50 mg/kg každých 24 hodin (rozdělených do tří nebo čtyř dílčích dávek).

U závažných infekcí může být celková denní dávka zvýšena na 100 mg/kg tělesné hmotnosti.

Použití cefazolinu u předčasně narozených dětí a dětí mladších jednoho měsíce se nedoporučuje, protože bezpečnost pro použití u těchto pacientů nebyla stanovena.

Dospělí s poruchou funkce ledvin

Dospělí s poruchou funkce ledvin mohou vyžadovat nižší dávku, aby se zabránilo kumulaci. Takové snížení dávky může být založeno na stanovení hladin v krvi. Pokud to není možné, může být dávka stanovena na základě clearance kreatininu.

V případě poruchy funkce ledvin je třeba podat odpovídající počáteční dávku. Následné dávkování má být založeno na stupni poruchy funkce ledvin, závažnosti infekce a citlivosti patogenu.

U pacientů podstupujících hemodialýzu závisí léčebný režim na dialyzačních podmínkách. Viz také bod 4.4.

Clearance kreatininu (ml/min)	Kreatinin v séru (mg/100 ml)	Denní dávka	Dávkovací interval
≥ 55	$\leq 1,5$	Normální dávka	Žádná změna
35–54	1,6–3,0	Normální dávka	Alespoň 8 h
11–34	3,1–4,5	Polovina normální dávky	12 h
≤ 10	$\geq 4,6$	Polovina normální dávky	18 až 24 hodin

Děti starší než jeden měsíc

U středně závažných infekcí je účinná celková denní dávka 25–50 mg/kg těl. hm., rozdělená rovnoměrně do 3 až 4 dílčích dávek.

U závažných infekcí může být celková denní dávka zvýšena na 100 mg/kg tělesné hmotnosti.

Pediatrická populace s poruchou funkce ledvin

Pediatrická populace (i dospělí) s poruchou funkce ledvin mohou vyžadovat nižší dávku, aby se zabránilo kumulaci. Takové snížení dávky může být založeno na stanovení hladin v krvi. Pokud to není možné, lze dávku stanovit pomocí clearance kreatininu podle následujících pokynů. V případě poruchy funkce ledvin je třeba podat příslušnou počáteční dávku. Následné dávkování má být založeno na stupni poruchy funkce ledvin, závažnosti infekce a citlivosti patogenu.

Clearance kreatininu (ml/min)	Kreatinin v séru (mg/100 ml)
70–40	60 % ve 2 dílčích dávkách
40–20	25 % ve 2 dílčích dávkách
20–5	10 % ve 2 dílčích dávkách

Předčasně narozené děti a děti mladší než 1 měsíc

Vzhledem k tomu, že bezpečnost použití u předčasně narozených dětí a dětí mladších než 1 měsíc nebyla stanovena, použití cefazolinu u těchto pacientů se nedoporučuje. Viz také bod 4.4.

Starší pacienti

U starších pacientů s normální funkcí ledvin není nutná žádná úprava dávky.

Způsob podání

Přípravený roztok se podává hluboko intramuskulárně nebo intravenózně.

Pro jedno intramuskulární podání nemá být použito více než 500 mg cefazolinu.

Cefazolin LDP-Laboratorios TORLAN připravený k intramuskulárnímu podání nesmí být podán intravenózně, pokud se smísí s lokálním anestetikem.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- V případě alergie na antibiotika skupiny cefalosporinů.
- Anamnéza prodělání závažné anafylaktické reakce (hypersenzitivitu) (např. závažné olupování kůže, otok obličeje, rukou, nohou, rtů, jazyka nebo hrdla, potíže s polykáním nebo dýcháním) na jakýkoli jiný typ beta-laktamových antibiotik (peniciliny, monobaktamy a karbapenemy).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Zvláštní péče je nutná u pacientů s alergickou diatézou, bronchiálním astmatem nebo polinózou. Před podáním cefazolinu je třeba zjistit, zda se dříve vyskytly hypersenzitivní reakce na jiné beta-laktamy (peniciliny nebo cefalosporiny).

U pacientů s alergickými reakcemi je třeba podávání přerušit a zahájit odpovídající symptomatickou léčbu. Pozornost má být věnována zkříženým alergiím na jiné cefalosporiny, stejně jako někdy se vyskytujícím zkříženým alergiím na peniciliny. V případě známé hypersenzitivity na penicilin je třeba vzít v úvahu zkřížené alergie na jiné beta-laktamy, např. cefalosporiny.

Během podávání cefazolinu se mohou zřídka vyskytnout poruchy koagulace. To může být případ pacientů s rizikovými faktory, které vedou k nedostatku vitamínu K nebo ovlivňují jiné koagulační mechanismy (parenterální výživa, malnutrice, porucha funkce jater a ledvin, trombocytopenie), nebo v případě komorbidit (např. hemofilie, gastrointestinální vředy), které mohou vyvolat nebo zvýšit krvácení. Proto je třeba v těchto případech monitorovat hodnoty protrombinového času a pokud se sníží, má být podán vitamín K (10 mg týdně).

U pacientů léčených cefazolinem byly hlášeny případy Kounisova syndromu. Kounisův syndrom byl definován jako kardiiovaskulární příznaky vznikající sekundárně v důsledku alergické nebo hypersenzitivní reakce spojené s konstrikcí koronárních arterií, což může vést až k infarktu myokardu.

Přerůstání necitlivých mikroorganismů

U téměř všech antibiotik byly hlášeny případy kolitidy spojené s antibiotiky, jejíž závažnost může být mírná až život ohrožující (viz bod 4.8). Proto je důležité tuto diagnózu zvážit u pacientů, u kterých se během podávání antibiotika nebo po něm vyskytne průjem. Pokud se objeví kolitida spojená s antibiotiky, podávání přípravku Cefazolin LDP-Laboratorios TORLAN má být okamžitě přerušeno, je třeba konzultovat lékaře a zahájit odpovídající léčbu. Antiperistaltika jsou v tomto případě kontraindikována.

Při dlouhodobém podávání přípravku Cefazolin LDP-Laboratorios TORLAN může dojít k přerůstání necitlivých patogenů. Proto je nezbytné pečlivé pozorování pacienta. Pokud během léčby dojde k superinfekci, musí být přijata odpovídající opatření.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin s rychlostí glomerulární filtrace nižší než 55 ml/min se cefazolin pravděpodobně hromadí; proto má být dávka odpovídajícím způsobem snížena nebo prodloužen dávkovací interval (viz bod 4.2).

Vzhledem ke špatné permeabilitě mozkomíšního moku není cefazolin vhodný k léčbě meningitidy.

Dlouhodobá nebo vysokodávková terapie

Při dlouhodobé léčbě nebo léčbě vysokou dávkou se doporučuje pravidelné sledování funkcí orgánových systémů, včetně funkce ledvin, jater a hematopoetických funkcí. Byly hlášeny zvýšené hladiny jaterních enzymů a změny v krevních buňkách (viz bod 4.8).

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

Cefazolin nemá být podáván předčasně narozeným a novorozencům mladším než jeden měsíc, protože nejsou k dispozici žádné zkušenosti a protože bezpečnost použití nebyla stanovena.

Laboratorní testy

Při laboratorních testech může dojít k falešně pozitivní reakci na glukózu v moči při použití Benediktova kvalitativního roztoku, Fehlingova roztoku nebo tablet Clinitest, ale ne při použití enzymatických detekčních metod.

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

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

Důležité informace o pomocných látkách

Tento léčivý přípravek obsahuje 101,1 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 5,055 % 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

Souběžné podávání je kontraindikováno

Antibiotika

Cefazolin nemá být podáván společně s antibiotiky s bakteriostatickým účinkem (např. tetracykliny, sulfonamidy, erythromycinem, chloramfenikolem), protože antagonistické účinky byly pozorovány v *in vitro* testech.

Souběžné podávání se nedoporučuje

Probenecid

Při souběžném podávání probenecidu je renální clearance cefazolinu snížena.

Opatření

Antikoagulancia

Velmi zřídka mohou cefalosporiny způsobit poruchy koagulace (viz bod 4.4). Pokud jsou perorální antikoagulancia nebo vysoké dávky heparinu podávány dodatečně, je nutno monitorovat stav koagulace.

Nefrotoxické látky

Nelze vyloučit, že se zvyšuje nefrotoxický účinek antibiotik (např. aminoglykosidů, kolistinu, polymyxinu B) a diuretik (např. furosemid). V případě současného podávání s cefazolinem je třeba pečlivě sledovat renální hodnoty.

Vitamin K1

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Dosavadní zkušenosti s podáváním cefazolinu během těhotenství nejsou dostatečné. Proto má být cefazolin podáván během těhotenství pouze po pečlivém posouzení přínosů a rizik. To platí zejména v prvním trimestru.

Kojení

Cefazolin se vylučuje v nízkých koncentracích do mateřského mléka. U kojených dětí může dojít k senzibilizaci a modifikaci střevní flóry, stejně jako ke kandidovým infekcím. V těchto případech mají být děti během léčby odstaveny.

Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly žádné účinky na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie týkající se účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Nicméně se mohou objevit nežádoucí účinky (např. alergické reakce, závratě), které mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Pro každou skupinu frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny v sestupném pořadí závažnosti. Frekvence nežádoucích účinků jsou hodnoceny následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Infekce a infestace					Dlouhodobá léčba nebo opakované použití může vést k superinfekci nebo kolonizaci rezistentními bakteriemi nebo choroboplodnými houbami (orální kandidóza, vaginální kandidóza)
Poruchy krve a lymfatického systému		Trombocytopenie, neutropenie, leukopenie, eozinofilie, agranulocytóza, hemolytická anémie	Poruchy koagulace, krvácení*		
Poruchy imunitního systému	Alergické kožní reakce, jako je erytém, kopřivka a svědění	Závažné hypersenzitivní reakce, jako je angioneurotický edém a léková horečka		Život ohrožující anafylaktický šok**	
Poruchy nervového systému					Bolest hlavy, vertigo, parestezie, podráždění centrálního nervového systému, myoklonus, křeče §
Srdeční poruchy					Kounisův syndrom
Gastrointestinální poruchy	Průjem, nauzea, zvracení, ztráta chuti k jídlu, flatulence, bolest břicha				Pseudomembranózní kolitida +

Poruchy jater a žlučových cest		Mírné, přechodné zvýšení hladin AST, ALT a alkalické fosfatázy		Reverzibilní hepatitida a cholestatická žloutenka	
Poruchy ledvin a močových cest			Intersticiální nefritida a další onemocnění ledvin §		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Flebitida, tromboflebitida			

* Ohroženi jsou pacienti s rizikovými faktory, které vedou k deficitu vitamínu K nebo ovlivňují jiné koagulační mechanismy, stejně jako pacienti s poruchami, které mohou vyvolat nebo zvýšit krvácení.

** což může vyžadovat odpovídající okamžitý nouzový zásah.

§ zejména v případě předávkování nebo neupraveného dávkování v případě renální insuficience.

Ve většině případů jsou příznaky mírné a často ustupují během nebo po přerušení léčby.

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

§ většinou u kriticky nemocných pacientů, kteří dostávali několik léčivých přípravků.

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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Symptomy

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

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

Léčba

Pokud se vyskytnou křeče, léčivý přípravek musí být okamžitě vysazen. Může být indikována léčba antiepileptikem. Vitální funkce a odpovídající laboratorní hodnoty je třeba velmi pečlivě sledovat. V případě závažného předávkování, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, může

být indikována kombinace hemodialýzy a hemoperfuze, pokud selže jiná léčba. Nejsou však k dispozici žádné odpovídající podpůrné údaje. Peritoneální dialýza není účinná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, cefalosporiny první generace, ATC kód: J01DB04

Cefazolin je antibiotikum z beta-laktamové rodiny první generace cefalosporinové skupiny.

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku cefazolinu je založen na inhibici syntézy bakteriální buněčné stěny (v růstové fázi) blokováním proteinů vázajících penicilin (PBP), jako jsou transpeptidázy, což vede k baktericidnímu účinku.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Účinnost v podstatě závisí na délce doby, po kterou je hladina léčivé látky nad minimální inhibiční koncentrací (MIC) patogenu.

Mechanismy rezistence

Rezistence vůči cefalosporinům vyplývá z různých mechanismů: produkce beta-laktamázy, změna proteinů vázajících penicilin a změna propustnosti buněčné stěny gramnegativních bakterií.

Odolnost vůči cefazolinu může být založena na následujících mechanismech:

- Inaktivace beta-laktamázy: cefazolin má vysoký stupeň stability proti penicilinázám gram pozitivních bakterií, ale pouze nízkou stabilitu proti četným beta-laktamázám kódovaným plazmidem, např. beta-laktamázám s rozšířeným spektrem (ESBL) nebo chromozomálně kódovaným beta-laktamázám typu AmpC.
 - Snížená afinita PBP k cefazolinu: získaná rezistence u pneumokoků a jiných streptokoků je způsobena modifikacemi stávajících PBP v důsledku mutace. Rezistence u stafylokoků rezistentních na meticilin (oxacilin) je však způsobena syntézou dalšího PBP se sníženou afinitou k cefazolinu.
 - Nedostatečná penetrace cefazolinu přes vnější buněčnou stěnu gram-negativních bakterií může vést k nedostatečné inhibici PBP.
 - Efluxní čerpadla mohou aktivně transportovat cefazolin z buňky.
- Částečná nebo úplná zkřížená rezistence existuje mezi cefazolinem a jinými cefalosporiny a peniciliny.

Hraniční hodnoty testování citlivosti

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) cefazolinu: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalence získané rezistence

Kritické koncentrace oddělují citlivé kmeny od středně citlivých kmenů a středně citlivé od rezistentních kmenů:

$S \leq 8 \text{ mg/l}$ a $R > 32 \text{ mg/l}$

Prevalence získané rezistence se může u některých druhů lišit v závislosti na geografii a čase. Proto je užitečné mít informace o prevalenci lokální rezistence, zejména při léčbě závažných

infekcí. Tyto údaje mohou poskytnout pouze návod k pravděpodobnosti citlivosti bakteriálního kmene na toto antibiotikum.

Prevalence získané rezistence v Německu na základě údajů z posledních 5 let z národních projektů a studií monitorování rezistence (od ledna 2016):

Běžně vnímavé druhy
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
<i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilin)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> [°]
<i>Streptococcus agalactiae</i> [°]
<i>Streptococcus pneumoniae</i> [°]
<i>Streptococcus pyogenes</i> [°]
Druhy, u kterých může být získaná rezistence při použití léčivého přípravku problémem
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (intermediárně citlivý na penicilin)
Aerobní gramnegativní mikroorganismy
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> [§]
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
Inherentně rezistentní druhy
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
Enterococcus spp.
<i>Staphylococcus aureus</i> (rezistentní na meticilin)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (rezistentní na penicilin)
Aerobní gramnegativní mikroorganismy
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter</i> spp.
<i>Legionella</i> spp.
<i>Morganella morganii</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobní mikroorganismy
<i>Bacteroides fragilis</i>
Jiné mikroorganismy
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

[°] Při zveřejnění tabulek nebyly k dispozici žádné aktuální údaje. V primární literatuře, standardních referencích a doporučeních terapie se předpokládá citlivost.

[§] Přirozená citlivost většiny izolátů je ve středním rozsahu.

⁺ V alespoň jedné oblasti je míra rezistence vyšší než 50 %.

³ V ambulantním sektoru je míra rezistence < 10 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Cefazolin může být použit i.m. nebo i.v. injekcí.

Podávání kontinuální intravenózní infuzí (zdravým dobrovolníkům), zpočátku s dávkami cefazolinu 3,5 mg/kg po dobu jedné hodiny (tj. přibližně 250 mg), poté dávkami 1,5 mg/kg během následujících dvou hodin (přibližně 100 mg), dosáhlo vyvážené sérové hladiny přibližně 28 µg/ml do třetí hodiny.

Sérové koncentrace po i.v. podání dávky 1 g

Sérové koncentrace (µg/ml)					
5 mn	15 mn	30 mn	1 h	2 h	4 h
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Sérové koncentrace po i.m. podání dávky 500 mg a 1 g

Sérové koncentrace (µg/ml)						
	1/2 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
500 mg i.m.	36,2	36,8	37,9	15,5	6,3	3,0
1 g i.m.	60,1	63,8	54,3	29,3	13,2	7,1

Eliminační poločas je u pacientů s normální funkcí ledvin přibližně 100 minut.

Distribuce

Cefazolin je široce distribuován do většiny tělesných tkání a tekutin včetně žlučníku, jater, ledvin, kostí, sputa, žluči, pleurální a synoviální tekutiny. Cefazolin snadno prochází zanícenou synoviální membránou. Terapeutické hladiny jsou dosaženy v pleurální tekutině, kloubní tekutině a ascitické tekutině.

Difuze cefazolinu v CSF je slabá. Celkem 74–86 % cefazolinu je vázáno na sérové proteiny. Distribuce objemu je přibližně 11 l/1,73 m².

U pacientů bez obstrukční biliární choroby mohou být sérové hladiny cefazolinu až pětkrát nižší než sérové hladiny u pacientů s obstrukční biliární chorobou. Při absenci obstrukce žlučovýchodů jsou koncentrace cefazolinu v tkáni žlučníku a žluči zvýšené a výrazně vyšší než sérové hladiny.

Na druhou stranu, pokud dojde k překážce, jsou koncentrace antibiotik ve žluči podstatně nižší než sérové hladiny.

Cefazolin rychle prochází placentární bariérou pupečnickové krve a plodové vody. V mateřském mléce jsou hladiny cefazolinu velmi nízké.

Biotransformace/eliminace

Cefazolin je minimálně metabolizován v játrech. V moči nebyly přítomny žádné mikrobiologicky aktivní metabolity. Poločas séra je asi 1 hodina 35 minut. Cefazolin se vylučuje renální exkrecí. Přibližně 90 % sodné soli cefazolinu se vylučuje močí jako nezměněné léčivo. Mechanismy odpovědné za eliminaci cefazolinu jsou glomerulární filtrace a tubulární sekrece.

Po i.m. podání 500 mg se 56 až 89 % podané dávky nachází v 6hodinové moči; tato čísla jsou 80 až téměř 100% po 24 hodinách.

Po podání dávek 500 mg a 1 g i.m. cestou jsou hodnoty uvedené pro frakci moči 0–6 h 1000/2000 µg/ml a 2000/4000 µg/ml.

5.3 Preklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita cefazolinu je nízká.

Opakované podávání cefazolinu psům a potkanům po dobu 1–6 měsíců různými způsoby podání neprokázalo žádný významný vliv na hematologické a biochemické parametry. Renální toxicita byla pozorována po opakovaných dávkách u králíků, ale ne u psů nebo potkanů. Cefazolin nevykazoval žádnou teratogenitu ani embryotoxickou aktivitu.

Studie týkající se mutagenity a karcinogenity cefazolinu nejsou k dispozici.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

Mísení ve stejné injekční lahvičce nebo injekční stříkačce s jinými léčivými přípravky se nedoporučuje.

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

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po rekonstituci:

Fyzikálně-chemická stabilita rekonstituovaného roztoku s vodou pro injekci byla prokázána po dobu 8 hodin při teplotě 25 °C a po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Fyzikálně-chemická stabilita rekonstituovaného roztoku s 1% lidokainem byla prokázána po dobu 8 hodin při teplotě 25 °C a po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. V případě, že není použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání po rekonstituci a před použitím odpovědností uživatele a obvykle nemá být delší než 8 hodin při teplotě 25 °C a 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Po naředění rekonstituovaného roztoku ve vodě pro injekci rozpouštědly uvedenými v bodě 6.6:

Fyzikálně-chemická stabilita rekonstituovaného roztoku byla prokázána po dobu 8 hodin při teplotě 25 °C a po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, za dobu a podmínky uchovávání přípravku před použitím odpovídá uživatel a normálně nemá být delší než 8 hodin při teplotě 25 °C a 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Cefazolin LDP-Laboratorios TORLAN je dostupný v injekční lahvičce obsahující 2 g cefazolinu ve formě sodné soli, s chlorbutylovou pryžovou zátkou a uzavřené hliníkovým a polypropylenovým uzávěrem.

Cefazolin LDP-Laboratorios TORLAN je balen v krabičkách s 10 nebo 100 injekčními lahvičkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Cefazolin se rekonstituuje vodou pro injekci (i.v. nebo i.m.) nebo 1% roztokem lidokainu (pouze pro i.m.).

Ihned po rekonstituci vodou pro injekci může být do tohoto cefazolinového roztoku přidáno 45 ml jednoho z následujících roztoků běžně používaných k infuzi:

- 0,9% roztok chloridu sodného
- 5% nebo 10% roztok glukózy
- smíšený roztok 5% roztoku glukózy a 0,9% roztoku chloridu sodného
- 5% roztok glukózy s 0,2% nebo 0,45% roztokem fyziologického roztoku
- Ringerův roztok,
- Ringer-aktát,
- smíšený roztok 5% roztoku glukózy a Ringer-laktátu

Rekonstituce

- Voda pro injekci (i.v. nebo i.m.): 1 g je stabilní ve 2 ml.
 - I když je přípravek Cefazolin LDP-Laboratorios TORLAN velmi rozpustný, je vhodnější pro intravenózní podání do lahviček o objemu 1 g přidat 5 ml vody pro injekci. Protřepejte, aby se rozpustil, natáhněte celý obsah injekční lahvičky do injekční stříkačky.
- 1% roztok lidokainu (i.m.): 1 g je stabilní ve 4 ml.
 - 1 g prášku se rozpustí ve 4 ml 1% roztoku lidokainu. Po rekonstituci může mít roztok žluté zbarvení, které je normální.
 - Roztoky rekonstituované lidokainem se nesmějí podávat injekčně intravenózní cestou.

Ředění

Rekonstituovaný roztok se ředí rozpouštědly uvedenými výše v bodě 6.6: do rekonstituovaného roztoku se přidá přibližně 45 ml rozpouštědla, aby se dosáhlo konečného objemu 50 ml.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

LDP-LABORATORIOS TORLAN, S.A.

Ctra de Barcelona, 135-B

08290 Cerdanyola del Vallès

Barcelona — Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/424/21-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. 10. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 6. 2026