**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

1. **Názov lieku**

VULMIZOLIN 1,0

prášok na injekčný roztok

1. **kvalitatívne a kvantitatívne zloženie lieku**

Jedna injekčná liekovka obsahuje: 1,05 g sodnej soli cefazolínu, čo zodpovedá 1,0 g cefazolínu.

VULMIZOLIN 1,0 obsahuje sodík:

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

1. **Lieková forma**

Prášok na injekčný roztok

Biely alebo takmer biely prášok.

1. **Klinické údaje**

**4.1 Terapeutické indikácie**

Liečba ťažkých infekcií, ktoré sú vyvolané grampozitívnymi a gramnegatívnymi mikróbmi citlivými na cefazolín. Liečba infekcií respiračného a urogenitálneho traktu, žlčových ciest, kože a mäkkých tkanív, osteomyelitída, septikémie, endokarditída. Predoperačná profylaxia.

**4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Dávkovanie

Dávky závisia od závažnosti a lokalizácie infekcie.

*Dospelí:* pri pneumokokovej pneumónii 500 mg každých 12 hodín, pri infekciách vyvolaných grampozitívnymi mikróbmi 250 - 500 mg každých 6 hodín, pri akútnych nekomplikovaných infekciách urogenitálneho traktu 1 g každých 12 hodín, pri stredne ťažkých a ťažkých infekciách 500 mg až 1 g každých 6 až 8 hodín intramuskulárne alebo intravenóznou injekciou, prípadne infúziou. U endokarditídy je možné podať intravenózne až 6 g denne.

*Pediatrická populácia*: celková denná dávka je 25, 50 u ťažkých infekcií až 100 mg/kg telesnej hmotnosti rozdelená do troch až štyroch čiastkových dávok podaných intramuskulárne, intravenózne alebo infúziou.

*Predoperačná profylaxia*: bežná dávka pre dospelých je 1 až 2 g intravenózne alebo 1 g intramuskulárne, u detí sa dávka na kg telesnej hmotnosti volí v závislosti na očakávanom riziku infekcie a dĺžke operačného zákroku, 30 až 60 minút pred chirurgickým zákrokom.

Približnú schému podľa druhu operačného zákroku uvádza tabuľka:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Typ operácie | Dávka pred operáciou | Pooperačná dávka / interval | Trvanie profylaxie |
| Kardiochirurgia | 2 g i.v. | 1 g i.v. / 6 - 8 h | 24 h max. 48 h |
| Cievna chirurgia | 2 g i.v. | 1 g i.v. / 6 - 8 h | 24 h |
| Ortopédia a úrazová chirurgia | 2 g i.v. | 1 g i.v. / 6 - 8 h | 24 h max. 48 h |
| Chirurgia hrudníka a pažeráka | 1 g i.v. | 1 g i.v. / 8 h | max. 24 h |
| Cerviko-faciálna chirurgia | 2 g i.v. | 1 g i.v. / 8 h | 24h max. 48 h |
| Gastroduodenálna a biliárna chirurgia | 2 g i.v. | Ak trvá operácia viac ako 2 h + 1 g i.v. | |
| Gynekológia a pôrodníctvo | 2 g i.v. | 1 g i.v. / 8 h | 24 h |

S ohľadom na biologický polčas cefazolínu (2 h) stačí jedno podanie na operačný zákrok trvajúci 2 - 3 hodiny. Pri zvýšenom riziku infekcie je možné podávať v priebehu 24 hodín 500 mg až 1 g VULMIZOLINU 1,0 každých 6 až 8 hodín.

Pri renálnej insuficiencii je potrebné dávkovanie VULMIZOLINU 1,0 upraviť. Úvodná dávka odpovedá normálnej jednotlivej dávke (0,5 - 1,0 g), nasledujúcej dávky a dávkové intervaly sa upravujú podľa hodnôt klírensu endogénneho kreatinínu.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Klírens endogénneho kreatinínu za  24 h | | Jednotlivá dávka v mg | | Interval medzi dávkami v h |
| ml / min | odp. ml / s | stredne ťažké infekcie | ťažké infekcie |  |
| nad 70 | nad 1,17 | bez úpravy | | 8 |
| 40 - 70 | 0,67 - 1,17 | 500 | 1250 | 12 |
| 20 - 40 | 0,33 - 0,67 | 250 | 600 | 12 |
| 5 - 20 | 0,08 - 0,33 | 150 | 400 | 24 |
| pod 5 | pod 0,08 | 75 | 200 | 24 |

**4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo a na beta-laktámové antibiotiká alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

* 1. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Skrížená precitlivenosť na betalaktámové antibiotiká sa vyskytuje u 20 % liečených pacientov so známou hypersenzitivitou, t.j. 1 % populácie. Kožné testy nie sú spoľahlivým ukazovateľom skríženej precitlivenosti u známej hypersenzitivity na iné betalaktámové antibiotika. Pri dlhodobom podávaní je riziko pseudomembranóznej kolitídy a nefrotoxicity.

Jedna injekčná liekovka VULMIZOLINU 1,0 obsahuje 2,1 mmol (48,3 mg) sodíka. Toto sa má vziať do úvahy u pacientov so zníženou funkciou obličiek alebo u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

**4.5 Liekové a iné interakcie**

Pri súčasnej aplikácii heparínu vo vysokých dávkach, perorálnych antikoagulancií a iných látok, ktoré ovplyvňujú systém zrážania krvi je potrebné sledovať hodnoty krvnej zrážanlivosti. Probenecid zvyšuje plazmatickú hladinu a následne skracuje polčas eliminácie cefazolínu.

VULMIZOLIN 1,0 by sa nemal kombinovať s antimikrobiálnymi látkami pôsobiacimi bakteriostaticky (tetracyklíny, erytromycín, sulfónamidy, chloramfenikol), pretože sa nedá vylúčiť antagonistický účinok.

Riziko nefrotoxicity sa zvyšuje kombináciou s aminoglykozidovými antibiotikami, furosemidom, kyselinou etakrynovou a cisplatinou.

**4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Gravidita

Gravidita je relatívnou kontraindikáciou. Štúdie na potkanoch, myšiach a králikoch s dávkami 25-krát prevyšujúcimi dávky odporúčané pre človeka, nepreukázali teratogénny účinok. Neboli však prevedené štúdie na človeku a do tohto času nie je známe poškodenie plodu cefazolínom. Napriek tomu je podávanie gravidným ženám potrebné zvážiť. VULMIZOLIN 1,0 prechádza placentárnou bariérou.

Dojčenie

V materskom mlieku a amniotickej tekutine dosahuje nízke koncentrácie. U dojčeného dieťaťa je možnosť senzibilizácie a nedá sa vylúčiť vznik hnačky a ďalších nežiaducich účinkov.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje**

VULMIZOLIN 1,0 nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

**4.8 Nežiaduce účinky**

|  |  |
| --- | --- |
| **MedDRA triedy orgánových systémov** | **Nežiaduci účinok** |
| Infekcie a nákazy | mykóza, kolpitída, kandidóza v ústach |
| Poruchy krvi a lymfatického systému | zmeny krvného obrazu (eozinofília, neutropénia, leukopénia, trombocytopénia) |
| Poruchy imunitného systému | lieková horúčka,  pruritus vulvae, genitoanálny pruritus, riziko anafylaktickej reakcie |
| Poruchy ciev | flebitída |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu | nauzea, vracanie, hnačka.  Pri dlhodobom podávaní je riziko vzniku pseudomembranóznej kolitídy |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva | exantém |
| Poruchy pečene a žlčových ciest | menší a prechodný vzostup hodnôt transamináz (S-AST i S-ALT), urey, alkalickej fosfatázy (S-ALP) |
| Poruchy obličiek a močových ciest | riziko nefrotoxicity sa zvyšuje pri podávaní vysokých dávok |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | bolestivosť a indurácia v mieste intramuskulárnej aplikácie |

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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)\*.

**4.9 Predávkovanie**

|  |  |
| --- | --- |
| LD50 u zvierat po i.v. podaní | |
| Myš | 4 - 5 g . kg-1 |
| Potkan | 2,4 - 3,7 g . kg-1 |
| Králik | 2,5 g . kg-1 |
| Pes | 2,2 g . kg-1 |

Toxické prejavy a symptómy predávkovania zahŕňajú bolesť, flebitídu v mieste aplikácie. Parenterálne podanie nevhodne veľkých dávok môže vyvolať závrat, parestéziu, bolesť hlavy. K predávkovaniu môže dôjsť i pri podávaní nízkych dávok pacientom so zníženou funkciou obličiek, alebo pri interakcii s inými liečivami a pod.

Liečba predávkovania spočíva v okamžitom prerušení podávania, zaistení dýchania (v prípade potreby i umelou ventiláciou), zaistení činnosti srdca a krvného obehu s cieľom zachovania vitálnych funkcií pacienta. V indikovaných prípadoch i začatieantikonvulzívnej terapie.

1. **Farmakologické vlastnosti**

**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antibiotikum, prvá generácia cefalosporínov

ATC klasifikácia: J01DB04

Mechanizmus účinku

Cefalosporínové polosyntetické baktericídne antibiotikum so širokým spektrom účinku. Cefazolín rovnako ako všetky betalaktámové antibiotiká, blokuje syntézu bunkovej steny citlivých baktérií. Je odolný proti účinku niektorých beta-laktamáz rovnako ako ostatné cefalosporíny 1. generácie, s ktorými má zhodnú antibakteriálnu aktivitu.

*Antimikrobiálne spektrum*: dobre citlivé *in vitro* sú streptokoky skupín A, B, C, G a ďalšie, pneumokoky, stafylokoky (vrátane kmeňov produkujúcich penicilinázu), (MIC G+ cocci 0,1 - 1,0 µg/l) hemofily a kmene gramnegatívnych črevných tyčiniek izolovaných od pacientov mimo nemocnice: *Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella sp.* (kmene izolované v nemocnici môžu byť rezistentné). Cefazolín nie je účinný na kmene gramnegatívnych baktérií produkujúcich rad beta-laktamáz *(Enterobacter cloacae, Citrobacter freundii, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri, Bacteroides fragilis, Serratia sp., Pseudomonas sp., Acinetobacter sp. a ďalšie*), všetky enterokoky, pneumokoky rezistentné na penicilín a stafylokoky rezistentné na oxacilín (meticilín).

**5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Distribúcia

Maximálne sérové koncentrácie sú dosiahnuté asi za hodinu po intramuskulárnom podaní. Po podaní dávky 1 g dosahuje hladina v plazme okolo 64 µg/ml, distribučný objem 0,14 ± 0,4l.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Koncentrácie v sére (µg/ml) po **intramuskulárnom** podaní | | | | | | |
| Dávka | 0,5 h | 1 h | 2 h | 4 h | 6 h | 8 h |
| 0,25 g | 15,5 | 17 | 13 | 5,1 | 2,5 | - |
| 0,5 g | 36,2 | 36,8 | 37,9 | 15,5 | 6,3 | 3 |
| 1 g | 60,1 | 63,8 | 54,3 | 29,3 | 13,2 | 7,1 |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Koncentrácie v sére (µg/ml) po **intravenóznom** podaní 1 g | | | | | |
| 5 min | 10 min | 30 min | 1 h | 2 h | 4 h |
| 188,4 | 135,8 | 106,8 | 73,7 | 45,6 | 16,5 |

Asi 80 % dávky sa viaže na bielkoviny krvnej plazmy bez ohľadu na veľkosť podanej dávky, biologický polčas je 1,8 ± 0,4 hodiny; terapeutická hladina sa v krvi udrží približne 8 hodín. V žlči je hladina vyššia ako v krvnom sére.

Koncentrácie cefazolínu v telesných tekutinách a tkanivách:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Telesná tekutina alebo tkanivo | Dávka cefazolínu | Koncentrácia µg / ml resp. µg / g |
| Komorový mok | 1 g i.m. | 0,5 - 0,9 |
| Žlč | 4 x 0,5 g i.m. | 92,1 - 94,0 +  1,6 - 8,1 ++ |
| Sliznice  (maxilárna vedľajšia dutina) | 0,5 g i.m. | 3,5 |
| Synoviálna tekutina | 1 g i.m. | 65 |
| Sputum | 3 g i.v. | 1 - 1,8 |
| Tonsily | 0,25 g i.m.  0,5 g i.m. | 3,4  7,6 |

Vysvetlivky: + = pacienti bez uzáveru žlčových ciest

++= pacienti s uzáverom žlčových ciest

Eliminácia

Cefazolín sa vylučuje v nezmenenej forme (80 - 90 %) obličkami. V terapeutických dávkach preniká do kĺbového priestoru, prechádza placentárnou bariérou; v materskom mlieku a amniotickej tekutine dosahuje nízkych koncentrácií.

1. **Farmaceutické ÚDAJE**

**6.1 Zoznam pomocných látok**

Žiadne.

**6.2 Inkompatibility**

Liek je inkompatibilný s aminoglykozidmi, kyselinou askorbovou, sodnou soľou amobarbitalu

a pentobarbitalu, amikacínsulfátom, sulfátom bleomycínu, mesilátom kolistínu, glukonanom

a glukoheptonanom vápenatým, cimetidínom, glukoheptonanom erytromycínu a tetracyklínmi. Pri liečbe VULMIZOLINOM 1,0 sa môže vyskytnúť falošne pozitívny Coombsov test alebo falošne pozitívny výsledok stanovenia glukózy Fehlingovým činidlom.

**6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

**6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

Pripravený roztok VULMIZOLINU 1,0 je stály 24 hodín pri uchovávaní v chladničke (2 – 8 ˚C).

**6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Injekčná liekovka z bezfarebného skla s obrubou, gumová zátka, hliníkový uzáver s odnímateľným plastovým (flip off),viečkom škatuľka.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka po 1,0 g

10 injekčných liekoviek po 1,0 g

50 injekčných liekoviek po 1,0 g

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

K intramuskulárnej injekcii sa pridá do liekovky s 1 g (0,5 g) VULMIZOLINU 1,0 4 až 6 ml (2 až 3 ml)

vody na injekciu alebo izotonického roztoku NaCl. Injekciu je potrebné aplikovať do miesta s väčším množstvom svalovej hmoty.

K intravenóznej injekcii sa 1 g (0,5 g) VULMIZOLINU 1,0 rozpustí najprv v 2 ml (1 ml) vody na injekciu a ďalej sa riedi do celkového objemu najmenej 10 ml. Aplikuje sa pomaly (2 až 3 minúty).

K intravenóznej infúzii sa pripravený injekčný roztok ďalej riedi s 50 až 100 ml bežne používanými základnými infúznymi roztokmi. Podáva sa 20 - 30 minút.

1. **DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

BB Pharma a.s., Durychova 101/66, 142 00 Praha 4 - Lhotka, Česká republika

1. **REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

15/0034/85-S

1. **DÁTUM REGISTRÁCIE/ DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 30. december 1985

Dátum posledného predĺženia registrácie: 29. máj 2007

1. **DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU**

01/2019