

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PROSTAPHLIN 1000 mg

Prášek pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka:

oxacillinum natricum monohydricum v množství 1,1 g což odpovídá oxacillinum 1 g v 1 injekční lahvičce.

Pomocná látka se známým účinkem: hydrogenfosforečnan sodný

Jedna injekční lahvička obsahuje 57 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok

Popis přípravku: bílý, jemný, krystalický prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

PROSTAPHLIN 1000 mg je určen k zahajovací léčbě u závažných infekcí, které vyžadují vysoké a okamžité hladiny léčivé látky v krvi. PROSTAPHLIN 1000 mg je indikován k léčbě infekcí vyvolaných stafylokoky produkujícími penicilinázu citlivými na oxacilin. Před zahájením léčby mají být provedeny bakteriologické testy k určení vyvolávacího agens a jeho citlivosti na oxacilin.

Léčba přípravkem PROSTAPHLIN 1000 mg může být zahájena při podezření na infekci vyvolanou stafylokoky produkujícími penicilinázu ještě dříve, než jsou známy laboratorní výsledky. Empirické použití přípravku PROSTAPHLIN 1000 mg má být v souladu s doporučením místních antibiotických center.

Přípravek nemá být používán u infekcí vyvolaných organismy citlivými na penicilin G.

Podává se při těchto infekcích:

- infekce horních a dolních dýchacích cest
- lokalizované infekce kůže a měkkých tkání
- diseminované infekce
- endokarditida
- meningitida
- osteomyelitida

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení pro vhodné používání antibiotik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Bakteriologické studie k určení vyvolávacího agens a jeho citlivosti na penicilinázu-rezistentní peniciliny by měly být provedeny (před zahájením léčby). Trvání léčby závisí na typu a závažnosti infekce a na stavu pacienta a řídí se klinickou a bakteriologickou odpovědí pacienta. Terapie oxacilinem má pokračovat ještě minimálně 48 hodin po dosažení afebrilie a odeznění příznaků

onemocnění a po negativní kultivaci. U závažných stafylokokových infekcí má léčba penicilináza-rezistentními peniciliny pokračovat minimálně 14 dní. Doporučení pro délku léčby specifických infekcí (např. endokarditidy, osteomyelitidy) se různí až do trvání 8 týdnů. Tato doporučení jsou však založena na empirické zkušenosti a ne na principu medicíny založené na důkazech a individuální léčba má zohlednit klinický obraz onemocnění, aktuální doporučené postupy a doporučení antibiotických center.

Dávkování při mírných až středně těžkých infekcích horních dýchacích cest a při lokalizovaných infekcích kůže a měkkých tkání:

- *Dospělým a dětem s tělesnou hmotností 40 kg nebo více:* 250 až 500 mg každých 4 - 6 hodin.
- *Dětem s tělesnou hmotností nižší než 40 kg:* 50 mg/kg denně, rozděleno do stejných dávek vždy po 6 hodinách.

Pozn.: Dostupné údaje o absorpci a exkreci naznačují, že je dosaženo dostatečných terapeutických hladin při dávkování 25 mg/kg/den u předčasně narozených dětí a novorozenců.

Dávkování při velmi těžkých infekcích, např. dolních dýchacích cest a při diseminovaných infekcích:

- *Dospělým a dětem s tělesnou hmotností 40 kg nebo více:* 1 až 6 g denně, rozděleno do dávek vždy po 4 až 6 hodinách. Při velmi těžkých infekcích byla v literatuře publikována dávkování dosahující až 12 g/den, rozděleno do dávek po 4 až 6 hodinách.
- *Dětem s tělesnou hmotností nižší než 40 kg:* 100 mg/kg denně nebo více, rozděleno do stejných dávek vždy po 4 až 6 hodinách.

Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin není obvykle nutná.

Způsob podání

Intravenózní injekce nebo intravenózní infuze

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné penicilinové antibiotikum nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů, jimž byly podávány peniciliny, byly hlášeny závažné a příležitostně fatální anafylaktické reakce. Závažné anafylaktické reakce vyžadují okamžitý zásah včetně podání epinefrinu, intravenózních tekutin a steroidů, kyslíku, zajištění dýchacích cest, popř. intubace.

Podobně jako u jiných penicilinů, i před podáním přípravku PROSTAPHLIN 1000 mg musíme pečlivě pátrat po alergických reakcích na peniciliny, cefalosporiny nebo jiné alergeny v anamnéze. Existují klinické a laboratorní důkazy o zkřížené hypersenzitivitě mezi peniciliny a částečně zkřížené hypersenzitivitě mezi bicyklickými beta-laktamovými antibiotiky včetně penicilinů, cefalosporinů, cefamycinů, 1-oxa- β -laktamů a karbapenemů. Objeví-li se alergická reakce během léčby, léčba musí být okamžitě přerušena a musí být podniknuta příslušná opatření.

Podávání antibiotik může vést k přerůstání mikroorganismů necitlivých na oxacilin. V těchto případech je pak nutné přerušit léčbu a zahájit odpovídající terapii.

Průjem spojený s *Clostridium difficile* byly popsány jako důsledek podávání u téměř všech antibakteriálních látek včetně oxacilinu a jejich závažnost může kolísat od lehkých průjmů až k fatální kolitidě. Jejich výskyt lze předpokládat u všech pacientů s průjmem po léčbě antibiotiky. Rovněž je nezbytná pečlivá anamnéza, jelikož výskyt průjmů spojených s *Cl. difficile* byl zaznamenán po více než 2 měsících od ukončení léčby antibiotiky. Jestliže tento typ průjmu je suspektní nebo potvrzený, pak probíhající antibiotická léčba, jiná než proti *C. difficile*, musí být ukončena.

Provádění bakteriologických testů k určení vyvolávajících agens a jejich citlivosti k penicilináza-rezistentním penicilinům je nezbytné. V případě léčby suspektní stafylokokové infekce oxacilinem je v případě nepotvrzení patogenu kultivačním testem nutné změnit léčivou látku.

Pravidelná kontrola funkce ledvin, jater a krvetvorby má být prováděna v průběhu delší terapie přípravkem PROSTAPHLIN 1000 mg.

Kultivace, bílý krevní obraz a diferenciální krevní obraz mají být provedeny před zahájením léčby přípravkem PROSTAPHLIN 1000 mg a nejméně jednou týdně během léčby oxacilinem. Pravidelné vyšetření moči, hodnot močoviny, kreatininu, AST (SGOT) a ALT (SGPT) v krvi má být prováděno v průběhu terapie přípravkem PROSTAPHLIN 1000 mg. V případě zvýšení těchto hodnot má být dávkování přípravku přiměřeně upraveno.

U novorozenců nejsou eliminační mechanismy ledvin plně rozvinuty, penicilináza-rezistentní peniciliny (zejména methicilin) se nemusí kompletně vyloučit, což může vyústit do abnormálně vysokých hladin v krvi. Proto se při podávání přípravku PROSTAPHLIN 1000 mg novorozencům doporučuje častá kontrola hladiny antibiotika v krvi a úprava dávky. Všichni novorozenci léčení peniciliny mají být pečlivě sledováni, zda se neobjeví nežádoucí příznaky anebo laboratorní či klinické projevy toxicity.

Jedna injekční lahvička obsahuje 57 mg sodíku. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Probenicid zvyšuje a prodlužuje hladiny penicilinu v séru. Souběžné podávání probenecidu s peniciliny snižuje rychlost vylučování penicilinu cestou kompetitivní inhibice renální tubulární sekrece v ledvinách.

Aminoglykosidy a peniciliny jsou fyzikálně a chemicky inkompatibilní a vzájemně se *in vitro* inaktivují, proto se nesmí mísit v jedné stříkačce či infuzní lahvi během souběžné léčby a mají být podávány odděleně. Peniciliny mohou inaktivovat aminoglykosidy *in vitro* ve vzorcích séra pacientů léčených oběma látkami, což může vykazat falešné snížení výsledků analýzy aminoglykosidů ve vzorcích séra.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost v těhotenství nebyla stanovena.

Reprodukční studie provedené na zvířatech nepřinesly žádné důkazy o poškození fertility nebo plodu z důvodu užívání penicilináza-rezistentních penicilinů. Prozatímní zkušenosti s užíváním penicilinů u lidí během těhotenství neprokázaly nežádoucí účinky na plod, avšak nebyly provedeny žádné postačující ani dobře kontrolované studie, které by tyto účinky vyloučily. Jelikož však tyto studie nelze interpretovat u lidí, doporučuje se podávání přípravku PROSTAPHLIN 1000 mg gravidním ženám jen ve zřetelně indikovaných případech a jen za průběžné lékařské kontroly.

Kojení

Oxacilin proniká do mateřského mléka, a proto jeho podávání kojícím ženám musí být pečlivě zváženo.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

PROSTAPHLIN 1000 mg nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Hypersenzitivita: klinicky se projevují dva typy alergických reakcí, okamžitá a opožděná.

Okamžité reakce obvykle vznikají během 20 minut po podání a manifestují se počínaje vyrážkou a svěděním až po angioedém, laryngospasmus, bronchospasmus, hypotenzi, cévní kolaps a úmrtí. Tyto okamžité anafylaktické reakce jsou velmi vzácné. Obvykle vznikají po parenterální aplikaci, ale mohou se objevit i u pacientů při perorální léčbě. Další typ okamžité reakce, akcelerovaná reakce, může vzniknout od 20 minut do 48 hodin po podání a projevuje se vyrážkou, svěděním a horečkou. Může se objevit i otok hrtanu, laryngospasmus nebo hypotenze, ale k úmrtí dochází v těchto případech méně často.

Opožděné alergické reakce na léčbu penicilinem vznikají obvykle po 48 hodinách a někdy i později - 2 až 4 týdny po zahájení léčby. Projevují se podobnými symptomy jako při sérové nemoci (tj. horečkou, nevolností, kopřivkou, bolestmi břicha, kloubů a svalů) a různými kožními vyrážkami.

Gastrointestinální poruchy: nauzea, zvracení, průjem, stomatitida, černý nebo povleklý jazyk a jiné příznaky gastrointestinálního poškození. S podáváním antibiotik spojená pseudomembranózní kolitida byla vzácně popsána u penicilináza-rezistentních penicilinů.

Poruchy nervového systému: neurotoxické reakce podobné těm po léčbě benzylpenicilinem, např. letargie, zmatenost, záškuby, multifokální svalové křeče, lokalizované nebo generalizované epileptiformní záchvaty se mohou objevit po podání vysokých intravenózních dávek penicilináza-rezistentních penicilinů především u pacientů s renální insuficiencí.

Poruchy ledvin: renální tubulární poškození a intersticiální nefritida byly spojeny s podáváním sodné soli methicilinu a někdy i s podáním nafcilinu, oxacilinu, kloxacilinu a dikloxacilinu. Jejich projevy mohou být vyrážka, horečka, eosinofilie, hematurie, proteinurie a renální insuficience. Neuropatie není závislá na velikosti dávky a po rychlém přerušení léčby je obvykle reverzibilní.

Poruchy krve: eozinofilie, hemolytická anémie, agranulocytóza, neutropenie, leukopenie, granulocytopenie a útlum kostní dřeně byly spojeny s podáváním penicilináza-rezistentních penicilinů.

Poruchy jater: hepatotoxicita charakterizovaná horečkou, nauzeou a zvracením spojená s abnormalitami jaterních testů, hlavně zvýšením AST (SGOT) hladin, se vyskytla při použití penicilináza-rezistentních penicilinů. Asymptomatické přechodné zvýšení sérových koncentrací alkalické fosfatázy, AST (SGOT) a ALT (SGPT) bylo také popsáno.

Následující tabulka dle MedDra databáze obsahuje všechny současné známé a registrované nežádoucí účinky a jejich frekvenci dle následujících kategorií:

velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Infekce a infestace	Pseudomembranózní kolitida	Vzácné
Poruchy krve a lymfatického systému	Selhání funkce kostní dřeně, agranulocytóza, granulocytopenie, neutropenie, leukopenie, hemolytická anémie, eozinofilie	Není známo
Poruchy imunitního systému	Sérová nemoc (tj. pyrexie, neklid, kopřivka, myalgie, artralgie, bolest v břiše)	Není známo
Psychiatrické poruchy	Stavy zmatenosti	Není známo
Poruchy nervového systému	Epilepsie, svalové křeče, letargie	Není známo
Cévní poruchy	Hypotenze (jako akcelerovaná okamžitá hypersenzitivní reakce)	Méně časté
	Hypotenze a oběhový kolaps (jako součást okamžité hypersenzitivní reakce)	Velmi vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Laryngální edém a laryngospasmus (jako akcelerovaná okamžitá hypersenzitivní reakce)	Méně časté
	Laryngospasmus a bronchospasmus (jako součást okamžité hypersenzitivní reakce)	Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	Břišní obtíže, nauzea, zvracení, průjem, stomatitida, černý povlak jazyka	Není známo

Poruchy jater a žlučových cest	Hepatotoxicita charakterizovaná pyrexii, nauzeou a zvracením ve spojení s abnormálními jaterními testy, hlavně zvýšením AST	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Angioedém, kopřivka, svědění (jako součást okamžité hypersenzitivní reakce) Kopřivka, svědění (jako akcelerovaná okamžitá hypersenzitivní reakce) a vyrážka (jako opožděná alergická reakce)	Velmi vzácné Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Svalové záškuby	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest	Intersticiální nefritida a renální tubulární poškození (projevy zahrnují vyrážku, horečku, eozinofilii, hematurii, proteinurii a selhání ledvin), nefropatie	Velmi vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Úmrtí (jako součást okamžité hypersenzitivní reakce) Pyrexie (jako akcelerovaná okamžitá hypersenzitivita)	Velmi vzácné Není známo
Vícenásobná vyšetření	Vzestup alkalické fosfatázy, ATP a AST v krvi	Není známo

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

Předávkování u člověka nebylo popsáno.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, peniciliny rezistentní k působení beta-laktamázy

ATC kód: J01CF04

PROSTAPHLIN 1000 mg je penicilin rezistentní proti penicilináze a vykazuje baktericidní účinek proti kmenům citlivým na peniciliny ve stadiu aktivního množení.

Oxacilin je účinný proti většině grampozitivních koků včetně beta-hemolytických streptokoků, pneumokoků a penicilinázu-neprodukujících stafylokoků. Jelikož je rezistentní na enzym penicilináza, je také účinný na stafylokoky produkující penicilinázu.

Jako všechny peniciliny inhibuje biosyntézu buněčné stěny vnímavých bakterií.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce: Oxacilin dosahuje maximální hladiny v séru zhruba 5 minut po intravenózním podání. Při pomalém intravenózním podání 500 mg oxacilinu je maximální hladiny 43 µg/ml v séru dosaženo zhruba po 5 minutách od injekce, biologický poločas je 20-30 minut.

Distribuce: Oxacilin se v 89-94% váže na bílkoviny plazmy, zejména albumin. Oxacilin proniká do synoviální, pleurální a perikardiální tekutiny, přestupuje do žluči, plicní a kostní tkáň. Při normálních dávkách málo proniká do cerebrospinálního moku a do ascitických tekutin.

Metabolizmus: Sérový poločas oxacilinu u dospělých s normální renální funkcí je 0,3-0,8 hodin. Oxacilin se částečně metabolizuje na mikrobiologicky aktivní a inaktivní metabolity.

Eliminace: Oxacilin a jeho metabolity se rychle vylučují ledvinami do moči - tubulární sekrecí a glomerulární filtrací. Oxacilin se vylučuje také žlučí. Oxacilin není dialyzovatelný, pouze minimální množství je odstraněno hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyly provedeny žádné dlouhodobé studie s tímto léčivým přípravkem na zvířatech.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenfosforečnan sodný

6.2 Inkompatibility

Fyzikální a chemická inkompatibilita *in vitro* byla popsána s aminoglykosidy (viz bod 4.5).

6.3 Doba použitelnosti

Prášek pro injekční roztok: 3 roky

Rekonstituovaný/naředěný roztok: Přípravek je nutno použít ihned po naředění.

Po naředění v infuzi: do šesti hodin při teplotě do 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného/naředěného roztoku viz bod 6.3.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku jsou v odpovědnosti uživatele. -.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Obal:

Injekční lahvička z bezbarvého skla s pryžovou zátkou a červeným hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem, krabička.

Velikost balení:

1 x 1 g

6.6 Návod k užití přípravku, zacházení s ním

Aminoglykosidy a peniciliny jsou fyzikálně a chemicky inkompatibilní, vzájemně se *in vitro* inaktivují a může dojít ke ztrátě bakteriální aktivity (viz bod 4.5). Proto se nesmí mísit v jedné injekční stříkačce, infuzní tekutině či v setu a musí být podávány odděleně.

Intravenózní podání:

Pro i.v. injekci se roztok připraví přidáním 10 ml sterilní vody na injekce nebo chloridu sodného na injekce. Odeberte celý obsah. Podává se pomalu po dobu asi 10 minut. Při i.v. podání je třeba

opatrnosti, zvláště u starších pacientů pro nebezpečí vzniku tromboflebitidy. **POZOR:** Rychlejší podání může vyvolat konvulzivní křeče.

Intravenózní infuze:

Před ředěním s infuzním roztokem se prášek rekonstituuje dle instrukcí uvedených pro i.v. podání. Stabilitní studie oxacilinu v koncentracích 0,5 mg/ml a 2 mg/ml s intravenózními roztoky uvedenými níže naznačují, že lék ztratí méně než 10% aktivity při pokojové teplotě (maximálně 25 °C) během 6 hodin.

Připravený roztok se pro podání v infuzi dále ředí jedním z následujících roztoků:

- izotonický roztok chloridu sodného
- 5% roztok glukózy ve vodě na injekci
- 5% roztok glukózy v izotonickém roztoku chloridu sodného
- 10% roztok D-fruktózy ve vodě na injekci
- 10% roztok D-fruktózy v izotonickém roztoku chloridu sodného
- Ringerův infuzní roztok s laktátem
- injekční roztok chloridu draselného a chloridu sodného s laktátem
- 10% roztok invertního cukru ve vodě na injekci
- 10% roztok invertního cukru v izotonickém roztoku chloridu sodného
- 10% roztok invertního cukru + 0,3% chloridu draselného ve vodě na injekci

Pouze tyto roztoky mají být používány pro intravenózní infuzní podání přípravku PROSTAPHLIN 1000 mg.

Koncentrace antibiotika se má pohybovat mezi 0,5 až 2 mg/ml. Koncentrace léku, rychlost a objem infuze mají být upraveny tak, aby celková dávka oxacilinu byla podána dříve, než lék ztratí svou stabilitu v roztoku pro použití.

Rekonstituovaný roztok se má před podáním vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice a zda není zabarven. Rztok se má použít jen v případě, že je čirý a neobsahuje částice.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

15/051/71-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6.10.1971

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

15.10.2014