

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PROSTAPHLIN 1000 mg
Prášek pro přípravu injekčního roztoku

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka:

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

Jedna injekční lahvička obsahuje 57 mg sodíku.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního roztoku.

Popis přípravku: bílý, jemný, krystalický prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

PROSTAPHLIN 1000 mg je určen k zahajovací léčbě u závažných infekcích, které vyžadují vysoké a okamžité hladiny účinné látky v krvi.

PROSTAPHLIN 100 mg je indikován k léčbě infekcí vyvolaných stafylokoky produkujícími penicilinázu citlivými na oxacilin. Před zahájením léčby by měly být provedeny bakteriologické testy k určení vyvolávajícího 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. Přípravek by neměl být používán u infekcí vyvolaných organismy citlivými na penicilin G.

Podává se při těchto infekcích:

- při infekcích horních a dolních dýchacích cest
- při lokalizovaných infekcích kůže a měkkých tkání
- při disseminovaných infekcích

4.2 Dávkování a způsob podání

Bakteriologické studie k určení vyvolávajícího 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 by měla pokračovat ještě minimálně 48 hodin po dosažení afebrilie a odeznění příznaků onemocnění a po negativní kultivaci. U závažných stafylokokových infekcí by léčba penicilináza-rezistentními peniciliny měla pokračovat minimálně 14 dní. Léčba endokarditidy a osteomyelitidy může být dlouhodobá.

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

- *Dospělým a dětem vážícím 40 kg nebo více:* 250 až 500 mg každých 4 - 6 hodin.

- *Dětem vážícím méně než 40 kg:* 50 mg/kg denně, rozděleno do stejných dávek vždy po 6 hodinách.

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

- *Dospělým a dětem vážícím 40 kg nebo více:* 1 g anebo více každých 4-6 hodin.

- *Dětem vážícím méně než 40 kg:* 100 mg/kg denně, rozděleno do stejných dávek vždy po 4 až 6 hodinách.

Úprava dávkování u pacientů s poškozením renálních funkcí není obvykle nutná.

Způsob podávání

K přípravě injekčního roztoku se k suchému prášku v lahvičce přidá 5,7 ml sterilní vody na injekci.

Dobře se protřepe, dokud nevznikne čirý roztok.

Intramuskulární injekce: Roztok připravený podle výše uvedeného návodu se injikuje pomalu a hluboko intramuskulárně.

Přímá intravenózní injekce: Obsah lahvičky naředíme 10 ml sterilní vody na injekci a podáváme velmi pomalu intravenózně (cca po dobu 10 min). Rychlejší podání by mohlo vyvolat konvulzivní křeče.

Intravenózní infuze: Roztok, připravený stejně jako pro přímou i.v. injekci, se dále zředí přidáním k roztoku pro i.v. infuzi. (viz bod 6.6 Návod k použití)

4.3 Kontraindikace

Přípravek je kontraindikován u pacientů se známou předchozí hypersenzitivní reakcí na jakýkoli penicilinový přípravek anebo na jakoukoli složku tohoto přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní 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, kyslíku, 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 β -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.

Průjmy spojené 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 *C. 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-resistentním penicilinům je nezbytné.

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

Kultivace, bílý krevní obraz a diferenciální krevní obraz, by měly 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 by mělo být prováděno v průběhu terapie přípravkem PROSTAPHLIN 1000 mg. V případě zvýšení těchto hodnot by se mělo přiměřeně upravit dávkování přípravku.

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 by měly být pečlivě sledovány, zda se neobjeví nežádoucí příznaky anebo laboratorní či klinické projevy toxicity.

1 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

Probenecid 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 měly by 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 Těhotenství a kojení

Bezpečnost v těhotenství nebyla stanovena.

Reprodukční studie provedené na zvířatech nepřinesly žádné důkazy o poškození fertility nebo plodu. 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.

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 smrt. 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 postižení. S podáváním antibiotik spojená pseudomembranózní kolitida byla vzácně popsána u penicilináza-resistentních penicilinů.

Poruchy nervového systému: neurotoxické reakce podobné těm po léčbě G penicilinem 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, cloxacilinu a dicloxacilinu. 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 (>1/10), časté (>1/100, <1/10), méně časté (>1/1000, <1/100), vzácné (>1/10 000, <1/1000), velmi vzácné (<1/10000) a neznámé (nemožné hodnotit z dostupných údajů).

Infekce a zamoření	Pseudomembranózní kolitida	Vzácně
Poruchy krve a	Selhání funkce kostní dřeně,	agranulocytóza, Neznámé

lymfatického systému	granulocytopenie, neutropenie, leukopenie, hemolytická anémie, eozinofilie	
Poruchy imunitního systému	Sérová nemoc (tj. pyrexie, neklid, kopřivka, myalgie, artralgie, bolest v břiše)	Neznámé
Psychiatrické poruchy	Stavy zmatenosti	Neznámé
Poruchy nervového systému	Epilepsie, svalové křeče, letargie	Neznámé
Cévní poruchy	Hypotenze (jako akcelerovaná okamžitá hypersenzitivní reakce) Hypotenze a oběhový kolaps (jako okamžitá hypersenzitivní reakce)	Méně časté Velmi vzácně
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Laryngální edém a laryngospasmus (jako akcelerovaná okamžitá hypersenzitivní reakce) Laryngospasmus a bronchospasmus (jako okamžitá hypersenzitivní reakce)	Méně časté Velmi vzácně
Gastrointestinální poruchy	Břišní obtíže, nauzea, zvracení, průjem, stomatitida, černý povlak jazyka	Neznámé
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatotoxicita charakterizovaná pyrexíí, nauzeou a zvracením ve spojení s abnormálními jaterními testy, hlavně zvýšením AST	Neznámé
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Angioedém, kopřivka, svědění (jako okamžitá hypersenzitivní reakce) Kopřivka, svědění (jako akcelerovaná okamžitá hypersenzitivní reakce) a vyrážka (jako opožděná alergická reakce)	Velmi vzácně Neznámé
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Svalové záškuby	Neznámé
Poruchy ledvin a močových cest	Intersticiální nefritida a renální tubulární poškození (projevy zahrnují vyrážku, horečku, eozinofilii, hematurii, proteinurii a selhání ledvin), nefropatie	Velmi vzácně
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Úmrtí (jako okamžitá hypersenzitivní reakce) Pyrexie (jako akcelerovaná okamžitá hypersenzitivita)	Velmi vzácně Neznámé
Vícenásobná vyšetření	Vzestup alkalické fosfatázy, ATP a AST v krvi	Neznámé

4.9 Předávkování

Předávkování u člověka nebylo popsáno.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotikum, ATC kód: J01CF04

PROSTAPHLIN 1000 mg je semisyntetický acidorezistentní penicilin, rezistentní proti penicilináze produkované některými kmeny *Staphylococcus aureus*.

Oxacilin je účinný proti většině gram pozitivních koků včetně beta-hemolytických streptokoků, pneumokoků a penicilinázu-neprodukcujících 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 se po intramuskulárním podání absorbuje rychle a maximální hladiny v séru dosahuje zhruba za 30 minut po podání. Po i.m. injekci dávky 250 mg nebo 500 mg oxacilinu zdravým dobrovolníkům je jeho maximální hladina v séru 5,3 resp. 10,9 µg/ml. Po intravenózním podání léku je maximální hladina 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 tkáně. Při normálních dávkách málo proniká do cerebrospinálního moku a do ascitických tekutin.

Metabolismus: 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.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Přípravek neobsahuje žádné pomocné látky.

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

Prášek pro přípravu injekčního roztoku: 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 uchování

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Podmínky uchování rekonstituovaného/naředěného roztoku viz bod 6.3.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2-8°C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Obal:

Injekční lahvička z bezbarvého skla s pryžovou zátkou a červený hliníkový pertl, 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 stříkačce, infuzní tekutině či v setu a musí být podávány odděleně.

I.M. podání:

Použijte sterilní vodu na injekci. K přípravě injekčního roztoku pro i.m. podání se k 1 g suchého prášku v injekční lahvičce přidá 5,7 ml sterilní vody na injekci. Dobře se protřepe, dokud nevznikne čirý roztok. Po rekonstituci bude injekční lahvička obsahovat 250 mg aktivní látky v 1,5 ml roztoku. Takto připravená injekce se opatrně aplikuje hluboko do velkého svalu, jako je např. m.gluteus; je třeba se vyvarovat poškození nervus ischiadicus.

I.V. podání:

Pro i.v. injekci se roztok připraví přidáním 10 ml sterilní vody na injekce nebo chloridu sodného na injekce. 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.

I.V. 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 by měly být používány pro i.v. infuzi přípravku PROSTAPHLIN 1000 mg.

Koncentrace antibiotika by se měla pohybovat mezi 0,5 až 2 mg/ml. Koncentrace léku, rychlost a objem infuze by se měly upravit 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. Roztok 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

6.10.1971 / 31.12. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

20.7.2011