

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PROSTAPHLIN 1000 mg prášek pro injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje oxacillinum 1 g (jako oxacillinum natricum monohydricum).

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční roztok  
Bílý, jemný, krystalický prášek.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek PROSTAPHLIN je indikován k zahajovací léčbě u závažných infekcí, které vyžadují vysoké a okamžité hladiny léčivé látky v krvi. PROSTAPHLIN 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 může být zahájena při podezření na infekci vyvolanou stafylokoky produkujícími penicilinázu ještě dříve, než jsou známy laboratorní výsledky. Empirické použití přípravku PROSTAPHLIN 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

Před zahájením léčby mají být provedeny bakteriologické studie k určení vyvolávacího agens a jeho citlivosti na penicilinázu-rezistentní peniciliny. 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

Mírné až středně těžké infekce horních dýchacích cest a lokalizované infekce kůže a měkkých tkání:

- Dospělí, dospívající a děti s tělesnou hmotností  $\geq 40$  kg: 250 až 500 mg každých 4 - 6 hodin.
- Děti s tělesnou hmotností  $< 40$  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.*

Velmi těžké infekce (např. dolních dýchacích cest a diseminované infekce):

- Dospělí, dospívající a děti s tělesnou hmotností  $\geq 40$  kg: 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.
- Děti s tělesnou hmotností  $< 40$  kg: 100 mg/kg denně nebo více, rozděleno do stejných dávek vždy po 4 až 6 hodinách.

#### Porucha funkce ledvin

Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin není obvykle nutná. V přítomnosti těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu  $< 10$  ml/min) se má zvážit snížení dávky na nižší hranici obvyklého dávkování (1 g každých 4 až 6 hodin).

#### 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 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 částečné zkřížené hypersenzitivitě mezi bicyklickými beta-laktamovými antibiotiky včetně penicilinů, cefalosporinů, cefamycinů, 1-oxa- $\beta$ -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 penicilínáza-rezistentním penicilinům je nezbytné. V případě léčby suspektní stafylokokové infekce oxacilinem je při nepotvrzení patogenu kultivačním testem nutné změnit léčivou látku.

Pravidelná kontrola funkce ledvin, jater a krve tvorby má být prováděna v průběhu delší terapie přípravkem PROSTAPHLIN

Kultivace, bílý krevní obraz a diferenciální krevní obraz mají být provedeny před zahájením léčby přípravkem PROSTAPHLIN 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. V případě zvýšení těchto hodnot má být dávkování přípravku přiměřeně upraveno.

Používání beta-laktamových antibiotik, včetně oxacilinu, může způsobit encefalopatii (např. zmatenost, poruchu vědomí, epilepsii, poruchy hybnosti), a to zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 4.8. Nežádoucí účinky).

Použití Prostaphlinu u pacientů s poruchou ledvin obvykle nevyžaduje snížení dávky. U pacientů s těžkou poruchou ledvin (clearance kreatininu méně než 10 ml/min) je třeba zvážit snížení dávky kvůli riziku neurotoxicity (viz bod 4.2).

#### Pediatrická populace

U novorozenců nejsou eliminační mechanismy ledvin plně rozvinuty, penicilináza-rezistentní peniciliny (zejména meticilin) se nemusí kompletně vyloučit, což může vyústit do abnormálně vysokých hladin v krvi. Proto se při podávání přípravku PROSTAPHLIN 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.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Probenicid zvyšuje a prodlužuje hladiny penicilinu v séru. Souběžné podávání probenicidu 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.

Studie reprodukční toxicity 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 gravidním ženám jen ve zřetelně indikovaných případech a jen za průběžné lékařské kontroly.

#### Kojení

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

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Při léčbě přípravkem PROSTAPHLIN byly v některých případech pozorovány letargie a encefalopatie, které mohou omezovat schopnost řízení motorových vozidel a obsluhy strojů.

### **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. encefalopatie, letargie, zmatenost, fascikulace, multifokální myoklonus, porucha hybnosti, lokalizované nebo generalizované epileptiformní záchvaty se mohou objevit po podání vysokých intravenózních dávek penicilináza-rezistentních penicilinů především u pacientů s renální insuficiencí (viz bod 4.4.).

**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 projev 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 břicha)	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 tkáně	Angioedém, kopřivka, svědění (jako součást okamžité hypersenzitivní reakce)	Velmi vzácné
	Kopřivka, svědění (jako akcelerovaná okamžitá hypersenzitivní reakce) a vyrážka (jako opožděná alergická reakce), bulózní dermatitida	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	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)	Velmi vzácné
	Pyrexie (jako akcelerovaná okamžitá hypersenzitivita)	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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## 4.9 Předávkování

Případy předávkování oxacilinem nebyly popsány.

Po předávkování se mohou objevit poruchy nervového systému, jako jsou zmatenost, porucha vědomí nebo záchvaty (příznaky encefalopatie).

Není známo žádné antidotum oxacilinu. V případě předávkování se doporučuje symptomatická a podpůrná léčba. Oxacilin není dialyzovatelný, pouze minimální množství je eliminováno hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, peniciliny rezistentní k působení beta-laktamázy, ATC kód: J01CF04

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

Oxacilin je účinný proti většině gram pozitivních koků včetně beta-hemolytických streptokoků, pneumokoků a penicilinázu-neprodukcujících stafylokoků. Jelikož je rezistentní na enzym penicilinázu, 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 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.

### 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

### 6.2 Inkompatibility

Fyzikální a chemická inkompatibility *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.

### 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 obsah balení

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

Velikost balení: 1 x 1 g, 25 x 1 g

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro 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 rekonstruuje 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 .

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. Roztok se má použít jen v případě, že je čirý a neobsahuje částice.  
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Laboratoires DELBERT  
49 rue Rouelle  
75015 Paris  
Francie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

15/051/71-S/C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 6. 10. 1971  
Datum posledního prodloužení registrace: 15. 10. 2014

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

20. 10. 2021