

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Flucloxacilina Azevedos 250 mg tobolky
Flucloxacilina Azevedos 500 mg tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každá tobolka přípravku Flucloxacilina Azevedos v dávce 250 mg obsahuje 272 mg sodné soli flukloxacilinu, což odpovídá 250 mg flukloxacilinu, 0,8064 mg methylparabenu a 0,2016 mg propylparabenu.

Každá tobolka přípravku Flucloxacilina Azevedos v dávce 500 mg obsahuje 544 mg sodné soli flukloxacilinu, což odpovídá 500 mg flukloxacilinu, 1,2288 mg methylparabenu a 0,3072 mg propylparabenu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tobolka
Modré tvrdé želatinové tobolky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Flukloxacilin je indikován k léčbě infekcí na následujících místech, jsou-li způsobeny citlivými organismy, zejména Streptococcus a Staphylococcus (další informace viz 5.1 Farmakodynamické vlastnosti):

- Infekce kůže, např. furunkulóza, karbunkulóza, absces, impetigo
- Subkutánní měkké tkáně, např. celulitida, lymfangitida
- Traumatické, chirurgické rány a popáleniny
- Kosti, např.: artritida, osteitida, osteomyelitida
- Vnější ucho, např. otitis externa
- Infekce dolních cest dýchacích, např. plicní absces, pneumonie, bronchopneumonie
- Infekce horních cest dýchacích, např. angína, zánět vedlejších nosních dutin, faryngitida
- Empyém (jako součást kombinovaného režimu) ve spojení s drenáží
- Meningitida, např. stafylokoková meningitida
- Močové a pohlavní ústrojí
- Tenké střevo a tlusté střevo.

Při léčbě závažných infekcí, jako je endokarditida a septikémie, zejména stafylokoková septikémie, se doporučuje použití parenterálního flukloxacilinu. Flukloxacilin je indikován pro profylaxi v kardiovaskulárních chirurgiích (chlopňové protézy a arteriální protézy) a ortopedických chirurgiích (artroplastika, osteosyntéza a arthrotomie) v důsledku dominantního patogenního potenciálu stafylokoků během těchto chirurgických výkonů.

Flukloxacilin je účinný při léčbě infekcí způsobených beta-hemolytickým streptokokem A, jako jsou ulcerace v krku a erysipel, stejně jako infikované popáleniny, nicméně léčba první volby je penicilin (G nebo V).

Flukloxacilin není indikován k prevenci revmatické horečky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podávání

Perorální podání (parenterální terapie je indikována, pokud je orální cesta považována za nepraktickou nebo nevhodnou, jako v případě těžkého průjmu nebo zvracení, a zejména pro urgentní léčbu závažných infekcí). U každé beta-hemolytické streptokokové infekce se doporučuje léčba po dobu nejméně 10 dnů. Tobolky Flucloxacilina Azevedos by se měly podávat alespoň jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle.

Tobolku je třeba zapít plnou sklenicí vody (250 ml), aby se snížilo riziko bolesti jícnu (viz bod 4.8). Pacienti by si neměli hned lehnout bezprostředně po užití přípravku Flucloxacilina Azevedos.

Dospělí a děti nad 12 let

Doporučená dávka je 500 mg každých 8 hodin. V případě potřeby však lze podat až 3 g/den, rozdělených do tří nebo čtyř dávek.

Děti do 12 let

Doporučená průměrná dávka je 50 mg/kg den rozdělená do tří dávek, podávaných každých 8 hodin.

Starší populace

Není nutná úprava dávky; stejně jako u dospělých bude nezbytné pouze v případě selhání ledvin (viz renální selhání).

Renální selhání

Vylučování flukloxacilinu je sníženo v případech selhání ledvin. U pacientů s clearance kreatininu <10 ml/min je doporučená dávka 1 g každých 8 hodin nebo každých 12 hodin.

(U anurických pacientů je maximální dávka 1 g každých 12 hodin).

Hladiny flukloxacilinu v séru nejsou hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou sníženy.

Proto nemusí být dialýza doprovázena další dávkou.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Flukloxacilin je penicilin a neměl by být podáván pacientům s předchozími případy přecitlivělosti na beta-laktamová antibiotika (peniciliny, cefalosporiny).

Flukloxacilin je kontraindikován u pacientů s anamnézou žloutenky nebo jaterní dysfunkce spojené s tímto antibiotikem.

Oční podání je kontraindikováno.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením léčby flukloxacilinem je třeba pečlivě prozkoumat předchozí výskyt reakcí přecitlivělosti na beta-laktamy.

Byly dokumentovány případy zkřížené citlivosti mezi peniciliny a cefalosporiny.

U pacientů léčených beta-laktamovými antibiotiky byly hlášeny případy závažných nebo příležitostně fatálních reakcí z přecitlivělosti (anafylaxe). Ačkoli je anafylaxe častější po parenterální terapii, vyskytla se také u pacientů s orální terapií. Tyto reakce se častěji vyskytují u jedinců s přecitlivělostí na beta-laktamy v anamnéze.

Pokud se objeví alergická reakce, je třeba zastavit podávání flukloxacilinu a zahájit příslušnou terapii. Závažné anafylaktoidní reakce vyžadují okamžitou naléhavou léčbu adrenalinem. Kyslík, intravenózní steroidy, asistovaná ventilace, včetně intubace, mohou být také vyžadovány.

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

Byly hlášeny případy hepatitidy, zejména cholestatického typu a velmi zřídka úmrtí, většinou u pacientů se závažným základním onemocněním. Tyto záznamy byly častější se zvyšujícím se věkem nebo po dlouhodobé léčbě (viz 4.8 Nežádoucí účinky). Flukloxacilin by měl být používán s opatrností u pacientů se známkou selhání jater.

Flukloxacilin je spojován s akutními atakami porfyrie a není považován za bezpečný u pacientů trpících porfyrií.

Zvláštní opatrnost je nezbytná u novorozenců kvůli riziku hyperbilirubinémie.

Studie prokázaly, že při vysokých dávkách po parenterálním podání může flukloxacilin uvolnit bilirubin z jeho vazby na plazmatické proteiny, a může tedy predisponovat k situaci novorozenecké žloutenky. Mimořádná péče u novorozenců je navíc nezbytná z důvodu možnosti vysokých koncentrací flukloxacilinu v séru, které jsou důsledkem snížené rychlosti vylučování ledvinami.

V případě dlouhodobé léčby (např. Osteomyelitida, endokarditida) se doporučuje pravidelné sledování funkcí jater a ledvin.

Dlouhodobé používání může příležitostně vést k přemnožení necitlivých organismů.

Výskyt febrilního stavu spojeného s generalizovaným erytémem na začátku léčby může být příznakem akutní generalizované exanthematózní pustulózy (PEAG) (viz bod 4.8). V případě diagnózy PEAG by měla být léčba flukloxacilinem přerušena a nesmí být použito žádné následné podávání flukloxacilinu.

Obsah sodíku: Sodná sůl flukloxacilinu obsahuje sodík. To by mělo být zohledněno v situacích, kdy jsou pacienti podrobeni dietám s omezeným obsahem sodíku.

U pacientů s poškozením ledvin je nutné upravit dávku (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání).

Při současném podávání flukloxacilinu s paracetamolem se doporučuje opatrnost kvůli zvýšenému riziku metabolické acidózy se zvýšenou aniontovou nedostatečností (HAGMA - metabolická acidóza s vysokou aniontovou nedostatečností). Pacienti s vysokým rizikem HAGMA jsou zejména ti, kteří mají závažné poškození renálních funkcí, sepse nebo podvýživy, zejména pokud se používají maximální denní dávky paracetamolu.

Po současném podání flukloxacilinu a paracetamolu se doporučuje pečlivé sledování, aby se zjistil výskyt acidobazické nerovnováhy, jmenovitě HAGMA, včetně testování 5-oxoprolinu v moči.

Pokud je flukloxacilin nadále podáván i po ukončení léčby paracetamolem, je vhodné zajistit, aby neexistovaly žádné příznaky HAGMA, protože je možné, že klinický obraz HAGMA může být udržován flukloxacilinem (viz bod 4.5).

Při používání flukloxacilinu, zejména při vyšších dávkách, může dojít k hypokalémii (potenciálně život ohrožující). Hypokalémie způsobená flukloxacilinem může být rezistentní k suplementaci draslíku. Během léčby vyššími dávkami flukloxacilinu se doporučuje pravidelné vyšetřování hladiny draslíku. Tomuto riziku je rovněž nutné věnovat pozornost při kombinování flukloxacilinu s diuretiky vyvolávajícími hypokalémii nebo když jsou přítomny jiné rizikové faktory pro rozvoj hypokalémie (např. malnutrice, renální tubulární dysfunkce).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Bakteriostatická léčiva mohou interferovat s baktericidním účinkem flukloxacilinu.

Probenecid snižuje renální tubulární sekreci flukloxacilinu. Současné podávání probenecidu zpomaluje vylučování flukloxacilinu ledvinami.

Současné používání flukloxacilinu s paracetamolem by mělo být prováděno opatrně, protože společné užívání je spojeno s metabolickou acidózou se zvýšenou aniontovou nedostatečností, zejména u pacientů s rizikovými faktory. (viz bod 4.4).

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Použití penicilinů v těhotenství je obecně považováno za bezpečné. Studie na zvířatech s flukloxacilinem neprokázaly žádné teratogenní účinky. Dostupné informace o použití flukloxacilinu v těhotenství u člověka jsou omezené.

Flukloxacilin by se měl během těhotenství používat pouze v případě, že potenciální přínosy převáží možná rizika spojená s léčbou.

Kojení

Flukloxacilin se vylučuje ve stopovém množství v mateřském mléce.

Flukloxacilin lze podávat během laktačního období. S výjimkou rizika senzibilizace, neexistují žádné škodlivé účinky na dítě.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly studovány.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle klesající závažnosti v rámci každé třídy četnosti.

Frekvence výskytu jsou následující: 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 ($< 1/10\,000$).

Pokud neexistují informace o opaku, četnost výskytu nežádoucích účinků vyplývá z informací z postmarketingových zpráv o farmakovigilanci za více než 30 let.

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné: Neutropenie (včetně agranulocytózy) a trombocytopenie. Tyto účinky jsou po ukončení léčby reverzibilní. Eosinofilie.

Nemoci imunitního systému

Velmi vzácné: Anafylaktický šok (s výjimkou perorálního podání) (viz 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití), angioneurotický edém.

Pokud se objeví jakákoliv reakce z přecitlivělosti, je třeba léčbu přerušit (viz také Poruchy kůže a podkožní tkáně).

Nemoci nervového systému

Velmi vzácné: U pacientů s renální insuficiencí se mohou objevit neurologické poruchy s křečemi při podání vysokých intravenózních dávek.

Gastrointestinální choroby

* **Časté:** Mírné gastrointestinální poruchy.

Velmi vzácné: pseudomembranózní kolitida.

Pokud se objeví pseudomembranózní kolitida, je třeba léčbu flukloxacilinem ukončit a zahájit vhodnou terapii, například perorálním vankomycinem.

Frekvence neznámá (nelze určit z dostupných údajů):

Bolest jícnu a související příhody *

* zánět jícnu, pálení jícnu, podráždění v krku, bolest v orofaryngu, bolest v krku nebo ústech

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné: Hepatitida a cholestatická žloutenka (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití). Změna hodnot jaterních testů (reverzibilní po ukončení léčby).

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

Hepatitida a cholestatická žloutenka mohou trvat déle než dva měsíce po léčbě. V některých případech byl její vývoj pomalý a trval několik měsíců. Velmi zřídka byly pozorovány úmrtí, téměř vždy u pacientů s vážnými základními nemocemi.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Méně časté: vyrážka, kopřivka, purpura.

Velmi vzácné: multifonní erytém, Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza.

Neznámá frekvence: PEAG - akutní generalizovaná exanthematózní pustulosa (viz bod 4.4)
(viz také Poruchy imunitního systému).

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně

Velmi vzácné: Někdy se artralgie a myalgické reakce vyvinou více než 48 hodin po zahájení léčby.

Poruchy ledvin a močových cest

Velmi vzácné: intersticiální nefritida.

Tento účinek je reverzibilní po ukončení léčby.

Celkové poruchy a změny v místě podání

Velmi vzácné: Horečka se někdy objevuje více než 48 hodin po zahájení léčby.

Poruchy metabolismu a výživy

Zkušenosti po uvedení na trh: velmi vzácné případy metabolické acidózy se zvýšenou aniontovou nedostatečností, pokud se flukloxacilin používá současně s paracetamolem, obvykle v přítomnosti rizikových faktorů (viz bod 4.4).

Četnost neznámá (nelze určit z dostupných údajů): Hypokalémie

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 přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48,
100 41 Praha 10

webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Lze pozorovat gastrointestinální účinky, jako je nauzea, zvracení a průjem, a je třeba zahájit symptomatickou terapii.

Flukloxacilin není hemodialýzou vylučován z krevního oběhu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: 1.1.1.3 – Antiinfekční léky. Antibakteriální látky. Peniciliny. Isoxazolylpeniciliny,

ATC kód: J01CF05

Flukloxacilin je antibiotikum s úzkým spektrem účinku ve skupině isoxazolpenicilinů; není inaktivován stafylokokovými beta-laktamázi.

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

Flukloxacilin, který působí na syntézu bakteriální stěny, působí baktericidně proti streptokokům, stafylokokům, včetně kmenů produkujících β -laktamázu, Clostridium a Neisseria.

Není účinný proti stafylokokům rezistentním na meticilin.

In vitro jsou následující druhy obecně citlivé na baktericidní účinek flukloxacilinu:
(Minimální inhibiční koncentrace (MIC) flukloxacilinu jsou uvedeny níže.)

Mikroorganismy	MIC (mg/l)
Staphylococcus aureus	0,1-0,25
Staphylococcus aureus (β -laktamáza +)	0,25-0,5
Streptococcus pneumoniae	0,25
Streptococcus pyogenes (β -hemolytická skupina A)*	0,1
Skupina Streptococcus viridans	0,5
Clostridium tetani	0,25
Clostridium welchii	0,25
Neisseria meningitidis	0,1
Neisseria gonorrhoeae	0,1
Neisseria gonorrhoeae (β -laktamáza +)	2,5

* Beta-hemolytický streptokok skupiny A je méně citlivý na isoxazolické peniciliny než na peniciliny G nebo V.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Flukloxacilin je stabilní v kyselém prostředí, a proto může být podáván orálně nebo parenterálně. Maximální plazmatické koncentrace flukloxacilinu získané přibližně o hodinu později jsou následující:

- Po perorální dávce 250 mg (nalačno): přibližně 8,8 mg/l.
- Po podání perorální dávky 500 mg (nalačno): přibližně 14,5 mg/l.
- Po podání dávky i.m. 500 mg: přibližně 16,5 mg/l.

Celkové množství absorbované orálně představuje přibližně 79 % podaného množství.

Distribuce

95 % flukloxacilinu se váže na plazmatické proteiny.

Flukloxacilin je snadno distribuován do všech tkání. Konkrétněji, aktivní koncentrace flukloxacilinu byly detekovány v kostech: 11,6 mg/l (kompaktní kost) a 15,6 mg/l (houbovitá kost), s průměrnou koncentrací v séru 8,9 mg/l.

Při průchodu meningeální bariéry difúze flukloxacilinu je jen v malém množství do mozkomíšního moku u jedinců, jejichž meningy nejsou zaníceny.

Flukloxacilin se vylučuje v malém množství do mateřského mléka.

Metabolismus

U normálních jedinců je přibližně 10 % podaného flukloxacilinu metabolizováno na kyselinu penicilinovou. Eliminační poločas je přibližně 53 minut.

Eliminace

Vylučování se vyskytuje hlavně ledvinami. 65,5 % (orálně) až 76,1 % (parenterálně) podané dávky se vylučuje nezměněné močí za 8 hodin.

Malá část podané dávky se vylučuje žlučí. Vylučování flukloxacilinu je pomalejší v případě selhání ledvin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

Předklinické údaje získané na základě obvyklých farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie genotoxicity byly provedeny s flukloxacilinem, ale nebyly pozorovány žádné změny v reprodukčních studiích ani toxicita opakované dávky svědčící o genetické toxicitě.

Studie karcinogenního potenciálu nebyly s flukloxacilinem provedeny, protože jsou určeny ke krátkodobé léčbě.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Stearan hořečnatý, oxid titaničitý (E171), indigokarmín (E132), methylparaben, propylparaben a želatina.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 ° C.

6.5 Druh obalu a obsah balení a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci

Balení obsahující 14, 24, 28 nebo 56 tobolek. Tobolky se nacházejí v Alu-Alu blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Laboratórios Azevedos - Indústria Farmacêutica, S.A.
Estrada Nacional 117-2 Alfragide
2614-503 Amadora
Portugalsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Flucloxacilina Azevedos 250 mg tobolky

Balení 14 tobolek

Balení 28 tobolek

Balení 56 tobolek

Flucloxacilina Azevedos 500 mg tobolky

Registrační číslo 5051149 - Balení 14 tobolek

Registrační číslo 5585849 - Balení 24 tobolek

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

Registrační číslo 5051156 - Balení 28 tobolek

Registrační číslo 5051164 - Balení 56 tobolek

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24 září 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

04/03/2022