

Neregistrovaný léčivý přípravek

Použití je povoleno Ministerstvem zdravotnictví podle § 8, odst. 6 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, rozhodnutím MZDR 907/2023-2/OLZP ze dne 13. ledna 2023.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

V PNC 1000

V PNC 750

V PNC 500

V PNC 250

potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

V PNC 1000: 1000 mg draselné soli fenoxymethylpenicilinu v 1 potahované tabletě, odpovídá 901,92 mg fenoxymethylpenicilinu

V PNC 750: 750 mg draselné soli fenoxymethylpenicilinu v 1 potahované tabletě, odpovídá 676,44 mg fenoxymethylpenicilinu

V PNC 500: 500 mg draselné soli fenoxymethylpenicilinu v 1 potahované tabletě, odpovídá 450,96 mg fenoxymethylpenicilinu

V PNC 250: 250 mg draselné soli fenoxymethylpenicilinu v 1 potahované tabletě, odpovídá 225,48 mg fenoxymethylpenicilinu

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

potahovaná tableta

V PNC 1000: Bílé až nažloutlé oválné bikonvexní potahované tablety s dělicí rýhou na jedné straně

V PNC 750: Bílé až nažloutlé oválné bikonvexní potahované tablety

V PNC 500: Bílé až nažloutlé kulaté bikonvexní potahované tablety s dělicí rýhou na jedné straně

V PNC 250: Bílé až nažloutlé kulaté bikonvexní potahované tablety

Dělicí rýha u přípravku V PNC 500 a V PNC 1000 umožňuje rozdělit tabletu na 2 stejné dávky nebo pomáhá rozlomit tabletu, aby se dala snadněji spolknout.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikce

Léčba lehkých až středně těžkých infekcí vyvolaných mikroorganismy citlivými na penicilin. Jsou to infekce dýchacích cest (bronchitida, bronchopneumonie, pneumonie), infekce v oblasti krku, nosu a uší (faryngitida, tonzilitida, sinusitida, otitis media), infekce v oblasti tváře a úst vycházející od zubů, infekce kůže (erysipel, erysipeloid, migrující erytém), zánět lymfatických uzlin a lymfatických cév, spála (i preventivně).

Prevence endokarditidy při výkonu v oblasti zubů, úst a čelistí nebo horních dýchacích cest. Prevence akutní revmatické horečky.

V PNC je indikován u dospělých, dospívajících a dětí od 3 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování je individuální podle charakteru a závažnosti infekce. Podle aktuálních empirických zkušeností je fenoxymethylpenicilin účinný i tehdy, když je podáván 3krát denně.

Podle citlivosti původce onemocnění a druhu i závažnosti onemocnění může ošetřující lékař dávky přiměřeně upravit.

Dospělí

Dospělí do 70 kg tělesné hmotnosti 750 mg každých 6 - 8 hodin.

Dospělí nad 70 kg tělesné hmotnosti 750 mg - 1000 mg každých 6 - 8 hodin.

U starších osob se sníženou funkcí ledvin se prodlužuje biologický poločas fenoxymethylpenicilinu asi na 4 hodiny, proto je vhodné prodloužit časový interval mezi jednotlivými dávkami.

Děti a dospívající

Děti od 3 let do 25 kg tělesné hmotnosti 250 mg každých 6 - 8 hodin.

Děti od 25 do 40 kg tělesné hmotnosti 250 mg - 500 mg každých 6 - 8 hodin.

Dospívající do 70 kg tělesné hmotnosti 750 mg každých 6 - 8 hodin.

V PNC se nemá používat u dětí ve věku do 3 let.

Způsob podání

Tablety se užívají nejlépe jednu hodinu před jídlem, pokud možno nerozkousané, a zapíjejí se sklenicí vody (200 až 250 ml). Při užití po jídle se může přechod léčivé látky do krevního oběhu oddálit a případně i snížit.

O délce léčby penicilinem rozhoduje vždy ošetřující lékař. Fenoxymethylpenicilin se užívá obvykle 7 - 10 dní, nejméně 2 - 3 dny po odeznění příznaků onemocnění. Terapie se nesmí v žádném případě svévolně ukončit po vymizení klinických příznaků onemocnění, protože je to spojeno s rizikem recidiv onemocnění a pozdějších komplikací (revmatická horečka, glomerulonefritida).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na fenoxymethylpenicilin nebo na cefalosporiny nebo na kteroukoliv z pomocných látek uvedených v bodě 6.1. Pacienti s těžkými poruchami GIT se zvracením a průjmem nemají být perorálně podávaným fenoxymethylpenicilinem léčeni, protože není zaručena dostatečná absorpce (doporučuje se parenterální terapie).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U onemocnění, jako je těžká pneumonie, empyém, sepse, perikarditida, meningitida, je indikována parenterální terapie penicilinem.

Je možná zkřížená alergie mezi fenoxymethylpenicilinem a ostatními beta-laktamy.

U pacientů s alergickou predispozicí (např. senná rýma, astma) je riziko závažných hypersenzitivních reakcí zvýšené, a proto se má v takových případech fenoxymethylpenicilin podávat se zvýšenou opatrností.

U pacientů s onemocněním srdce nebo těžkými poruchami elektrolytů jiného původu je třeba vzít v úvahu obsah kalia v přípravku.

Při vzniku alergie je třeba terapii přerušit a pacienta léčit obvyklými prostředky, jako epinefrinem, antihistaminiky a glukokortikoidy.

Při dlouhodobém podávání se doporučují kontroly krevního obrazu, diferenciálního krevního obrazu a kontroly funkce jater a ledvin.

Při dlouhodobé terapii je třeba pamatovat na možnost přerůstání rezistentních zárodků, případně choroboplodných hub.

Opatrnost je třeba při podávání přípravku při infekční mononukleóze, protože mohou častěji vznikat exantémy.

Při těžkých a dlouhodobých průjmech je třeba myslet na antibiotikem vyvolanou pseudomembranózní kolitidu, která může být život ohrožující. Proto je nutné v těchto případech přípravek ihned vysadit a zavést terapii podle prokázaného původce (např. vankomycin perorálně). Antiperistaltika jsou kontraindikována.

Terapie anafylaktického šoku

Kromě jiných běžných opatření je třeba postarat se o průchodnost dýchacích cest.

Akutní medikamentózní postupy

Okamžitě podat epinefrin i.v.

Po zředění 1 ml běžného roztoku epinefrinu (ředění 1:1000) na 10 ml se pomalu injikuje 1 ml roztoku, t.j. 0,1 mg epinefrinu při kontrole pulsu a krevního tlaku kvůli nebezpečí poruch srdečního rytmu.

Dávka epinefrinu se může podat opakovaně.

Dále antihistaminika, náhrada objemu intravenózně, např. expandérem plazmy, lidským albuminem, roztokem kompletních elektrolytů.

Následně podat glukokortikoidy i.v., např. 250 - 1000 mg prednisolonu (nebo ekvivalentní množství derivátu). Dávka glukokortikoidů se může podat opakovaně.

Jako další léčebné opatření přicházejí v úvahu např. umělé dýchání, inhalace kyslíku, podání kalcia.

Pacient musí být pod stálým dohledem.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Protože peniciliny působí na množící se mikroorganismy, fenoxymethylpenicilin se nemá kombinovat s bakteriostatickými antibiotiky. Kombinace s jinými antibiotiky jsou možné jen tehdy, pokud se dá očekávat synergismus nebo aditivní efekt. Jednotlivé složky kombinace se musí podat v plně účinné dávce (výjimkou při dokázaném synergismu je redukováná dávka toxické kombinace).

Možná kompetice a inhibice vylučování je při současném užívání antiflogistik, antirevmatik, antipyretik (zvláště indometacinu, fenylbutazonu, salicylátu ve velké dávce), jako i probenecidu.

Pokud se fenoxymethylpenicilin užívá během jídla, dochází ke zpomalení účinku.

Tak jako u jiných antibiotik během užívání fenoxymethylpenicilinu může dojít ke snížení účinku perorálních kontraceptiv.

Falešně pozitivní laboratorní výsledky jsou možné při neenzymatickém důkazu cukru v moči, průkazu urobilinogenu a stanovení aminokyselin v moči ninhydrinovou metodou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

V PNC se může užívat během těhotenství při výskytu infekcí vyvolaných patogeny citlivými na penicilin. Ačkoli z experimentu na zvířatech nejsou známy žádné známky embryotoxicity, teratogenity nebo mutagenity, fenoxymethylpenicilin se má užívat během těhotenství jen po pečlivém zvážení.

Kojení

Léčivá látka fenoxymethylpenicilin se vylučuje do mateřského mléka. Maximální hladiny v mléce dosahují přibližně 50 % maximálních koncentrací v séru. U dětí kojených tímto mateřským mlékem se nezjistily žádné nežádoucí účinky, avšak není možné vyloučit riziko senzibilizace nebo ovlivnění střevní flóry. Při kojení se dostává do organismu dítěte přibližně 0,1 % mateřské dávky fenoxymethylpenicilinu. Proto se nemá během terapie kojit.

Fertilita

Studie na zvířatech nepoukazují na reprodukční toxicitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V PNC nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Časté představují asi 5 - 10 % nežádoucích účinků při terapii fenoxymethylpenicilinem. Patří k nim nauzea, zvracení, ztráta chuti k jídlu, tlak v žaludku, bolest břicha, flatulence a průjem. Tyto nežádoucí účinky mají většinou lehký průběh a vymizí po vysazení terapie. Při vzniku těžkých a přetrvávajících průjmů během nebo po terapii, které mohou být doprovázeny teplotou a bolestmi břicha, je třeba myslet na pseudomembranózní kolitidu podmíněnou antibiotiky.

Méně často se mohou vyskytnout vyrážky a záněty sliznice, zvláště v oblasti úst. Velmi zřídka může dojít k vytvoření černého povlaku jazyka.

Vzácně se může vyskytnout sucho v ústech nebo změny chuti. Dají se očekávat i alergické reakce, většinou ve formě např. exantému, svědění.

Alergická reakce časného typu projevující se kopřivkou naznačuje většinou pravou alergii na penicilin a vede k přerušení terapie.

Velmi vzácné jsou závažné alergické reakce jako následek senzibility proti skupině 6-aminopenicilinových kyselin, např. léková horečka, bronchospasmus, rinitida, bolest kloubů, eozinofilie, angioneurotický edém, edém laryngu, hemolytické anémie, alergická vaskulitida, toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom a akutní nefritida.

Hypersenzitivní reakce všech těžkých stupňů až po anafylaktický šok byly pozorovány i po perorální dávce penicilinu. Závažné anafylaktické reakce (které vznikají vzácněji než po intravenózní nebo intramuskulární dávce) vyžadují podle okolností adekvátní opatření.

V ojedinělých případech byly pozorovány změny v krevním obrazu ve formě granulocytopenie, trombocytopenie, eozinofilie, pancytopenie, anémie nebo myelosuprese.

Tyto projevy jsou reverzibilní.

V ojedinělých případech může dojít k intersticiální nefritidě.

Terapie fenoxymethylpenicilinem může vést u těhotných žen ke snížení hladin estriolu v plazmě a v moči.

Dlouhodobé a opakované užívání může vést k superinfekcím rezistentními bakteriemi nebo plísněmi.

U pacientů s onemocněním srdce nebo těžkými poruchami elektrolytové rovnováhy jiné geneze se má počítat s draslíkem obsaženým v draselné soli fenoxymethylpenicilinu (aby nevznikla hyperkalemie).

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

Dospělí snášejí dobře denní dávku až do 4 000 mg, protože penicilin je látka s nízkou toxicitou a širokým terapeutickým indexem.

Toxicita fenoxymethylpenicilinu je nepatrná, terapeutická šíře je mimořádně velká. Jako u jiných penicilinů ani perorální užívání vícenásobných množství terapeutických dávek fenoxymethylpenicilinu není akutně toxické. Při perorálním podávání je prakticky nemožné dosáhnout koncentrací, které vedou k objevení neurotoxických symptomů.

Děti a dospívající

Méně časté poruchy nervového systému

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotika, ATC kód: J01CE02

Fenoxymethylpenicilin (penicilin V) je biosyntetické antibiotikum, nestabilní vůči beta-laktamázám, stabilní v kyselém prostředí, působící baktericidně.

Mechanismus účinku spočívá v inhibici syntézy stěny bakteriální buňky (ve fázi růstu) blokováním transpeptidáz. Spektrum antibakteriální účinnosti fenoxymethylpenicilinu odpovídá spektru benzylpenicilinu a zahrnuje tyto patogeny:

Actinomyces, *Bacillus anthracis*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Fusobacterium*, *Leptospira*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Spirillum minus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptobacillus moniliformis*, *Streptococcus pneumoniae* (pneumokoky), *Streptococcus pyogenes* (druh A), *Streptococcus* (druh B a C), *Streptococcus bovis* (druh D), *Streptococcus viridans*, anaerobní streptokoky, *Treponema*, *Veillonella*.

Fenoxymethylpenicilin není rezistentní k laktamázám a nepůsobí proto na patogeny tvořící tyto enzymy (např. stafylokoky nebo gonokoky). Enterokoky (*Streptococcus faecalis* a *faecium*) jsou částečně citlivé.

U *Staphylococcus aureus* dochází ke zvýšení rezistence až na 70 %. U pneumokoků a gonokoků je podíl rezistence ještě nízký, avšak je pozorována stoupající tendence. Grampozitivní bakterie jsou rozdílně citlivé. Existuje zkřížená rezistence mezi fenoxymethylpenicilinem a jinými perorálními peniciliny, částečně s ampicilinem. Do terapeutického spektra fenoxymethylpenicilinu nejsou zahrnuty *Enterobacteriaceae* (např. *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* aj.). *Nocardia* a *Pseudomonas aeruginosa* jsou rezistentní.

Patogeny s variabilní citlivostí jsou:

Bacteroides fragilis a jiné *Bacteroides spp.*, *Brucella*, *Clostridium perfringens* (některé kmeny), *Clostridium ramosum* (některé kmeny), *Fusobacterium mortiferum* a *Fusobacterium varium*.

Farmakodynamické účinky

Fenoxymethylpenicilin je stabilní vůči žaludeční kyselině a po průchodu žaludkem se vstřebává v horní části tenkého střeva. Absorbuje se z 50 až 60 %. Současný příjem potravy vede ke snížení vstřebávání.

Maximální sérové koncentrace se dosahují po 30 až 60 minutách. Sérový biologický poločas je 30 až 45 minut. U pacientů se sníženou funkcí ledvin je eliminace zpomalená. V moči odebrané 0 až 12 hodin od aplikace antibiotika se nachází přibližně 25 % podané dávky v nezměněné, mikrobiologicky aktivní formě. Zhruba 30 až 55 % dávky se zjistí v moči ve formě neúčinných metabolitů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Zkoušky akutní toxicity na myších a potkanech a chronické toxicity na potkanech a psech nepodaly důkaz toxické účinnosti fenoxymethylpenicilinu. V publikovaných testech nebyl poukázán mutagenní potenciál fenoxymethylpenicilinu. Ani testování na rozličných druzích zvířat nepodalo důkaz teratogenního účinku. Hladiny fenoxymethylpenicilinu v krvi plodu dosahovaly 44 % koncentrace v krvi matky. Bezpečnost léčivého přípravku byla ověřena dostatečně dlouhotrvajícím používáním v klinické praxi.

Kvocient mezi hladinou v mateřském mléce a sérovou hladinou se nacházel při zkouškách v hodnotě nad 0,2 po jednorázové perorální dávce fenoxymethylpenicilinu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Fenoxymethylpenicilin dobře proniká do tkání a terapeutické koncentrace je dosaženo v různých orgánech a tělesných tekutinách. Prostupnost do likvoru je nízká i při zánětu mening. Vazba na sérové bílkoviny je asi 60 % (55 - 70 %).

Distribuce

Fenoxymethylpenicilin má relativně nízké distribuční objemy (0,2 - 0,3 l/kg). Je distribuován v extracelulárních tělních tekutinách, ale obtížně přestupuje přes biologické membrány, protože je ionizovaný a špatně se rozpouští v lipidech. Největší množství fenoxymethylpenicilinu nacházíme v játrech a v ledvinách. Peniciliny všeobecně se nestabilně váží na plazmatické bílkoviny (25 - 75 %) a velmi nízké koncentrace jsou dosaženy v tkáních a sekretech. Penetrace penicilinů byla studována na experimentálním modelu. Studie ukázala, že hladiny antibiotika získané z infikované perikardiální tekutiny psů byly vyšší než u neinfikovaných.

Biotransformace

Jen malá část z celkové dávky fenoxymethylpenicilinu je metabolizována, asi 75 - 90 % léčivé látky se vylučuje nezměněné formě. Deriváty kyseliny penicilinu, které vznikají během procesu biotransformace, mají tendenci vyvolávat alergie.

Eliminace

Eliminační poločas fenoxymethylpenicilinu je krátký, asi 1,5 hod. Fenoxymethylpenicilin je primárně vylučovaný glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Porucha funkce ledvin prodlužuje sérový poločas penicilinu.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika fenoxymethylpenicilinu je lineární v doporučeném rozsahu denních dávek.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Podobně jako v případě jiných beta-laktamů se ukázalo, že doba, kdy plazmatické koncentrace fenoxymethylpenicilinu přesahují MIC ($T > MIC$), nejlépe koreluje s účinností.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Zkoušky akutní toxicity na myších i potkanech a chronické toxicity na potkanech a psech nepodaly důkaz toxické účinnosti penicilinu. V publikovaných testech nebyl prokázán mutagenní potenciál penicilinu. Ani testování na rozličných druzích zvířat neprokázalo teratogenní účinek. Hladiny penicilinu v krvi plodu dosahovaly 44 % koncentrace v krvi matky. Bezpečnost léku byla ověřena dostatečně dlouhodobým používáním v klinické praxi.

Vylučování mateřským mlékem: Kvocient mezi hladinou v mléce a sérovou hladinou byl při zkouškách v rozmezí 0,05 až 1,02 (střední hodnota 0,15) po jednorázové perorální dávce fenoxymethylpenicilinu. Při kojení se dostává do organismu dítěte přibližně 0,1 % mateřské dávky fenoxymethylpenicilinu.

Hodnocení environmentálního rizika (ERA)

Riziko antimikrobiální rezistence souvisí se způsobem, jakým pacienti a předepisující používají antibiotika. Nevhodné užívání těchto látek je příčinou vzniku a selekce mikroorganismů rezistentních k lékům.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, kukuřičný škrob, mikrokrystalická celulóza, magnesiumstearát, kopolymer bazického butylovaného methakrylátu, makrogol 6000, natrium-lauryl-sulfát, oxid titaničitý (E 171) a kyselina stearová

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Blistr: Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
HDPE lahvička s bezpečnostním uzávěrem: Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

V PNC 1000: blistr AL/PVC 10, 20 nebo 30 potahovaných tablet

V PNC 750: blistr AL/PVC 10, 20 nebo 30 potahovaných tablet

V PNC 500: blistr AL/PVC 10, 20 nebo 30 potahovaných tablet

V PNC 250: blistr AL/PVC 10, 20 nebo 30 potahovaných tablet
krabička.

HDPE lahvička s bezpečnostním uzávěrem se samolepicím štítkem:

V PNC 1000: HDPE lahvička s bezpečnostním uzávěrem, 30 potahovaných tablet

V PNC 750: HDPE lahvička s bezpečnostním uzávěrem, 30 potahovaných tablet

V PNC 500: HDPE lahvička s bezpečnostním uzávěrem, 30 potahovaných tablet

V PNC 250 HDPE lahvička s bezpečnostním uzávěrem, 30 potahovaných tablet
krabička.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

G.V.Pharma, a.s., Štúrova 55, 920 01 Hlohovec, Slovenská republika

tel: +421 33 7320067

fax: +421 33 7320069

e-mail: gvpharma@stonline.sk

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

V PNC 1000 potahované tablety 15/0264/08-S

V PNC 750 potahované tablety 15/0263/08-S

V PNC 500 potahované tablety 15/0262/08-S

V PNC 250 potahované tablety 15/0260/08-S

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. června 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

05/2013