

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kalijev fenoksimetilpenicilinat Sandoz 1 000 000 i.e. filmsko obložene tablete

Kalijev fenoksimetilpenicilinat Sandoz 1 500 000 i.e. filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Kalijev fenoksimetilpenicilinat Sandoz 1 000 000 i.e. filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 000 000 i.e. oz. 654 mg kalijevega fenoksimetilpenicilinata, kar ustreza 590 mg fenoksimetilpenicilina in približno 64 mg kalija.

Kalijev fenoksimetilpenicilinat Sandoz 1 500 000 i.e. filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 1 500 000 i.e. oz. 981 mg kalijevega fenoksimetilpenicilinata, kar ustreza 885 mg fenoksimetilpenicilina in približno 96 mg kalija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete

Kalijev fenoksimetilpenicilinat Sandoz 1 000 000 i.e. filmsko obložene tablete

Bele do rahlo krem, podolgovate, bikonveksne filmsko obložene tablete z zarezo na obeh straneh, velikosti 7 x 18 mm.

Kalijev fenoksimetilpenicilinat Sandoz 1 500 000 i.e. filmsko obložene tablete

Bele do rahlo krem, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete z zarezo na obeh straneh, velikosti 10 x 21 mm.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Tablete zdravila Kalijev fenoksimetilpenicilinat Sandoz so indicirane za zdravljenje blagih do zmerno hudih okužb z bakterijami, občutljivimi na fenoksimetilpenicilin.

Okužbe zgornjih dihal

- akutni otitis in sinusitis (ustrezno diagnosticiran), faringitis, tonzilitis, ki jih povzročajo betahemolitični streptokoki skupine A

Okužbe spodnjih dihal

- bronhitis, bronhopnevmonija, pljučnica

Okužbe kože

- erizipel, piodermija, furunkuloza, flegmona
- lymfska borelioza

Druge okužbe

- okužbe, ki so posledica ugriza živali ali opeklin
- škrlatinka

Profilaksa

- profilaksa bakterijskega endokarditisa pred in po manjših kirurških posegih na zobeh, v ustih in na čeljusti (npr. ekstrakcije zoba) ali na zgornjih dihalih (npr. tonzilektomija)
- profilaksa ponovitve revmatične vročice

Če je potrebno, se zdravilo lahko uporablja v kombinaciji z drugim ustreznim antibiotikom.

Upoštevati je treba uradne smernice za pravilno uporabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Posamezni in dnevni odmerki

Protibakterijska aktivnost fenoksimetilpenicilina se določa na podlagi mednarodnih enot (i.e.) in telesne mase bolnika. Pri tem veljajo naslednja razmerja:

1 mg fenoksimetilpenicilina (proste kisline) ustreza 1 695 mednarodnim enotam.

1 mg kalijevega fenoksimetilpenicilinata ustreza 1 530 mednarodnim enotam.

500 000 mednarodnih enot ustreza približno 295 mg fenoksimetilpenicilina oz. 326,8 mg kalijevega fenoksimetilpenicilinata.

Odmerjanje (splošne informacije)

Dnevni odmerek se praviloma razdeli na 3 ali 4 posamezne odmerke, ki se enakomerno razporedijo čez ves dan, po možnosti v presledkih po 6 do 8 ur.

Pri okužbah ušesa, nosu in grla se lahko dnevni odmerek razdeli na dva posamezna odmerka; priporočljivo na vsakih 12 ur.

Tablete zdravila Kalijev fenoksimetilpenicilinat Sandoz niso primerne za otroke, mlajše od 12 let, ker farmacevtska oblika in odmerjanje ni prilagojeno zanje. Novorojencem, dojenčkom in otrokom, mlajšim od 12 let, so namenjene tekoče farmacevtske oblike, ki se jemljejo v manjših odmerkih.

Opomba:

Spodaj navedene vrednosti v miligramih se nanašajo na fenoksimetilpenicilin (prosto kislino).

Kalijev fenoksimetilpenicilinat Sandoz 1 000 000 i.e. filmsko obložene tablete:

Odrasli in otroci, starejši od 12 let:

Ponavadi je potrebno 295 do 885 mg fenoksimetilpenicilina (0,5 do 1,5 milijona mednarodnih enot) 3- do 4-krat na dan, odvisno od resnosti in mesta okužbe.

Kalijev fenoksimetilpenicilinat Sandoz 1 500 000 i.e. filmsko obložene tablete:

Odrasli in otroci, starejši od 12 let:

1 filmsko obložena tableta (kar ustreza 1770 do 2655 mg fenoksimetilpenicilina; približno 3,0 do 4,5 milijona mednarodnih enot) 3-krat na dan.

V hudih primerih oziroma pri povzročiteljih z zmanjšano občutljivostjo se lahko dnevni odmerek dva- ali večkrat poveča.

Streptokokni tonzilitis/faringitis

Pri bolnikih s streptokoknim tonzilitisom ali faringitisom se lahko skupni dnevni odmerek razdeli na dva posamezna odmerka.

Posebne skupine bolnikov

Odmerjanje pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic

Pri bolnikih z očistkom kreatinina med 30 in 15 ml/min pri 8-urnih presledkih med odmerki na splošno ni treba zmanjšati odmerka fenoksimetilpenicilina. Če je očistek kreatinina manjši od 15 ml/min, je treba presledek med odmerki podaljšati na 12 ur.

Način uporabe

Tablete zdravila Kalijev fenoksimetilpenicilinat Sandoz je treba jemati približno 1 uro pred obrokom, da se doseže čim večja absorpcija.

Tablete je treba jemati cele, brez žvečenja (zaradi slabega okusa zdravila), z veliko tekočine (npr. s kozarcem vode).

Trajanje zdravljenja

Tablete zdravila Kalijev fenoksimetilpenicilinat Sandoz je treba praviloma jemati 7 (do 10) dni, vendar še najmanj 2 do 3 dni po izzvenetju simptomov bolezni.

Trajanje zdravljenja je odvisno od učinka zdravila na povzročitelja bolezni oziroma od klinične slike. Če po 3 do 4 dneh ni vidnega učinka zdravljenja, je treba ponovno testirati občutljivost in antibiotik po potrebi zamenjati.

Pri zdravljenju okužb, ki jih povzročajo betahemolitični streptokoki, mora zdravljenje trajati najmanj 10 dni, da se preprečijo poznejši zapleti (revmatična vročica, glomerulonefritis).

Zdravljenje vnetja srednjega ušesa je treba omejiti na največ 5 dni. Pri bolnikih z morebitnimi zapleti se lahko zdravljenje podaljša na 5–10 dni.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine, peniciline ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Fenoksimetilpenicilin je kontraindiciran pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na penicilin, zato ga je treba pri bolnikih z alergijskimi reakcijami v anamnezi uporabljati previdno.

Zaradi tveganja za morebitno navzkrižno preobčutljivost se priporoča posebna previdnost pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli alergijsko reakcijo na penicilin ali druge betalaktamske antibiotike.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Alergijska diateza

Pri bolnikih z alergijo in/ali astmo v anamnezi je treba zdravilo Kalijev fenoksimetilpenicilinat Sandoz uporabljati previdno.

Hude akutne preobčutljivostne reakcije

Pri bolnikih, ki so jemali peroralni penicilin, so opazili primere resnih, včasih tudi smrtnih preobčutljivostnih reakcij (vključno z anafilaktičnimi reakcijami in hudimi stranskimi učinki na koži). Pri osebah s preobčutljivostjo na peniciline, cefalosporine in druge alergene v anamnezi je verjetnost, da se bodo te reakcije pojavile, večja. Pred uvajanjem zdravljenja s fenoksimetilpenicilinom je treba pozorno preveriti obstoj reakcij v preteklosti.

Če se pojavi kakršna koli alergijska reakcija, je treba zdravilo takoj prenehati uporabljati in uvesti običajno nujno zdravljenje (npr. adrenalin in druge presorske amine, antihistaminike in kortikosteroide).

Jarisch-Herxheimerjeva reakcija

Pri nekaterih bolnikih, okuženih s spirohetami, se lahko kmalu po začetku zdravljenja s fenoksimetilpenicilinom pojavi Jarisch-Herxheimerjeva reakcija. Bolnikom je treba pojasniti, da je to običajno samoomejujoča posledica antibiotičnega zdravljenja okužbe s spirohetami.

Psevdomebranski kolitis

Pri uporabi skoraj vseh antibiotikov, vključno s fenoksimetilpenicilinom, so poročali o kolitisu, povezanem z uporabo antibiotikov, in psevdomebranskem kolitisu z resnostjo od blage do smrtno nevarne. Zato je pri bolnikih, pri katerih se med uporabo fenoksimetilpenicilina ali po njej pojavi diareja, pomembno razmisliti o tej diagnozi (glejte poglavje 4.8). Razmisliti je treba o prekinitvi zdravljenja s fenoksimetilpenicilinom in uvedbi specifičnega zdravljenja proti *Clostridium difficile*. Ne smejo se uporabljati zdravila, ki zavirajo peristaltiko.

Pri bolnikih s hudimi motnjami prebavil, ki jih spremljajo navzea, bruhanje, napihnjenost želodca, ahalazija ali hipermotiliteta črevesja, se je treba izogibati zdravljenju s peroralnim fenoksimetilpenicilinom, ker v takšnih primerih ni mogoče zagotoviti zadostne absorpcije zdravila.

Pri bolnikih z bistveno poslabšanim delovanjem ledvic je potrebna previdnost, ker je varni odmerek lahko manjši od priporočenega.

Čezmerna rast neobčutljivih mikroorganizmov

Tako kot pri drugih antibiotikih lahko dolgotrajna uporaba fenoksimetilpenicilina povzroči čezmerno rast neobčutljivih mikroorganizmov. Zato bi bilo treba v rednih presledkih preverjati, ali se je pri bolnikih pojavila sekundarna okužba, in po potrebi ustrezno ukrepati.

Okužbe, ki jih povzročajo betahemolitični streptokoki

Zdravljenje streptokoknih okužb mora trajati najmanj 10 dni, po zdravljenju pa je treba odvzeti kulturo vzorca, da se potrdi, da povzročitelja ni več.

Če obstaja sum na infekcijsko mononukleozo, se je treba fenoksimetilpeniciliu izogibati, ker je pojav morbiliformnega izpuščaja po uporabi fenoksimetilpenicilina povezan s to boleznijo.

Ob sumu na okužbo s stafilokoki je pred zdravljenjem priporočljivo narediti antibiogram.

Pri bolnikih, ki so prejeli fenoksimetilpenicilin, so redko poročali o podaljšanju protrombinskega časa. Pri sočasni uporabi antikoagulantov je treba bolnike ustrezno spremljati. Morda bo treba prilagoditi odmerek antikoagulansa, da se ohrani želena stopnja antikoagulacije (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Encefalopatija

Med zdravljenjem z betalaktamskimi antibiotiki obstaja tveganje za pojav encefalopatije, ki jo lahko spremljajo krči, hiperaktivnost, zmedenost in motnje zavesti ali gibanja. To se zlasti nanaša na preveliko odmerjanje ali bolnike z oslabiljenim delovanjem ledvic.

Opomba glede hormonske kontracepcije

Pri sočasni uporabi tablet zdravila Kalijev fenoksimetilpenicilat Sandoz in peroralnih kontracepcijskih sredstev ni mogoče izključiti zmanjšane učinkovitosti hormonske kontracepcije. Zato je priporočljivo uporabiti dodatne nehormonske ukrepe za preprečevanje zanositve.

Motnje diagnostičnih preiskav

Lažno pozitivni rezultati Coombovega testa, povezani z uporabo fenoksimetilpenicilina, lahko motijo izvajanje navzkrižnih krvnih preiskav (glejte poglavje 4.8).

Opomba za bolnike z boleznimi srca ali hudimi motnjami ravnovesja elektrolitov

Pri srčnih bolnikih ali bolnikih z resnimi motnjami elektrolitov različnega izvora je treba biti pozoren na količino kalija v zdravilu.

Če je pri hudi ledvični okvari ovirano izločanje kalija, je treba upoštevati, da 100 mg kalijevega fenoksimetilpenicilinata (približno 153 000 i.e.) vsebuje približno 9,8 mg (0,257 mmol) kalija. Na to je treba biti pozoren pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic ali bolnikih na dieti z omejenim vnosom kalija.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Aminoglikozidi

Pri sočasni uporabi z aminoglikozidi (npr. neomicinom) se lahko absorpcija peroralno zaužitega penicilina zmanjša.

Peroralni antikoagulansi

Peroralni antikoagulansi in penicilinski antibiotiki se v praksi pogosto uporabljajo sočasno brez opaženih primerov medsebojnega delovanja. Vendar v literaturi obstajajo primeri povišanja mednarodnega normaliziranega razmerja (INR – *International Normalized Ratio*) pri bolnikih, ki se zdravijo z acenokumarolom ali varfarinom in jim predpišejo zdravljenje s penicilinom. Če je sočasna uporaba nujna, je treba med uvajanjem ali ukinitvijo penicilina pozorno spremljati protrombinski čas ali INR. Poleg tega bo morda treba prilagoditi odmerek peroralnih antikoagulantov (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Bakteriostatična zdravila oz. kemoterapevtiki

Tablete zdravila Kalijev fenoksimetilpenicilat Sandoz se ne bi smele kombinirati s kemoterapevtiki/antibiotiki, ki imajo bakteriostatični učinek (npr. tetraciklinom, eritromicinom, sulfonamidom ali kloramfenikolom), ker se lahko pojavi antagonistični učinek.

Guar gumi

Zmanjšuje absorpcijo fenoksimetilpenicilina.

Metotreksat

Sočasna uporaba fenoksimetilpenicilina in metotreksata lahko povzroči zmanjšanje izločanja metotreksata, kar lahko poveča tveganje za toksične učinke.

Probenecid

Zaradi upočasnjenega izločanja fenoksimetilpenicilina skozi ledvice sočasno jemanje probenecida povzroča povečanje koncentracij v serumu in podaljšanje razpolovnega časa izločanja fenoksimetilpenicilina.

Indometacin, fenilbutazon, salicilati in sulfinpirazon

Sočasna uporaba fenoksimetilpenicilina z indometacinom, fenilbutazonom, salicilati in sulfinpirazonom povzroči povečanje koncentracije v serumu in podaljšanja razpolovnega časa izločanja fenoksimetilpenicilina.

Cepivo proti tifusu (peroralno)

Penicilini lahko pri sočasnem jemanju inaktivirajo peroralno cepivo proti tifusu.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Raziskave pri živalih ne kažejo na neposreden ali posreden učinek na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Dolgotrajne študije pri živalih niso pokazale genotoksičnega, kancerogenega ali

teratogenega učinka fenoksimetilpenicilina. Zato je po skrbni oceni razmerja koristi in tveganja uporaba tablet zdravila Kalijev fenoksimetilpenicilinat Sandoz med nosečnostjo mogoča.

Dojenje

Fenoksimetilpenicilin se izloča v materino mleko. Največja koncentracija v mleku je približno 50 % največje koncentracije v serumu, zato je treba upoštevati morebitne učinke na dojenega otroka, kot sta senzibilizacija dojenčka ali učinek na fiziologijo črevesne flore, ki ga spremljata diareja ali superinfekcija z glivicami.

Plodnost

Ni podatkov o učinkih fenoksimetilpenicilina na plodnost pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene. Vendar se lahko pojavijo neželeni učinki zaradi tveganja za pojav encefalopatije (npr. krči, hiperaktivnost, zmedenost, motnje zavesti ali gibanja), ki lahko vplivajo na sposobnost upravljanja vozil in strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, povezani z zdravljenjem, in vsi organski sistemi so navedeni spodaj ter razvrščeni po pogostosti in resnosti skladno z razvrstitvijo MedDRA. Pogostnost neželenih učinkov je razvrščena na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$), neznan pogostost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Najpogostejše reakcije na peroralne peniciline so gastrointestinalni učinki in preobčutljivostne reakcije. Čeprav je preobčutljivost na peroralne peniciline bistveno manj pogosta kot na parenteralne peniciline, je treba pri peroralnih oblikah penicilina upoštevati možnost vseh oblik preobčutljivostnih reakcij, vključno z anafilaksijo s smrtnim izidom.

Organski sistem	Pogostost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	neznan	čezmerna rast neobčutljivih mikroorganizmov ¹
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo redki	reverzibilne spremembe krvne slike (granulocitopenija, agranulocitoza, trombocitopenija, pancitopenija, hemolitična anemija, eozinofilija)
	neznan	podaljšan protrombinski čas/povišane vrednosti INR
Bolezni imunskega sistema	pogosti	alergijske reakcije (npr. eksantem, srbenje, urtikarija) ¹ , glejte tudi razdelek Bolezni kože in podkožja
	zelo redki	anafilaksija, v zelo redkih primerih tudi smrtno nevaren šok ²
		sindrom, podoben serumski bolezni hude alergijske reakcije kot posledica senzibilizacije na skupino 6-amino-penicilanske kisline, npr. v obliki mrzlice, ki jo povzročajo zdravila, bolečin v sklepih, angionevrotičnega edema, edema grla, bronhospazma, tahikardije, dispneje, serumske bolezni, alergijskega vaskulitisa, znižanja krvnega tlaka, pa vse do anafilaktičnega šoka
neznan	Jarisch-Herxheimerjeva reakcija	
Bolezni živčevja	občasni	omotica
		glavobol

	zelo redki	aseptični meningitis
	neznana	encefalopatija ³
		konvulzije
		somnolenca
		vrtočlavica
		tremor
		vznemirjenost
		nemir
		apatija
brezvoljnost		
Bolezni prebavil	pogosti	navzea ⁴
		bruhanje
		izguba apetita
		bolečine v trebuhu
		pritisk v želodcu
		flatulenca
		mehko blato in diareja
		vnetja sluznice v ustni votlini (stomatitis, glositis)
	redki	okužbe ust
		črn kosmat jezik
		sprememba barve jezika
	zelo redki	psevdomembranski kolitis ^{1,5} reverzibilne spremembe barve zob
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo redki	hepatitis
		holestatični hepatitis
Bolezni kože in podkožja	pogosti	alergijske kožne reakcije (glejte tudi Bolezni imunskega sistema)
		urtikarija
		eritem
		morbiliformni izpuščaj
		pruritus
		izpuščaj
	redki	eksfoliativni dermatitis
	neznana	Stevens-Johnsonov sindrom
		toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)
		bulozni ekfoliativni dermatitis
		akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)
Bolezni sečil	zelo redki	intersticijski nefritis
		nefropatija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	redki	povišana telesna temperatura
Preiskave	zelo redki	pozitiven direktni Coombsov test

¹ Glejte poglavje 4.4.

² Simptomi anafilaksije segajo od blagih do hudih, vključujejo pa rdečico, srbenje, kihanje, rinorejo, navzeo, krče v trebuhu, diarejo, občutek dušenja ali dispnejo, palpitanje in vrtočlavico. Znaki so hipotenzija, tahikardija, urtikarija, angioedem, piskanje v pljučih, cianoza in sinkopa.

³ Zlasti pri velikih odmerkih ali hudih okvarah delovanja ledvic.

⁴ Navzea je bolj pogosto povezana z velikimi peroralnimi odmerki. Očitne motnje prebavil se lahko zmanjšajo z jemanjem zdravila na začetku obroka.

⁵ Psevdomembranski kolitis po navadi povzroča *Clostridium difficile*

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Toksičnost fenoksimetilpenicilina je izjemno majhna, njegova uporaba pri zdravljenju pa široka. Tako kot pri drugih penicilinih enkratni vnos nekaj odmerkov fenoksimetilpenicilina med zdravljenjem ni akutno toksičen.

Simptomi: veliki odmerki peroralno zaužitega penicilina lahko povzročijo bruhanje, bolečine v trebuhu, diarejo (glejte poglavje 4.8.) in redko generalizirani epileptični napad. Če so prisotni tudi drugi simptomi, je treba razmisliti o možnosti alergijske reakcije.

Preveliko odmerjanje lahko povzroči hiperkaliemijo, zlasti pri bolnikih z ledvično insuficienco.

Pri zdravljenju z betalaktamskimi antibiotiki obstaja tveganje za encefalopatijo, zlasti pri prevelikem odmerjanju pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic.

Nujni ukrepi: Pri prevelikem odmerjanju posebni ukrepi, razen prenehanja jemanja zdravila, niso potrebni.

Specifičnega antidota ni. Priporoča se simptomatsko in podporno zdravljenje. Aktivno oglje z dodatkom, kot je npr. sorbitol, lahko pospeši izločanje zdravila.

Fenoksimetilpenicilin se lahko odstrani s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, betalaktamski antibiotiki; penicilini, občutljivi na laktamaze beta
oznaka ATC: J01CE02

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja fenoksimetilpenicilina temelji na zaviranju sinteze bakterijske stene (v fazi rasti) prek blokade beljakovin, ki se vežejo na penicilin (PBPs), kot so transpeptidaze, kar povzroča baktericidni učinek.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Učinek je predvsem odvisen od časa vzdrževanja ravni učinkovine nad vrednostjo minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za občutljive bakterije.

Mehanizem odpornosti

Odpornost bakterij proti fenoksimetilpenicilinu lahko temelji na naslednjih mehanizmih:

- inaktivacija z β -laktamazami: fenoksimetilpenicilin ni odporen proti β -laktamazam, zato ni učinkovit proti bakterijam, ki tvorijo β -laktamaze (npr. stafilokoki, gonokoki);
- zmanjšana afiniteta beljakovin PBP za fenoksimetilpenicilin: pridobljena odpornost pneumokokov in drugih streptokokov je posledica spremembe zgradbe obstoječih beljakovin PBP zaradi mutacije. Stafilokoki, odporni proti meticilinu (okscilin), so odporni zaradi nastajanja dodatnega PBP, ki ima manjšo afiniteto za fenoksimetilpenicilin;
- nezadosten vstop fenoksimetilpenicilina skozi zunanjo celično steno gramnegativnih bakterij lahko povzroči nezadostno zaviranje beljakovine PBP;
- fenoksimetilpenicilin se lahko aktivno izloči iz bakterijske celice z izlivno črpalko.

Obstaja delna ali popolna navzkrižna odpornost proti fenoksimetilpenicilinu z drugimi penicilini ali cefalosporini.

Mejne vrednosti

Mejne vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK), glede na katere se mikroorganizmi razvrščajo kot občutljivi, srednje občutljivi ali odporni, so določene na naslednji način:

Klinične mejne vrednosti MIK po podatkih odbora EUCAST:

Povzročitelj	Občutljiv	Odporen
<i>Streptococcus</i> spp. (skupina A, B, C, G)	$\leq 0,25$ mg/l	$> 0,25$ mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,06$ mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> , skupina viridans	$\leq 0,25$ mg/l	> 2 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,06$ mg/l	> 1 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	$\leq 0,06$ mg/l	$> 0,25$ mg/l
Gramnegativni anaerobi	$\leq 0,25$ mg/l	$> 0,5$ mg/l
Grampozitivni anaerobi	$\leq 0,25$ mg/l	$> 0,5$ mg/l
Mejne koncentracije, ki niso povezane z vrsto bakterije *	$\leq 0,25$ mg/l	> 2 mg/l

* temeljijo predvsem na farmakokinetičnih lastnostih zdravila v serumu

Prevalenca pridobljene odpornosti posameznih bakterijskih sevov se lahko spreminja s časom in glede na geografski položaj, zato so koristne lokalne informacije o odpornosti, zlasti za ustrezno zdravljenje hudih okužb. Če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je učinkovitost fenoksimetilpenicilina vprašljiva, se je treba po potrebi posvetovati s strokovnjakom. Zlasti pri hudih okužbah ali neučinkovitem zdravljenju je treba postaviti mikrobiološko diagnozo z dokazom povzročitelja in oceno njegove občutljivosti na fenoksimetilpenicilin.

Običajno občutljive vrste

Aerobni, grampozitivni mikroorganizmi

<i>Actinomyces israelo</i> ^o <i>Corynebacterium diphtheriae</i> ^o <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> ^o <i>Gardnerella vaginalis</i> ^o <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis</i> ^o (streptokoki iz skupine C in G) <i>Streptokoki iz skupine Viridans</i> ^{o^}
Aerobni, gramnegativni mikroorganizmi
<i>Borrelia burgdorferi</i> ^o <i>Eikenella corrodens</i> ^{oS} <i>Haemophilus influenzae</i> ^{oS}
Anaerobni mikroorganizmi
<i>Clostridium perfringens</i> ^o <i>Clostridium tetani</i> ^o <i>Fusobacterium spp.</i> ^o <i>Peptoniphilus spp.</i> ^o <i>Peptostreptococcus spp.</i> ^o <i>Veillonella parvula</i> ^o
Drugi mikroorganizmi
<i>Treponema palidum</i> ^o
Vrste, pri katerih se lahko pojavijo težave zaradi pridobljene odpornosti
Aerobni, grampozitivni mikroorganizmi
<i>Enterococcus faecalis</i> ^S <i>Staphylococcus aureus</i> ⁺ <i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺ <i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺ <i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Naravno odporne vrste
Aerobni, grampozitivni mikroorganizmi
<i>Enterococcus faecium</i> <i>Nocardia asteroides</i>
Aerobni, gramnegativni mikroorganizmi
Vse vrste družine Enterobacteriaceae <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobni mikroorganizmi
<i>Bacteroides spp.</i>
Drugi mikroorganizmi
<i>Chlamydia spp.</i> <i>Chlamydophila spp.</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma spp.</i>

° Novejši podatki niso dostopni v času objave te preglednice. Podatki o občutljivosti so povzeti po osnovni literaturi, standardnih člankih in priporočilih za zdravljenje.

§ Naravna občutljivost večine izolatov je v vmesnem območju.

+ V najmanj eni regiji je odpornost več kot 50-odstotna.

^ Skupna oznaka za heterogeno skupino *Streptococcus* spp. Odstotek odpornosti se lahko razlikuje glede na vrsto *Streptococcus* spp.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Če ni izrecno navedeno drugače, se podatki v nadaljevanju nanašajo izključno na kalijev fenoksimetilpenicilinat.

Absorpcija

Potem ko fenoksimetilpenicilin zaradi svoje stabilnosti v kislem okolju preide skozi želodec skoraj popolnoma nespremenjen, se absorbira v zgornjih delih tankega črevesa. Stopnja absorpcije je približno 60 %. Delež absorpcije je odvisen tudi od farmacevtske oblike. Trde farmacevtske oblike so manj težavne od zrnca za pripravo raztopine/suspencije. Sočasno uživanje hrane zmanjša absorpcijo. Največja koncentracija v serumu se doseže po približno 30 do 60 minutah. Po peroralni uporabi 0,4 g, 1 g, 2 g in 3 g penicilina V so izmerili povprečne največje koncentracije 6,1; 15; 26,3 in 35,5 mg/l. Pri odmerkih od 0,12 do 3 g je razmerje med odmerkom in površino pod krivuljo koncentracije zdravila v odvisnosti od časa (AUC) približno linearno. Po vnosu kalcijevega fenoksimetilpenicilinata v obliki tablet so bile srednje koncentracije v serumu manjše kot pri vnosu iste količine kalijeve soli.

Porazdelitev

Fenoksimetilpenicilin dobro prehaja skozi tkiva ter dosega terapevtsko učinkovite koncentracije v različnih organih in telesnih tekočinah.

Fenoksimetilpenicilin tudi pri vnetju možganske ovojnice težko prehaja v likvor.

Odstotek vezave fenoksimetilpenicilina na beljakovine v serumu je približno 75 ± 14 %, torej je večji kot odstotek vezave benzilpenicilina, ki je 48 %. Navidezni volumen porazdelitve je $15,3 \pm 1,17$ l.

Prehod skozi placento in izločanje v materino mleko:

29 nosečnic je jemalo fenoksimetilpenicilin med porodom. Koncentracija v krvi ploda je bila 44 % koncentracije v krvi matere. V plodovnici so zaznali 58 % koncentracije v serumu pri materi. Po enkratni uporabi fenoksimetilpenicilina je bil količnik koncentracije v materinem mleku in ustrezne koncentracije v serumu med 0,05 % in 1,02 %, s srednjo vrednostjo 0,15 %. Približno 0,2 % odmerka, ki ga jemlje doječa ženska, preide v organizem otroka z dojenjem.

Izločanje

Približno 34 ± 20 % odmerka preide v urin v neaktivni spremenjeni obliki (npr. kot peniciloična kislina). Nespremenjeni fenoksimetilpenicilin in njegovi presnovki se izločajo izključno skozi ledvice. Fenoksimetilpenicilin se izloča z glomerulno filtracijo in tubularno sekrecijo. Po 12 urah je v urinu 29 do 43 % zaužitega odmerka v nespremenjeni, mikrobiološko aktivni obliki. Po 24 urah se z urinom izloči praktično celotna absorbirana količina učinkovine in produktov pretvorbe.

Pri osebah z zdravimi ledvicami je razpolovni čas izločanja iz seruma 30 do 45 minut. Razpolovni čas je odvisen od velikosti odmerka. V študijah so ugotovili, da je razpolovni čas po odmerku 0,4 g 0,5 ure, po odmerku 3 g pa 1,1 ure.

Pri novorojencih in bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je izločanje upočasnjeno. Ugotovili so, da je popolni očistek fenoksimetilpenicilina po intravenski uporabi približno 800 ml/min, v drugi študiji pa je bila vrednost nižja, 476 ± 236 ml/min. Fenoksimetilpenicilin se lahko odstrani s hemodializo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dosedanje študije genotoksičnosti fenoksimetilpenicilina niso pokazale klinično pomembnih učinkov. Dolgotrajne študije pri podganah in miših niso pokazale kancerogenega učinka fenoksimetilpenicilina. V študijah pri različnih živalskih vrstah ni bilo znakov teratogenega učinka fenoksimetilpenicilina.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro

magnezijev stearat
makrogol 6000
maltodekstrin
povidon
smukec

Obloga

natrijev saharinat
eterično olje poprove mete
titanov dioksid
smukec
hipromeloza

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C, v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

30 filmsko obloženih tablet v pretisnem omotu iz PVC/PVDC/Al, v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz d.d., Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/23/02970/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24.1.2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28. 4. 2022