

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ospen 1.000.000 i.e. filmsko obložene tablete

Ospen 1.500.000 i.e. filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ospen 1.000.000 i.e. filmsko obložene tablete

1 filmsko obložena tableta vsebuje 1.000.000 i.e. oziroma 636,4 mg fenoksimetilpenicilina v obliki 854,7 mg benzatinijevega fenoksimetilpenicilinata.

Ospen 1.500.000 i.e. filmsko obložene tablete

1 filmsko obložena tableta vsebuje 1.500.000 i.e. oziroma 954,6 mg fenoksimetilpenicilina v obliki 1282,0 mg benzatinijevega fenoksimetilpenicilinata.

Pomožni snovi z znanim učinkom:

	Ospen 1.000.000 i.e.	Ospen 1.500.000 i.e.
laktoza	105,1 mg	144,1 mg
formaldehid	0,9–1,4 mg	1,3–2,0 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Ospen 1.000.000 i.e.: ovalne, rahlo izbočene, bele do rahlo sive filmsko obložene tablete, s prečno razdelilno zarezo na obeh straneh. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

Ospen 1.500.000 i.e.: ovalne, izbočene, bele do rahlo sive filmsko obložene tablete, s prečno razdelilno zarezo na obeh straneh. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Ospen je izbirno zdravilo za zdravljenje streptokoknih okužb (angina, škrlatinka, šen in impetigo). Z njim zdravimo blage in srednje hude pnevmokokne okužbe (vnetje srednjega ušesa, obnosnih votlin in pljučnico), eritema migrans (pri okužbi z bakterijo *Borrelia burgdorferi*) in okužbe z aktinomycetami ali z bakterijo *Pasteurella multocida* (po ugrizu živali ali ljudi). Uporabljamo ga tudi za nadaljevanje zdravljenja, ki smo ga začeli s parenteralnim penicilinom.

Zdravilo Ospen lahko uporabljamo za preprečevanje škrlatinke, revmatične vročice, endokarditisa (pred posegi v ustni votlini), pnevmokoknih okužb (pri osebah brez vranice) in šena.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Dnevno odmerjanje je odvisno od starosti in telesne mase bolnika ter vrste bolezni.

Tableta se lahko prepolovi na enaki polovici.

Običajni odmerki za zdravljenje:

Starost (telesna masa)	Ospen filmsko obložene tablete 1.000.000 i.e.	Ospen filmsko obložene tablete 1.500.000 i.e.
odrasli in otroci, težji od 49 kg	1½ do 2 tableti 3-krat na dan	1 tableta 3-krat na dan
otroci		
od 10 do 14 let (33 do 49 kg)	1 do 1½ tablete 3-krat na dan	
od 6 do 10 let (23 do 32 kg)	1 tableta 3-krat na dan	
od 3 do 6 let (16 do 22 kg)	½ do 1 tableta 3-krat na dan	

Pri hujših okužbah lahko običajne odmerke povečamo, saj bolniki zdravilo Ospen dobro prenašajo in je praktično netoksičen. Zdravilo Ospen se lahko odmerja od 25.000 do 100.000 i.e. na kg telesne mase na dan v 3 do 4 odmerkih. Največji dnevni odmerek je 6.000.000 i.e.

Pri vnetju žrela in blagih oblikah drugih okužb ga lahko dajemo v dveh odmerkih. Streptokokne okužbe zdravimo 10 dni.

Preprečevanje okužb:

Indikacija	Odmerjanje
revmatska vročica	
odrasli in otroci, težji od 30 kg	½ filmsko obložene tablete Ospen 1.000.000 i.e. 2-krat na dan
*bakterijski endokarditis pri posegih v ustni votlini	
odrasli in otroci, težji od 30 kg 1 uro pred posegom 6 ur po začetnem odmerku	2 filmsko obloženi tableti Ospen 1.500.000 i.e. 1 filmsko obloženo tableto Ospen 1.500.000 i.e.
otroci, lažji od 30 kg 1 uro pred posegom 6 ur po začetnem odmerku	1 filmsko obloženo tableto Ospen 1.500.000 i.e. ½ filmsko obložene tablete Ospen 1.500.000 i.e.

*Za to indikacijo se zdravilo Ospen uporablja le, če ni možna uporaba amoksicilina.

Pri zelo zmanjšanem delovanju ledvic (kreatininski očistek manjši od 0,16 ml/s oz 10 ml/min) mora biti presledek med dvema odmerkoma vsaj 8 ur.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, peniciline ali katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1. Zdravila Ospen ne dajemo bolnikom, ki imajo moteno absorpcijo iz prebavil.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih z astmo in pri tistih, ki so že imeli preobčutljivostne reakcije na kako zdravilo ali kak drug alergen, obstaja večja verjetnost preobčutljivostnih reakcij. Presnovne motnje, kot so kronična driska, celiakija ali malabsorpcijski sindrom lahko klinično pomembno zmanjšajo absorpcijo. Možna je navzkrižna preobčutljivost s cefalosporini.

Zdravilo Ospen vsebuje laktozo, formaldehid in etanol

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Formaldehid lahko povzroči želodčne motnje in drisko.

Zdravilo Ospen 1.000.000 i.e. filmsko obložene tablete vsebuje 0,09 µg alkohola (etanola) na tableto in zdravilo Ospen 1.500.000 i.e. filmsko obložene tablete vsebuje 0,13 µg alkohola (etanola) na tableto. Majhna količina alkohola v zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Probenecid upočasni izločanje penicilinov.

Ne priporočamo sočasnega jemanja penicilinov in bakteriostatičnih antibiotikov (tetraciklini, kloramfenikol), ker se lahko zmanjša njihova učinkovitost.

Metoklopramid lahko zmanjša absorpcijo fenoksimetilpenicilina.

Ob sočasnem jemanju fenoksimetilpenicilina in guar gumija (polisaharid rastlinskega izvora, ki se v nekaterih državah uporablja pri zdravljenju sladkornih bolnikov za upočasnitev absorpcije) se lahko absorpcija fenoksimetilpenicilina zmanjša.

4.6 Nosečnost in dojenje

Ni znano, da bi bilo zdravilo med nosečnostjo škodljivo. Nosečnice ga lahko jemljejo.

Zdravilo v majhnih količinah prehaja v mleko. Doječe matere ga lahko jemljejo. Dojenčki lahko postanejo preobčutljivi za zdravilo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Oспен nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem s fenoksimetilpenicilinom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
 - pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
 - občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
 - redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
 - zelo redki ($< 1/10.000$),
 - neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).
- V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov glede na posamezne organske sisteme:

Bolezni prebavil

- pogosti: driska, bruhanje in slabost;
- zelo redki: pseudomembranski kolitis.

Bolezni kože in podkožja

- redki: izpuščaj, srbenje, rdečina in koprivnica.

Infekcijske in parazitske bolezni

- občasni: okužba z odpornimi mikrobi (*Clostridium difficile*), zlasti pa razrast glivice kandidate v nožnici.

Bolezni imunskega sistema

- zelo redki: anafilaktična reakcija ter serumska bolezen.

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, zlasti pseudomembranski kolitis ali huda preobčutljivostna reakcija, je treba zdravljenje prekiniti.

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

Zaužitje večje količine penicilinov naenkrat lahko povzroči slabost, bruhanje, drisko in kristalurijo, v hujših primerih tudi zvečano vzdražljivost. Zdravljenje je simptomatično.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: betalaktamski antibiotiki; penicilini, občutljivi na laktamaze beta; oznaka ATC: J01CE10.

Mehanizem delovanja

Fenoksimetilpenicilin je baktericidni antibiotik, ki kot penicilin G deluje na bakterije v rastni fazi, ne pa v mirujoči fazi. Novejše študije kažejo, da penicilini zavirajo zadnjo stopnjo izgradnje celične stene tako, da zavrejo delovanje transpeptidaz, encimov, ki sodelujejo pri izgradnji peptidoglikana, pomembnega sestavnega dela bakterijske stene. Izgradnja neustreznega peptidoglikana pomeni uničenje bakterijske celice.

Protibakterijska učinkovitost

Fenoksimetilpenicilin deluje na iste bakterije kot kristalni penicilin G. Deluje na betahemolitične streptokoke skupine A (*Streptococcus pyogenes*), B, C, G, F, alfa hemolitične streptokoke (*Streptococcus viridans*) in *Streptococcus pneumoniae*, anaerobne streptokoke, *Neisseria* spp. (gonokoke, meningokoke); bakterijo *Pasteurella multocida*, stafilokoke (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus* in druge seve, ki so za penicilin še občutljivi); spirohete *Treponema pallidum* in *Borrelia* spp. in po Gramu pozitivne bacile *Clostridium* spp., *Corynebacterium* spp., *Bacillus anthracis*, *Listeria monocytogenes*, *Actinomyces*, *Eubacterium*, *Propionibacterium* in *Lactobacillus* spp.

Tabela: Primerjava med MIK ($\mu\text{g/ml}$) fenoksimetilpenicilina in penicilina G

Bakterija	Penicilin G	Fenoksimetilpenicilin
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,01 ^a	0,03 ^a
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,01	0,03
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0,005	0,01
<i>Streptococcus viridans</i>	0,01	0,01
<i>Enterococcus faecalis</i>	2,0	4–8
<i>Staphylococcus aureus</i> : koagulaza neg.	0,02	0,02
	koagulaza poz.	> 25
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0,02 ^b	0,02 ^b
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ^c	0,01 ^b	0,03–0,1

<i>Neisseria meningitidis</i>	0,03	0,06
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,5–1	4–8
<i>Bacteroides fragilis</i>	32	32
<i>Escherichia coli</i>	100	128
<i>Proteus mirabilis</i>	4–8	32–64
<i>Salmonella</i> spp.	4–8	128
<i>Shigella</i> spp.	32–64	20

^a redki izolati, ki so odporni na penicilin, imajo MIK > 5 µg/ml;

^b mnogi izolati so odporni;

^c MIK je lahko od 0,005 do 100.

Enterokoki, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae* in *Bordetella pertussis*, so slabše občutljivi za fenoksimetilpenicilin kot za penicilin G. Fenoksimetilpenicilin ne deluje na enterobakterije (*Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Providencia* spp., *Yersinia* spp., *Hafnia* spp.), *Brucella* spp., *Vibrio cholerae*, *Pseudomonas* spp., *Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydia*, *Rickettsia* spp. in *Bacteroides fragilis*.

Občutljivost bakterij na peniciline se spreminja. Betahemolitični streptokok skupine A je izredno občutljiv na minimalne koncentracije fenoksimetilpenicilina. Ugotovili so le posamezne seve pnevmokokov, meningokokov in gonokokov, ki so relativno ali povsem odporni na penicilin. Stafilokoki so večinoma odporni in tudi anaerobi ustne votline, predvsem ob zobeh.

Za nastanek odpornosti bakterij na peniciline so pomembni trije mehanizmi:

- razgradnja antibiotika s pomočjo encimov laktamaz beta,
- nesposobnost antibiotika, da prodre do beljakovin, ki vežejo penicilin (PBP),
- majhna sposobnost PBP za vezavo penicilina.

Najpogostejši in najpomembnejši vzrok odpornosti penicilinov je razgradnja z laktamazami beta. Pri po Gramu negativnih bakterijah ostanejo laktamaze beta v periplazmatskem prostoru. Sposobnost izločanja laktamaz beta najpogosteje omogočajo plazmidi, ki lahko prehajajo iz ene bakterije na drugo in omogočijo prenašanje odpornosti. Antibiotik mora biti sposoben preiti skozi bakterijsko steno, ki je sestavljena iz lipidov, beljakovin in polisaharidov. Porinski kanali v steni bakterij omogočajo antibiotiku prehajanje v notranjost celice. Če se spremeni sestava teh kanalov, kar se zgodi pri mutaciji, antibiotik ne more priti v bakterijo.

Zadnja leta so ugotovili, da je zdravljenje streptokokne angine s penicilinom bakteriološko neuspešno v 10 do 35 %, medtem ko je klinični učinek zelo dober.

Poantibiotični učinek penicilinov se kaže pri po Gramu pozitivnih bakterijah povprečno 1 do 3 ure pri 5-krat večji koncentraciji od minimalne inhibitorne koncentracije (MIK). Pri po Gramu negativnih bakterijah so potrebne večje koncentracije antibiotika.

S poskusi na živalih niso ugotovili teratogenega delovanja. Fenoksimetilpenicilin je eden redkih antibiotikov, s katerim lahko zdravimo nosečnice.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Ospen, benzatinijeva sol fenoksimetilpenicilina, je na tržišču samo za peroralno uporabo v obliki tablet in peroralne suspenzije.

Absorpcija

Pri peroralnem dajanju se penicilini absorbirajo v duodenumu in zgornjem delu jejunuma. Samo majhne količine zdravila se absorbirajo v želodcu in debelem črevesju. Stopnja absorpcije je odvisna od številnih dejavnikov, vključno od vrste penicilina, vrste pripravka, želodčnega in črevesnega pH in prisotnosti hrane. Naravni penicilini se hidrolizirajo v prisotnosti kislin. Fenoksimetilpenicilin je za razliko od drugih penicilinov odporen na hidrolizo, ki jo katalizirajo kisline, stabilen je pri nizkem pH

ter se bolj kot drugi penicilini absorbira po peroralnem dajanju. Največja koncentracija v serumu je po dajanju fenoksimetilpenicilina v obliki soli nekoliko večja in je hitreje dosežena kot pri prosti kislini. Fenoksimetilpenicilin v obliki benzatinijeve soli se hitreje absorbira kot fenoksimetilpenicilin v obliki proste kisline. Prednost fenoksimetilpenicilina v obliki benzatinijeve soli v primerjavi s fenoksimetilpenicilinom je, da ima peroralna suspenzija zelo prijeten okus, ki ga otroci dobro prenašajo. Z odmerkom 250 mg dosežemo največjo koncentracijo 0,1 do 2,5 mg/l v serumu v 30 do 60 min. Največja serumska koncentracija po peroralnem odmerku 500 mg znaša 3 do 5 mg/l po 30 do 60 minutah, pri peroralnem odmerku 1000 mg pa 15 mg/l in je prav tako dosežena v 30 do 60 minutah. Ne glede na odmerek (250 mg, 500 mg ali 1000 mg) je po 6 urah koncentracija majhna in je ni mogoče določiti.

V primerjavi s fenoksimetilpenicilinom prisotnost hrane v prebavnem traktu povzroči pri fenoksimetilpenicilinu v obliki benzatinijeve soli manjše in kasneje dosežene največje serumske koncentracije, vendar celotna količina absorbiranega zdravila ni spremenjena.

Pri bolnikih s kronično drisko, celiakijo in malabsorpcijskim sindromom se lahko absorpcija zmanjša na polovico.

Istočasna uporaba metoklopramida lahko zmanjša absorpcijo fenoksimetilpenicilina, ker se pospeši praznjenje želodca in s tem zmanjša absorpcija.

Guar gumij, polisaharid, ki v prebavilih nabrekne, upočasnjuje in zmanjša absorpcijo fenoksimetilpenicilina.

Ugotovili so enak klinični in bakteriološki učinek pri zdravljenju streptokokne angine z odmerkom 500 mg 2-krat na dan v primerjavi z odmerkom 3- in 4-krat na dan. V primerjalnih študijah so ugotovili, da se dolžina zdravljenja ne sme skrajšati z deset na pet dni zaradi možnosti ponovitve bolezni. Pri streptokoknih okužbah ga je potrebno jemati 10 dni.

Odmerka fenoksimetilpenicilina ni treba spreminjati pri zmanjšanem delovanju ledvic, razen če je očistek kreatinina manjši od 0,16 ml/s oz 10 ml/min.

Porazdelitev

80 % fenoksimetilpenicilina se veže na beljakovine v serumu.

Fenoksimetilpenicilin se porazdeljuje podobno kot benzilpenicilin, ki dobro in v različnih koncentracijah prehaja v telesna tkiva in tekočine. Najdemo ga v pleuralni, perikardialni, peritonealni in sinovialni tekočini. Če vnetje ni prisotno, pa ga le v zanemarljivo majhnih količinah zasledimo na neožiljenih področjih, mestih, ki so gnojna, v očesu in centralnem živčnem sistemu. Znano je, da skozi vnetna tkiva prehaja zelo dobro, zato ga v visokih koncentracijah zasledimo npr. v centralnem živčnem sistemu pri meningitisu.

V slini so komaj zaznavne koncentracije.

Z odmerkom 625 mg presežemo serumsko koncentracijo v perikardialni tekočini v 2 urah.

Farmakokinetične študije so pokazale, da se pri dajanju peroralnih odmerkov 650 mg fenoksimetilpenicilina v različnih časovnih razmikih bolnikom pred tonzilektomijo, v serumu nahaja povprečno 31 % učinkovine.

V koži pri bolnikih s šenom je presežena MIK za streptokoke v prvih 4 urah. Če je prizadeta venozna cirkulacija, se koncentracija zdravila počasneje zmanjša.

Fenoksimetilpenicilin prehaja skozi posteljico in vstopa v plodovo cirkulacijo. V majhnih količinah prehaja v materino mleko.

Biotransformacija

35–70 % fenoksimetilpenicilina se presnovi s hidrolizo betalaktamskega obroča do penicilojske kisline, ki je mikrobiološko neaktivna.

Izločanje

20 do 40 % fenoksimetilpenicilina se v prvih 6 urah izloči v urinu s tubulno sekrecijo v nespremenjeni obliki. Zelo majhne količine se ga izloči v žolču ter 32 % s fecesom.

Majhne količine se ga izloča v mleku doječih mater. Razmerje zdravila mleko/serum je od 0 do 0,2.

Redko so ugotovili drisko ali kandidiazo pri novorojenčkih.

Razpolovni čas je 30 do 40 min. Pri kreatininskem očistku 0,83 do 1,66 ml/s (50 do 100 ml/min) je razpolovni čas 40 do 80 min; pri kreatininskem očistku od 0,33 do 0,83 ml/s (20 do 50 ml/min) je 80

do 150 min in pri manj kot 0,33 ml/s (20 ml/min) je več kot 150 min. Pri anuričnem bolniku, ki nima prizadete jetrne funkcije, znaša razpolovni čas 7 do 20 ur in 16 do 31 ur, če je prizadeta tudi jetrna funkcija. Ledvični očistek fenoksimetilpenicilina je upočasnen pri otrocih in starejših ljudeh.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V poskusih na miših, podganah in zajcih z velikimi odmerki fenoksimetilpenicilin niso dokazali nobenih znakov škodljivih učinkov na reprodukcijo ali evidentnih teratogenih učinkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
aroma kokosa (vsebuje arome, glicerol in etanol)
brezvodni koloidni silicijev dioksid
formaldehid-kazein
povidon
magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (Al-folija/PVC-folija): 30 filmsko obloženih tablet (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz GmbH, Biochemiestrasse 10, 6250 Kundl, Avstrija

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

H/92/01194/002-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02.10.1992

Datum zadnjega podaljšanja: 02.07.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26. 9. 2022