

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Оксациллин

Регистрационный номер: ЛСР-007068/08

Торговое наименование: Оксациллин

Международное непатентованное или группировочное наименование: оксациллин.

Химическое наименование: 4-тия-1-азабицикло [3,2,0] гептан-2-карбоновая кислота, 3,3-диметил-6-{-[(-5-метил-3-фенил-4-изоксазолил)-карбонил]-амино}-7-оксо мононатриевая соль моногидрат или 3 - фенил - 5 - метил - 4 - изоксазолилпенициллина (в виде моногидрата натриевой соли)

Лекарственная форма: порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

Состав на 1 флакон:

Действующее вещество: оксациллина натриевая соль – 1099,6 мг (в пересчете на оксациллин – 1000 мг).

Описание: порошок белого или почти белого цвета. Гигроскопичен.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик-пенициллин полусинтетический.

Код АТХ: J01CF04.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Бактерицидный антибиотик из группы полусинтетических пенициллинов, устойчив к действию пенициллиназы. Блокирует синтез клеточной стенки бактерий за счет нарушения поздних этапов синтеза пептидогликана (препятствует образованию пептидных связей за счет ингибирования транспептидазы), вызывает лизис делящихся бактериальных клеток.

Активен в отношении грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus* spp. (в т.ч. продуцирующих пенициллиназу), *Streptococcus* spp., в т.ч. *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, анаэробных спорообразующих палочек, грамотрицательных кокков (*Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*), *Actinomyces* spp., *Treponema* spp.

Неактивен в отношении большинства грамотрицательных бактерий, риккетсий, вирусов, простейших, грибов.

Резистентность

Механизм резистентности: резистентность к антибиотикам пенициллинового ряда может быть связана с разрушением бета-лактамного кольца бета-лактамазой, уменьшением сродства антибиотика к мишени или снижением его проникновения в бактерию. Перекрестная резистентность: развитие резистентности к оксациллину подразумевает приобретение бактериальной устойчивости также ко всем другим бета-лактамным антибиотикам за исключением препаратов, активных в отношении метициллин-резистентного *S.aureus*.

Фармакокинетика

Связь с белками плазмы - около 90 %. Период полувыведения ($T_{1/2}$) - 30 мин. Время достижения максимальной концентрации ($T_{сmax}$) после внутримышечного введения (в/м) - 1-2 ч, концентрация быстро уменьшается к 4 ч. При парентеральном введении в крови достигаются более высокие концентрации, чем при приеме внутрь. В плевральной жидкости обнаруживается в концентрации, достигающей 10 %, синовиальной и асцитической жидкости - 50 %, желчи - 5-8 % по отношению к его концентрации в сыворотке крови. Не проникает через неповрежденный гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), при воспалении мозговых оболочек проникновение усиливается. Проникает через плацентарный барьер, обнаруживается в грудном молоке. Более 40 % после в/м введения быстро выводится почками, с желчью – 10 %.

Показания к применению

- Лечение инфекционных заболеваний, вызванных чувствительными к оксациллину стафилококками, продуцирующими пенициллиназу, включая инфекции кожи и подкожных тканей, костей и суставов, инфекции мочевыводящих путей, менингит, бактериемию.
- Лечение инфекционного эндокардита нативного клапана, вызванного чувствительными к оксациллину стафилококками в сочетании с гентамицином или без него.
- Лечение инфекционного эндокардита протезированного клапана, вызванного чувствительными к оксациллину *Staphylococcus spp.* в сочетании с рифампицином и гентамицином.

Рекомендуется проводить установление микробиологического диагноза с выделением возбудителя и определением его чувствительности к оксациллину.

Лечение оксациллином может быть начато до получения результатов теста на чувствительность при подозрении на наличие инфекции у пациента, вызванной продуцирующими пенициллиназу *Staphylococcus spp.*

При эмпирическом применении оксациллина следует учитывать официальные национальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных

препаратов, а также чувствительность патогенных микроорганизмов в конкретном географическом регионе.

Противопоказания

Гиперчувствительность, в том числе к другим бета-лактамам антибиотикам.

С осторожностью

Аллергические реакции в анамнезе и/или бронхиальная астма, хроническая почечная недостаточность (ХПН), энтероколит на фоне применения антибиотиков (в анамнезе).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Применение препарата при беременности и в период грудного вскармливания возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Оксациллин выделяется с грудным молоком, поэтому при необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутривенно (в/в) и внутримышечно (в/м).

При приготовлении растворов для в/м инъекций во флакон добавляют 5-6 мл воды для инъекций.

При приготовлении растворов, предназначенных для в/в струйного введения, содержимое флакона растворяют в 10 мл воды для инъекций или 0,9 % раствора натрия хлорида и вводят медленно, в течение 5-10 мин.

Для в/в капельного введения оксациллина натриевую соль растворяют в 0,9 % растворе натрия хлорида или в 5 % растворе декстрозы до концентрации 0,5-2 мг/мл и вводят в течение 1-2 ч со скоростью 60-100 кап/мин.

Продолжительность терапии зависит от типа тяжести инфекции, а также от общего состояния пациента и от клинической и бактериологической эффективности проводимого лечения. При тяжелых стафилококковых инфекциях лечение оксациллином следует продолжать в течение 14 дней. Лечение пациента должно быть продолжено еще в течение 48 часов после нормализации температуры и отсутствия симптомов заболевания. Для лечения эндокардита и остеомиелита может потребоваться более длительное лечение.

Взрослые:

Инфекции легкой и средней тяжести: 250-500 мг каждые 4-6 часов в/в или в/м.

Инфекции тяжелой степени тяжести: 1 г каждые 4-6 часов в/в или в/м.

При необходимости возможно введение до 12 г/сут при лечении заболеваний по отдельным показаниям.

Инфекции кожи и мягких тканей: 1-2 г каждые 4 часа в/в.

Остеомиелит: 1,5-2 г каждые 4-6 часов в/в. Длительность терапии – 6 недель.

Менингит: 12 г/сут в/в в 6 введений. Длительность терапии 10-14 дней и более.

Сепсис: 2 г 4–6 раз в сутки в/в.

Инфекционный эндокардит нативного клапана (в сочетании с гентамицином или без него): 12 г/сут в/в в 4-6 введений. Длительность терапии 4-6 недель.

Инфекционный эндокардит протезированного клапана (в сочетании с рифампицином и гентамицином): 12 г/сут в/в в 4-6 введений. Длительность терапии 6 недель и более.

Дети (старше 1 месяца):

Средние суточные дозы: 100-200 мг/кг/сут в 4-6 введений в/м, в/в. Максимальная суточная доза 12 г.

Инфекционный эндокардит: 200-300 мг/кг/сутки в 4-6 введений в/в (максимальная доза 12 г/сутки).

При менингитах: 200 мг/кг/сутки в 4 введения в/в.

Новорожденные (младше 1 месяца):

- В возрасте <1 недели: 25 мг/кг каждые 8 часов в/м, в/в.

При менингитах: 75 мг/кг/сутки в 2-3 введения в/в.

- В возрасте 1-4 недели: 25 мг/кг каждые 6 часов в/м, в/в.

При менингитах: 150-200 мг/кг/сутки в 3-4 введения в/в.

Недоношенные (гестационный возраст ≤ 34 нед.):

- В возрасте <1 недели: 25 мг/кг каждые 12 часов в/м, в/в.

- В возрасте 1-4 недели: 25 мг/кг каждые 8 часов в/м, в/в.

Особые группы пациентов:

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина менее 10 мл/мин) необходима коррекция режима дозирования: должна быть уменьшена доза Оксациллина или увеличен интервал между приемами (1 г внутримышечно или внутривенно каждые 4-6 часов) у взрослых. В случаях диализа дополнительную дозу Оксациллина следует вводить после окончания процедуры.

Побочное действие

Инфекции и инвазии: псевдомембранозный энтероколит; кандидоз слизистых оболочек, суперинфекция (особенно у пациентов с хроническими заболеваниями или пониженной резистентностью организма).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: анемия, включая гемолитическую анемию, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, увеличение протромбинового времени, тромбоцитопеническая пурпура.

Нарушения со стороны иммунной системы: в единичных случаях - анафилактический шок.

Психические расстройства: возбуждение, тревожность, бессонница, спутанность сознания, изменение поведения, депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы: атаксия, периферическая нейропатия, гиперкинезы, головная боль, головокружение, судорожные реакции.

Нейротоксические реакции, аналогичные тем, которые наблюдаются при применении пенициллина G, могут возникнуть при применении больших внутривенных доз оксациллина, особенно у пациентов с почечной недостаточностью.

Нарушения со стороны сердца: тахикардия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: бронхоспазм, затрудненное дыхание.

Желудочно-кишечные нарушения: дисбактериоз, тошнота, рвота, диарея, стоматит, глоссит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатотоксическое действие - чаще развивается при назначении в дозе выше 6 г/сут (гипертермия, тошнота, рвота, желтушность склер или кожи, повышение активности «печеночных» трансаминаз).

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: кожный зуд, крапивница, реже - ангионевротический отек; острый генерализованный экзантематозный пустулез.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: редко - боли в суставах.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: редко - гломерулонефрит и интерстициальный нефрит; проявления этой реакции могут включать: сыпь, лихорадка, эозинофилия, гематурия, протеинурия и почечная недостаточность; кристаллурия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: редко – лихорадка; при внутривенном введении - тромбоз флебит.

Передозировка

Признаки и симптомы передозировки оксациллина сходны с неблагоприятными реакциями, которые описаны в разделе «Побочное действие». При появлении данных признаков или симптомов необходимо прекратить использование препарата, принять необходимые меры и назначить симптоматическое лечение.

При хронической передозировке возможны массивные кровотечения вследствие тяжелой супрессии костного мозга, развитие опасных для жизни инфекций, проявление нейротоксичности.

Поскольку эффективных антидотов нет, проводят вспомогательные мероприятия (гемотрансфузия, антибиотикотерапия).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Повышает токсичность метотрексата (конкуренция за канальцевую секрецию); может потребоваться увеличение доз кальция фолината (антидот антагонистов фолиевой кислоты) и более длительное его применение.

Сочетание ампициллина или бензилпенициллина с оксациллином является рациональным, поскольку последний, угнетая активность пенициллиназы, уменьшает тем самым разрушение ампициллина и бензилпенициллина. Спектр действия при таком сочетании становится более широким.

Необходимо избегать совместного применения с другими лекарственными средствами (ЛС), оказывающими гепатотоксическое действие.

Не рекомендуется назначать одновременно с бактериостатическими антибиотиками (снижение эффективности).

ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, повышают концентрацию оксациллина в крови.

При одновременном применении эстрогенсодержащих пероральных контрацептивов и оксациллина, следует по возможности использовать другие или дополнительные методы контрацепции.

Аномальное удлинение протромбинового индекса (увеличение МНО) редко сообщалось у пациентов при совместном применении оксациллина с антикоагулянтами. Соответствующий мониторинг следует проводить в случае одновременного назначения антикоагулянтов. Необходимо проводить корректировку дозы пероральных антикоагулянтов для поддержания желаемого уровня антикоагуляции.

Совместное применение оксациллина и пробенецида может привести к повышению концентрации оксациллина в крови. Пробенецид замедляет скорость выведения путем конкурентного ингибирования почечной канальцевой секреции оксациллина. Оксациллин-пробенецид терапия, как правило, ограничена теми инфекциями, где необходимы очень высокие уровни пенициллина в крови.

Особые указания

До получения результатов теста на чувствительность оксациллин может быть использован для начальной терапии в случаях подозрения на восприимчивую стафилококковую инфекцию. Лечение оксациллином следует немедленно прекратить, если по результатам микробиологического тестирования показано, что инфекция вызвана патогеном, отличным от продуцирующего пенициллиназу *Staphylococcus spp.* Оксациллин не следует

использовать для лечения инфекций, вызванных микроорганизмами, чувствительными к пенициллину G.

Длительное или повторное применение оксациллина может привести к быстрому росту резистентной микрофлоры, развитию суперинфекций, что требует соответствующего изменения антибактериальной терапии. Для снижения развития резистентных бактерий и поддержания эффективности оксациллина и других антибактериальных препаратов оксациллин следует использовать только для лечения или профилактики инфекций, которые подтверждены, или имеются неопровержимые доказательства чувствительности бактерий.

Реакции гиперчувствительности

Перед началом терапии оксациллином необходимо исключить наличие у пациента гиперчувствительности к препаратам пенициллинового и цефалоспоринового ряда.

Тяжелые и иногда смертельные реакции гиперчувствительности (анафилактический шок с коллапсом) имели место у пациентов, получавших оксациллин. Частота анафилактического шока у всех пациентов, пролеченных оксациллином, варьировала от 0,015 % до 0,04 %. Анафилактический шок со смертельным исходом случался примерно у 0,002 % пациентов, прошедших лечение. Хотя анафилаксия чаще встречается после парентерального введения, смертельные исходы были выявлены у пациентов, получавших пероральные пенициллины.

У пациентов, имеющих повышенную чувствительность к пенициллинам, возможны перекрестные аллергические реакции с цефалоспориновыми антибиотиками. При приеме пенициллина описаны тяжелые, иногда летальные (анафилактоидные) реакции повышенной чувствительности. Развитие подобных реакций вероятнее у лиц с гиперчувствительностью к бета-лактамам в анамнезе.

Следует с осторожностью назначать оксациллин пациентам с аллергическим диатезом и астмой в анамнезе.

Также с осторожностью следует назначать пациентам с мононуклеозом и острой лимфатической лейкемией в связи с повышенным риском эритематозной кожной сыпи.

Диарея

При возникновении диареи во время или после лечения оксациллином, необходимо исключить колит, в том числе псевдомембранозный колит. Применение оксациллина необходимо прекратить в случае тяжелого и/или с примесью крови поноса и провести соответствующую терапию. При отсутствии необходимого лечения может развиваться токсический мегаколон, перитонит, шок.

При лечении легкой диареи на фоне курсового лечения следует избегать противодиарейных препаратов, снижающих перистальтику кишечника; можно использовать каолин или аттапульгитсодержащие противодиарейные средства. При тяжелой диарее необходимо обратиться к врачу.

О диарее, ассоциированной с *Clostridium difficile* (ДАСД), которая может изменяться в зависимости от тяжести заболевания: от легкой диареи до смертельного колита, сообщается при назначении практически всех антибактериальных препаратов, включая оксациллин. Лечение антибактериальными препаратами изменяет нормальную флору кишечника, приводящее к развитию ДАСД. *Clostridium difficile* производит токсины А и В, которые способствуют развитию ДАСД. Гипертоксины, которые продуцируются устойчивыми к антибактериальной терапии штаммами *Clostridium difficile*, вызывают повышенную заболеваемость и смертность, и могут приводить к колэктомии. ДАСД должна рассматриваться у всех пациентов, которые обращаются с диареей после применения антибиотиков. Необходимо проводить тщательный анамнез, так как были сообщения о ДАСД спустя более двух месяцев после лечения антибактериальными препаратами. При подозрении или подтверждении ДАСД во время продолжающейся терапии оксациллином, назначение препарата должно быть прекращено и должно быть назначено соответствующее лечение: восстановление водно-электролитного баланса, прием белковых добавок и антибиотиков, хирургическое лечение.

Нарушения функции почек

У пациентов со сниженным диурезом, принимающих оксациллин (преимущественно парентерально), существует возможность развития кристаллурии. При приеме оксациллина в высоких дозах рекомендуется принимать достаточное количество жидкости для поддержания адекватного диуреза и уменьшения вероятности образования кристаллов оксациллина.

У пациентов с нарушениями функции почек, скорость выведения оксациллина будет снижена в зависимости от степени этого нарушения и, соответственно, необходимо будет уменьшить общую суточную дозировку оксациллина.

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек следует увеличить интервал между приемами доз.

При каком-либо нарушении функции почек или при подозрении на нее, необходимо снижать общую дозу оксациллина и контролировать его уровень в крови, чтобы избежать возможных нейротоксических реакций.

Применение у детей

Из-за недостаточно развитой функции почек у детей оксациллин может не полностью выводиться из организма, что сопровождается аномально высокими его уровнями в крови. В данном случае необходима корректировка дозировки оксациллина с периодическим контролем его уровня в крови. У всех детей, принимающих пенициллины, следует пристально следить за клиническими и лабораторными признаками токсических или побочных эффектов. При курсовом лечении должны быть приняты меры предосторожности у недоношенных детей и в течение неонатального периода: проводить контроль за состоянием функции органов кроветворения, печени и почек.

Применение у лиц пожилого возраста

Проведенные клинические исследования оксациллина не выявили достоверных отличий в клинической эффективности между пациентами разных возрастных групп: в возрасте 65 лет и молодыми пациентами. Однако, в целом подбор дозы для пожилых пациентов, характеризующихся большей частотой снижения функции печени, почек и сердечно-сосудистой системы, должен быть более осторожным: обычно следует начинать лечение оксациллином с нижней границы суточной дозировки.

При внутривенном введении, особенно у пожилых пациентов, следует соблюдать осторожность ввиду возможности развития тромбоза.

Необходимо принимать во внимание *содержание натрия* в одной рекомендуемой дозе оксациллина у пожилых пациентов, клинически важно в случае сердечной недостаточности, а также у пациентов, находящихся на диете с низким содержанием натрия. Содержание натрия в одной дозе (1000 мг) препарата - 57,1 мг (от 52 до 64 мг) или 2,5 ммоль (от 2,4 до 2,8 ммоль).

Во время длительной терапии оксациллином следует периодически контролировать состояние функций органов кроветворения, печени и почек.

До начала терапии необходимо провести общий анализ крови с лейкоцитарной формулой и, по крайней мере, проводить ее еженедельно в ходе лечения.

Следует проводить также периодический анализ мочи, если значения содержания азота, мочевины и креатинина в крови стали повышенными во время терапии оксациллином.

Следует периодически проводить анализ значения активности АСТ и АЛТ во время лечения оксациллином для мониторинга возможных нарушений функции печени.

При лечении пациентов с бактериемией возможно развитие реакции бактериолиза (реакция Яриша-Герксгеймера).

В период беременности и грудного вскармливания назначают только по «жизненным» показаниям.

Форма выпуска

Порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1000 мг.

По 1000 мг во флаконы стеклянные вместимостью 10 мл, 20 мл, герметично укупоренные пробками резиновыми, обжатыми колпачками алюминиевыми или колпачками комбинированными алюминиевыми с пластмассовыми крышками.

1, 10 флаконов с инструкцией по применению помещают в пачки из картона.

50 флаконов с равным количеством инструкций по применению помещают в коробки из картона для поставки в стационары.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/Производитель/Организация, принимающая претензии потребителей

Открытое акционерное общество "Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий "Синтез" (ОАО "Синтез"), Россия.

640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 7.

Телефон: 8-800-600-00-80

e-mail: contact@ksintez.ru

www.ksintez.ru

Специалист по регистрации ОАО "Синтез"

В.И. Петухов