

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Geepenil 606 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten  
Geepenil 6,06 g infuusiokuiva-aine, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Injektiokuiva-aine: bentsyylipenisilliinatrium 606 mg (1 milj. IU).  
Infuusiokuiva-aine: bentsyylipenisilliinatrium 6,06 g (10 milj. IU).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.  
Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai melkein valkoinen kiteinen jauhe.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Bentsyylipenisilliinille (G-penisilliinille) herkkien mikrobin aiheuttamat vakavat infektiot, kuten pneumokokkipneumonia, ruusu, aikuisten aivokalvontulehdus, endokardiitti (kombinoituna aminoglykosidiin), kaasukuolio ja kuppa.

Antibiottihoidon toteutuksessa on huomioitava antibioottiresistenssi ja antimikrobisen lääkehoidon tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ja paikalliset ohjeet.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Annostus tulee sovittaa paikallisen hoitokäytännön, infektion vakavuuden, potilaan iän ja munuaistoiminnan mukaan.

##### *Aikuiset*

- Sepsis (mikrobietiologia tuntematon): 4 milj. IU 6 kertaa vuorokaudessa i.v. (+ aminoglykosidi).
- Sepsis (beetahemol. streptokokki, pneumokokki): 2 milj. IU 6 kertaa vuorokaudessa i.v.
- Pneumokokkipneumonia: 1 milj. IU 4 kertaa vuorokaudessa i.m. tai i.v.
- Meningiitti (bakteerietiologia tuntematon ja potilas yli 5 v): 4 milj. IU 6 kertaa vuorokaudessa i.v.
- Meningiitti (meningokokki, pneumokokki): 2–4 milj. IU 6 kertaa vuorokaudessa i.v.
- Subakuutti endokardiitti: 2–4 milj. IU 6 kertaa vuorokaudessa i.v. (+ aminoglykosidi).
- Ihoinfektiot: 1–2 milj. IU 4 kertaa vuorokaudessa i.m. tai i.v.
- Anaerobi-infektiot: 1–2 milj. IU 4 kertaa vuorokaudessa i.m. tai i.v.
- Puerperaali-infektiot: 3–5 milj. IU 4–6 kertaa vuorokaudessa i.v.

## *Pediatriset potilaat*

Lapsille G-penisilliiniä annetaan tavallisesti 200 000–500 000 IU/kg/vrk jaettuna 2-3 antokertaan ja vastasyntyneille 50 000–200 000 IU/kg/vrk jaettuna 2 antokertaan.

## *Munuaisten vajaatoiminta*

Annostus munuaisten vajaatoiminnassa:

S-krea (mikromol/l)	Kreatiniini-puhdistuma (ml/sekunti)	Annos (% normaalista)	Annosväli (tuntia)
116–159	0,83–1,33	100	8
160–565	0,16–0,82	100	8
yli 566	alle 0,15	50	12

## Antotapa

Geepenil injektiokuiva-aine voidaan luottaa injektionesteisiin käytettävään veteen tai 0,9 % natriumkloridiliuokseen ja antaa ruiskeena lihakseen tai laskimoon tai sopiviin infuusionesteisiin lisätynä infuusiona laskimoon.

Geepenil infuusiokuiva-aine annetaan infuusiona.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteiden saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeiden antoa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, penisillineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aiempi välitön vaikea yliherkkyysreaktio (esim. anafylaksia) jollekin toiselle beetalaktaamiantibiootille (esim. kefalosporiinille, karbapeneemille tai monobaktaamille).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Koska G-penisilliini erittyy pääasiassa munuaisten kautta, tulee noudattaa erityistä varovaisuutta hoidettaessa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita. Eritys voi olla hidastunut myös vanhuksilla ja vastasyntyneillä. Eliminaation hidastuessa suurten G-penisilliiniannosten aiheuttamien haittavaikutusten riski lisääntyy. Aivoperäisiä kouristuksia saattaa esiintyä erityisesti munuaisten vajaatoiminnassa tai suurilla päivittäisannoksilla saavilla aikuisilla. Hyvin suuret annokset natriumia sisältävää G-penisilliiniä voivat aiheuttaa hypernatremiaa ja erityisesti kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavilla nesteen kertymistä elimistöön.

### Yliherkkyysreaktiot

Eri penisilliinien välillä on ristiallergia. 5–10 % penisillineille allergisista saa allergisen reaktion myös kefalosporiineista. Ennen hoidon aloittamista on selvitettävä huolellisesti, onko potilaalla esiintynyt aikaisemmin penisilliinien, kefalosporiinien tai muiden beetalaktaamiantibioottien aiheuttamia yliherkkyysreaktioita (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Penisilliinihoitoa saavilla potilailla on raportoitu vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita (anafylaksian kaltaisia reaktioita). Nämä reaktiot ovat todennäköisempiä potilailla, joilla on aiemmin todettu penisilliiniyliherkkyys, ja atooppisilla potilailla. Jos potilas saa allergisen reaktion, Geepenil-hoito on lopetettava ja aloitettava sopiva vaihtoehtoinen hoito.

### Resistenttien mikrobien liikakasvu

Pitkäkestoinen hoito voi toisinaan johtaa resistenttien mikrobien liikakasvuun.

*Clostridium difficile*n aiheuttamaa pseudomembranoottista koliittia saattaa esiintyä. Koliitin vaikeusaste voi vaihdella lievästä hengenvaaralliseen. Siksi on tärkeää, että tämä diagnoosi otetaan huomioon, jos potilaalla esiintyy ripulia minkä tahansa hoidon aikana tai sen jälkeen. Jos antibioottihoitoon liittyvää koliittia esiintyy, Geopenil-hoito on lopetettava heti, neuvoteltava lääkärin kanssa ja aloitettava asianmukainen hoito. Suolen peristaltikkaa heikentäviä lääkkeitä ei saa käyttää.

#### Jarisch–Herxheimerin reaktio

Joillakin potilailla on todettu Jarisch–Herxheimerin reaktio, kun penisilliiniä on annettu Lymen taudin tai kupan hoitoon, (ks. kohta 4.8). Se johtuu suoraan penisilliinin bakterisidisestä vaikutuksesta Lymen taudin aiheuttajaan. Potilaalle on kerrottava, että kyseessä on antibioottihoidosta johtuva reaktio, joka paranee yleensä itsestään.

#### Antikoagulantit

Penisilliiniä saavilla potilailla on raportoitu harvoin protrombiiniajan pitenemistä. Samanaikaisesti antikoagulantteja käyttävien potilaiden asianmukaisesta seurannasta on huolehdittava. Suun kautta annettavien antikoagulanttien annosta voidaan joutua muuttamaan halutun antikoagulaatiotason säilyttämiseksi (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

#### Pitkäkestoinen hoito

Pitkäkestoisen (yli 5 päivää) suuriannoksisen hoidon yhteydessä suositellaan elektrolyyttien, verenkuivan ja munuaisarvojen seurantaa.

#### Vaikutus diagnostisiin tutkimuksiin

Penisilliinit voivat vaikuttaa joidenkin laboratoriotulosten tuloksiin kuten virtsan ei-entsymattiseen virtsan glukoosin määritykseen, Coombsin kokeeseen ja joihinkin virtsan ja seerumin proteiinimäärityksiin.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Geopeniliä ei pidä käyttää samanaikaisesti bakteriostaattisesti vaikuttavien antibioottien kanssa.

Probenesidi estää G-penisilliinin tubulaarista eritystä munuaisissa.

G-penisilliini saattaa estää metotreksaatin tubulaarista eritystä ja lisätä metotreksaatin toksisuutta.

#### Oraaliset antikoagulantit

Oraalisia antikoagulantteja ja penisilliinantibiootteja on käytetty laajalti käytännön työssä ilman raportoituja yhteisvaikutuksia. Kirjallisuudessa on kuitenkin kuvattu tapauksia, joissa INR -arvo on noussut, kun asenokumarolia tai varfariinia käyttäville potilaille on määrätty penisilliinikuuri. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, protrombiiniaikaa tai INR -arvoa on seurattava tarkoin, kun penisilliini lisätään hoitoon tai sen käyttö lopetetaan. Lisäksi oraalisten antikoagulanttien annosta voidaan joutua muuttamaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

### **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

G-penisilliiniä voidaan käyttää raskauden ja imetyksen aikana. Pieniä määriä lääkeainetta imeytyy ihmisen rintamaitoon. On epätodennäköistä, että tästä olisi haittaa imetettävälle lapselle, vaikka vaikutusta lapsen suoliston ja suun bakteerikantaan ei voida poissulkea. Pienet määrät vaikuttavaa ainetta rintamaidossa saattavat lisätä herkistymisriskiä.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

G-penisilliinillä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Erilaiset injektio- tai infuusiokohdan paikalliset reaktiot ovat kohtalaisen yleisiä. Tärkeimpiä penisilliinien haittavaikutuksia ovat erilaiset allergiset reaktiot, joita ilmenee 1–4 % :lla potilaista.

Tavallisimpia allergisia reaktioita ovat erilaiset iho-oireet. Vaikka anafylaktisia reaktioita ilmenee vain 0,004–0,015 %:lla potilaista, penisilliinit kuuluvat tärkeimpiin anafylaksiaa aiheuttaviin lääkeaineisiin.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ),

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ),

Harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ),

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Yleinen	Harvinainen	Tuntematon
Infektiot		Limakalvojen hiivainfektiot	
Veri ja imukudos		Hemolyyttinen anemia, neutropenia, leukopenia, agranulosytoosi, eosinofilia, vuotoajan pidentyminen	Granulosytopenia, trombosytopenia, pansytopenia, hyytymishäiriöt
Hermosto		Keskushermostotoksisuuden aiheuttamat oireet (mm. kouristukset) suurilla annoksilla	
Ruuansulatuselimistö		<i>Clostridium difficile</i> n aiheuttama ripuli	Stomatiitti, glossiitti, musta karvakieli, pahoinvointi, oksentelu
Immuunijärjestelmä		Anafylaktiset reaktiot, seerumitauti, Jarisch-Herxheimerin reaktio (syfiliksessä ja muissa spirokeettainfektioissa)	Angioödeema, kuume, nivelkipu, anafylaksian kaltaiset reaktiot (astma, purppura, ruuansulatuskanavan oireet), para-allergiset oireet*
Iho ja ihonalainen kudokset	Ihottumat (mm. eksanteema, urtikaria ja purppura)	Stevens-Johnsonin syndrooma	
Maksa ja sappi		Hepatiitti, kolestaattinen ikterus	
Munuaiset ja virtsatiet		Munuaisvaurio (suurilla annoksilla)	Albuminuria, hematuria, oliguria, anuria
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektio- tai infuusiokohdan paikalliset reaktiot, tromboflebiitti		

\*) Para-allergisia oireita voi ilmetä potilailla, joilla on dermatomykoosi, koska penisilliinit ja dermatofyyttien aineenvaihduntatuotteet voivat aiheuttaa samankaltaisen immuunivasteen.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### 4.9 Yliannostus

Suurina parenteraalisina annoksina (yli 20 milj. IU vuorokaudessa) G-penisilliini voi aiheuttaa keskushermostoon (kouristukset), vereen (hemolyysi) tai munuaisiin kohdistuvia toksisia haittavaikutuksia, joiden riski on suurentunut munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja potilailla, joilla on veri-aivoesteen vaurio. Penisilliinien aiheuttamat vakavat akuutit oireet johtuvat kuitenkin yleensä anafylaktisesta reaktiosta, jota hoidetaan lähinnä adrenaliinilla, kortikosteroideilla ja antihistamiineilla. Vakavissa tapauksissa G-penisilliinin eliminaatiota voidaan nopeuttaa hemoperfuusion tai -dialyysin avulla.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Beetalaktamaasiherkät penisilliinit, ATC-koodi: J01CE01.

G-penisilliini (bentsyylipenisilliini) on bakterisidinen beetalaktaamiantibiootti. Se estää bakteerin seinämän synteessin kannalta välttämätöntä transseptidaasientsyymiä, jolloin bakteerin seinämään lujuutta antava peptidoglykaanien ristikkäinsitoutuminen estyy. G-penisilliinin on todettu myös kiihdyttävän bakteerien autolyyasia. Tämä johtunee autolyyasia estävien proteiinien toiminnan estymisestä.

#### Herkkyys

Herkät	<p><b>Grampositiiviset aerobit:</b> <i>Corynebacterium diphtheria</i> <i>Streptococcus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i></p> <p><b>Gramnegatiiviset aerobit:</b> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella multocida</i></p> <p><b>Grampositiiviset anaerobit:</b> <i>Actinomyces</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Clostridium tetani</i> <i>Peptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Propionibacterium</i></p> <p><b>Gramnegatiiviset anaerobit:</b> <i>Fusobacterium</i></p> <p><b>Muut:</b> <i>Borrelia</i> <i>Capnocytophaga canimorsus</i> <i>Leptospira interrogans</i></p>
--------	--

	<i>Treponema pallidum</i>
Osittain herkät	<b>Grampositiiviset aerobit:</b> <i>Enterococcus</i> <i>E. faecium</i>
Resistentit	<b>Grampositiiviset aerobit:</b> <i>Staphylococcus</i>  <b>Gramnegatiiviset aerobit:</b> <i>H. influenzae</i> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Stenotrophom. maltophilia</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (beetalaktamaasia tuottava) <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Legionella</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  <b>Grampositiiviset anaerobit:</b> <i>Clostridium difficile</i>  <b>Gramnegatiiviset anaerobit:</b> <i>Bacteroides fragilis</i>  <b>Muut:</b> <i>Chlamydia</i> <i>Mycoplasma</i>

Herkkyys joidenkin bakteerien kohdalla (esim. *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*) vaihtelee maantieteellisesti ja ajallisesti, joten aluekohtainen tieto resistenssistä on tarpeen.

Pneumokokki on Suomessa vielä varsin herkkä penisilliinille *in vitro*, vaikka penisilliiniresistenttien pneumokokkien määrä onkin lisääntynyt erityisesti Itä- ja Keski-Euroopan maissa. Suomessakin herkkyydeltään alentuneiden kantojen osuus on ollut nousussa.

#### Herkkyysrajat

G-penisilliinin kannalta tärkeiden patogeeneiden pienimpien bakteerien kasvua estävien lääkepitoisuuksien (MIC) raja-arvoja EUCAST Clinical Breakpoint -taulukon mukaan:

	<b>Herkkä (MIC)</b>	<b>Resistentti (MIC)</b>
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoea</i>	≤ 0,06 mg/l	> 1 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,06 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	≤ 0,06 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C ja G</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Streptococcus (muut)</i>	≤ 0,25 mg/l	> 2 mg/l
<i>Grampositiiviset anaerobit</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Gramnegatiiviset anaerobit</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Epäspesifiset</i>	≤ 0,25 mg/l	> 2 mg/l

\*) Hoidettaessa pneumoniaa voidaan soveltaa seuraavia annoksesta riippuvia raja-arvoja:

Annoksella 1,2 g x 4 bakteeri on herkkä, jos MIC ≤ 0,5 mg/l.

Annoksella 2,4 g x 4 tai 1,2 g x 6 bakteeri on herkkä, jos MIC ≤ 1 mg/l.

Annoksella 2,4 g x 6 bakteeri on herkkä, jos MIC ≤ 2 mg/l.

## Resistenssimekanismi

Resistenssiä aiheuttavat erityisesti bakteereissa esiintyvät beetalaktamaasientsyymit, jotka hydrolysoivat G-penisilliiniä. Resistenssi voi johtua myös penisilliiniä sitovien proteiinien (PBP) muutoksista. Hankittu penisilliiniresistenssi voi olla myös plasmidivälitteistä. Ristiresistenssiä esiintyy beetalaktamaasiantibioottien ryhmässä (penisilliinit ja kefalosporiinit).

### **5.2 Farmakokineetiikka**

Vain n. 30 % suun kautta otetusta G-penisilliinistä imeytyy, minkä vuoksi lääke tulee antaa parenteraalisesti. Lihakseen annetun G-penisilliinin (606 mg = 1 milj. IU) plasman huippupitoisuudet (keskim. 12 mikrog/ml) saavutetaan 15–30 minuutissa. Lääkeaineen jakautumistilavuus on noin 0,35 l/kg ja noin 60 % lääkeaineesta on sitoutuneena plasman albumiiniin. G-penisilliini ei normaalisti läpäise merkittävässä määrin veri-aivoestettä, mutta läpäisevyys lisääntyy esim. aivokalvon-tulehduksessa. Lääkeaineen puoliintumisaika plasmassa on n. 30 minuuttia. 60–90 % G-penisilliinistä erittyy virtsaan, n. 10 % glomerulaarisen suodattumisen kautta ja n. 90 % tubulaarisen erityksen kautta.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Penisilliinien toksisuus on vähäinen. Prekliinisissä eläinkokeissa ei ole ilmennyt mutageenisia tai karsinogeenisiä ominaisuuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Injektiokuiva-aine

Ei ole.

#### Infuusiokuiva-aine

Ei ole.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

Injektiokuiva-aine, liuosta varten: 3 vuotta.  
Infuusiokuiva-aine, liuosta varten: 3 vuotta.

Käyttövalmis liuos käytettävä välittömästi.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

Käyttökuuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Kirkas injektioipullo, lasi tyyppi II, bromobutyylikumitulppa.

Pakkauskoot: 10 x 606 mg ja 10 x 6,06 g.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Injektio lihakseen: 606 mg (1 milj. IU) injektiokuiva-ainetta liuotetaan 2–4 ml:aan ja 1,212 g (2 milj. IU) 4–8 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä tai 0,9 % natriumkloridiliuosta. Yhteen kohtaan suositellaan annettavaksi enintään 3 ml.

Injektio laskimoon: 606 mg–1,212 g (1–2 milj. IU) injektiokuiva-ainetta liuotetaan 5 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä tai 0,9 % natriumkloridiliuosta. Annetaan hitaasti 1–2 minuutin aikana. 2,424 g (4 milj. IU) injektiokuiva-ainetta liuotetaan n. 10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä tai 0,9 % natriumkloridiliuosta. Tällöin injektion on kestävä vähintään 2 minuuttia.

Infuusio laskimoon: 6,06 g (10 milj. IU) infuusiokuiva-ainetta liuotetaan 20–50 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä tai sopivaa infuusionestettä ja tämä liuos lisätään välittömästi samaan infuusionesteeseen. Annettaessa injektiokuiva-ainetta infuusiona käytetään mieluummin elektrolyyttiliuosta, jonka pH on neutraali (0,9 % natriumkloridiliuos, Ringer-tyyppinen liuos tai Ringer-tyyppinen liuos yhdessä 5 % glukoosiliuksen kanssa). Annetaan 6,06 g (10 milj. IU) tai vähemmän 100 ml:ssa infuusionestettä jaksoittaisena infuusiona 20–30 minuutin aikana.

1 milj. IU kuiva-ainetta syrjäyttää 0,4 ml nestettä, joten jos siihen lisätään esimerkiksi 1,6 ml liuotinta, syntyy 2 ml liuosta.

Käyttövalmis liuos on kirkas liuos.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Oyj  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Injektiokuiva-aine: 9925  
Infuusiokuiva-aine: 9926

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8. maaliskuuta 1989  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7. maaliskuuta 2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.12.2017