

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Penicryl 5 000 000 IU injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektio-pullo sisältää 3,1 g bentsyylipenisilliniäkaliumia (5 milj. IU bentsyylipenisilliniä). Määrä vastaa 2,8 g bentsyylipenisilliniä.

Penicryl sisältää 8,42 mmol (329,07 mg) kaliumia per injektio-pullo.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten
Valkoinen tai lähes valkoinen kiteinen jauhe.
Käyttövalmis liuos on väritöntä.
Käyttövalmiin liuoksen pH on 5,5–7,5.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Penicryl on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon aikuisilla, nuorilla ja lapsilla (ks. kohta 5.1):

- avohoitokeuhkokuume
- iho- ja pehmytkudosinfektiot (mukaan lukien kaasukuolio ja infektioituneet eläinten puremat)
- akuutti bakteerimeningiitti
- vakavat pneumokokkien, streptokokkien, meningokokkien tai gonokokkien aiheuttamat infektiot, kuten septikemia, empyeema, aivopaise ja luu- ja nivelinfektiot
- endokardiitti
- neuroborrelioosi
- kupp.

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viranomaisohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Lääkäri määrittää annostuksen potilaan munuaistoiminnan, iän ja painon mukaan.

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret:

Lihakseen: 1,67 milj. IU (vastaa 0,9 g bentsyylipenisilliniä) 4–6 kertaa vuorokaudessa (4–6 tunnin välein)

Laskimoon: 5–20 milj. IU (vastaa 2,8–11,2 g bentsyylipenisilliniä) vuorokaudessa

Vuorokausiannos voidaan tarvittaessa suurentaa enintään annokseen 50 milj. IU (vastaa 28,1 g bentsyylipenisilliniä).

1–12-vuotiaat lapset:

250 000 IU (vastaa 140,5 mg bentsyylipenisilliniä) /kg vuorokaudessa.

1 kk – 1-vuotiaat lapset:

167 000 IU (vastaa 93,9 mg bentsyylipenisilliiniä) /kg vuorokaudessa.

Vastasyntyneille suositellaan annoksen pienentämistä ja antotiheyden harventamista, sillä vastasyntyneiden kehittymätön munuaistoiminta voi hidastaa penisilliinin eliminaatiota.

Vastasyntyneet ja keskoset:

50 000 IU (vastaa 28,1 mg bentsyylipenisilliiniä) /kg vuorokaudessa. Vuorokausiannos jaetaan laskimoon annettaviin 3–4 injektioon (annetaan 8–6 tunnin välein) tai toistoinfuusioon. Valmiste voidaan myös antaa injektiona lihakseen tai jatkuvana infuusiona laskimoon infuusiopumpulla.

Keskosilla ja alle viikon ikäisillä lapsilla vuorokausiannos jaetaan kahteen, 12 tunnin välein annettavaan injektioon näillä potilailla esiintyvän pidentyneen puoliintumisajan vuoksi.

Vastasyntyneille suositellaan annoksen pienentämistä ja antotiheyden harventamista, sillä vastasyntyneiden kehittymätön munuaistoiminta voi hidastaa penisilliinin eliminaatiota.

Endokardiitin hoidossa bentsyylipenisilliinin kanssa on käytettävä aminoglykosidia.

Iäkkäät potilaat

Bentsyylipenisilliinikaliumia on annettava varoen, ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tiheästi hyperkalemiariskin suurenemisen vuoksi.

Potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Ureemiset potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma $> 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$: Anna täysi kyllästysannos (ks. annossuositukset yllä) ja sen jälkeen puolet kyllästysannoksesta 4–5 tunnin välein.

Kreatiniinipuhdistuma $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$: Anna täysi kyllästysannos (ks. annossuositukset yllä) ja sen jälkeen puolet kyllästysannoksesta 8–10 tunnin välein.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla suositellaan annoksen pienentämistä.

Kokonaisannoksen pienentämistä on harkittava, jos potilaalla on tai epäillään olevan jokin elinjärjestelmän häiriö, kuten elektrolyytitasapainon, maksatoiminnan, munuaistoiminnan, hematopoieettisen järjestelmän tai sydän- tai verisuonistatuksen häiriö.

Bentsyylipenisilliinikaliumia on annettava varoen, ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tiheästi hyperkalemiariskin suurenemisen vuoksi.

Antotapa

Bentsyylipenisilliini voidaan antaa lihakseen (enintään 1,67 milj. IU [vastaa 0,9 g bentsyylipenisilliiniä] yhteen antokohtaan) tai laskimoon (injektiona 3–5 minuutin aikana tai infuusiona laskimoon).

Lääkevalmiste on injisoitava isoon lihasryhmään.

Jos vuorokausiannos on vähintään 10 milj. yksikköä, lääkevalmiste voidaan laimentaa infuusioliuoksella ja antaa 24 tunnin aikana.

Jaksottaisella suonensisäisellä infuusiolla neljäsosa tai kuudesosa vuorokausiannoksesta voidaan antaa 1–2 tunnin aikana ja toistaa 6–4 tunnin välein.

Jaetut annokset infusoidaan yleensä 15–30 minuutin aikana lapsille ja vastasyntyneille. Näillä potilailla suonensisäinen antoreitti on ensisijainen antoreitti. Lihaksensisäistä antoa tulee käyttää vain hätätilanteissa, jos suoniyttyä ei ole saatavilla.

20 000 000 IU (20 milj. IU) annos voidaan antaa vain suonensisäisenä infuusiona.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (bentsyylipenisilliinikaliumille) tai muille penisillineille.

Anamneesissa vaikea yliherkkyysreaktio (esim. anafylaksi) jollekin muulle beetalaktaamiantibiootille (esim. kefalosporiineille, karbapeneemeille tai monobaktaameille).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Penisilliinien ja kefalosporiinien välillä esiintyy ristiallergiaa.

Vaikeita ihoreaktioita, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysyä, DRESS-reaktiota (lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia on ilmoitettu beetalaktaamiantibioottien käytön yhteydessä, myös penisilliinien käytön yhteydessä.

Bentsyylipenisilliini on vasta-aiheinen potilailla, joilla on yliherkkyys penisillineille. Potilaat, joilla on anamneesissa yliherkkyys kefalosporiineille, penisillineille tai muille beetalaktaamiantibiooteille, voivat olla yliherkkiä myös bentsyylipenisilliinille (ks. kohta 4.3). Jos bentsyylipenisilliinihoidon aikana kehittyy vaikea allerginen reaktio tai vaikea ihoreaktio, lääkehoito on lopetettava ja on ryhdyttävä asianmukaisiin toimiin.

Clostridioides difficile -bakteerin aiheuttamaa ripulia/pseudomembranoottista koliittia saattaa esiintyä. Tästä syystä potilaita on seurattava huolellisesti, jos heillä on ripulia.

Yli 60-vuotiailla potilailla, vastasyntyneillä ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla voi esiintyä aivoärsytystä ja kouristuskohtauksia – erityisesti munuaisten vajaatoimintapotilailla ja käytettäessä suuria penisilliiniannoksia (yli 18 g aikuisilla). Penisilliiniannostuksen pienentäminen ja epilepsialääkkeen käyttö vähentävät näitä haittoja.

Kuten muitakin antibiootteja käytettäessä, pitkäaikainen käyttö voi johtaa ei-herkkien organismien kasvuun. Potilaan vointia on tärkeää arvioida toistuvasti. Jos hoidon aikana kehittyy superinfektio, asianmukainen mikrobilääkitys on aloitettava klinisen tarpeen mukaan.

Jos valmistetta ”bentsyylipenisilliinikalium 5 000 000 IU (vastaa 2,8 g:aa bentsyylipenisilliiniä) injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten” annetaan laskimoon suurina annoksina (yli 10 milj. yksikköä), seurauksena voi olla vakavia ja jopa kuolemaan johtavia elektrolyyttihäiriöitä, kuten hyperkalemia ja hyponatremia. Kaliumin määrä on huomioitava annon aikana. Jos potilas saa hoitoa suurella annoksella yli 5 vuorokauden ajan, on seurattava elektrolyyttitasapainoa, veriarvoja ja munuaistoimintaa.

Suuret annokset on annettava laskimoon hitaasti, sillä valmisteen sisältämä kalium saattaa aiheuttaa elektrolyyttitasapainon häiriöitä.

Munuaisten vajaatoiminta voi suurentaa plasman kaliumpitoisuutta, mikä voi aiheuttaa vakavia sydänvaivoja. Bentsyylipenisilliinikaliumin nopean laskimoon annon jälkeen (10–18 milj. IU/vrk) on ilmoitettu velttohalvausta, EKG-poikkeavuuksia (QT-ajan lyheneminen ja T-aaltopiikin korostuminen) ja sydänpysähdyksiä. Hyperkalemiariski suurenee vasta käytettäessä bentsyylipenisilliinikaliumia pitkäkestoisesti jättiannoksilla, etenkin munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Penicryl sisältää kaliumia

Penicryl sisältää kaliumia 8,42 mmol (329,07 mg) per injektio-pullo. 1 milj. IU sisältää kaliumia 1,68 mmol (65,81 mg).

Potilaiden, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai ruokavalion kaliumrajoitus, on otettava tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Jos bentsyylipenisilliiniä käytetään yhdessä metotreksaatin kanssa, annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Metotreksaatti

Eräällä metotreksaattia samanaikaisesti furosemidin ja V-penisilliin kanssa saaneella potilaalla on raportoitu vaikea toksinen reaktio. Nämä orgaaniset hapot saattavat estää metotreksaatin eritystä

tubulusten kautta. Tämä yhteisvaikutus on kuvattu myös metotreksaatin ja metslosilliinin sekä metotreksaatin ja amoksisilliinin samanaikaisen käytön yhteydessä.

Probenesidi

Probenesidi estää bentsyylipenisilliin eritystä munuaisten kautta, jolloin pitoisuus plasmassa voi pysyä suurempana pidempään.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaudenaikaiseen käyttöön ei tiedetä liittyvän riskejä.

Imetys

Bentsyylipenisilliini erittyy ihmisen rintamaitoon, mutta sen vaikutukset imeväiseen hoitoannoksilla ovat epätodennäköisiä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Penicryl-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yleisimmät haittavaikutukset ovat ihottuma, jota esiintyy noin 2 %:lla hoitoa saaneista potilasta, ja infuusiokohdan paikallisreaktiot.

Haittavaikutukset luokitellaan 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 esiintyvyyden arviointiin).

Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos				
	Eosinofilia	Hemolyyttinen anemia, leukopenia, agranulosytoosi		Neutropenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä				
		Anafylaktiset reaktiot		Jarisch–Herxheimerin reaktio, angioedeema
Hermosto				
				Metabolinen enkefalopatia
Verisuonisto				
Tromboflebiitti				
Ruoansulatuselimistö				
		<i>Clostridioides difficile</i> -peräinen ripuli (pseudomembranoottinen koliitti)		
Iho ja ihonalainen kudos				
Eksanteema	Nokkosihottuma	Vaikeat ihoreaktiot		Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi, kutina, makulopapulaarinen

				ihottuma, morbilliforminen ihottuma, eryteema
--	--	--	--	---

Infusoidessa suuria penisilliinipitoisuuksia olemassa on tromboflebitin riski. Yksittäisiä munuaisten vajaatoimintatapauksia on raportoitu.

Suu- ja vatsaontelossa saattaa esiintyä sienten liikakasvua.

Hyvin harvinaisissa tapauksissa on raportoitu kalsiumin kertymistä sarveiskalvoon käytettäessä fosfaattia sisältäviä silmätippoja potilaille, jolla on merkittävä sarveiskalvovaurio.

Jos Penicryl-valmistetta annetaan laskimoon suurilla annoksilla, seurauksena voi olla vakavia ja jopa kuolemaan johtavia elektrolyyttihäiriöitä, kuten hyperkalemia.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Vaikeita ihoreaktioita, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä, DRESS-reaktiota (lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita) ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia on ilmoitettu beetalaktaamiantibioottien käytön yhteydessä, myös penisilliinien käytön yhteydessä (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Toksisuus: Suuret annokset ovat yleensä hyvin siedettyjä. Potilailla, joilla on munuaistoiminnan häiriöitä tai veri-likvoriesteen häiriöitä, suurten annosten parenteraalinen anto on kuitenkin aiheuttanut myrkytysoireita. Akuutit reaktiot johtuvat lähinnä allergisista reaktioista.

Oireet: Toksiset reaktiot: pahoinvointi, oksentelu, ripuli, elektrolyyttihäiriöt, tajunnan tason aleneminen, lihasten nykiminen, myoklonus, kouristuskohtaukset, kooma, hemolyttiset reaktiot, munuaisten vajaatoiminta ja asidoosi.

Poikkeustapauksissa voi esiintyä anafylaktisia reaktioita 20–40 minuutin kuluessa annosta.

Hoito: Oireenmukainen hoito. Vaikeissa tapauksissa hemoperfuusio tai hemodialyysi.

Anafylaktiset reaktiot: Adrenaliinia 0,1–0,5 mg hitaasti laskimoon, hydrokortisonia 200 mg laskimoon, mahdollisesti prometatsiinia 25 mg laskimoon. Nesteytys. Happotasapainon korjaus.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: beetalaktamaasiherkät penisilliinit, ATC-koodi: J01CE01

Bentsyylipenisilliini on beetalaktaamiantibiootti, jonka vaikutus perustuu bakteerien soluseinämäsynteesin estymiseen. Vaikutus on bakterisidinen.

Raja-arvot

Seuraavassa taulukossa esitetään EUCAST-toimikunnan (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) bentsyyliipenisilliinille määrittelemät kliiniset MIC-raja-arvot (versio 12.0, voimassa 1.1.2022 alkaen):

Mikrobi	Herkät ≤ mg/l	Resistentit > mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
Muut stafylokokit	Huom.*	Huom.*
<i>Streptococcus spp.</i> (ryhmät A, B, C, G) ¹	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Streptococcus agalactiae</i> (ryhmä B) ²	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 0,06 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ²	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l
Viridans-ryhmän streptokokit	≤ 0,25 mg/l	> 2 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i> ³	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,06 mg/l	> 1 mg/l
<i>Prevotella spp.</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Cutibacterium acnes</i>	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l
<i>Listeria monocytogenes</i> ²	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Corynebacterium spp.</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola</i> ja <i>Aerococcus urinae</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,03 mg/l	> 0,03 mg/l
Farmakokineettiset/farmakodynaamiset (lajiin liittymättömät) raja-arvot	≤ 0,25 mg/l	> 2 mg/l

*Useimmat stafylokokit tuottavat penisillinaasia, ja osa niistä on resistenttejä metisilliinille.

Molemmista mekanismeista seuraa, että ne ovat resistenttejä bentsyyliipenisilliinille. Toistaiseksi saatavilla olevilla menetelmillä ei voida luotettavasti havaita penisillinaasituotantoa kaikkien stafylokokkilajien kohdalla.

¹Muut käyttöaiheet kuin meningiitti.

²Käyttöaiheena meningiitti.

³Kaikki käyttöaiheet.

Antibakteerinen kirjo

Herkät	Streptokokit ja pneumokokit <i>Corynebacterium diphtheriae</i> Meningokokit Gonokokit <i>Pasteurella multocida</i> Peptokokit Peptostreptokokit <i>Propionibacterium</i>
--------	---

	<i>Clostridium perfringens</i> <i>Clostridium tetani</i> <i>Actinomyces</i> Fusobakteerit <i>Capnocytophaga canimorsus</i> <i>Borrelia</i> <i>Leptospira interrogans</i> <i>Treponema pallidum</i>
Osittain herkät	Enterokokit <i>Haemophilus influenzae</i>
Resistentit	Stafylokokit <i>Moraxella catarrhalis</i> Beetalaktamaasia tuottavat gonokokit Beetalaktamaasia tuottava <i>Haemophilus influenzae</i> Gramnegatiiviset suolistobakteerit <i>Pseudomonas</i> <i>Legionella</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridioides difficile</i> Mykoplasma <i>Chlamydia</i>

Resistenssiä esiintyy (1–10 %) pneumokokeilla, *Enterococcus faecalis* -lajilla, gonokokeilla ja *Haemophilus influenzae* -lajilla.

Resistenssi on yleistä (> 10 %) *Enterococcus faecium* -lajilla.

Resistenssimekanismit

Resistenssi voi johtua siitä, että bakteeri tuottaa suuria määriä beetalaktamaaseja, jotka hydrolysoivat penisilliiniä. Monien beetalaktamaasien toimintaa voidaan estää klavulaanihakolla. Resistenssi voi johtua myös penisilliiniä sitovien PBP-proteiinien muutoksista. Tällainen resistenssi on usein plasmidivälitteistä.

Beetalaktaamien lääkeryhmän lääkkeiden (penisilliinien ja kefalosporiinien) välillä esiintyy ristiresistenssiä.

Resistenssin kehitys

Penisilliinille resistentit pneumokokit ovat resistenttejä bentsyylipenisilliinille. Nämä kannat ovat yleisiä joissakin osissa Eurooppaa.

Bakteerien resistenssi vaihtelee maantieteellisesti, ja paikallisia resistenssiolosuhteita koskevaa tietoa on syytä hankkia paikallisesta mikrobiologian laboratorion.

5.2 Farmakokinetiikka

Bentsyylipenisilliini ei ole happostabiili, ja se imeytyy epätäydellisesti suun kautta annettuna. Siksi bentsyylipenisilliini on annettava lihakseen tai laskimoon. Kun bentsyylipenisilliinatriumia annetaan 3 g injektiona laskimoon, tavataan saavuttaa seerumin enimmäispitoisuus 300–400 mikrogrammaa/ml. Pitoisuus seerumissa pienenee 4 tunnin kuluttua noin 3 mikrogrammaan/ml. Biologinen puoliintumisaika seerumissa on 30–50 minuuttia, ja lääke sitoutuu plasman proteiineihin noin 65-prosenttisesti. Bentsyylipenisilliini eliminoituu pääasiassa munuaisteitse glomerulussuodatuksen ja tubulusten kautta tapahtuvan erityksen kautta. Annetusta annoksesta noin 70 % erittyy 6 tunnin kuluessa virtsaan aktiivisessa muodossa. Meningiitissä bentsyylipenisilliini läpäisee veri-likvoriesteen paremmin. Pitoisuus on noin 10–30 % seerumin pitoisuudesta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen:

Älä säilytä jääkaapissa.

Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 4–12 tunnin ajan 25 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, ellei avaamis-/käyttökuntoonsaattamis-/laimennustapa eliminoi mikrobikontaminaation riskiä.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Käyttövalmis valmiste on herkkä valolle.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Väritön, läpinäkyvä injektiopullo, joka on valmistettu tyypin III natrium-kalsium-silikaattilasista ja jonka nimellistilavuus on 20 ml. Injektiopullo on suljettu harmaalla tyypin I klorobutyylidikumitulpalla ja alumiinisella kiinnityskorkilla.

1 tai 10 injektiopulloa pahvirasiassa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektio lihakseen

Lääke on injisoitava isoon lihasryhmään.

Älä injisoi yli 1,67 mlj. IU (vastaa 0,9 g bentsyyliipenisilliiniä) yhteen antokohtaan.

Tietoa liuoksen käyttöönvalmistuksesta, ks. taulukko jäljempänä.

Liuoksen käyttöönvalmistustapa, laimentimet ja liuoksen stabiliteetti käyttöönvalmistuksen jälkeen esitetään alla olevassa taulukossa laimenninkohtaisesti.

Antoreitti	Laimennin	Käyttökunton saate tun luoksen pakkaus	Kesto käyttökuntoon saattamisen jälkeen [h / lämpötila]	Käyttökuntoon saattamistapa
Injektio lihakseen	Injektio- nesteisiin käytettävä vesi	Lasi	Käytettävä heti käyttökuntoon saattamisen jälkeen	5 milj. IU (3,1 g) liuotetaan 12– 18 millilitraan injektionesteisiin käytettävää vettä
Injektio laskimoon	Injektio- nesteisiin käytettävä vesi	Lasi	Käytettävä heti käyttökuntoon saattamisen jälkeen	5 milj. IU (3,1 g) liuotetaan 10, 20 tai 40 millilitraan injektionesteisiin käytettävää vettä
	Injektio- nesteisiin käytettävä vesi	Lasi		
	Injektio- nesteisiin käytettävä vesi	Lasi		
Jaksottainen infuusio laskimoon	NaCl 0,9 %	Polyolefiini- pussi/pakkaus	12 h / 25 °C	5 milj. IU (3,1 g) liuotetaan 100 millilitraan injektionesteisiin käytettävää vettä tai isotonista natriumkloridiliuosta
	Injektio- nesteisiin käytettävä vesi	Polyolefiini- pussi/pakkaus	12 h / 25 °C	
Jatkuva infuusio laskimoon	Injektio- nesteisiin käytettävä vesi (20 ml) + NaCl 0,9 % (500 ml)	Polyolefiini- pussi/pakkaus	8 h / 25 °C	5 milj. IU (3,1 g) liuotetaan 20 millilitraan injektionesteisiin käytettävää vettä ja näin syntyvä liuos lisätään välittömästi 500 millilitraan isotonista natriumkloridiliuosta (0,9 %)
		PVC- pussi/pakkaus	4 h / 25 °C	
	Injektio- nesteisiin käytettävä vesi (20 ml) + NaCl 0,9 % (500 ml)	Polyolefiini- pussi/pakkaus	8 h / 25 °C	

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuoksen tulee olla kirkasta, eikä siinä saa olla hiukkasia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" Spółka Akcyjna

ul. A. Fleminga 2
03-176 Varsova
Puola

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

39784

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.07.2023

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Penicryl 5 000 000 IU pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 3,1 g av bensylpenicillinkalium (5 miljoner IU bensylpenicillin), motsvarande 2,8 g bensylpenicillin.

Penicryl innehåller 8,42 mmol (329,07 mg) kalium per injektionsflaska.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Vitt eller nästan vitt kristallint pulver.

Färdigblandad lösning är färglös.

pH för färdigblandad lösning är 5,5-7,5.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Penicryl är avsett för behandling av följande infektioner hos vuxna, ungdomar och barn (se avsnitt 5.1):

- Samhällsförvärd pneumoni.
- Hud- och mjukdelsinfektioner (inklusive gasgangrän och infekterade djurbett).
- Akut bakteriell meningit.
- Allvarliga infektioner orsakade av pneumokocker, streptokocker, meningokocker eller gonokocker, inklusive septikemi, empyem, hjärnabscess, skelett- och ledinfektion.
- Endokardit.
- Neuroborrelios.
- Syfilis.

Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen ska avpassas efter patientens njurfunktion, ålder och kroppsvikt.

Vuxna och ungdomar över 12 år:

Intramuskulärt: 1,67 miljoner IE (motsvarande 0,9 g bensylpenicillin) 4-6 gånger per dygn (var 4-6 timme)

Intravenöst: 5-20 miljoner IE (motsvarande 2,8-11,2 g bensylpenicillin) per dygn

Vid behov ökas dygnsdosen till maximalt 50 miljoner IE (motsvarande 28,1 g bensylpenicillin).

Barn 1-12 år:

250 000 IE (motsvarande 140,5 mg bensylpenicillin) per kg kroppsvikt per dygn.

Barn 1 månad – 1 år:

167 000 IE (motsvarande 93,9 mg bensylpenicillin) per kg kroppsvikt per dygn.

För nyfödda, rekommenderas minskning av dos och frekvens av administrering eftersom ofullständigt utvecklad njurfunktion hos nyfödda kan försena elimination av penicillin.

Nyfödda och för tidigt födda barn:

50 000 IE (motsvarande 28,1 mg bensylpenicillin) per kg kroppsvikt per dygn. Dygnsdosen fördelas på 3-4 intravenösa injektioner (var 8-6 timme) eller intermittent infusion. Alternativt kan preparatet ges som en intramuskulär injektion eller som en kontinuerlig intravenös infusion med hjälp av en infusionspump. Till prematura spädbarn och barn yngre än en vecka fördelas dygnsdosen på två injektioner (var 12:e timme) beroende på den förlängda halveringstiden hos dessa patienter. För nyfödda rekommenderas en minskning av dos och administreringsfrekvens eftersom ofullständigt utvecklad njurfunktion hos nyfödda kan fördröja eliminering av penicillin.

Vid *endokardit* bör bensylpenicillin kombineras med en aminoglykosid.

Äldre patienter

Bensylpenicillinkalium ska ges med försiktighet och under frekvent monitorering av serumkalium på grund av den ökade risken för hyperkalemi.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Uremipatienter med CrCl över 10 ml/min/1,73 m²: Administrera en hel laddningsdos (se rekommenderad dosering ovan) följt av halva laddningsdosen var 4 till 5 timme.

CrCl mindre än 10 ml/min/1,73 m²: Administrera en hel laddningsdos (se rekommenderad dosering ovan) följt av halva laddningsdosen var 8 till 10 timme.

Hos patienter med nedsatt njur- och leverfunktion, rekommenderas minskning av dosen.

En minskning av totala dosen bör övervägas om någon nedsättning i organfunktion (inklusive elektrolytbalans, lever-, njur- och hematopoetiska system samt hjärt- och kärlstatus) inträffar eller misstänks.

Bensylpenicillinkalium ska ges med försiktighet och under frekvent monitorering av serumkalium på grund av den ökade risken för hyperkalemi.

Administreringssätt

Bensylpenicillin kan administreras intramuskulärt (högst 1,67 miljoner IE [motsvarande 0,9 g bensylpenicillin] per ställe) eller intravenöst (i en injektion som ges över 3 till 5 minuter eller via intravenös infusion).

Läkemedlet ska injiceras i en stor muskelgrupp.

För dagliga doser på 10 miljoner enheter eller mer kan läkemedlet spädas med infusionslösning och administreras under en 24-timmarsperiod.

Genom intermittent intravenös infusion kan en fjärdedel eller en sjättedel av den dagliga dosen ges under 1 till 2 timmar och upprepas var 6:e till 4:e timme.

Uppdelade doser infunderas vanligtvis under 15 till 30 minuter till barn och nyfödda. Hos dessa patienter är den intravenösa vägen den föredragna administreringsvägen. Intramuskulär administrering bör endast användas i nödsituationer, i avsaknad av intravenös åtkomst.

Dosen på 20 000 000 IE (20 miljoner IE) får endast administreras som intravenös infusion.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen (bensylpenicillinkalium) eller mot andra penicilliner.

Om svår överkänslighetsreaktion (ex. anafylaxi) mot andra betalaktamantibiotika (t.ex. cefalosporiner, karbapenemer eller monobaktamer) tidigare inträffat.

4.4 Varningar och försiktighet

Korsallergi mellan penicilliner och cefalosporiner förekommer.

Allvarliga kutana biverkning (SCARs), inklusive Stevens-Johnson syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsinteraktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), samt akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats i samband med behandling med betalaktamantibiotika (inklusive penicilliner).

Bensylpenicillin är kontraindicerat hos patienter som är överkänsliga mot penicilliner. Patienter med tidigare känd överkänslighet mot cefalosporiner, penicilliner eller andra betalaktamantibiotika kan också vara överkänsliga mot bensylpenicillin (se avsnitt 4.3). Om allvarligt allergisk reaktion eller SCAR inträffar under behandling med bensylpenicillin, ska läkemedlet sättas ut och lämpliga åtgärder vidtas.

Diarré/pseudomembranös kolit orsakad av *Clostridioides difficile* förekommer. Patienter med diarré ska därför övervakas noggrant.

För patienter över 60 års ålder, nyfödda och patienter med nedsatt njurfunktion kan cerebral påverkan med kramper uppträda, i synnerhet vid nedsatt njurfunktion och vid dygnsdoser över 18 g hos vuxna. Sänkning av penicillindosen och behandling med antikonvulsiva medel minskar krampbenägenheten.

Som för andra antibiotika, kan långvarig användning resultera i överanvändning av icke-mottagliga organismer. Upprepad utvärdering av patientens tillstånd är nödvändigt. Om superinfektion inträffar under behandling, ska specifik antimikrobiell behandling sättas in om det anses vara kliniskt nödvändigt.

Höga doser av bensylpenicillinkalium 5 000 000 IE (motsvarande 2,8 g bensylpenicillin), pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning kan leda till allvarliga och till och med dödliga elektrolyttrubbningar, d.v.s. hyperkalemi och hypernatremi när höga doser ges i.v. (mer än 10 miljoner enheter), bör kalciuminnehållet tas i beaktan under administrering. För patienter som genomgår högdosbehandling i mer än 5 dagar ska elektrolytbalansen, blodvärden och njurfunktion monitoreras. Höga intravenösa doser bör administreras långsamt eftersom kaliuminnehållet i penicillinet potentiellt kan orsaka negativa effekter i form av elektrolytobalans.

Nedsatt njurfunktion kan leda till en signifikant ökning av kaliumkoncentrationen i blodplasman, vilket kan leda till allvarliga hjärtproblem. Episoder av slapp förlamning, avvikelser i ekokardiogram (förkortat QT-intervall och toppade T-vågor) såväl som hjärtstopp beskrevs efter den snabba i.v. administrationen av bensylpenicillinkalium (10-18 miljoner IE/d). Risken för hyperkalemi uppträder dock inte förrän vid långtidsanvändning av megadoser av bensylpenicillinkalium, speciellt hos personer med njurinsufficiens.

Penicryl innehåller kalium

Penicryl innehåller 8,42 mmol (eller 329,07 mg) kalium per injektionsflaska. 1 miljoner IE innehåller 1,68 mmol (eller 65,81 mg) kalium.

Detta bör beaktas av patienter med reducerad njurfunktion eller patienter ordinerats kaliumfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombination med bensylpenicillin kan kräva dosanpassning: metotrexat.

Metotrexat svår toxisk reaktion på metotrexat har beskrivits där patienten samtidigt behandlades med furosemid och penicillin V. Dessa organiska syror kan hämma den tubulära sekretionen av metotrexat. Denna interaktion finns också beskriven efter kombinationen metotrexat och mezlocillin samt metotrexat och amoxicillin.

Probenecid hämmar den renala utsöndringen av bensylpenicillin och högre plasmakoncentrationer kan således upprätthållas under längre tid.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inga kända risker vid användning under graviditet.

Amning

Bensylpenicillin passerar över i bröstmjolk, men risk för påverkan på barnet synes osannolik med terapeutiska doser.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Penicryl har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Vanligast är hudutslag, som förekommer hos cirka 2 % av behandlade patienter och lokala reaktioner vid infusionsstället.

Beräknade biverkningsfrekvenser rangordnas enligt följande: vanliga (>1/100, <1/10); mindre vanliga (>1/1000, <1/100); sällsynta (>1/10 000, <1/1000); mycket sällsynta (<1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				
	eosinofili	hemolytisk anemi, leukopeni, agranulocytos		neutropeni, trombocytopeni
Immunsystemsjukdomar				
		anafylaktiska reaktioner		Jarisch-Herxheimers reaktion, angioödem
Centrala och perifera nervsystemet				
				metabolisk encefalopati
Vaskulära sjukdomar				
Tromboflebit				
Magtarmkanalen				
		diarré orsakad av <i>Clostridioides difficile</i> (Pseudomembranös enterokolit)		
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad				
exantem	urtikaria	allvarliga hudreaktioner		akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), pruritus, makulopapulära utslag, morbilliforma utslag, erytem

Vid höga penicillinkoncentrationer i infusionslösningar kan risk för tromboflebit föreligga.

Enstaka fall av njurpåverkan har rapporterats.

Svampöverväxt i munhåla och buk kan förekomma.

Fall av förkalkning av hornhinnan har i sällsynta fall rapporterats i samband med användning av fosfat innehållande ögondroppar hos vissa patienter med signifikant skadade hornhinnor.

Penicryl kan orsaka allvarliga och även dödliga elektrolytrubbningar, d.v.s. hyperkalemi, när det ges intravenöst i höga doser.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Allvarliga kutana biverkningar, SCAR (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, akut generaliserad exantematös pustulos), har rapporterats med betalaktamantibiotika, inklusive penicilliner (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

1. I Finland:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

2. I Sverige:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet: Stora doser tolereras vanligen väl. Vid t.ex. nedsatt njurfunktion och defekt blodlikvorbarriär har dock parenteral tillförsel av höga doser givit toxiska symtom. Akuta reaktioner beror främst på allergisk reaktion.

Symtom: Toxiska reaktioner; illamående, kräkningar, diarré, elektrolytrubbningar, medvetandesänkning, muskelfascikulationer, myoklonier, kramper, koma, hemolytiska reaktioner, njursvikt, acidosis.

I undantagsfall kan anafylaktisk reaktion inträffa inom 20-40 minuter.

Behandling: Symtomatisk behandling. I svåra fall hemoperfusion eller hemodialys.

Vid anafylaktisk reaktion: Epinefrin (adrenalin) 0,1-0,5 mg långsamt intravenöst, hydrokortison 200 mg intravenöst, eventuellt prometazin 25 mg intravenöst. Vätska. Acidokorrektion.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Betalaktamaskänslia penicilliner, ATC-kod: J01CE01

Bensylpenicillin är ett betalaktamantibiotikum som verkar genom att hämma bakteriernas cellväggsyntes. Effekten är baktericid.

Brytpunkt för känslighetstestning

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST, version 12.0, giltig från och med 2022-01-01) klinisk tröskel för MIC (minsta hämmande koncentration) testning för bensylpenicillin presenteras nedan:

Mikroorganism	Känslig	Resistent
<i>Staphylococcus aureus</i> *	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
Andra <i>Staphylococci</i> *	-	-
<i>Streptococcus spp.</i> (grupp A, B, C, G) ¹	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Streptococcus agalactiae</i> (grupp B) ²	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 0,06 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ²	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l
"Viridans" grupp <i>Streptococci</i>	≤ 0,25 mg/l	> 2 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i> ³	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,06 mg/l	> 1 mg/l
<i>Prevotella spp.</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l
<i>Clostridium perfringens</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Cutibacterium acnes</i>	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l
<i>Listeria monocytogenes</i> ²	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Corynebacterium spp.</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola and urinae</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,03 mg/l	> 0,03 mg/l
PK-PD (Icke-artrelaterad brytpunkt)	≤ 0,25 mg/l	> 2 mg/l

* De flesta stafylokockerna är penicillinasproducerare och vissa är meticillinresistenta. Båda mekanismerna gör de resistenta mot bensylpenicillin. Inga tillgängliga metoder kan för närvarande detektera penicillinasproduktion i alla arter av stafylokocker.

¹Indikationer annat än meningit.

²Indikation-meningit.

³Alla indikationer.

Antibakteriellt spektrum

Känsliga	Streptokocker och pneumokocker <i>Corynebacterium diphtheriae</i> Meningokocker Gonokocker <i>Pasteurella multocida</i> Peptokocker Peptostreptokocker <i>Propionibacterium</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Clostridium tetani</i> <i>Actinomyces</i> Fusobakterier <i>Capnocytophaga canimorsus</i> <i>Borrelia</i> <i>Leptospira interrogans</i> <i>Treponema pallidum</i>
Intermediära	Enterokocker. <i>Haemophilus influenzae</i>
Resistenta	Stafylokocker <i>Moraxella catarrhalis</i> Betalaktamasproducerande gonokocker

	Betalaktamasproducerande <i>Haemophilus influenzae</i> Gramnegativa tarmbakterier <i>Pseudomonas</i> <i>Legionella</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridioides difficile</i> Mycoplasma <i>Chlamydia</i>
--	---

Resistens förekommer (1-10 %) hos pneumokocker, *Enterococcus faecalis*, gonokocker samt *Haemophilus influenzae*.

Resistens är vanlig (> 10 %) hos *Enterococcus faecium*.

Resistensmekanismer

Resistens kan uppstå på grund av bakteriell syntes av ett stort antal betalaktamaser som hydrolyserar penicillinet. Flera av dessa kan hämmas med klavulansyra. Dessutom kan resistens uppstå på grund av produktion av förändrade penicillinbindande proteiner (PBP). Resistensen är ofta plasmidmedierad.

Korsresistens förekommer inom betalaktamgruppen (penicilliner och cefalosporiner).

Resistensutveckling

Penicillinresistenta pneumokocker är resistenta mot bensylpenicillin. Dessa stammar är vanliga i vissa delar av Europa.

Resistenssituationen varierar geografiskt och information om de lokala resistensförhållandena bör inhämtas från lokalt mikrobiologiskt laboratorium.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bensylpenicillin är inte syrastabilt och absorberas ofullständigt vid peroral tillförelse. Bensylpenicillin ska därför administreras intramuskulärt eller intravenöst. Efter intravenös injektion av 3 g bensylpenicillinnatrium ska en maximal serumkoncentration på 300-400 mikrogram/ml uppnås. Efter 4 timmar har serumkoncentrationen sjunkit ner till ca 3 mikrogram/ml. Den biologiska halveringstiden i serum är 30-50 minuter och proteinbindningsgraden ca 65 %. Eliminationen av bensylpenicillin sker huvudsakligen i njurarna via tubulär sekretion och glomerulär filtration. Inom 6 timmar utsöndras ca 70 % av tillförd dos i aktiv form via urinen. Bensylpenicillin penetrerar blodlikvorbarriären bättre vid meningit. I genomsnitt uppgår koncentrationen till 10-30 % av koncentrationen i serum.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

Efter beredning:

Förvaras i skydd mot kyla.

Kemisk och fysisk stabilitet under användning har demonstrerats i 4-12 timmar vid 25 °C.

Från en mikrobiologisk synvinkel, såvida metoden för öppning/beredning/spädning utesluter risken för mikrobiologisk kontamination, ska produkten användas omedelbart.

Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden användarens ansvar.

Rekonstituerad lösning ska skyddas mot ljus.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglös transparenta injektionsflaskor tillverkade av natrium-kalium-silikatglas (typ III) med en nominal kapacitet av 20 ml. Injektionsflaskor är förslutna med en grå klorobutylgummiproppar (typ I) och aluminium krympkapsyler.

1 eller 10 injektionsflaskor i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Intramuskulär injektion

Detta läkemedel ska injiceras i en stor muskelgrupp.

Injicera inte en dos över 1,67 miljoner IU [motsvarande 0,9 g bensylpenicillin] på ett ställe.

Information som beredning av lösning – see tabell nedan.

Metod för beredning av lösning, spädningsmedel och stabilitet av lösningen efter beredning beroende på spädningsmedel presenteras i tabellen nedan.

Administreringsväg	Spädningsmedel	Förpackning av rekonstituerad lösning	Hållbarhet efter beredning [timmar/temperatur]	Beredningsmetod
Intramuskulär injektion	Vatten för injektionsvätskor	Glas	Andvänds omedelbart efter beredning	5 miljoner IU (3,1 g) löses i 12-18 ml vatten för injektionsvätskor
Intravenösinjektion	Vatten för injektionsvätskor	Glas	Andvänds omedelbart efter beredning	5 miljoner IU (3,1 g) löses i 10,20 eller 40 ml vatten för injektionsvätskor
	Vatten för injektionsvätskor	Glas		
	Vatten för injektionsvätskor	Glas		
Intermittent intravenös infusion	NaCl 9 mg/ml (0,9 %)	PO (polefinplast) påse/behållare	12 h/25 °C	5 miljoner IU (3,1 g) löses i 100 ml vatten för injektionsvätskor eller i isoton natriumklorid lösning
	Vatten för injektionsvätskor	PO påse/behållare	12 h/25 °C	
Kontinuerlig intravenös infusion	Vatten för injektionsvätskor (20 ml) + NaCl 9 mg/ml (0,9 %)	PO påse/behållare	8 h/25 °C	5 miljoner IU (3,1 g) löses i 20 ml av vatten för injektionsvätskor.
		PVC påse/behållare	4 h/25 °C	

	(500 ml)			Den resulterande lösningen bör omedelbart tillsättas till 500 ml av isoton natriumkloridlösning (0,9 %).
	Vatten för injektionsvätskor (20 ml) + NaCl 9 mg/ml (0,9 %) (500 ml)	PO påse/behållare	8 h/25 °C	10 miljoner IE (6,2 g) löses i 20 ml av vatten för injektionsvätskor. Den resulterande lösningen bör omedelbart tillsättas till 500 ml av isoton natriumkloridlösning (0,9 %).

Lösningen ska visuellt inspekteras innan användning. Lösningen ska vara klar och fri från partiklar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa
Polen

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

39784

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

26.07.2023