

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Benzylpenicillin Fresenius Kabi 0,6 g (1 milj. IU) injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten  
Benzylpenicillin Fresenius Kabi 1,2 g (2 milj. IU) injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten  
Benzylpenicillin Fresenius Kabi 3 g (5 milj. IU) injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten  
Benzylpenicillin Fresenius Kabi 6 g (10 milj. IU) injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 1 000 000 IU bentsyyliipenisilliinatriumia, mikä vastaa 0,6g:aa bentsyyliipenisilliinatriumia.

Yksi injektiopullo sisältää 39 mg natriumia.

Yksi injektiopullo sisältää 2 000 000 IU bentsyyliipenisilliinatriumia, mikä vastaa 1,2g:aa bentsyyliipenisilliinatriumia.

Yksi injektiopullo sisältää 77 mg natriumia.

Yksi injektiopullo sisältää 5 000 000 IU bentsyyliipenisilliinatriumia, mikä vastaa 3 g:aa bentsyyliipenisilliinatriumia.

Yksi injektiopullo sisältää 194 mg natriumia.

Yksi injektiopullo sisältää 10 000 000 IU bentsyyliipenisilliinatriumia, mikä vastaa 6 g:aa bentsyyliipenisilliinatriumia.

Yksi injektiopullo sisältää 387 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten.

Valkoinen tai lähes valkoinen kiteinen jauhe.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Benzylpenicillin Fresenius Kabi on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon aikuisille, nuorille, lapsille, vastasyntyneille ja keskosille (ks. kohta 5.1):

- akuutit ihon ja pehmytkudoksen bakteeri-infektiot (ABSSSI)
- kurkkumätä (antitoksiinin lisänä)
- avohoitokeuhkokuume
- empyeema
- bakteerindokardiitti
- vatsakalvotulehdus
- aivokalvotulehdus
- aivopaiseet
- osteomyeliitti
- fusobakteerien aiheuttamat sukuelinten infektiot
- komplisoitunut tippuri (tippurin aiheuttama endokardiitti tai artriitti).

- kuppa (synnynäinen kuppa)
- Lymen borrelioosi (meningopolyneuriitti eli Garin–Bujadoux–Bannwarthin oireyhtymä, *acrodermatitis chronica atrophicans*, Lymen artriitti, Lymen kardiitti).

Benzylpenicillin Fresenius Kabi -valmistetta käytetään myös seuraavien spesifisten infektioiden hoitoon:

- pernarutto
- jäykkäkouristus
- kaasukuolio
- listerioosi
- pasteurelloosi
- rotanpurematauti
- fusospiroketaalinen infektio
- aktinomykoosi.

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

## 4.2 Annostus ja antotapa

Kansainvälisiin yksiköihin (IU) ja massan arvoihin sovelletaan seuraavia suhdelukuja:

1 mg bentsyylipenisilliinatriumia vastaa 1 670 IU:ta bentsyylipenisilliiniä.

1 miljoona IU:ta bentsyylipenisilliiniä vastaa 598,9 mg:aa bentsyylipenisilliinatriumia.

Yleisesti katsotaan, että 600 mg:n bentsyylipenisilliinatriumia vastaa 1 miljoonaa IU:ta bentsyylipenisilliiniä.

Bentsyylipenisilliinin on annosmarginaali on laaja, ja sitä ohjaavat antotapa, annostaso ja annosteluväli patogeenin tyypin ja herkkyuden, infektion vaikeusasteen ja potilaan tilan mukaan.

### Annostus

Aikuiset ja nuoret (12-vuotiaat ja sitä vanhemmat):

Tavanomainen annos (lihakseen tai laskimoon): 0,03 milj. IU/kg/vrk 0,018 g/kg/vrk, mikä vastaa noin 1-5 milj. IU/vrk 0,6-3 g/vrk, jaettuna 4-6 annokseen.

Suuri annos (laskimoon): 0,3 milj. IU/kg/vrk 0,18 g/kg/vrk, mikä vastaa noin 10-40 milj. IU/vrk 6-24 g/vrk, jaettuna 4-6 annokseen.

Imeväiset (kuukauden ikäiset ja sitä vanhemmat) ja lapset (enintään 12-vuotiaat):

Tavanomainen annos (lihakseen tai laskimoon): 0,03-0,1 milj. IU/kg/vrk 0,018-0,06 g/kg/vrk jaettuna 4-6 annokseen.

Suuri annos (laskimoon): 0,1-0,5 (-1,0) milj. IU/kg/vrk 0,06-0,3 (-0,6) g/kg/vrk jaettuna 4-6 annokseen.

**Varoitus:** Jos infuusio annetaan liian nopeasti, aivoperäisiä kouristuksia ja elektrolyyttitasapainon häiriöitä voi ilmetä. Yli 2 000 000 IU 1,2 g laskimoon annettaville annoksille suositellaan korkeintaan infuusionopeutta 500 000 IU 0,3g minuutissa.

Vastasyntyneet (2-4 viikon ikäiset):

Tavanomainen annos (lihakseen tai laskimoon): 0,03-0,1 milj. IU/kg/vrk 0,018-0,06 g/kg/vrk jaettuna 3-4 kerta-annokseen.

Suuri annos (laskimoon): 0,2-0,5 (-1,0) milj. IU/kg/vrk 0,12-0,3 g (-0,6 g)/kg/vrk jaettuna 3-4 kerta-annokseen.

Keskosen ja vastasyntyneet (enintään 2 viikon ikäiset):

Tavanomainen annos (lihakseen tai laskimoon): 0,03-0,1 milj. IU/kg/vrk 0,018-0,06 g/kg/vrk jaettuna 2 kerta-annokseen.

Suuri annos (laskimoon): 0,2-0,5 (-1,0) milj. IU/kg/vrk 0,12-0,3 g (-0,6 g)/kg/vrk jaettuna 2 kerta-annokseen.

Keskosilla ja vastasyntyneillä annosten välin on oltava vähintään 12 tuntia elimistön kehittymättömyyden ja bentsyylipenisilliinin vähäisemmän erittymisen takia (ks. kohta 5.2).

#### Iäkkäät:

Eliminaatio saattaa hidastua iän myötä. Tästä syystä annostusta on muutettava kussakin yksittäistapauksessa munuaistoiminnan mukaan (ks. kohta 5.2).

#### Heikentynyt munuaisten toiminta

Jos munuaisten toiminta on vakavasti heikentynyt, penisilliinien hajoaminen ja erittyminen saattavat hidastua. Tämä on otettava huomioon annostelussa. Siksi suositellaan, että Benzylpenicillin Fresenius Kabi -valmisteen kerta-annokset ja/tai annosteluvälit sovitetaan kunkin potilaan puhdistuma-arvojen mukaan:

| Benzylpenicillin Fresenius Kabi -valmisteen annostus aikuisille ja nuorille kreatiniinipuhdistuman perusteella                       |  |                          |                        |                         |
|--|--|--------------------------|------------------------|-------------------------|
| Huom.: suhteutettuna normalisoituun annokseen 40 milj. IU/vrk 6 000–24 000 mg/vrk potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali |  |                          |                        |                         |
| Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)   | 100–60   | 50–40                    | 30–10                  | < 10                    |
| Seerumin kreatiniinipitoisuus (mg %)   | 0,8–1,5  | 1,5–2,0                  | 2–8                    | 15                      |
| Benzylpenicillin Fresenius Kabi (vuorokausiannos)  | Alle 60-vuotiaat:<br>40 (-60) milj. IU<br>24 g (-36 g)<br><br>Yli 60-vuotiaat:<br>10-40 milj. IU<br>6–24 g | 10-20 milj. IU<br>6–12 g | 5–10 milj. IU<br>3-6 g | 2–5 milj. IU<br>1,2-3 g |
| Annostusväli   | 3–6 kerta-annosta  | 3 kerta-annosta          | 2–3 kerta-annosta      | 1–2 kerta-annosta       |

| Benzylpenicillin Fresenius Kabi -valmisteen annostus 1 kuukauden ikäisille ja sitä vanhemmille imeväisille ja enintään 12-vuotiaille lapsille kreatiniinipuhdistuman perusteella |                                     |                                      |                                     |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)   | 100–60                              | 50–10                                | < 10                                |
| Seerumin kreatiniinipitoisuus (mg-%)   | 0,8–1,5                             | 1,5–8,0                              | 15                                  |
| Benzylpenicillin Fresenius Kabi (vuorokausiannos)  | 0,03-0,1 milj. IU/kg<br>18-60 mg/kg | 0,02-0,06 milj. IU/kg<br>12-36 mg/kg | 0,01-0,04 milj. IU/kg<br>6-24 mg/kg |
| Annostusväli   | 4–6 kerta-annosta                   | 2–3 kerta-annosta                    | 2 kerta-annosta                     |

1 kuukauden ikäiset ja sitä vanhemmat imeväiset ja enintään 12-vuotiaat lapset: Jos munuaisten toiminta on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt (glomerulusten suodatusnopeus = 10–50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), tavanomainen annos annetaan 8–12 tunnin välein. Jos potilaan munuaisten

toiminta on erittäin vaikeasti heikentynyt tai potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus  $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), tavanomainen annos annetaan 12 tunnin välein.

Keskokset ja vastasyntyneet (enintään 4 viikon ikäiset vauvat): Benzylpenicillin Fresenius Kabi ei sovi sellaisten keskosten ja vastasyntyneiden hoitoon, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt.

#### Heikentynyt maksan toiminta:

Annosta ei tarvitse pienentää, jos munuaisten toiminta ei ole heikentynyt.

#### Erityisannostukset

*Bakteeriendokardiitti:* Aikuisille annetaan 10–80 milj. IU/vrk (6–48 g/vrk) laskimoon samanaikaisesti aminoglykosidien kanssa.

*Aivokalvotulehdus:* Lisääntyneen kouristusalttiuden ja Jarisch–Herxheimerin reaktioiden vuoksi aikuisille ei saa antaa yli 20–30 milj. IU:n (12–18 g) vuorokausiannoksia eikä lapsille yli 12 milj. IU:n (7,2 g) vuorokausiannoksia.

*Lymen borrelioosi:* Aikuisille 20–30 milj. IU/vrk (12–18 g/vrk) laskimoon jaettuna 2–3 annokseen 14 vuorokauden kuluessa ja lapsille 0,5 milj. IU/kg/vrk (0,3 g/kg/vrk) laskimoon jaettuna 2–3 annokseen 14 vuorokauden kuluessa.

#### Antotapa

Benzylpenicillin Fresenius Kabi voidaan antaa **laskimoon** (injektiona tai nopeana infuusiona vahvuudella 10 milj. IU/100 ml (6 g/100 ml) tai **lihakseen**.

#### *Huomioitava lihakseen annettavassa injektiossa:*

Korkeintaan 10 milj. IU (noin 6 g) Benzylpenicillin Fresenius Kabi -valmistetta, joka on liuotettu 6–10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä, annetaan korkeintaan kahdesti päivässä injektiona syväälle ison pakaralihaksen ulompaan yläneljännekseen tai ventrogluteaalisesti nk. Hochstetterin kolmion alueelle.

Siedettävän määrän ylärajana pidetään 5 ml:aa per injektio kohta. Toistuvat injektiot on annettava vuorotellen eri puolille. Suuret annokset voidaan antaa laskimoinfuusiona.

Lihakseen annettaessa voi ilmetä vaikeita paikallisia reaktioita, erityisesti imeväisillä. Jos mahdollista, valmiste annetaan laskimoon.

**Varoitus:** Jos infuusio annetaan liian nopeasti, aivoperäisiä kouristuksia ja elektrolyyttitasapainon häiriöitä voi ilmetä. Yli 2 000 000 IU:n (1,2 g) laskimoon annettaville annoksille suositellaan korkeintaan infuusionopeutta 500 000 IU minuutissa (0,3 g minuutissa).

Käyttökuntoon saatetun liuoksen on oltava kirkasta ja väritöntä tai hieman kellertävää, eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia.

Lisätietoa valmisteen käyttökuntoon saattamisesta ja laimentamisesta on kohdassa 6.6.

#### Hoidon kesto

Benzylpenicillin Fresenius Kabi -hoidon kesto voi vaihdella käyttöaiheen mukaan. Hoidon kestossa on noudatettava kansallisten viranomaisten viimeisimpien päivitettyjen ohjeiden mukaisia suosituksia.

WHO:n suositusten mukaan streptokokkitautien hoidossa on noudatettava vähintään 10 vuorokauden hoitojaksoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle
- Aiempi yliherkkyys penisilliineille

- Aiempi välitön vaikea yliherkkyysoireyhtymä (esim. anafylaksia) jollekin toiselle beetalaktaamille (esim. jollekin kefalosporiinille, karbapeneemille tai monobaktaamille).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos potilas on yliherkkä kefalosporiineille, ristiallergiaa voi ilmetä (ilmaantuvuus on kirjallisuuden mukaan 5–10 %).

Ennen hoidon aloittamista on tehtävä yliherkkyysoireyhtymätesti. Potilaille on kerrottava, että valmiste voi aiheuttaa yliherkkyysoireyhtymän. Erityistä varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on allergiatapumusta tai astma. Lääkkeen antamisen jälkeen potilasta on tarkkailtava 30 minuutin ajan, ja hätätilanteen varalta on oltava valmiina adrenaliiniliuosta injektion antamista varten. Jos allerginen reaktio ilmenee, hoito on keskeytettävä ja tarvittaessa on aloitettava oireenmukainen hoito.

Beetalaktaamiantibiottien (mukaan lukien penisilliinien) käytön yhteydessä on raportoitu vaikeasteisia ihoreaktioita (SCAR), kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN), yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS) ja äkillistä yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP) (ks. kohta 4.8).

Bentsyylipenisilliini on vasta-aiheista potilaille, jotka ovat yliherkkiä penisilliineille. Potilaat, jotka ovat aiemmin olleet yliherkkiä kefalosporiineille, penisilliineille tai muille beetalaktaamiantibioteille, voivat olla yliherkkiä myös bentsyylipenisilliinille (ks. kohta 4.3). Bentsyylipenisilliiniä on käytettävä varoen potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet ei-vaikean yliherkkyysoireyhtymän jonkin muun beetalaktaamiantibiootin (esim. kefalosporiinin tai karbapeneemin) käytön yhteydessä.

Bentsyylipenisilliiniä ei saa antaa lainkaan potilaille, joilla on aiemmin ollut vaikeita yliherkkyysoireyhtymiä jollekin muulle beetalaktaamiantibiootille. Jos bentsyylipenisilliinihoidon aikana ilmenee vaikea allerginen reaktio tai vaikea-asteinen ihoreaktio (SCAR), lääkehoito on keskeytettävä ja tarvittaviin toimenpiteisiin on ryhdyttävä.

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on jokin seuraavista sairauksista:

- allergiatapumus (nokkosihottuma tai heinänuha) tai astma (lisääntynyt yliherkkyysoireyhtymien riski)
- vakava sydänsairaus tai muusta syystä johtuva vakava elektrolyyttihäiriö (tässä potilasryhmässä on kiinnitettävä huomiota elektrolyyttien, erityisesti kaliumin, saantiin)
- munuaisten vajaatoiminta (annoksen muuttaminen, ks. kohta 4.2)
- maksavaurio (annoksen muuttaminen, ks. kohta 4.2)
- epilepsia, aivoedeema tai aivokalvotulehdus (lisääntynyt kouristuskohtausten riski, erityisesti annettaessa suuria annoksia (> 20 milj. IU 12 g) Benzylpenicillin Fresenius Kabi -valmistetta (ks. kohta 4.8)
- mononukleoosi (lisääntynyt ihottuman riski)
- akuutti lymfaattinen leukemia: samanaikaisia infektioita hoidettaessa lisääntynyt ihoreaktioiden riski
- dermatomykoosi (para-allergiset reaktiot ovat mahdollisia, koska penisilliinit ja dermatofyyttien aineenvaihduntatuotteet voivat aiheuttaa samankaltaisen immuunivasteen) (ks. kohta 4.8).

Harvinaisissa tapauksissa penisilliinejä saavilla potilailla on raportoitu protrombiiniajan pidentymistä. Jos antikoagulantteja käytetään samanaikaisesti, potilaiden tilaa on seurattava asianmukaisesti. Suun kautta otettavan antikoagulantin annoksen muuttaminen voi olla tarpeen, jotta voidaan saavuttaa haluttu antikoagulaation taso (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

On muistettava, että diabetesta sairastavilla potilailla Benzylpenicillin Fresenius Kabi -valmisteen imeytyminen hidastuu lihakseen annon jälkeen (ks. kohta 5.2).

Sukupuolitautilien osalta ennen hoidon aloittamista on tehtävä pimeäkenttätutkimukset, jos potilaalla epäillään olevan kuppaa. Seuranta varten on myös tehtävä serologisia testejä vähintään neljän kuukauden ajan.

Pitkäaikaisessa hoidossa on seurattava, ettei hoito johda resistenttien organismien liikakasvuun. Jos

sekundaarisia infektiota ilmenee, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin.

Jos potilaalla on vaikeaa, jatkuvaa ripulia, kyse voi olla antibioottien käyttöön liittyvästä pseudomembranoottisesta koliitista, joka voi olla hengenvaarallinen. Sen oireita ovat limaverenvuotoa aiheuttava, vetinen ripuli; tylppä, diffuusi tai koliikkiomainen vatsakipu; kuume ja toisinaan tenesmi. Näissä tapauksissa on välittömästi lopetettava Benzylpenicillin Fresenius Kabi -valmisteen käyttö ja aloitettava tunnistetun patogeenin mukainen hoito. Suolen peristaltiikkaa heikentäviä lääkkeitä ei saa käyttää.

Lymen borrelioosia tai kuppaa hoidettaessa potilalle voi tulla Jarisch–Herxheimerin reaktio, joka johtuu penisilliinin patogeenihin kohdistuvasta bakterisidisestä vaikutuksesta. Reaktiolle on ominaista kuume, vilunväristykset, yleisoireet ja fokaaliset oireet (useimmiten 2–12 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta). Potilaille on kerrottava, että tämä on antibiootihoidon tavanomainen ohimenevä seuraus. Jarisch–Herxheimerin reaktiota (ks. kohta 4.8) hillitään tai lievitetään aloittamalla asianmukainen hoito.

Jos potilaalla on vaikea keuhkokuume, empyeema, sepsis, aivokalvotulehdus tai vatsakalvotulehdus, jotka vaativat suurempia seerumin penisilliinipitoisuuksia, on aloitettava hoito vesiliukoisella bentsyylipenisilliinin alkalisuolalla.

Jos synnynnäistä kuppaa sairastavilla potilailla ei voida sulkea pois sairauden leviämistä hermostoon, on käytettävä penisilliinimuotoja, joilla saavutetaan lääkeaineen suurempi pitoisuus aivoselkäydinnesteessä.

Lihakseen annettaessa imeväisillä voi ilmetä vakavia paikallisia reaktioita. Jos mahdollista, valmiste on annettava laskimoon.

Kun laskimoon annetaan hyvin suuria, yli 10 milj. IU:n 6 g:n 6 000 mg:n vuorokausiannoksia, antopaikkaa on vaihdettava joka toinen päivä superinfektioiden ja tromboflebiitin välttämiseksi.

Benzylpenicillin Fresenius Kabi -annokset on annettava hitaana infuusiona mahdollisten elektrolyyttihäiriöiden ehkäisemiseksi, jos annos on yli 10 milj. IU 6 g 6 000 mg, ja mahdollisten kouristuskohtausten ehkäisemiseksi, jos annos on yli 20 milj. IU 12 g 12 000 mg (ks. kohta 4.8).

Jos hoito suurilla penisilliiniannoksilla jatkuu pitkään (yli 5 vuorokautta), on suositeltavaa seurata potilaan elektrolyyttitasapainoa, verenkuva ja munuaisten toimintaa.

#### Vaikutus diagnostisiin laboratorimenetelmiin:

- Suora Coombsin koe on usein positiivinen potilailla ( $\geq 1 - < 10\%$ ), jotka saavat vuorokaudessa 10 milj. IU 6 g 6 000 mg tai tätä suurempia annoksia bentsyylipenisilliiniä. Penisilliinin käytön lopettamisen jälkeen suora antiglobuliin testi voi antaa positiivisen tuloksen vielä 6–8 viikon ajan (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).
- Virtsan proteiinin määrittäminen presipitaatiomenetelmillä (sulfosalisylihappo, trikloorietikkahappo), Folin–Ciocalteu–Lowryn menetelmällä tai Biuret-menetelmällä voi johtaa väärin positiivisiin tuloksiin. Benzylpenicillin Fresenius Kabi -hoitoa saavien potilaiden tuloksia näistä kokeista on tästä syystä tulkittava varoen. Lääke ei vaikuta proteiinin määrittämiseen testiliuskoilla.
- Myös virtsan aminohappojen määrittäminen ninhydrinikokeella voi johtaa väärin positiivisiin tuloksiin.
- Penisilliinit sitoutuvat albumiiniin. Tästä syystä pseudobisalbuminemiaa voidaan simuloida albumiinin määrittämiseen tarkoitetuissa elektroforesimenetelmissä.
- Benzylpenicillin Fresenius Kabi -hoidon aikana ei-entsyymaattinen virtsan glukoosikoe ja urobilinoogeenikoe voivat johtaa väärin positiivisiin tuloksiin. Benzylpenicillin Fresenius Kabi -hoitoa saavilla potilailla on käytettävä entsyymaattisia virtsan glukoosikokeita, koska lääke ei vaikuta niihin.
- Määritettäessä virtsan 17-ketosteroidien pitoisuuksia (Zimmermannin reaktiota käyttäen), arvot saattavat olla koholla Benzylpenicillin Fresenius Kabi -hoidon aikana.

Benzylpenicillin Fresenius Kabi sisältää natriumia.

*Benzylpenicillin Fresenius Kabi 0,6 g injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten*

Tämä lääkevalmiste sisältää 39 mg natriumia per injektiopullo, mikä vastaa 2,0 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

*Benzylpenicillin Fresenius Kabi 1,2 g injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten*

Tämä lääkevalmiste sisältää 77 mg natriumia per injektiopullo, mikä vastaa 3,9 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

*Benzylpenicillin Fresenius Kabi 3 g injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten*

Tämä lääkevalmiste sisältää 194 mg natriumia per injektiopullo, mikä vastaa 9,7 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

*Benzylpenicillin Fresenius Kabi 6 g injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten*

Tämä lääkevalmiste sisältää 387 mg natriumia per injektiopullo, mikä vastaa 19,4 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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

Benzylpenicillin Fresenius Kabi -valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella seuraavien lääkkeiden kanssa:

Yleisen periaatteen mukaan bakterisidisiä ja bakteriostaattisia antibiootteja ei saa yhdistää, joten Benzylpenicillin Fresenius Kabi -valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti bakteriostaattisten antibioottien kanssa.

*Valmisteen antaminen sekoitettuna muihin injektio- tai infuusionesteisiin:* Ei-toivottujen kemiallisten reaktioiden välttämiseksi valmisteen antamista sekoitettuna muihin injektio- tai infuusionesteisiin tai sekoitettuna hiilihydraatteja, kuten glukoosia, sisältäviin liuoksiin on vältettävä (ks. kohta 6.2).

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa valmistetta samanaikaisesti seuraavien lääkkeiden kanssa:

*Probenesidi:* Probenesidin samanaikainen anto estää bentsyylipenisilliinin tubulaarista erittymistä, mikä johtaa pitoisuuden nousuun seerumissa ja eliminaation puoliintumisajan pidentymiseen. Lisäksi probenesidi estää penisilliinin kulkeutumista aivo-selkäydinnesteestä, joten probenesidin samanaikainen anto vähentää entisestään bentsyylipenisilliinin pääsyä aivokudokseen.

*Tulehduskipuläkkeet, reumaläkkeet ja kuumeläkkeet:* Kun Benzylpenicillin Fresenius Kabi -valmistetta annetaan samanaikaisesti tulehduskipuläkkeiden, reumaläkkeiden tai kuumeläkkeiden (erityisesti indometasiinin, fenylibutatsonin ja suurina annoksina salisylaattien) kanssa, on huomioitava, että erittyminen estyy kompetiivisesti, mikä johtaa pitoisuuden nousuun seerumissa ja eliminaation puoliintumisajan pidentymiseen.

*Digoksiini:* Benzylpenicillin Fresenius Kabi -valmistetta on käytettävä varoen digoksiinihoitoa saavilla potilailla, koska yhteisvaikutukset aiheuttavat bradykardian riskin.

*Metotreksaatti:* Kun metotreksaattia otetaan samanaikaisesti Benzylpenicillin Fresenius Kabi -valmisteen kanssa, metotreksaatin erittyminen vähenee. Tämä voi lisätä metotreksaatin toksisuutta. Metotreksaatin ja penisilliinin samanaikaista käyttöä on vältettävä, jos mahdollista. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, metotreksaattiannoksen pienentämistä on harkittava ja seerumin metotreksaattipitoisuuksia on seurattava. Potilasta on seurattava metotreksaatin mahdollisten muiden haittavaikutusten, kuten leukopenian, trombosytopenian ja ihon märkimisen, varalta.

*Suun kautta otettavat antikoagulantit:* Suun kautta otettavia antikoagulantteja ja penisilliiniantibiootteja on käytetty laajalti käytännön työssä ilman yhteisvaikutuksia. Kirjallisuudessa on kuitenkin raportoitu lisääntyneestä määrästä potilaita, joilla on ilmennyt verenvuotoa, kun heille on

määrätty asenokumarolia tai varfariinia samanaikaisesti penisilliinin kanssa. Jos samanaikainen käyttö on tarpeen, protrombiiniaikaa tai muita sopivia hyytymisparametreja on seurattava huolellisesti, kun penisilliiniä annetaan samanaikaisesti tai sen käyttö lopetetaan. Lisäksi voi olla tarpeen muuttaa suun kautta otettavan antikoagulantin annosta (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

#### Antibioottien välinen synergismi:

Benzylpenicillin Fresenius Kabi -valmistetta saa antaa yhdessä muiden antibioottien kanssa vain, jos odotetavissa on synergistinen tai ainakin additiivinen vaikutus. Yleensä yhdistelmän yksittäiset komponentit on annettava täytenä tehokkaana annoksena (jos synergismi kuitenkin on todistettu, yhdistelmän toksisemman valmisteen annosta voidaan pienentää).

Asianmukaisissa tapauksissa on erityisesti muistettava, että Benzylpenicillin Fresenius Kabi -valmiste voidaan yhdistää seuraavien bakterisidisten antibioottien kanssa:

- isoksatsolyylipenisilliinit (esim. flukloksasilliini ja muut kapeakirjoiset beetalaktaamit)
- aminopenisilliinit
- aminoglykosidit.

Edellä mainitut penisilliinit annetaan hitaana injektiona laskimoon ennen Benzylpenicillin Fresenius Kabi -infuusiota. Aminoglykosidit on annettava erikseen lihakseen aina, kun se on mahdollista.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Bentsyylipenisilliini läpäisee istukan. Sikiön seerumissa saavutetaan äidin seerumin pitoisuuksia vastaavat pitoisuudet 1–2 tunnin kuluttua annoksesta. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria eikä epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia.

Benzylpenicillin Fresenius Kabi -valmistetta voidaan perustelluissa tapauksissa käyttää raskauden aikana, kun hyödyt ja riskit on otettu huomioon.

### Imetys

Pieniä määriä penisillinejä erittyy äidinmaitoon.

Vaikka imetetyillä vauvoilla ei ole tähän mennessä raportoitu haittavaikutuksia, herkistymisen tai suolistoflooraan kohdistuvan haitallisen vaikutuksen mahdollisuus on kuitenkin otettava huomioon.

Äidinmaidon lisäksi myös vauvanruokaa saavien vauvojen äitien on Benzylpenicillin Fresenius Kabi -hoidon aikana pumpattava rintamaito ja hävitettävä se. Imetystä voidaan jatkaa 24 tunnin kuluttua hoidon lopettamisesta.

### Hedelmällisyys

Tutkimuksia Benzylpenicillin Fresenius Kabi -valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tehty.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Benzylpenicillin Fresenius Kabi ei yleensä vaikuta keskittymis- ja reaktiokykyyn. Mahdollisten vakavien haittavaikutusten (esim. anafylaktinen sokki, johon liittyy kollapsi ja anafylaktoidisia reaktioita, ks. myös kohta 4.8) vuoksi Benzylpenicillin Fresenius Kabi voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan seuraavan luokituksen mukaisesti:

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)

| <b>Elinjärjestelmäluokka (MedDRA)</b> | <b>Yleinen</b> | <b>Melko harvinainen</b>   | <b>Harvinainen</b> | <b>Hyvin harvinainen</b>  | <b>Tuntematon</b>   |
|---------------------------------------|----------------|--|--------------------|---|---|
| <i>Veri ja imukudos</i>               |                |  |                    | Eosinofilia, leukopenia, neutropenia, granulotsytopenia, agranulosytoosi, pansytopenia, hemolyttinen anemia, hyytymishäiriöt. | Vuotoajan ja protrombiinajan pidentyminen (ks. kohta 4.4), trombosytopenia  |
| <i>Immuunijärjestelmä</i>             |                | Allergiset reaktiot: nokkosihottuma, <i>erythema multiforme</i> , eksfoliativinen dermatiitti, kuume, nivelkipu, anafylaktiset tai anafylaktoidiset reaktiot (astma, purppura, maha-suolikanavan oireet). Para-allergisia oireita voi ilmetä potilailla, joilla on dermatomykoosi, koska penisilliinit ja dermatofyytien aineenvaihduntatuotteet voivat aiheuttaa samankaltaisen immuunivasteen. |                    |   | Seerumitauti, Jarisch–Herxheimerin reaktio spirokeetti-infektioiden yhteydessä (kuppa ja Lymen borreliososi), angioedeema |

|   |  |   |  |  |  |
|---|--|---|--|--|--|
| <b>Aineen-<br/>vaihunta ja<br/>ravitseminen</b> |  |   | Elektrolyytti-<br>tasapainon<br>häiriöitä voi<br>ilmetä<br>annettaessa yli<br>6 g:n annoksia<br>nopeana<br>infuusiona  |  |  |
| <b>Hermosto</b>                                 |  |   | Neuropatia.<br>Kouristus-<br>reaktioita voi<br>ilmetä suurten<br>annosten<br>infuusion<br>yhteydessä<br>(aikuisilla yli<br>12 g:n) tämä<br>on pidettävä<br>mielessä<br>erityisesti<br>hoidettaessa<br>potilaita, joilla<br>on vaikeasti<br>heikentynyt<br>munuaisten<br>toiminta,<br>epilepsia,<br>aivokalvo-<br>tulehdus tai<br>aivoedeema,<br>tai<br>käytettäessä<br>sydän-<br>keuhkokonetta<br>avosydän-<br>kirurgiassa |  | Metabolinen<br>enkefalopatia           |
| <b>Ruoan-<br/>sulatuselimistö</b>               |  | Suutulehdus,<br>kielitulehdus,<br>musta<br>karvakieli,<br>pahoinvointi,<br>oksentelu.<br>Jos hoidon<br>aikana ilmenee<br>ripulia, pseudo-<br>membranootti-<br>sen koliitin<br>mahdollisuus<br>on otettava<br>huomioon (ks.<br>kohta 4.4). | <i>Clostridium<br/>difficile</i> n<br>aiheuttama<br>ripuli   |  |  |
| <b>Maksa ja sappi</b>                           |  |   |  |  | Hepatiitti,<br>kolestaasi              |
| <b>Iho ja<br/>ihonalainen<br/>kudos</b>         |  |   |  |  | Pemfigoidi,<br>äkillinen<br>yleistynyt |

|   |  |  |  |  |   |
|---|--|--|--|--|---|
|   |  |  |  |  | eksantema-toottinen pustuloosi (AGEP), kutina, makulopapulaarinen ihottuma, tuhkarokkoa muistuttava ihottuma, eryteema. |
| <b><i>Munuaiset ja virtsatiet</i></b>                       |  |  | Nefropatia (yli 6 g:n) Benzylpenicillin Fresenius Kabi -valmisteen laskimoon annettujen infuusioannosten jälkeen), albuminuria, leriöiden esiintyminen virtsassa ("cylindruria") ja hematuria, oliguria tai anuria, joita voi harvinaisissa tapauksissa ilmetä korkeannoksisessa penisilliinihoidossa; korjaantuu yleensä 48 tunnin kuluessa hoidon lopettamisesta. Diureesia voidaan stimuloida myös 10-prosenttisellä mannitoliuoksella. |  |   |
| <b><i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i></b> |  |  | Vaikeat paikalliset reaktiot imeväisille lihakseen annettaessa   |  |   |

|                           |  |  |  |  |  |
|---------------------------|--|--|--|--|--|
| <p><b>Tutkimukset</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• positiivinen tulos suorassa Coombsin kokeessa</li> <li>• väärä positiivinen tulos virtsaproteiini-määrityksessä presipitaatiomenetelmällä (Folin–Ciocalteu–Lowryn menetelmällä, Biuret-menetelmällä)</li> <li>• väärä positiivinen tulos virtsan aminohappojen määrityksessä (ninhydrini-menetelmällä)</li> <li>• virheellinen pseudobis-albuminemia-tulos käytettäessä elektroforeesi-menetelmiä albumiinin määrittämiseen</li> <li>• väärä positiivinen tulos käytettäessä ei-entsymaattista virtsan glukoosin ja urobilino-geenin määritystä</li> <li>• kohonneet arvot virtsan 17-ketosteroidien määrityksessä (Zimmermannin reaktiota käyttäen) (ks. kohta 4.5)</li> </ul> |  |  |  |  |
|---------------------------|--|--|--|--|--|

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Beetalaktaamiantibioottien, mukaan lukien penisilliinien, käytön yhteydessä on raportoitu vakavia ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia (SCAR), kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysia, yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää ja äkillistä yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (ks. kohta 4.4).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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**

Yliannostuksen yhteydessä on odotettavissa lisääntyneitä liiallista neuromuskulaarista aktiivisuutta tai alttiutta aivoperäisille kouristuksille. Hoito: valmisteen käytön lopettaminen, kliininen seuranta ja tarvittaessa oireenmukainen hoito. Benzylpenicillin Fresenius Kabi voidaan hemodialysoida.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

#### Farmakoterapeuttinen ryhmä

Bentsyylipenisilliini (penisilliini G) on puolisynteettinen, beetalaktamaasille herkkä beetalaktaamiantibiootti.

ATC-koodi: J01CE01

#### Vaikutusmekanismi

Bentsyylipenisilliinin vaikutusmekanismi perustuu bakteerien soluseinämäsenteesin estämiseen (kasvuvaiheessa) estämällä penisilliiniä sitovien proteiinien (PBP), kuten transseptidaasien, toimintaa. Tämä johtaa valmisteen bakteereja tuhoavaan vaikutukseen.

#### Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Teho riippuu suurelta osin siitä, kuinka kauan vaikuttavan aineen pitoisuus pysyy taudinaiheuttajan MIC-arvon yläpuolella.

#### Resistenssimekanismit

Bentsyylipenisilliiniresistenssi voi perustua seuraaviin mekanismeihin:

- Beetalaktamaasien aiheuttama inaktiivointi: Bentsyylipenisilliini on herkkä beetalaktamaasille, joten se ei tehoa beetalaktamaasia tuottaviin bakteereihin (esim. stafylokokkeihin tai gonokokkeihin).
- Penisilliiniä sitovien proteiinien heikentynyt affiniteetti bentsyylipenisilliiniin: pneumokokkien ja muiden streptokokkien hankittu resistenssi johtuu mutaation aiheuttamista muutoksista penisilliiniä sitovissa proteiineissa. Stafylokokkien metisilliini(oksasilliini)-resistenssi taas johtuu ylimääräisen penisilliiniä sitovan proteiinin muodostumisesta, jolla on heikentynyt affiniteetti bentsyylipenisilliiniin.
- Gramnegatiivisissa bakteereissa bentsyylipenisilliini ei pääse soluseinän ulkokalvon läpi, mikä voi johtaa penisilliiniä sitovien proteiinien riittämättömään estoon.
- Bentsyylipenisilliiniä voi poistua solusta aktiivisesti effluksipumppujen avulla.

Bentsyylipenisilliini on osittain tai kokonaan ristiresistentti muille penisillineille ja kefalosporiineille.

#### Raja-arvot

Bentsyylipenisilliinin testauksessa käytetään tavanomaista laimennossarjaa. Tulokset arvioidaan

bentsyylipenisilliinin raja-arvojen perusteella.

#### Herkkyystestauksen raja-arvot

Mikroiläikeherkkyyttä käsittelevä eurooppalainen komitea (EUCAST) on vahvistanut mikroiläikeherkkyyden testausta koskevat MIC-arvot (pienin bakteerin kasvun estävä pitoisuus), jotka on annettu Euroopan lääkeviraston (EMA) sivustolla:

[https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-\(mic\)-breakpoints-section](https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-(mic)-breakpoints-section)

#### Hankitun resistenssin esiintyvyys

Hankitun resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja aika ajoin joidenkin lajien kohdalla. Siksi paikallinen resistenssitilanne olisi aina oltava selvillä, varsinkin hoidettaessa vaikeita infektioita. Tarpeen mukaan on turvauduttava asiantuntija-apuun, kun paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että bentsyylipenisilliinin hyödyllisyys on kyseenalainen. Erityisesti vakavissa infektiotapauksissa tai tapauksissa, joissa hoito ei ole tehonnut, on pyrittävä tekemään mikrobiologinen diagnoosi, jossa määritetään taudinaiheuttaja ja sen herkkyys bentsyylipenisilliinille.

Hankitun resistenssin esiintyvyys, joka perustuu viimeisen 5 vuoden aikana tehtyjen kansallisten resistenssin seurantaprojektien ja -tutkimusten tietoihin (versio: huhtikuu 2019):

| <b>Yleisesti herkät lajit</b>  |
|--|
| <b><i>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</i></b>                                    |
| <i>Actinomyces israelii</i> °  |
| <i>Corynebacterium diphtheriae</i> °   |
| <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> °  |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> °   |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>  |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>  |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>  |
| <i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i><br>(ryhmien C ja G streptokokit) |
| <i>Viridans</i> -ryhmän streptokokit ° ^   |
| <b><i>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</i></b>                                    |
| <i>Borrelia burgdorferi</i> °  |
| <i>Eikenella corrodens</i> ° §   |
| <i>Haemophilus influenzae</i> ° §  |
| <i>Neisseria meningitidis</i> °  |
| <b><i>Anaerobiset mikro-organismit</i></b>   |
| <i>Clostridium perfringens</i> °   |
| <i>Clostridium tetani</i> °  |
| <i>Fusobacterium</i> spp. °  |
| <i>Peptoniphilus</i> spp. °  |
| <i>Peptostreptococcus</i> spp. °   |
| <i>Veillonella parvula</i> °   |
| <b><i>Muut mikro-organismit</i></b>  |

|  |
|--|
| <i>Treponema pallidum</i> °  |
| <b>Lajit, joissa hankittu resistenssi voi aiheuttaa ongelmia käytön aikana</b> |
| <b><i>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</i></b>                      |
| <i>Enterococcus faecalis</i> §   |
| <i>Staphylococcus aureus</i> +   |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> +  |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> +   |
| <i>Staphylococcus hominis</i> +  |
| <b><i>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</i></b>                      |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> §   |
| <b>Luonnostaan resistentit lajit</b>   |
| <b><i>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</i></b>                      |
| <i>Enterococcus faecium</i>  |
| <i>Nocardia asteroides</i>   |
| <b><i>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</i></b>                      |
| Kaikki <i>Enterobacteriales</i> -lajit   |
| <i>Legionella pneumophila</i>  |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>   |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  |
| <b><i>Anaerobiset mikro-organismit</i></b>                                     |
| <i>Bacteroides</i> spp.  |
| <b><i>Muut mikro-organismit</i></b>  |
| <i>Chlamydia</i> spp.  |
| <i>Chlamydophila</i> spp.  |
| <i>Mycoplasma</i> spp.   |

° Taulukon julkaisuaikana ajantasaisia tietoja ei ollut saatavilla. Keskeisessä kirjallisuudessa ja vakiintuneissa työ- ja hoito-ohjeissa kannan oletetaan olevan herkkä.

§ Useimmilla isolaateilla on luontainen keskitason herkkyys.

+ Resistenssin esiintyvyys yli 50 % vähintään yhdellä alueella.

^ Kollektiivinen nimi streptokokkilajien heterogeeniselle ryhmälle. Resistenssin esiintyvyys voi vaihdella streptokokkilajin mukaan.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### *Imeytyminen*

Bentsyylipenisilliini ei ole happostabiili, joten sitä voidaan antaa vain parenteraalisesti.

Bentsyylipenisilliinin alkalisuolat imeytyvät nopeasti ja täydellisesti lihakseen annetun injektion jälkeen.

0,00009-0,00012 g/ml huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 15–30 minuuttia sen jälkeen, kun 6 g Benzylpenicillin Fresenius Kabi -valmistetta on injektoitu lihakseen. Lyhyen infuusion (30 minuutin) jälkeen voidaan saavuttaa 0,0003 g/ml huippupitoisuus. Noin 55 % annetusta annoksesta sitoutuu plasman proteiineihin.

### *Jakautuminen*

Kun penisilliiniä annetaan suurina annoksina, terapeuttisesti tehokkaat pitoisuudet saavutetaan myös vaikeasti saavutettavissa kudoksissa, kuten sydänlöpissä, luissa, aivo-selkäydinnesteessä tai empyemassa, jne. Bentsyylipenisilliini läpäisee istukan. Sikiön verenkierrossa havaitaan 10–30 % äidin plasman pitoisuuksista. Myös lapsivedessä saavutetaan suuria pitoisuuksia. Toisaalta kulkeutuminen rintamaitoon on vähäistä. Jakautumistilavuus on noin 0,3–0,4 l/kg ja lapsilla noin 0,75 l/kg. Sitoutuminen plasman proteiineihin on keskimäärin 55 %.

#### *Biotransformaatio ja eliminaatio*

Lääkeaine eliminoituu pääasiassa (50–80 %) muuttumattomana aineena munuaisten kautta (85–95 %) ja vähäisemmässä määrin aktiivisessa muodossa sapen kautta (noin 5 %).

Puoliintumisaika plasmassa on noin 30 minuuttia aikuisilla, joilla on terveet munuaiset.

#### *Erityisryhmien kinetiikka*

- *Diabeetikot:* Imeytyminen lihaksensisäisestä varastosta on diabeetikoilla todennäköisesti hitaampaa.
- *Keskokset ja vastasyntyneet:* Koska maksa- ja munuaistoiminta ei tässä iässä ole vielä täysin kehittyntä, puoliintumisaika seerumissa voi olla jopa kolme tuntia (tai enemmän). Antovälin on siksi oltava vähintään 8–12 tuntia (kehittyneisyydestä riippuen).
- *Iäkkäät:* Vastaavasti eliminaatioprosessit voivat hidastua iän myötä, joten annosta on säädettävä munuaisten toiminnan mukaan kussakin yksittäistapauksessa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Hiiressä, rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei ole osoitettu negatiivisia hedelmällisyyteen tai sikiöön kohdistuvia vaikutuksia. Karsinogeenisuutta, mutageenisuutta tai hedelmällisyyttä koskevia pitkäaikaisia tutkimuksia koe-eläimillä ei ole tehty.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Ei ole

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Yhteensopimattomuuksien välttämiseksi injektiopullon sisältöä saa käyttää vain liuksena injektioneesteisiin käytettävän veden, 5-prosenttisen (50 mg/ml) glukoosiliuoksen tai 0,9-prosenttisen (9 mg/ml) natriumkloridiliuoksen kanssa.

Ei-toivottujen kemiallisten reaktioiden ja haittavaikutusten välttämiseksi jo liuotettuja injektiopulloja ei saa sekoittaa muiden sekoitettujen injektioiden tai infuusioiden kanssa (esim. Ringerin laktaattiliuos).

Hapettavat ja pelkistävät aineet, alkoholi, glyseroli, makrogolit ja muut hydroksiyhdisteet voivat inaktivoida bentsyylipenisilliiniä.

Bentsyylipenisilliiniliuokset ovat stabiileimpia pH-alueella 6–7 (optimaalinen pH-arvo on 6,8).

Bentsyylipenisilliini ei ole yhteensopiva liuksena seuraavien aineiden kanssa:

- simetidiini
- sytarabiini
- klooripromatsiinihydrokloridi
- dopamiinihydrokloridi
- hepariini
- hydroksitsiinihydrokloridi
- laktaatti
- linkomysiinihydrokloridi



- metaraminoli
- natriumvetykarbonaatti
- oksitetrasykliini
- pentobarbitaali
- tetrasykliinihydrokloridi
- tiopentaalinatrium
- vankomysiini.

Bentsyyliipenisilliinia ei saa sekoittaa liuoksiin B-ryhmän vitamiinien ja askorbiinihapon kanssa.

### 6.3 Kesto aika

#### Avaamaton injektio pullo

2 vuotta.

Käyttövalmiiksi saatetun ja laimennetun valmisteen kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen säilyvyys riippuu pitoisuudesta ja lämpötilasta. Seuraavat käytönaikaiset säilytysajat on osoitettu :

|   | 2°C - 8°C | alle 25°C |
|---|-----------|-----------|
| 0,3-0,546 g/ml<br>(tämä alue sisältää suositellun pitoisuuden injektioille lihakseen) | 6 tuntia  | 1 tunti   |
| 0,06 g/ml<br>(suositeltu pitoisuus injektioille/infusioille laskimoon)                | 8 tuntia  | 1 tunti   |

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä heti, ellei avaamis-/käyttökuntoonsaattamis-/laimennusmenetelmä estä mikrobikontaminaation riskiä.

Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

### 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Tyyppin II lasista valmistettu injektio pullo, jossa on bromobutylikumitulppa, ja joka on suljettu alumiinikorkilla, jossa on repäistävä keskiosa ja muovikansi.

#### Pakkaus koot:

Benzylpenicillin Fresenius Kabi 0,6 g (1 milj. IU) injektio-/infusio kuiva-aine liuosta varten:  
10 injektio pulloa (nimellistilavuus 15 ml)

Benzylpenicillin Fresenius Kabi 1,2 g (2 milj. IU) injektio-/infusio kuiva-aine liuosta varten:  
10 injektio pulloa (nimellistilavuus 15 ml)

Benzylpenicillin Fresenius Kabi 3 g (5 milj. IU) injektio-/infusio kuiva-aine liuosta varten:

10 injektiopulloa (nimellistilavuus 15 ml)

Benzylpenicillin Fresenius Kabi 6 g (10 milj. IU) injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten:  
10 injektiopulloa (nimellistilavuus 50 ml)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Hajoamistuotteiden aiheuttamien yliherkkyysreaktioiden välttämiseksi suositellaan, että injektio- tai infuusioliuos käytetään välittömästi valmistuksen jälkeen. Valmiste on annettava suositellun käytönaikaisen enimmäissäilyvyysajan kuluessa (ks. kohta 6.3).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen on oltava kirkasta ja väritöntä tai hieman kellertävää, eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia.

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön.

### Laskimoon annettavan injektio- tai infuusionesteen valmistaminen:

Laskimoon annettavan liuoksen valmistamisessa voidaan käyttää seuraavia liuottimia:

- injektioneisiin käytettävä vesi
- 5-prosenttinen (50 mg/ml) glukoosiliuos
- 0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridiliuos.

Suosittelu pitoisuus laskimonsisäiseen käyttöön on 0,06 g/ml.

Isotoninen liuos saadaan, kun liuottimena käytetään injektioneisiin käytettävää vettä (0,06 g/ml osmolaarisuus injektioneisiin käytettävässä vedessä on 337 mOsm/l). On otettava huomioon, että väkevämmät liuokset ja 5-prosenttiseen (50 mg/ml) glukoosiliuokseen tai 0,9-prosenttiseen (9 mg/ml) natriumkloridiliuokseen tehdyt liuokset ovat hypertonisia ja että 0,9-prosenttisen natriumkloridiliuoksen käyttäminen johtaa elektrolyyttien lisäsaantiin.

Benzylpenicillin Fresenius Kabi **0,6 g, 1,2 g, 3 g** ja **6 g** injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten valmistellaan kahdessa vaiheessa: ensin kuiva-aine saatetaan käyttökuntoon injektiopullossa ja tämän jälkeen konsentraatti laimennetaan toisessa astiassa.

Seuraavassa taulukossa esitettyjen käyttökuntoon saattamista ja laimennusta koskevien ohjeiden mukaan tehtynä saadaan laskimoon annettava injektio-/infuusioneste, jonka pitoisuus on 0,06 g/ml.

| <b>Ohjeet injektio-/infuusionesteen käyttökuntoon saattamista ja laimennusta varten</b> |   |  |  |  |
|---|---|--|--|--|
|   | <b>Käyttökuntoon saattaminen</b>                                    |  | <b>Laimennus</b>   |  |
| <i>1 injektiopullo</i>  | <i>Suosittelu määrä liuotinta käyttö-kuntoon saattamista varten</i> | <i>Käyttökuntoon saatettu konsentraatti laskimoon annettavaa injektio-/infuusionestettä varten</i> | <i>Laimennus pitoisuuteen 6 g/100 ml l (tai 0,06 g/ml)</i> | <i>Valmis laskimoon annettava injektio-/infuusioneste, liuos</i> |

|  |         |  |   |   |
|--|---------|--|---|---|
| Benzylicillin<br>Fresenius Kabi<br><b>0,6 g</b><br>injektio-<br>/infuusiokuiva-<br>aine liuosta<br>varten<br>(sisältää<br>± 0,6 grammaa<br>jauhetta) | 4,6 ml  | <b>ennen käyttöä<br/>laimennettava<br/>konsentraatti</b><br><br>5 ml = 0,6 g<br>(0,12 g/ml)  | 1 osa konsentraattia<br>+ 1 osa laimenninta<br><br>Esim.<br>lisää 5 ml<br>konsentraattia<br>5 ml:aan laimenninta.       | <b>käyttövalmis liuos</b><br><br>10 ml = 0,6 g<br>(0,06 g/ml) |
| Benzylicillin<br>Fresenius Kabi<br><b>1,2 g</b><br>injektio-<br>/infuusiokuiva-<br>aine liuosta<br>varten<br>(sisältää<br>± 1,2 grammaa<br>jauhetta) | 9,2 ml  | <b>ennen käyttöä<br/>laimennettava<br/>konsentraatti</b><br><br>10 ml = 1,2 g<br>(0,12 g/ml) | 1 osa konsentraattia<br>+ 1 osa laimenninta<br><br>Esim.<br>lisää 10 ml<br>konsentraattia<br>10 ml:aan<br>laimenninta.  | <b>käyttövalmis liuos</b><br><br>20 ml = 1,2 g<br>(0,06 g/ml) |
| Benzylicillin<br>Fresenius Kabi<br><b>3 g</b><br>injektio-<br>/infuusiokuiva-<br>aine liuosta<br>varten<br>(sisältää<br>± 3 grammaa<br>jauhetta)     | 7,9 ml  | <b>ennen käyttöä<br/>laimennettava<br/>konsentraatti</b><br><br>10 ml = 3 g<br>(0,3 g/ml)    | 1 osa konsentraattia<br>+ 4 osaa laimenninta<br><br>Esim.<br>lisää 10 ml<br>konsentraattia<br>40 ml:aan<br>laimenninta. | <b>käyttövalmis liuos</b><br><br>50 ml = 3 g<br>(0,06 g/ml)   |
| Benzylicillin<br>Fresenius Kabi<br><b>6 g</b> injektio-<br>/infuusiokuiva-<br>aine liuosta<br>varten (sisältää<br>± 6 grammaa<br>jauhetta)           | 15,8 ml | <b>ennen käyttöä<br/>laimennettava<br/>konsentraatti</b><br><br>20 ml = 6 g<br>(0,3 g/ml)    | 1 osa konsentraattia<br>+ 4 osaa laimenninta<br><br>Esim.<br>lisää 20 ml<br>konsentraattia<br>80 ml:aan<br>laimenninta. | <b>käyttövalmis liuos</b><br><br>100 ml = 6 g<br>(0,06 g/ml)  |

Lihakseen annettavan injektionesteen valmistaminen:

Lihakseen annettava injektioneste voidaan valmistaa seuraavalla liuottimella:

- injektionesteisiin käytettävä vesi.

Koska lihakseen annettavaan injektioon tarkoitetun liuoksen pitoisuus on suuri, suositeltu liuotin on injektionesteisiin käytettävä vesi, jotta liuoksen toonisuus olisi mahdollisimman pieni (liuokset, joiden vahvuus on yli 0,6 g/ml, ovat hypertonia).

Lihakseen annettavan injektion enimmäistilavuus on 5 ml per injektio kohta ja enimmäisannos on 6 g. Tätä suurempia annoksia voidaan antaa infuusiona laskimoon (ks. kohta 4.2).

Seuraavassa taulukossa on ohjeet yksivaiheiseen käyttökuntoon saattamiseen alkuperäisessä injektio-pullossa käyttäen pienintä mahdollista määrää liuotinta. Injektionestettä voidaan laimentaa edelleen, mutta laimennus riippuu aiotun annoksen ja injektion enimmäistilavuuden (5 ml per

injektiokohta) yhdistelmästä.

| <b>Ohjeet lihakseen annettavan injektionesteen käyttökuntoon saattamista varten</b>  |   |  |
|--|---|--|
| <i>1 injektiopullo</i>   | <i>Suosittelun määrä liuotinta käyttökuntoon saattamista varten</i> | <i>Valmis lihakseen injektoitava liuos (enintään 5 ml per injektiokohta)</i> |
| Benzylpenicillin Fresenius Kabi <b>0,6 g</b> injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten<br><i>(sisältää ± 0,6 grammaa jauhetta)</i> | 0,6–1 ml  |  |
|  | esim. 0,6 ml  | 1,1 ml = 0,6 g (0,545 g/ml)  |
|  | esim. 1 ml  | 1,5 ml = 0,6 g (0,400 g/ml)  |
| Benzylpenicillin Fresenius Kabi <b>1,2 g</b> injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten<br><i>(sisältää ± 1,2 grammaa jauhetta)</i> | 1,2–2 ml  |  |
|  | esim. 1,2 ml  | 2,2 ml = 1,2 g (1,2 g/ml)  |
|  | esim. 2 ml  | 3 ml = 1,2 g (0,400 g/ml)  |
| Benzylpenicillin Fresenius Kabi <b>3 g</b> injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten<br><i>(sisältää ± 3 grammaa jauhetta)</i>     | 3–5 ml  |  |
|  | esim. 3 ml  | 5,5 ml = 3 g (0,545 g/ml)  |
|  | esim. 5 ml  | 7,5 ml = 3 g (0,400 g/ml)  |
| Benzylpenicillin Fresenius Kabi <b>6 g</b> injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten<br><i>(sisältää ± 6 grammaa jauhetta)</i>     | 6–10 ml   |  |
|  | esim. 6 ml  | 11 ml = 6 g (0,545 g/ml)   |
|  | esim. 10 ml   | 15 ml = 6 g (0,400 g/ml)   |

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB  
SE-751 74 Uppsala  
Ruotsi

## 8. MYYNTILUVAN NUMEROT

0,6 g (1 milj. IU): 41611  
1,2 g (2 milj. IU): 41612  
3 g (5 milj. IU): 41613  
6 g (10 milj. IU): 41614

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.3.2024

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Benzylpenicillin Fresenius Kabi 0,6 g (1 milj. IE) pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning  
Benzylpenicillin Fresenius Kabi 1,2 g (2 milj. IE) pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning  
Benzylpenicillin Fresenius Kabi 3 g (5 milj. IE) pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning  
Benzylpenicillin Fresenius Kabi 6 g (10 milj. IE) pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 1 000 000 IE motsvarande ca 0,6 g bensylpenicillinnatrium.  
Varje injektionsflaska innehåller 39 mg natrium.

Varje injektionsflaska innehåller 2 000 000 IE motsvarande ca 1,2 g bensylpenicillinnatrium.  
Varje injektionsflaska innehåller 77 mg natrium.

Varje injektionsflaska innehåller 5 000 000 IE motsvarande ca 3 g bensylpenicillinnatrium.  
Varje injektionsflaska innehåller 194 mg natrium.

Varje injektionsflaska innehåller 10 000 000 IE motsvarande ca 6 g bensylpenicillinnatrium.  
Varje injektionsflaska innehåller 387 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Vitt eller nästan vitt kristallint pulver.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Benzylpenicillin Fresenius Kabi är avsett för behandling av följande infektioner hos vuxna, ungdomar, barn, nyfödda och prematura spädbarn (se avsnitt 5.1):

- Akuta bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner (ABSSSI)
- difteri (utöver antitoxin)
- samhällsförvärd lunginflammation
- empyem
- bakteriell endokardit
- peritonit
- meningit
- hjärnabscesser
- osteomyelit
- infektioner i könsorganen orsakade av fusobakterier

- komplicerad gonorré (endokardit eller artrit orsakad av gonorré)
- syfilis (kongenital syfilis)
- Borrelios (neuroborreliosakrodermatit (ACA), borreliaartrit, borreliakardit)

Benzylpenicillin Fresenius Kabi används också för behandling av följande infektioner:

- mjältbrand
- stelkramp
- gasgangrän
- listerios
- pasteurellos
- råttbetsfeber
- fusospiroketos
- aktinomykos

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för ändamålsenlig användning av antibiotika.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

För internationella enheter (IE) och massavärden gäller följande förhållanden:

1 mg bensylpenicillinnatrium motsvarar 1 670 IE bensylpenicillin.

1 miljon IE bensylpenicillin motsvarar 598,9 mg bensylpenicillinnatrium.

I allmänhet anses 600 mg bensylpenicillinnatrium motsvara 1 miljon IE bensylpenicillin.

Bensylpenicillin har en bred dosmarginal, som styrs av administreringsätt, dosnivå och doseringsintervall beroende på patogentyp och känslighet, infektionens svårighetsgrad och patientens tillstånd.

### Dosering

Vuxna och ungdomar (12 år och äldre):

Normaldos (intramuskulär eller intravenös): 0,03 mega IE/kg/dag 0,018 g/kg/dag, motsvarande ca 1-5 mega IE/dag 0,6-3 g per dag, uppdelad på 4-6 doser.

Högdos (intravenös): 0,3 mega IE/kg/dag 0,18 g/kg/dag, motsvarande ca 10-40 mega IE/dag 6-24 g per dag, uppdelad på 4-6 doser.

Spädbarn (1 månad och äldre) och barn (upp till 12 år):

Normal dos (intramuskulär eller intravenös): 0,03-0,1 mega IE/kg/dag 0,018-0,06 g/kg/dag, uppdelat på 4-6 doser.

Hög dos (intravenös): 0,1-0,5 (-1,0) mega IE/kg/dag 0,06-0,3 (-0,6) g/kg/dag, uppdelat i 4-6 doser.

**Varning:** Cerebrala anfall och elektrolytobalans kan uppstå om infusionerna ges för snabbt. En hastighet på högst 500 000 IE 0,3 g/minut rekommenderas för intravenösa doser över 2 000 000 IE 1,2 g.

Nyfödda spädbarn (2-4 veckors ålder):

Normal dos (intramuskulär eller intravenös): 0,03-0,1 mega IE/kg/dag 0,018-0,06 g/kg/dag, som 3-4 enkeldoser.

Hög dos (intravenös): 0,2-0,5 (-1,0) mega IE/kg/dag 0,12-0,3 g (-0,6 g)/kg/dag som 3-4 enkeldoser.

Prematura och nyfödda spädbarn (upp till 2 veckors ålder):

Normal dos (intramuskulär eller intravenös): 0,03-0,1 mega IE/kg/dag 0,018-0,06 g/kg/dag som 2 enkeldoser.

Hög dos (intravenös): 0,2-0,5 (-1,0) mega IE/kg/dag 0,12-0,3 g (-0,6 g)/kg/dag som 2 enkeldoser.

Hos prematura och nyfödda spädbarn får doseringsintervallet inte vara mindre än 12 timmar på grund av omogenhet och minskad utsöndring av bensylpenicillin (se avsnitt 5.2).

### Äldre:

Elimineringsprocesser kan försenas med hög ålder. Dosen måste därför anpassas till njurfunktionen i varje enskilt fall (se avsnitt 5.2).

### Nedsatt njurfunktion

Om njurfunktionen är allvarligt nedsatt kan nedbrytningen och utsöndringen av penicilliner försenas. Detta bör beaktas vid doseringen. Det rekommenderas därför att enkeldoserna och/eller doseringsintervallen för Benzylpenicillin Fresenius Kabi justeras till clearancevärdena i varje enskilt fall:

| Dosering av Benzylpenicillin Fresenius Kabi för vuxna och ungdomar baserat på kreatininclearance                                 |   |                         |                       |                        |
|--|---|-------------------------|-----------------------|------------------------|
| Varning: relaterad till en normaliserad dos på 40 mega IE per dag 6 000-24 000 mg per dag hos patienter med normal njurfunktion. |   |                         |                       |                        |
| Kreatininclearance i ml/min  | 100-60  | 50-40                   | 30-10                 | <10                    |
| Serumkreatinin i mg %  | 0,8-1,5   | 1,5-2,0                 | 2-8                   | 15                     |
| Benzylpenicillin Fresenius Kabi (daglig dos)   | <u>Under 60 års ålder:</u><br>40 (-60) mega IE<br>24 g(-36 g)<br><br><u>Över 60 års ålder:</u><br>10-40 mega IE<br>6-24 g | 10-20 mega IE<br>6-12 g | 5-10 mega IE<br>3-6 g | 2-5 mega IE<br>1,2-3 g |
| Dosintervall   | Som 3-6 enkeldoser  | Som 3 enkeldoser        | Som 2-3 enkeldoser    | Som 1-2 enkeldoser     |

| Dosering av Benzylpenicillin Fresenius Kabi för spädbarn (1 månad och äldre) och barn (upp till 12 års ålder) baserat på kreatininclearance |                                    |                                     |                                    |
|---|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| Kreatininclearance i ml/min   | 100-60                             | 50-10                               | <10                                |
| Serumkreatinin i mg %   | 0,8-1,5                            | 1,5-8,0                             | 15                                 |
| Benzylpenicillin Fresenius Kabi (daglig dos)  | 0,03-0,1 mega IE/kg<br>18-60 mg/kg | 0,02-0,06 mega IE/kg<br>12-36 mg/kg | 0,01-0,04 mega IE/kg<br>6-24 mg/kg |
| Dosintervall  | Som 4-6 enkeldoser                 | Som 2-3 enkeldoser                  | Som 2 enkeldoser                   |

Spädbarn (1 månad och äldre) och barn (upp till 12 år): Om njurfunktionen är måttligt till gravt nedsatt (glomerulär filtrationshastighet = 10-50 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>), administreras den normala dosen var 8-12:e timme. I mycket allvarliga fall av nedsatt njurfunktion eller njursvikt (glomerulär filtrationshastighet <10 ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>) ges den normala dosen var 12:e timme.

Prematura och nyfödda spädbarn (upp till 4 veckors ålder): Benzylpenicillin Fresenius Kabi är inte lämplig för behandling av prematura och nyfödda barn med nedsatt njurfunktion.

### Nedsatt leverfunktion:

Ingen dosreduktion krävs förutsatt att njurfunktionen inte är nedsatt.

### Specialdoser

*Bakteriell endokardit:* Vuxna ges 10-80 mega IE/dag 6-48 g/dag intravenöst i kombination med aminoglykosider

*Meningit:* På grund av ökad känslighet för anfall och Jarisch-Herxheimer-reaktioner bör högst 20-30 mega IE/dag (12-18 g/dag) ges till vuxna och högst 12 mega IE/dag (7,2 g/dag) hos barn.

*Borrelios:* Hos vuxna, 20-30 mega IE/dag (12-18 g/dag) intravenöst i 2-3 doser under 14 dagar och hos barn, 0,5 mega IE/kg/dag (0,3 g/kg/ dag) intravenöst i 2-3 doser under 14 dagar.

### Administreringssätt

Benzylpenicillin Fresenius Kabi kan ges **intravenöst** (injektion eller kort infusion med 10 mega IE/100 ml (6 g/100 ml) eller även **intramuskulärt**.

#### *Anmärkning för intramuskulär injektion:*

Upp till maximalt 10 mega IE (= ca 6 g) Benzylpenicillin Fresenius Kabi, löst i 6-10 ml vatten för injektion, ges upp till två gånger dagligen som en djup intramuskulär injektion i den övre, yttre kvadranten av gluteus maximus eller ventroglutealt, von Hochstetters ställe.

5 ml per injektionsställe är att betrakta som den övre gränsen för tolerabilitet. Upprepade injektioner ska ges på varannan sida. Högre doser kan ges som en intravenös infusion.

Allvarliga lokala reaktioner kan förekomma vid intramuskulär administrering, särskilt hos spädbarn. Om möjligt bör intravenös behandling utföras.

**Varning:** Cerebrala anfall och elektrolytobalans kan uppstå om infusionerna är för snabba. En hastighet på högst 500 000 IE/minut (0,3 g/minut) rekommenderas för intravenösa doser över 2 000 000 IE (1,2 g).

Den rekonstituerade lösningen ska vara klar, färglös till svagt gul lösning och praktiskt taget fri från synliga partiklar.

För ytterligare information om beredning, se avsnitt 6.6.

### Behandlingstid

Behandlingstiden med Benzylpenicillin Fresenius Kabi kan variera med den specifika indikationen och bör följa rekommendationerna i de senast uppdaterade riktlinjerna från nationella myndigheter.

Enligt WHO:s rekommendationer bör en behandlingsperiod på minst 10 dagar iaktas för streptokocksjukdomar.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen.
- Tidigare överkänslighet mot penicillin.
- Tidigare allvarlig omedelbar överkänslighetsreaktion (t.ex. anafylaxi) mot ett annat betalaktamedel (t.ex. cefalosporin, karbapenem eller monobaktam).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Vid fall av cefalosporinöverkänslighet är en korsallergi möjlig (frekvens enligt litteraturen: 5-10 %). Före behandling bör ett överkänslighetstest utföras. Patienterna bör informeras om eventuell uppkomst av en överkänslighetsreaktion. Särskild försiktighet krävs hos patienter predisponerade för allergisk sjukdom eller bronkialastma. Efter administrering av läkemedlet ska patienter observeras i 30 minuter och en adrenalinslösning ska vara redo för injektion i händelse av en nödsituation. Om en allergisk



reaktion uppstår måste behandlingen avbrytas och vid behov symptomatisk behandling sätts in.

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR), inklusive Stevens Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats i samband med betalaktam antibiotikabehandling (inklusive penicilliner) (se avsnitt 4.8).

Bensylpenicillin är kontraindicerat hos patienter som är överkänsliga mot penicilliner. Patienter som har en historia av överkänslighet mot cefalosporiner, penicilliner eller andra betalaktamantibakterier kan också vara överkänsliga mot bensylpenicillin (se avsnitt 4.3). Bensylpenicillin ska användas med försiktighet till patienter med tidigare icke-svåra överkänslighetsreaktioner mot andra betalaktamantibiotika (t.ex. cefalosporiner eller karbapenemer) och inte alls till patienter med anamnes på allvarliga överkänslighetsreaktioner. Om en allvarlig allergisk reaktion eller SCAR uppstår under behandling med bensylpenicillin, bör behandlingen med läkemedlet avbrytas och lämpliga åtgärder vidtas.

Försiktighet bör iaktas hos patienter med följande tillstånd:

- allergisk sjukdom (urtikaria eller hösnuva) eller astma (ökad risk för överkänslighetsreaktioner)
- allvarliga hjärtsjukdomar eller allvarliga elektrolytrubbningar av annat ursprung (uppmärksamhet bör ägnas åt elektrolytintag hos denna patientgrupp, särskilt kaliumintag)
- njurinsufficiens (för dosjustering, se avsnitt 4.2)
- leverskada (för dosjustering, se avsnitt 4.2)
- epilepsi, hjärnödem eller hjärnhinneinflammation (ökad risk för anfall, särskilt vid högdosadministration (>20 mega IE 12 g) av Benzylpenicillin Fresenius Kabi, se avsnitt 4.8)
- existerande mononukleos (ökad risk för hudutslag)
- vid behandling av samtidiga infektioner hos patienter med akut lymfatisk leukemi (ökad risk för hudreaktioner)
- dermatomykoser (paraallergiska reaktioner är möjliga, eftersom det kan finnas vanlig antigenicitet mellan penicilliner och metaboliska produkter från dermatofyter; se avsnitt 4.8)

I sällsynta fall har förlängning av protrombintiden rapporterats hos patienter som får penicilliner. Lämplig övervakning bör utföras när antikoagulantia ges samtidigt. Dosjustering av den orala antikoagulantian kan vara nödvändig för att uppnå önskad grad av antikoagulering (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Det bör tas i beaktande att absorptionen av Benzylpenicillin Fresenius Kabi är försenad efter intramuskulär administrering hos patienter med diabetes (se avsnitt 5.2).

Vid könssjukdomar bör mörkfältsundersökningar utföras före behandlingsstart om samtidig syfilis misstänks. Serologiska tester i övervakningssyfte bör också utföras i minst 4 månader.

Vid långtidsbehandling krävs vaksamhet för eventuell uppkomst av en överväxt av resistent organismer. Om sekundära infektioner inträffar bör lämpliga åtgärder vidtas.

Om allvarlig, ihållande diarré uppstår, bör antibiotikarelaterad pseudomembranös kolit övervägas (mukohemorragisk, vattnig diarré, dov, diffus till kolikaktig buksmärta, feber, ibland trängningar), vilket kan vara livshotande. I dessa fall måste Benzylpenicillin Fresenius Kabi därför avbrytas omedelbart och behandling baserad på identifieringen av patogenen inledas. Preparat som hämmar peristaltiken är kontraindicerade.

Vid behandling av borrelia eller syfilis kan en Jarisch-Herxheimer-reaktion uppstå som ett resultat av penicillins bakteriedödande verkan på patogenerna, vilket kännetecknas av feber, frossa, allmänna symtom och fokala symtom (oftast 2 till 12 timmar efter den initiala dosen). Patienterna bör informeras om att detta är en vanlig övergående följd av antibiotikabehandling. För att undertrycka eller lindra en Jarisch-Herxheimer-reaktion (se avsnitt 4.8) bör lämplig behandling sättas in.

För tillstånd som svår lunginflammation, empyem, sepsis, meningit eller peritonit, som kräver högre

penicillinnivåer i serum, bör behandling med det vattenlösliga alkalisaltet av bensylpenicillin sättas in.

Om neurologisk påverkan inte kan uteslutas hos patienter med medfödd syfilis, bör penicillinformer som når en högre nivå i cerebrospinalvätska användas.

Allvarliga lokala reaktioner kan uppstå vid intramuskulär administrering till spädbarn. Om möjligt bör intravenös behandling utföras.

Vid intravenös administrering av mycket höga doser (över 10 mega IE/dag 6 g/dag 6 000 mg/dag), bör administreringsstället växlas varannan dag för att undvika superinfektioner och tromboflebit.

På grund av möjliga elektrolytrubbningar bör Benzylpenicillin Fresenius Kabi administreras långsamt med infusioner på mer än 10 mega IE 6 g 6 000 mg och, på grund av risken för anfallsreaktioner, vid administrering av mer än 20 mega IE 12 g 12 000 mg (se avsnitt 4.8).

Vid långvarig behandling (mer än 5 dagar) med höga penicillindoser rekommenderas övervakning av elektrolytbalansen, övervakning av blodvärden och njurfunktionstester.

#### Effekt på diagnostiska laboratorieprocedurer:

- Ett positivt direkt Coombs-test utvecklas ofta ( $\geq 1\%$  till  $< 10\%$ ) hos patienter som får 10 miljoner IE (motsvarande 6 g 6 000 mg bensylpenicillin eller mer per dag. Vid utsättning av penicillinet kan det direkta antiglobulintestet fortfarande vara positivt i 6 till 8 veckor (se avsnitt 4.5 och 4.8).
- Bestämning av urinprotein med användning av utfällningstekniker (sulfosalicylsyra, triklorättiksyra), Folin-Ciocalteu-Lowry-metoden eller Biuret-metoden kan leda till falskt positiva resultat. Försiktighet bör därför iaktas vid tolkning av resultaten av sådana tester hos patienter som får Benzylpenicillin Fresenius Kabi. Proteinbestämning med teststickor påverkas inte.
- Likaså kan aminosyrabestämning i urin med ninhydrinmetoden leda till falskt positiva resultat.
- Penicilliner binder till albumin. I elektroforesmetoder för att bestämma albumin kan pseudobisalbuminemi därigenom simuleras.
- Under behandling med Benzylpenicillin Fresenius Kabi kan icke-enzymatisk uringlukosdetektion och detektion av urobilinogen vara falskt positiva. Enzymatiska uringlukostester ska användas hos patienter som behandlas med Benzylpenicillin Fresenius Kabi, eftersom dessa inte påverkas av denna interaktion.
- Vid bestämning av 17-ketosteroider (med hjälp av Zimmermann-reaktionen) i urin kan ökade värden uppstå under behandling med Benzylpenicillin Fresenius Kabi.

Benzylpenicillin Fresenius Kabi innehåller natrium

#### *[1 000 000 IE pulver till lösning för injektion/infusion]*

Detta läkemedel innehåller 39 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 2,0 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag av 2 g natrium för en vuxen.

#### *[2 000 000 IE pulver till lösning för injektion/infusion]*

Detta läkemedel innehåller 77 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 3,9 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag på 2 g natrium för en vuxen.

#### *[5 000 000 IE pulver till lösning för injektion/infusion]*

Detta läkemedel innehåller 194 mg natrium per injektionsflaska, vilket motsvarar 9,7 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag på 2 g natrium för en vuxen.

#### *[10 000 000 IE pulver till lösning för injektion/infusion]*

Detta läkemedel innehåller 387 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 19,4 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag på 2 g natrium för en vuxen.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Samtidig administrering av Benzylpenicillin Fresenius Kabi rekommenderas inte med:

Baserat på den allmänna principen att inte kombinera bakteriedödande och bakteriostatiska antibiotika ska Benzylpenicillin Fresenius Kabi inte kombineras med bakteriostatiska antibiotika.

*Blandade injektioner eller infusioner:* För att undvika oönskade kemiska reaktioner bör administrering av blandade injektioner eller infusioner eller av blandningar med lösningar som innehåller kolhydrater såsom glukos undvikas (se avsnitt 6.2).

Försiktighet krävs vid samtidig administrering med:

*Probenecid:* Administrering av probenecid leder till en hämning av den tubulära sekretionen av bensylpenicillin, vilket resulterar i en ökning av serumkoncentrationen och förlängning av halveringstiden för eliminering. Dessutom hämmar probenecid penicillintransporten från cerebrospinalvätskan, så att samtidig administrering av probenecid minskar penetrationen av bensylpenicillin i hjärnvävnaden ytterligare.

*Antiinflammatoriska, antireumatiska och febernedsättande medel:* Vid samtidig administrering av Benzylpenicillin Fresenius Kabi med antiinflammatoriska, antireumatiska eller febernedsättande medel (särskilt indometacin, fenylbutazon och salicylater i höga doser), bör det påpekas att utsöndringen är kompetitivt hämrad, vilket resulterar i ökad serumkoncentration och förlängning av halveringstiden för eliminering.

*Digoxin:* Hos patienter som behandlas med digoxin ska Benzylpenicillin Fresenius Kabi endast användas med försiktighet, eftersom det finns risk för bradykardi till följd av interaktioner.

*Metotrexat:* Vid samtidigt intag med Benzylpenicillin Fresenius Kabi minskar utsöndringen av metotrexat. Detta kan leda till ökad metotrexattoxicitet. Samtidig användning av metotrexat och penicillin bör undvikas om möjligt. Om samtidig användning är oundviklig bör en minskning av metotrexatdosen övervägas och serumnivåerna av metotrexat bör övervakas. Patienten bör övervakas för eventuella ytterligare biverkningar av metotrexat, inklusive leukopeni, trombocytopeni och hudsuppuration.

*Orala antikoagulantia:* Orala antikoagulantia och penicillinantibiotika har använts i stor utsträckning i praktiken utan interaktioner. I litteraturen finns det dock rapporter om ett ökat antal patienter som fick en blödning när de ordinerades acenocoumarol eller warfarin samtidigt som penicillin. Om samtidig användning krävs bör protrombintiden eller andra lämpliga koagulationsparametrar övervakas noggrant vid samtidig administrering eller utsättning av penicillin. Dessutom kan en justering av den orala antikoagulantia-dosen vara nödvändig (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Synergism mellan antibiotika:

Benzylpenicillin Fresenius Kabi ska endast ges i kombination med andra antibiotika om en synergistisk eller åtminstone en additiv effekt förväntas. I allmänhet måste de enskilda komponenterna i en kombination ges i full effektiv dos (undantag: om synergism påvisas kan dosen av den mer toxiska kombinationspartnern minskas).

Om det är vederbörligen indicerat, bör man särskilt komma ihåg att Benzylpenicillin Fresenius Kabi kan kombineras med följande bakteriedödande antibiotika:

- isoxazolylpenicilliner (t.ex. flukloxacillin och andra smalspektrumbeta-laktamer)
- aminopenicilliner
- aminoglykosider

Ovannämnda penicilliner ges genom långsam intravenös injektion före infusion med Benzylpenicillin Fresenius Kabi. Om möjligt ska aminoglykosider ges separat via intramuskulär väg.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Benzylpenicillin passerar placentan. 1-2 timmar efter administrering uppnås koncentrationer i fosterserum som motsvarande de i moderns serum. Djurstudier har inte visat några indikationer på direkta eller indirekta hälsoeffekter med avseende på reproduktionstoxicitet.

Benzylpenicillin Fresenius Kabi kan användas under graviditet om det är vederbörligen indicerat och efter övervägande av fördelar och risker.

#### Amning

Små mängder penicilliner förekommer i bröstmjölks.

Även om inga biverkningar hittills har rapporterats hos ammade spädbarn, måste möjligheten för sensibilisering eller en negativ effekt på tarmfloran ändå övervägas.

För spädbarn som också ges barnmat bör mödrar pumpa ut och kassera bröstmjölks under behandling med Benzylpenicillin Fresenius Kabi. Amning kan återupptas 24 timmar efter avslutad behandling.

#### Fertilitet

Inga studier har utförts för att undersöka effekten av Benzylpenicillin Fresenius Kabi på fertiliteten.

### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Generellt sett har Benzylpenicillin Fresenius Kabi ingen inverkan på koncentrations- och reaktionsförmågan. På grund av förekomsten av möjliga allvarliga biverkningar (t.ex. anafylaktisk chock med kollaps och anafylaktoida reaktioner, se även avsnitt 4.8), kan Benzylpenicillin Fresenius Kabi påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### 4.8 Biverkningar

Biverkningar rangordnas efter organsystem och frekvens enligt följande klassificering:

Mycket vanligt ( $\geq 1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ )

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ )

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data)

| Klassificering av organsystem (MedDRA) | Vanliga | Mindre vanliga   | Sällsynta | Mycket sällsynta  | Ingen känd frekvens  |
|--|---------|--|-----------|---|--|
| <i>Blodet och lymfsystemet</i>         |         |  |           | Eosinofili, leukopeni, neutropeni, granulocytopeni, agranulocytos, pancytopeni, hemolytisk anemi, koagulationsrubbingar | Förlängning av blödningstiden och protrombintiden (se avsnitt 4.4), trombocytopeni |
| <i>Immunsystemet</i>                   |         | Allergiska reaktioner: urtikaria, erythema multiforme, |           |   | Serumsjuka, Jarisch-Herxheimer-reaktion i  |

| Klassificering av organsystem (MedDRA)    | Vanliga | Mindre vanliga   | Sällsynta  | Mycket sällsynta | Ingen känd frekvens   |
|---|---------|--|--|------------------|---|
|   |         | exfoliativ dermatit, feber, artralgi, anafylaxi eller anafylaktoida reaktioner (astma, purpura, gastrointestinala symtom). Paraallergiska reaktioner kan förekomma hos patienter med dermatomykoser, eftersom det kan finnas allmän antigenitet mellan penicilliner och metaboliska produkter av dermatofyter. |  |                  | samband med spiroketinfektioner (syfilis och borrelia), angioödem |
| <b>Metabolism och nutrition</b>           |         |  | Elektrolyt-<br>obalanser kan uppstå vid snabb infusion av mer än 6 g.  |                  |   |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b> |         |  | Neuropati. Konvulsiva reaktioner kan uppstå vid infusion av höga doser (hos vuxna, mer än 12 g), detta bör särskilt beaktas hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion, epilepsi, meningit, hjärnödem eller under hjärt-lung-bypass |                  | Metabolisk encefalopati   |
| <b>Magtarmkanalen</b>                     |         | Stomatit, glossit, lingua villosa nigra, illamående,   | Diarré orsakad av <i>Clostridium difficile</i>   |                  |   |

| <b>Klassificering av organsystem (MedDRA)</b>               | <b>Vanliga</b> | <b>Mindre vanliga</b>  | <b>Sällsynta</b>  | <b>Mycket sällsynta</b> | <b>Ingen känd frekvens</b>   |
|---|----------------|--|---|-------------------------|--|
|   |                | kräkningar<br>Om diarré utvecklas under behandlingen, bör risken för pseudomembranös kolit övervägas (se avsnitt 4.4). |   |                         |  |
| <b>Lever och gallvägar</b>                                  |                |  |   |                         | Hepatit, kolestas  |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                              |                |  |   |                         | Pemfigoid, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), klåda, makulopapulära utslag, morbilliforma utslag, erytem. |
| <b>Njurar och urinvägaroch</b>                              |                |  | Nefropati (efter intravenös administrering av mer än 6 g Benzylpenicillin Fresenius Kabi), albuminuri, cylindruri och hematuri<br>Oliguri eller anuri, som sällan kan uppstå under högdos-behandling medpenicillin, försvinner vanligtvis inom 48 timmar efter avslutad behandling.<br>Diures kan också stimuleras med 10 % mannitolösning. |                         |  |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings</b> |                |  | Allvarliga lokala reaktioner vid intramuskulär administrering   |                         |  |

| Klassificering av organsystem (MedDRA) | Vanliga  | Mindre vanliga | Sällsynta      | Mycket sällsynta | Ingen känd frekvens |
|--|--|----------------|----------------|------------------|---------------------|
| <i>stället</i>                         |  |                | till spädbarn. |                  |                     |
| <b>Undersökningar</b>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• positivt direkt Coombs test</li> <li>• falskt positiv urinproteinbestämning med hjälp av utfällningstekniker (Folin-Ciocalteu-Lowry-metoden, Biuret-metoden)</li> <li>• falskt positiv bestämning av aminosyra i urinen (ninhydrin-metoden)</li> <li>• falsk pseudobisalbuminemi vid användning av elektroforesmetoder för att bestämma albumin.</li> <li>• falskt positiv icke-enzymatisk uringlukosdetektion och urobilinogen detektion</li> <li>• ökade värden vid bestämning av 17-ketosteroider i urin (med hjälp av Zimmermannreaktionen) (se avsnitt 4.5)</li> </ul> |                |                |                  |                     |

#### 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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
FI-00034 Fimea

## 4.9 Överdoser

Ökad neuromuskulär hyperexcitabilitet eller känslighet för cerebrala anfall kan förväntas vid en överdos. Motåtgärder: utsättning, klinisk övervakning och symtomatisk behandling vid behov. Benzylpenicillin Fresenius Kabi kan hemodialyseras.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

#### Farmakoterapeutisk grupp

Benzylpenicillin (penicillin G) är ett halvsyntetiskt, beta-laktamkänsligt, beta-laktamantibiotikum.

ATC-kod: J01CE01

#### Verkningsmekanism

För benzylpenicillin är verkningsmekanismen baserad på hämning av bakteriens cellväggssyntes (under tillväxtfasen) genom en blockad av penicillinbindande proteiner (PBP) såsom transpeptidaser. Detta resulterar i en bakteriedödande verkan.

#### Farmakokinetisk/farmakodynamisk relation

Effektiviteten beror till stor del på hur länge nivån av den aktiva substansen förblir över patogenens MIC.

#### Resistensmekanismer

Resistens mot benzylpenicillin kan bero på följande mekanismer:

- Inaktivering av betalaktamas: Benzylpenicillin är känsligt för betalaktamas och är därför inaktivt mot betalaktamasproducerande bakterier (t.ex. stafylokocker eller gonokocker).
- Minskad affinitet hos PBP för benzylpenicillin: Den förvärvade resistensen hos pneumokocker och några andra streptokocker mot benzylpenicillin beror på modifieringar av befintliga PBP till följd av en mutation. Bildandet av ytterligare ett PBP med minskad affinitet för benzylpenicillin är dock ansvarig för resistens hos meticillin (oxacillin)-resistenta stafylokocker.
- Hos gramnegativa bakterier kan otillräcklig penetration av benzylpenicillin genom den yttre cellväggen leda till en otillräcklig hämning av PBP.
- Benzylpenicillin kan aktivt transporteras från cellen med effluxpumpar.

Benzylpenicillin är delvis eller helt korsresistent mot andra penicilliner och cefalosporiner.

#### Brytpunkter

Testning av benzylpenicillin utförs med standardutspädningsserien. Resultaten utvärderas baserat på brytpunkter för benzylpenicillin.

#### Brytpunkter för känslighetstestning

Minsta hämmande koncentration (MIC) brytpunkter fastställda av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) finns listade på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) webbplats: <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline>, se avsnitt Minimum inhibitory concentration (MIC) breakpoints.

#### Prevalens av förvärvad resistens

Prevalensen av förvärvad resistens hos enskilda arter kan variera geografiskt och över tid. Därför krävs lokal information om resistenssituationen, särskilt för adekvat behandling av svåra infektioner. Om



effekten av bensylpenicillin är tveksam baserat på den lokala resistenssituationen bör expertråd sökas. Särskilt i fall av allvarlig infektion eller misslyckad behandling bör en mikrobiologisk diagnos sökas, med dess känslighet för bensylpenicillin.

Prevalens av förvärvad resistens baserat på data från de senaste 5 åren från nationella resistensövervakningsprojekt och studier (version: april 2019):

| <b>Vanligt känsliga arter</b>  |
|--|
| <b><i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i></b>  |
| <i>Actinomyces israelii</i> °  |
| <i>Corynebacterium diphtheriae</i> °   |
| <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> °  |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> °   |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>  |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>  |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>  |
| <i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i><br>(Grupp C & G streptokocker) |
| Streptokockersom tillhör "Viridans"-gruppen ° ^  |
| <b><i>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</i></b>  |
| <i>Borrelia burgdorferi</i> °  |
| <i>Eikenella corrodens</i> ° §   |
| <i>Haemophilus influenzae</i> ° §  |
| <i>Neisseria meningitidis</i> °  |
| <b><i>Anaeroba mikroorganismer</i></b>   |
| <i>Clostridium perfringens</i> °   |
| <i>Clostridium tetani</i> °  |
| <i>Fusobacterium</i> spp. °  |
| <i>Peptoniphilus</i> spp. °  |
| <i>Peptostreptococcus</i> spp. °   |
| <i>Veillonella parvula</i> °   |
| <b><i>Andra mikroorganismer</i></b>  |
| <i>Treponema pallidum</i> °  |
| <b>Arter för vilka förvärvad resistens kan utgöra ett problem under användning</b>         |
| <b><i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i></b>  |
| <i>Enterococcus faecalis</i> §   |
| <i>Staphylococcus aureus</i> +   |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> +  |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> +   |
| <i>Staphylococcus hominis</i> +  |

|   |
|---|
| <b><i>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</i></b> |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <sup>§</sup>         |
| <b>Naturligt resistent arter</b>                  |
| <b><i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i></b> |
| <i>Enterococcus faecium</i>                       |
| <i>Nocardia asteroides</i>                        |
| <b><i>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</i></b> |
| Alla arter av <i>Enterobacterales</i>             |
| <i>Legionella pneumophila</i>                     |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>                      |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                     |
| <b><i>Anaerobia mikroorganismer</i></b>           |
| <i>Bacteroides</i> spp.                           |
| <b><i>Andra mikroorganismer</i></b>               |
| <i>Chlamydia</i> spp.                             |
| <i>Chlamydophila</i> spp.                         |
| <i>Mycoplasma</i> spp.                            |

° Vid tidpunkten för publiceringen av tabellen fanns inga aktuella uppgifter tillgängliga. Känslighet antas i den primära litteraturen, standardverk och behandlingsrekommendationer.

§ Den naturliga känsligheten för de flesta isolat ligger inom mellanintervallet.

+ I minst en region är resistensgraden över 50 %.

^ Samlingsnamn för en heterogen grupp av streptokockarter. Resistensgraden kan variera beroende på vilka streptokockarter som finns.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Bensylpenicillin är inte syrastabilt och kan därför endast administreras parenteralt. Alkalisalterna av bensylpenicillin absorberas snabbt och fullständigt efter intramuskulär injektion. Maximala plasmanivåer på 0,00009-0,00012 g/ml nås efter 15-30 min. efter intramuskulär injektion av 6 g Benzylpenicillin Fresenius Kabi. Efter en kort infusion (30 min.) kan toppnivåer på upp till 0,0003 g/ml uppnås. Ca 55 % av den administrerade dosen är bunden till plasmaproteiner.

### Distribution

Vid administrering av högdos penicillinbehandling uppnås terapeutiskt effektiva koncentrationer även i dåligt tillgängliga vävnader såsom hjärtklaffar, ben, cerebrospinalvätska eller empyem, etc. Bensylpenicillin passerar placentan. 10-30 % av moderns plasmakoncentrationer återfinns i fostrets cirkulation. Höga koncentrationer uppnås också i fostervattnet. Å andra sidan är övergången till bröstmjölk låg. Distributionsvolymen är ca 0,3-0,4 l/kg; hos barn, ca 0,75 l/kg. Plasmaproteinbindningen är ca 55 %.

### Biotransformation och eliminering

Eliminering sker till stor del (50-80 %) som oförändrad substans via njurarna (85-95 %) och i mindre grad i aktiv form med gallan (ca 5 %). Plasmahalveringstiden är ca 30 minuter hos vuxna med friska njurar.

### Kinetik för speciella patientgrupper

- *Diabetiker*: Absorption från den intramuskulära depån är sannolikt försenad hos diabetiker.
- *För tidigt födda och nyfödda spädbarn*: På grund av omogna njurar och lever vid denna ålder kan halveringstiden i serum vara upp till tre timmar (eller mer). Doseringsintervallet bör därför inte vara mindre än 8-12 timmar (beroende på mognad).
- *Äldre*: Likaså kan elimineringsprocesser försenas med hög ålder; dosen bör därför anpassas till njurfunktionen i varje enskilt fall.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionsstudier på möss, råttor och kaniner har inte visat några negativa effekter på fertiliteten eller på fostret. Det finns inga tillgängliga långtidsstudier på laboratoriedjur med avseende på karcinogenes, mutagenes eller fertilitet.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

### 6.2 Inkompatibiliteter

Innehållet i injektionsflaskan ska endast användas i en lösning med vatten för injektionsvätskor, 5 % (50 mg/ml) glukoslösning eller 0,9 % (9 mg/ml) natriumklorid, för att undvika inkompatibiliteter.

För att undvika oönskade kemiska reaktioner eller oönskade effekter ska de redan upplösta injektionsflaskorna inte blandas med andra blandade injektioner eller infusioner (t.ex. Ringers laktatlösning etc.).

Oxiderande och reducerande ämnen, alkohol, glycerol, makrogoler och andra hydroxiföreningar kan inaktivera bensylpenicillin.

Bensylpenicillinlösningar är mest stabila i pH-intervallet 6-7 (optimalt pH 6,8). Bensylpenicillin är oförenligt i lösning med följande:

- cimetidin
- cytarabin
- klorpromazinhydroklorid
- dopaminhydroklorid
- heparin
- hydroxizinhydroklorid
- laktat
- linkomycinhydroklorid
- metaraminol
- natriumvätekarbonat
- oxytetracyklin
- pentobarbital
- tetracyklinhydroklorid
- tiopentalnatrium
- vankomycin

Bensylpenicillin är inte kompatibelt med vitamin-B-komplex och askorbinsyra i blandade lösningar.

### 6.3 Hållbarhet

Oöppnad flaska

2 år

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av den rekonstituerade och utspädda produkten är koncentrations- och temperaturberoende. Följande förvaringsstider under användning har visats:

|   | 2 °C till 8°C | under 25 °C |
|---|---------------|-------------|
| 0,3-0,546 g/ml<br><br>(detta intervall inkluderar den rekommenderade koncentrationen för intramuskulär injektion) | 6 timmar      | 1 timme     |
| 0,06 g/ml<br><br>(rekommenderad koncentration för intravenös injektion/infusion)                                  | 8 timmar      | 1 timme     |

Ur mikrobiologisk synvinkel, såvida inte metoden för öppning/rekonstituering/spädning utesluter risken för mikrobiell kontaminering, bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden under användning användarens ansvar.

#### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsförhållanden efter rekonstituering av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

#### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av typ II glas med bromobutylgummipropp och förseglad med en kapsyl av aluminium, med avrivningsbar mitt, med plastlock.

##### Förpackningsstorlekar:

Benzylpenicillin Fresenius Kabi 0,6 g (1 milj. IE) pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning:  
10 injektionsflaskor (med en nominell volym på 15 ml)

Benzylpenicillin Fresenius Kabi 1,2 g (2 milj. IE) pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning:  
10 injektionsflaskor (med en nominell volym på 15 ml)

Benzylpenicillin Fresenius Kabi 3 g (5 milj. IE) pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning:  
10 injektionsflaskor (med en nominell volym på 15 ml)

Benzylpenicillin Fresenius Kabi 6 g (10 milj. IE) pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning:  
10 injektionsflaskor (med en nominell volym på 50 ml)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

För att undvika överkänslighetsreaktioner orsakade av nedbrytningsprodukter rekommenderas att injektions- eller infusionslösningen används omedelbart efter beredning. Administreringen bör åtminstone ske inom den maximala rekommenderade hållbarheten vid användning (se avsnitt 6.3).

Eventuellt oanvänt läkemedel eller avfall ska kasseras i enlighet med lokala riktlinjer.

Den rekonstituerade lösningen ska vara klar, färglös till svagt gul lösning och praktiskt taget fri från

synliga partiklar.

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk.

Beredning av en lösning för intravenös injektion eller infusion:

En lösning för intravenös användning kan beredas med följande lösningsmedel:

- vatten för injektioner
- 5 % (50 mg/ml) glukoslösning
- 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridlösning

Den rekommenderade koncentrationen för intravenös användning är 0,06 g/ml.

En isotonisk lösning erhålls när vatten för injektioner används som lösningsmedel (osmolaritet för 0,06 g/ml i vatten för injektioner är 337 mOsmol/l). Hänsyn bör tas till att mer koncentrerade lösningar och lösningar i 5 % (50 mg/ml) glukos eller 0,9 % (9 mg/ml) natriumklorid är hypertoniska och att användningen av 0,9 % (9 mg/ml) natriumklorid leder till ytterligare tillförsel av elektrolyter.

Beredningen av Benzylpenicillin Fresenius Kabi 0,6 g, 1,2 g, 3 g och 6 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning kräver två steg, d.v.s. rekonstitution i originalflaskan följt av utspädning av den koncentrerade lösningen i en annan behållare.

Rekonstitutions- och spädningsinstruktionerna i tabellen nedan resulterar i en intravenös injektion/infusion av 0,06 g/ml.

| <b>Instruktioner för rekonstitution och spädning för intravenös injektion/-infusion</b>                   |   |   |  |   |
|---|---|---|--|---|
|   | <b>Rekonstitutionssteg</b>  |   | <b>Spädningssteg</b>   |   |
| <i>1 injektionsflaska</i>   | <i>Rekommenderad volym lösningsmedel att tillföras vid rekonstitution</i> | <i>Erhållen (koncentrat för) lösning för intravenös injektion/infusion</i>        | <i>Spädning till 6 g/100 ml (eller 0,06 g/ml)</i>  | <i>Erhållen lösning för i.v. injektion/infusion</i>         |
| Benzylpenicillin Fresenius Kabi 0,6 g Pulver till injektions-/infusionsvätska (innehåller ± 0,6 g pulver) | 4,6 ml  | <b>Koncentrat som ska spädas före användning</b><br><br>5 ml = 0,6 g (0,12 g/ml)  | 1 volymenhet koncentrat + 1 volymenhet spädningsvätska<br><br>Exempel:<br>Tillsätt 5 ml koncentrat till 5 ml spädningsvätska   | <b>Färdig att användas</b><br><br>10 ml = 0,6 g (0,06 g/ml) |
| Benzylpenicillin Fresenius Kabi 1,2 g Pulver till injektions-/infusionsvätska (innehåller ± 1,2 g pulver) | 9,2 ml  | <b>Koncentrat som ska spädas före användning</b><br><br>10 ml = 1,2 g (0,12 g/ml) | 1 volymenhet koncentrat + 1 volymenhet spädningsvätska<br><br>Exempel:<br>Tillsätt 10 ml koncentrat till 10 ml spädningsvätska | <b>Färdig att användas</b><br><br>20 ml = 1,2 g (0,06 g/ml) |

|   |         |  |  |  |
|---|---------|--|--|--|
| Benzylpenicillin Fresenius Kabi 3 g Pulver till injektions-/infusionsvätska (innehåller ± 3 g pulver) | 7,9 ml  | <b>Koncentrat som ska spädas före användning</b><br><br>10 ml = 3 g (0,3 g/ml) | 1 volymenhet koncentrat + 4 volymenheter spädningsvätska<br><br>Exempel:<br>Tillsätt 10 ml koncentrat till 40 ml spädningsvätska | <b>Färdig att användas</b><br><br>50 ml = 3 g (0,06 g/ml)  |
| Benzylpenicillin Fresenius Kabi 6 g Pulver till injektions-/infusionsvätska (innehåller ± 6 g pulver) | 15,8 ml | <b>Koncentrat som ska spädas före användning</b><br><br>20 ml = 6 g (0,3 g/ml) | 1 volymenhet koncentrat + 4 volymenheter spädningsvätska<br><br>Exempel:<br>Tillsätt 20 ml koncentrat till 80 ml spädningsvätska | <b>Färdig att användas</b><br><br>100 ml = 6 g (0,06 g/ml) |

Beredning av en lösning för intramuskulär injektion:

En lösning för intramuskulär användning kan beredas med följande lösningsmedel:

- vatten för injektioner

På grund av den koncentrerade karaktären hos en lösning för intramuskulär injektion är det rekommenderade lösningsmedlet vatten för injektioner för att hålla toniciteten så låg som möjligt (alla lösningar som överstiger 0,6 g/ml är hypertona).

Den maximala volymen för intramuskulär administrering är 5 ml per injektionsställe och den maximala intramuskulära dosen är 6 g. Högre doser kan ges som intravenös infusion (se avsnitt 4.2).

Instruktioner för enstegsrekonstitution i originalflaskan med minsta mängd lösningsmedel beskrivs i tabellen nedan. Ytterligare utspädning är möjlig men beror på kombinationen av avsedd dos och maximal injektionsvolym på 5 ml per injektionsställe.

| <b>Instruktioner för rekonstitution för intramuskulär injektion</b>  |   |   |
|--|---|---|
| <i>1 injektionsflaska</i>  | <i>Rekommenderad volym lösningsmedel att tillföras vid rekonstitution</i> | <i>Erhållen lösning för intramuskulär injektion (max 5 ml per injektionsställe)</i> |
| Benzylpenicillin Fresenius Kabi <b>0,6 g</b> pulver till injektions-/infusionsvätska (innehåller ± 0,6 g pulver) | 0,6 - 1 ml  |   |
|  | t.ex. 0,6 ml  | 1,1 ml = 0,6 g (0,545 g/ml)   |
|  | t.ex. 1 ml  | 1,5 ml = 0,6 g (0,400 g/ml)   |
| Benzylpenicillin Fresenius Kabi <b>1,2 g</b> pulver till injektions-/infusionsvätska (innehåller ± 1,2 g pulver) | 1,2-2 ml  |   |
|  | t.ex. 1,2 ml  | 2,2 ml = 1,2 g (1,2 g/ml)   |
|  | t.ex. 2 ml  | 3 ml = 1,2 g (0,400 g/ml)   |
| Benzylpenicillin Fresenius Kabi <b>3 g</b> pulver till injektions-/infusionsvätska (innehåller ± 3 g pulver)     | 3 - 5 ml  |   |
|  | t.ex. 3 ml  | 5,5 ml = 3 g (0,545 g/ml)   |
|  | t.ex. 5 ml  | 7,5 ml = 3 g (0,400 g/ml)   |
|  | 6-10 ml   |   |

|  |             |                          |
|--|-------------|--------------------------|
| Benzylpenicillin Fresenius<br>Kabi 6 g pulver till injektions-<br>/infusionsvätska<br>( <i>innehåller ± 6 g pulver</i> ) | t.ex. 6 ml  | 11 ml = 6 g (0,545 g/ml) |
|  | t.ex. 10 ml | 15 ml = 6 g (0,400 g/ml) |

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Fresenius Kabi AB  
751 74 Uppsala  
Sverige

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

0,6 g (1 milj. IU): 41611  
1,2 g (2 milj. IU): 41612  
3 g (5 milj. IU): 41613  
6 g (10 milj. IU): 41614

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

20.3.2024