

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Benzylpenicillin sodium Kabi 1 MIU prášek pro injekční/infuzní roztok
Benzylpenicillin sodium Kabi 5 MIU prášek pro injekční/infuzní roztok
Benzylpenicillin sodium Kabi 10 MIU prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 MIU, to odpovídá přibližně 600 mg sodné soli benzylpenicilinu.
Jedna injekční lahvička obsahuje 39 mg sodíku.

Jedna injekční lahvička obsahuje 5 MIU, to odpovídá přibližně 3000 mg sodné soli benzylpenicilinu.
Jedna injekční lahvička obsahuje 194 mg sodíku.

Jedna injekční lahvička obsahuje 10 MIU, to odpovídá přibližně 6000 mg sodné soli benzylpenicilinu.
Jedna injekční lahvička obsahuje 387 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok.

Bílý nebo téměř bílý krystalický prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Benzylpenicillin sodium Kabi je indikován u dospělých, dospívajících, dětí, novorozenců a předčasně narozených, k léčbě následujících infekcí (viz bod 5.1):

- akutní bakteriální infekce kůže a kožních struktur (ABSSI)
- difterie (kromě antitoxinu)
- komunitní pneumonie
- empyém
- bakteriální endokarditida
- peritonitida
- meningitida
- abscesy v mozku
- osteomyelitida
- infekce genitálního ústrojí způsobené fusobakteriemi
- gonorea (gonorická endokarditida nebo artritida)
- syfilis (kongenitální syfilis)
- lymeská borrelióza (meningopolyneuritida Garin-Bujadoux-Bannwarth, acrodermatitis chronica atrophicans, lymeská artritida, lymeská kardiitida)

Přípravek Benzylpenicillin sodium Kabi je také používán k léčbě následujících specifických infekcí:

- anthrax

- tetanus
- plynatá sněť
- listerióza
- pasteurelóza
- horečka z krysího kousnutí
- fusospirochetóza
- aktinomykóza

Je třeba vzít v úvahu oficiální pokyny pro vhodné použití antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Pro mezinárodní jednotky (IU) a hodnoty hmotnosti platí následující poměry:

1 mg sodné soli benzylpenicilinu odpovídá 1670 IU benzylpenicilinu.

1 milion IU (1 MIU) benzylpenicilinu odpovídá 598,9 mg sodné soli benzylpenicilinu.

Obecně se 600 mg sodné soli benzylpenicilinu považuje za ekvivalent 1 milionu IU (1 MIU) benzylpenicilinu.

Benzylpenicilin má široké dávkovací rozmezí, které se řídí způsobem podání, dávkou a dávkovacím intervalem podle typu a citlivosti patogenu, závažnosti infekce a stavu pacienta.

Dávkování

Dospělí a dospívající (12 let a starší):

Obvyklé dávkování (intramuskulární nebo intravenózní): 0,03 MIU/kg/den, což odpovídá přibližně 1–5 MIU/den rozdělených do 4–6 dávek.

Vysoké dávkování (intravenózní): 0,3 MIU/kg/den, což odpovídá přibližně 10–40 MIU/den, rozděleno do 4–6 dávek.

Kojenci (ve věku 1 měsíc a starší) a děti (do 12 let):

Obvyklé dávkování (intramuskulární nebo intravenózní): 0,03–0,1 MIU/kg/den, rozdělených do 4–6 dávek.

Vysoká dávka (intravenózní): 0,1–0,5 (–1,0) MIU/kg/den, rozděleno do 4–6 dávek.

Upozornění: Pokud je infuze příliš rychlá, mohou se objevit epileptické záchvaty a elektrolytová nerovnováha. Pro intravenózní dávky nad 2MIU se doporučuje rychlost nepřesahující 500 kIU/min.

Novorozenci (2–4 týdny):

Obvyklé dávkování (intramuskulární nebo intravenózní): 0,03–0,1 MIU/kg/den, rozdělených do 3–4 dávek.

Vysoká dávka (intravenózní): 0,2–0,5 (–1,0) MIU/kg/den, rozděleno do 3–4 dávek.

Předčasně narozené děti a novorozenci (do 2 týdnů):

Obvyklé dávkování (intramuskulární nebo intravenózní): 0,03–0,1 MIU/kg/den, rozdělených do 2 dávek.

Vysoká dávka (intravenózní): 0,2–0,5 (–1,0) MIU/kg/den, rozděleno do 2 dávek.

U předčasně narozených dětí a novorozenců nesmí být dávkovací interval kratší než 12 hodin z důvodu nezralosti a sníženého vylučování benzylpenicilinu (viz bod 5.2).

Starší pacienti

Eliminační procesy se mohou s vyšším věkem prodlužovat. Dávkování musí být proto v každém jednotlivém případě upraveno podle funkce ledvin (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Při těžké poruše funkce ledvin může dojít ke zpoždění odbourávání a vylučování penicilinů. To je třeba vzít v úvahu při dávkování. Doporučuje se proto, aby jednotlivé dávky a/nebo dávkovací intervaly přípravku Benzylpenicillin sodium Kabi byly v každém jednotlivém případě upraveny podle hodnot clearance:

Dávkování Benzylpenicillin sodium Kabi pro dospělé a dospívající na základě clearance kreatininu CAVE: související s normalizovanou dávkou 40 MIU denně u pacientů s normální funkcí ledvin.				
Clearance kreatininu ml/min	100–60	50–40	30–10	<10
Sérová hladina kreatininu mg %	0,8–1,5	1,5–2,0	2–8	15
Benzylpenicillin sodium Kabi (denní dávka)	Věk do 60 let: 40 (–60) MIU; Věk nad 60 let: 10–40 MIU	10–20 MIU	5–10 MIU	2–5 MIU
Dávkovací interval	3–6 jednotlivých dávek	3 jednotlivé dávky	2–3 jednotlivých dávek	1–2 jednotlivé dávky

Dávkování Benzylpenicillin sodium Kabi u kojenců (1 měsíc a starší) a u dětí (do 12 let) na základě clearance kreatininu			
Clearance kreatininu ml/min	100–60	50–10	<10
Sérová hladina kreatininu mg %	0,8–1,5	1,5–8,0	15
Benzylpenicillin sodium Kabi (denní dávka)	0,03–0,1 MIU/kg	0,02–0,06 MIU/kg	0,01–0,04 MIU/kg
Dávkovací interval	4–6 jednotlivých dávek	2–3 jednotlivé dávky	2 jednotlivé dávky

Kojenci (ve věku 1 měsíc a starší) a děti (do 12 let): V případě středně těžké až těžké poruchy funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace = 10–50 ml/min/1,73 m²) se podává obvyklá dávka každých 8–12 hodin. Při velmi těžké poruše funkce ledvin nebo selhání ledvin (rychlost glomerulární filtrace <10 ml/min/1,73 m²) se obvyklá dávka podává každých 12 hodin.

Předčasně narozené děti a novorozenci (do 4 týdnů): Benzylpenicillin sodium Kabi není vhodný k léčbě u předčasně narozených dětí a novorozenců s poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Není třeba snižovat dávku za předpokladu, že nedojde k poruše funkce ledvin.

Zvláštní dávkování

Bakteriální endokarditida: Dospělým se podává 10–80 MIU/děň intravenózně v kombinaci s aminoglykosidy.

Meningitida: Kvůli zvýšené náchylnosti k záchvatům křečí a Jarischovým-Herxheimerovým reakcím se u dospělých nemá podávat více než 20–30 MIU/den a ne více než 12 MIU/den u dětí.

Lymeská borrelióza: U dospělých 20–30 MIU/den intravenózně ve 2–3 dávkách po dobu 14 dnů a u dětí 500 kIU/kg/den intravenózně ve 2–3 dávkách po dobu 14 dnů.

Způsob podání

Přípravek Benzylpenicillin sodium Kabi může být podáván **intravenózně** (injekce nebo krátká infuze 10 MIU/100 ml) nebo také **intramuskulárně**.

Poznámky k intramuskulární, injekci:

Až maximálně 10 MIU přípravku Benzylpenicillin sodium Kabi rekonstituovaných v 6–10 ml vody pro injekci se aplikuje až dvakrát denně jako hluboká intramuskulární injekce do horního zevního kvadrantu *m. glutei maximi*.

Za horní hranici snášenlivosti je třeba považovat objem 5 ml na 1 místo vpichu. Opakované injekce mají být podávány střídavě na obě strany. Vyšší dávky mohou být podávány intravenózní infuzí. Při intramuskulárním podání se mohou objevit závažné lokální reakce, zejména u dětí. Pokud je to možné, má být provedena léčba intravenózně.

Upozornění: Pokud jsou infuze podávány příliš rychle, mohou se objevit epileptické záchvaty a elektrolytová nerovnováha. Pro intravenózní dávky nad 2 MIU se doporučuje rychlost nepřesahující 500 kIU/min.

Rekonstituovaný roztok je čirý, bezbarvý až mírně nažloutlý roztok, prakticky bez viditelných částic.

Další informace o přípravě viz bod 6.6.

Délka používání

Délka léčby přípravkem Benzylpenicillin sodium Kabi se může lišit podle konkrétní indikace a má se řídit doporučeními nejnovějších národních doporučení.

Podle doporučení WHO má být u streptokokových onemocnění dodržena doba léčby minimálně 10 dní.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku
- Hypersenzitivita na penicilin v anamnéze
- Závažná okamžitá hypersenzitivní reakce (např. anafylaxe) na jiné beta-laktamy (např. cefalosporin, karbapenem nebo monobaktam) v anamnéze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V případech hypersenzitivity na cefalosporiny je možná zkřížená alergie (frekvence dle literatury: 5–10 %). Před léčbou má být proveden test hypersenzitivity. Pacienti mají být informováni o možném výskytu hypersenzitivní reakce. Zvláštní opatření je zapotřebí u pacientů s alergickou diatézou nebo bronchiálním astmatem. Po podání léku mají být pacienti sledováni po dobu 30 minut a má být připraven roztok epinefrinu v injekční formě pro případ nouze. Dojde-li k alergické reakci, je nutné léčbu přerušit a v případě potřeby zahájit symptomatickou terapii.

V souvislosti s léčbou beta-laktamovými antibiotiky (včetně penicilinů) byly hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP) (viz bod 4.8).

Benzylpenicilin je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na peniciliny. Pacienti, kteří mají v anamnéze hypersenzitivitu na cefalosporiny, peniciliny nebo jiná beta-laktamová antibiotika, mohou být také hypersenzitivní na benzylpenicilin (viz bod 4.3). Benzylpenicilin má být používán s opatrností u pacientů s anamnézou nezávažných hypersenzitivních reakcí na jakákoli jiná beta-laktamová antibiotika (např. cefalosporiny nebo karbapenemy) a vůbec ne u pacientů s anamnézou závažných hypersenzitivních reakcí. Pokud se během léčby benzylpenicilinem objeví závažná alergická reakce nebo SCAR, je třeba léčbu tímto léčivým přípravkem přerušit a přijmout odpovídající opatření.

Opatrnosti je třeba u pacientů s následujícími stavy:

- alergická diatéza (kopřivka nebo polinóza) nebo asthma bronchiale (zvýšené riziko hypersenzitivních reakcí)
- závažná srdeční onemocnění nebo závažné poruchy elektrolytové rovnováhy jakéhokoli jiného původu (u této skupiny pacientů je třeba věnovat pozornost příjmu elektrolytů, zejména draslíku);
- renální insuficience (úprava dávky viz bod 4.2)
- poškození jater (úprava dávky viz bod 4.2)
- epilepsie, mozkový edém nebo meningitida (zvýšené riziko záchvatů křečí, zvláště při podávání vysokých dávek (> 20 MIU přípravku Benzylpenicillin sodium Kabi; viz bod 4.8)

- existující mononukleóza (zvýšené riziko kožní vyrážky)
- při léčbě koinfekcí u pacientů s akutní lymfatickou leukemií (zvýšené riziko kožních reakcí)
- dermatomykózy (mohou být paraalergické reakce, protože může být společná antigenita mezi peniciliny a metabolickými produkty dermatofytů; viz bod 4.8)

Ve vzácných případech bylo u pacientů léčených peniciliny hlášeno prodloužení protrombinového času. Při současném podávání antikoagulancií je třeba provádět odpovídající monitorování. K dosažení požadovaného stupně antikoagulace může být nutné upravit dávku perorálního antikoagulancia (viz body 4.5 a 4.8).

Je třeba mít na paměti, že absorpce přípravku Benzylpenicillin sodium Kabi je po intramuskulárním podání u pacientů s diabetem mellitem zpožděná (viz bod 5.2).

U pohlavních chorob má být před zahájením léčby provedeno vyšetření v zástinu, pokud je podezření na souběžnou syfilidu. Sérologické testy pro účely monitorování mají být také prováděny po dobu nejméně 4 měsíců.

Při dlouhodobé terapii je nutná ostražitost pro možný výskyt přerůstání rezistentních organismů. Pokud dojde k sekundární infekci, je třeba přijmout odpovídající opatření.

Pokud se objeví těžký, přetrvávající průjem, je třeba zvážit pseudomembranózní kolitidu související s antibiotiky (průjem s příměsí hlenu a krve, vodnatý průjem, tupé, difúzní až kolikovitě bolesti břicha, horečka, občas tenesmy), která může být život ohrožující. V těchto případech musí být, proto přípravek Benzylpenicillin sodium Kabi okamžitě vysazen a musí být zahájena léčba založená na identifikaci patogenu. Přípravky, které inhibují peristaltiku, jsou kontraindikovány.

Při léčbě lymeské borreliózy nebo syfilidy se může v důsledku baktericidního působení penicilinu na patogeny objevit Jarischova-Herxheimerova reakce, která je charakterizována horečkou, zimnicí, celkovými příznaky a fokálními příznaky (většinou 2 až 12 hodin po úvodní dávce). Pacienti mají být informováni, že se jedná o obvyklý přechodný následek antibiotické terapie. K potlačení nebo zmírnění Jarischovy-Herxheimerovy reakce (viz bod 4.8) má být zahájena odpovídající léčba.

U stavů, jako je těžká pneumonie, empyém, sepse, meningitida nebo peritonitida, které vyžadují vyšší hladiny penicilinu v séru, má být zahájena léčba ve vodě rozpustnou alkalickou solí benzylpenicilinu.

Pokud nelze vyloučit neurologické postižení u pacientů s vrozenou syfilidou, mají být použity formy penicilinu dosahující vyšší hladiny v mozkomíšním moku.

Při intramuskulárním podání dětem se mohou objevit závažné lokální reakce. Pokud je to možné, má být provedena intravenózní léčba.

Při intravenózním podávání velmi vysokých dávek (nad 10 MIU/den) se má místo aplikace střídát každý druhý den, aby se předešlo superinfekcím a tromboflebitidě.

Vzhledem k možným poruchám elektrolytové rovnováhy má být přípravek Benzylpenicillin sodium Kabi podáván pomalými infuzemi více než 10 MIU a vzhledem k možnosti záchvatových reakcí při podávání více než 20 MIU (viz bod 4.8).

Při dlouhodobé léčbě (více než 5 dnů) vysokými dávkami penicilinu se doporučuje monitorování elektrolytové rovnováhy, krevního obrazu a vyšetření funkce ledvin.

Vliv na diagnostické laboratorní postupy:

- u pacientů dostávajících denně 10 MIU benzylpenicilinu nebo více se často objevuje pozitivní přímý Coombsův test ($\geq 1\%$ až $< 10\%$). Po vysazení penicilinu může přímý antiglobulinový test zůstat pozitivní ještě po dobu 6 až 8 týdnů (viz body 4.5 a 4.8).
- Stanovení bílkovin v moči precipitačními metodami (kyselina sulfosalicylová, trichloroctová), metoda Folin-Ciocalteu-Lowry nebo Biuretova metoda mohou vést k falešně pozitivním výsledkům. Při

interpretaci výsledků takových testů u pacientů dostávajících přípravek Benzylpenicillin sodium Kabi je proto třeba postupovat opatrně. Stanovení bílkovin testovacími proužky není ovlivněno.

- Stejně tak stanovení aminokyselin v moči ninhydrinovou metodou může vést k falešně pozitivním výsledkům.
- Peniciliny se vážou na albumin. Při použití elektroforézních metod ke stanovení albuminu tak může být simulována pseudobisalbuminémie.
- Během léčby přípravkem Benzylpenicillin sodium Kabi mohou být falešně negativní neenzymatická detekce glukózy v moči a detekce urobilinogenu. U pacientů léčených přípravkem Benzylpenicillin sodium Kabi mají být použity enzymatické testy glukózy v moči, protože ty nejsou touto interakcí ovlivněny.
- Při stanovení 17-ketosteroidů (Zimmermannovou reakcí) v moči se mohou během léčby přípravkem Benzylpenicillin sodium Kabi objevit zvýšené hodnoty.

Přípravek Benzylpenicillin sodium Kabi obsahuje sodík.

Benzylpenicillin sodium Kabi 1 MIU

Tento léčivý přípravek obsahuje 39 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 2,0 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Benzylpenicillin sodium Kabi 5 MIU

Tento léčivý přípravek obsahuje 194 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 9,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Benzylpenicillin sodium Kabi 10 MIU

Tento léčivý přípravek obsahuje 387 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 19,4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Současné podávání přípravku Benzylpenicillin sodium Kabi se nedoporučuje s:

Na základě obecné zásady nekombinovat baktericidní a bakteriostatická antibiotika nemá být přípravek Benzylpenicillin sodium Kabi kombinován s bakteriostatickými antibiotiky.

Vícesložkové injekční a infuzní roztoky: Aby se zabránilo nežádoucím chemickým reakcím, je třeba se vyhnout podávání vícesložkových injekčních nebo infuzních roztoků nebo příměsí s roztoky, které obsahují sacharidy, jako je glukóza (viz bod 6.2).

Opatrnost je nutná při současném podávání s:

Probenecid: Podávání probenecidu vede k inhibici tubulární sekrece benzylpenicilinu, což má za následek zvýšení sérové koncentrace a prodloužení eliminačního poločasu. Probenecid dále inhibuje transport penicilinu z mozkomíšního moku, takže současné podávání probenecidu ještě více snižuje penetraci benzylpenicilinu do mozkové tkáně.

Antiflogistika, antirevmatika a antipyretika: Při současném podávání přípravku Benzylpenicillin sodium Kabi s antiflogistiky, antirevmatiky nebo antipyretiky (zejména indometacin, fenylbutazon, salicyláty ve vysokých dávkách) je třeba zdůraznit, že vylučování je kompetitivně inhibováno, což vede k zvýšení sérové koncentrace a prodloužení eliminačního poločasu.

Digoxin: U pacientů léčených digoxinem má být přípravek Benzylpenicillin sodium Kabi používán pouze s opatrností, protože existuje riziko bradykardie v důsledku interakcí.

Methotrexát: Při současném používání s přípravkem Benzylpenicillin sodium Kabi je vylučování methotrexátu sníženo. To může vést ke zvýšené toxicitě methotrexátu. Pokud je to možné, je třeba se vyhnout současnému podávání methotrexátu a penicilinu. Pokud je současné podávání nevyhnutelné, je třeba

zvážit snížení dávky methotrexátu a monitorovat sérové hladiny methotrexátu. Pacient má být sledován pro možné další nežádoucí účinky methotrexátu, včetně leukopenie, trombocytopenie a hnisavé kožní léze.

Perorální antikoagulancia: Perorální antikoagulancia a penicilinová antibiotika se v praxi široce používají bez interakcí. V literatuře se však objevují zprávy o zvýšeném počtu pacientů, kteří prodělali krvácivou příhodu, když jim byl předepsán acenokumarol nebo warfarin současně s penicilinem. Je-li nutné současné používání, je třeba při současném podávání nebo vysazení penicilinu pečlivě monitorovat hodnoty protrombinového času nebo jiné vhodné koagulační parametry. Dále může být nezbytná úprava dávky perorálního antikoagulancia (viz body 4.4 a 4.8).

Synergismus mezi antibiotiky

Přípravek Benzylpenicillin sodium Kabi má být podáván v kombinaci s jinými antibiotiky pouze v případě, že se očekává synergický nebo alespoň aditivní účinek. Obecně platí, že jednotlivé složky kombinace musí být podávány v plné účinné dávce (výjimka: je-li prokázán synergismus, lze dávku toxičtější složky kombinace snížit).

Je-li to řádně indikováno, je třeba mít na paměti, že přípravek Benzylpenicillin sodium Kabi lze kombinovat s následujícími baktericidními antibiotiky:

- isoxazolylniciliny (např. flukloxacilin a další beta-laktamy s úzkým spektrem účinnosti)
- aminopeniciliny
- aminoglykosidy

Výše uvedené peniciliny se podávají pomalou intravenózní injekcí před infuzí přípravku Benzylpenicillin sodium Kabi. Pokud je to možné, mají být aminoglykosidy podávány separátně intramuskulární cestou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Benzylpenicilin prochází placentou. Za 1–2 hodiny po podání je ve séru plodu dosaženo koncentrace odpovídající koncentraci v séru matky. Studie na zvířatech neprokázaly žádné známky přímých nebo nepřímých zdravotních účinků s ohledem na reprodukční toxicitu.

Přípravek Benzylpenicillin sodium Kabi může být podáván v těhotenství, pokud je to řádně indikován a až po zvážení přínosů a rizik.

Kojení

Malé množství penicilinů se objevuje v mateřském mléce.

Přestože dosud nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky u kojených dětí, je přesto třeba vzít v úvahu možnost senzibilizace nebo nepříznivého účinku na střevní flóru.

U kojených dětí, které jsou přikrmovány jinou výživou, mají matky během léčby přípravkem Benzylpenicillin sodium Kabi mateřské mléko odsát a zlikvidovat. Kojení lze obnovit 24 hodin po ukončení léčby.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie, které by zkoumaly účinek přípravku Benzylpenicillin sodium Kabi na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Obecně platí, že benzylpenicilin nemá žádný vliv na schopnost koncentrace a reakce. Vzhledem k výskytu možných závažných nežádoucích účinků (např. anafylaktický šok s kolapsem a anafylaktoidní reakce, viz také bod 4.8), může mít přípravek Benzylpenicillin sodium Kabi vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tělesného systému a frekvence podle následující klasifikace:

velmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému				Eozinofilie, leukopenie, neutropenie, granulocytopenie, agranulocytóza, pancytopenie, hemolytická anémie, poruchy koagulace	Prodloužení koagulačního a protrombinového času (viz bod 4.4), trombocytopenie
Poruchy imunitního systému		Alergické reakce: kopřivka, multiformní erytém, exfoliativní dermatitida, horečka, artralgie, anafylaxe nebo anafylaktoidní reakce (bronchiální astma, purpura, gastrointestinální příznaky). U pacientů s dermatomykózami se mohou objevit Paraalergické reakce, protože může existovat společná antigenita mezi peniciliny a metabolickými produkty dermatofytů.			Sérová nemoc, Jarischova-Herxheimerova reakce v souvislosti se spirochetovými infekcemi (syfilis a lymeská borrelióza), angioedém
Poruchy metabolismu a výživy			Po rychlé infuzi více než 10 MIU se může objevit elektrolytová nerovnováha.		
Poruchy nervového systému			Neuropatie. Po infuzi vysokých dávek (u dospělých více než 20 MIU), se mohou objevit křečové reakce toto je třeba mít na paměti zejména u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, epilepsií, meningitidou, edémem mozku nebo		Metabolická encefalopatie

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
			při kardiopulmonálním bypassu.		
Gastrointestinální poruchy		Stomatitida, glositida, lingua villosa nigra, nauzea, zvracení Pokud se během léčby objeví průjem, je třeba zvážit možnost pseudomembranózní kolitidy (viz bod 4.4).	Průjem způsobený bakterií <i>Clostridium difficile</i>		
Poruchy jater a žlučových cest					Hepatitida, cholestáza
Poruchy kůže a podkožní tkáně					Pemfigoid, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), pruritus, makulopapulózní vyrážka, morbiliformní vyrážka, erytém.
Poruchy ledvin a močových cest			Nefropatie (po intravenózním podání více než 10 MIU přípravku Benzylpenicillin sodium Kabi) albuminurie, cylindrurie a hematurie. Oligurie nebo anurie, které se mohou vzácně objevit během léčby vysokými dávkami penicilinu, obvykle vymizí do 48 hodin po přerušení léčby. Diurézu lze také stimulovat 10% roztokem mannitolu.		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			Závažné lokální reakce během intramuskulárního podání dětem.		
Vyšetření	• Pozitivní přímý Coombsův test • falešně pozitivní stanovení bílkovin v moči pomocí precipitační techniky (Folin-Ciocalteu-Lowryho metoda, Biuretova metoda) • falešně pozitivní stanovení				

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
	aminokyselin v moči (ninhydrinová metoda) - falzifikace pseudobisalbuminémie při použití elektroforézních metod ke stanovení albuminu. - falešně pozitivní neenzymatická detekce glukózy v moči a detekce urobilinogenu - zvýšené hodnoty při stanovení 17-ketosteroidů v moči (Zimmermannovou reakcí) (viz bod 4.5)				

Popis nežádoucích účinků

Závažné kožní nežádoucí reakce SCAR (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza) byly hlášeny u beta-laktamových antibiotik včetně penicilinu (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V případě předávkování lze předpokládat zvýšenou neuromuskulární hyperexcitabilitu nebo náchylnost k mozkovým záchvatům. Protiopatření: přerušení léčby, klinický dohled a symptomatická léčba, pokud je to nutné. Přípravek Benzylpenicillin sodium Kabi lze odstranit hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina

antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, peniciliny citlivé k působení beta-laktamáz

ATC kód: J01CE01

Mechanismus účinku

Mechanismus účinku benzylpenicilinu je založen na inhibici syntézy bakteriální buněčné stěny (během růstové fáze) blokadou proteinů vázajícího penicilin (PBP), jako jsou transpeptidázy. To má za následek baktericidní účinek.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Účinnost do značné míry závisí na délce doby, po kterou hladina léčivé látky zůstává nad MIC (minimální inhibiční koncentrací) patogenu.

Mechanismus rezistence

Rezistence na benzylpenicilin může být způsobena následujícími mechanismy:

- Inaktivace beta-laktamázy: Benzylpenicilin je citlivý na beta-laktamázy, a proto je neaktivní proti bakteriím produkujícím beta-laktamázu (např. stafylokoky nebo gonokoky).
- Snížená afinita PBP k benzylpenicilinu: Získaná rezistence u pneumokoků a několika dalších streptokoků na benzylpenicilin je způsobena modifikacemi existujících PBP v důsledku mutace. Tvorba dalšího PBP se sníženou afinitou k benzylpenicilinu je však odpovědná za rezistenci u stafylokoků rezistentních na meticilin (oxacilin).
- U gramnegativních bakterií může neadekvátní průnik benzylpenicilinu vnější buněčnou stěnou vést k nedostatečné inhibici PBP.
- Benzylpenicilin může být aktivně transportován z buňky efluxními pumpami.

Benzylpenicilin je částečně nebo zcela zkrříženě rezistentní na jiné peniciliny a cefalosporiny.

Hraniční hodnoty

Testování benzylpenicilinu se provádí pomocí standardní série ředění. Výsledky jsou hodnoceny na základě hraničních hodnot pro benzylpenicilin.

Hraniční body při testování citlivosti

Hraniční body (MIC) stanovené Evropskou komisí pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) jsou uvedeny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA): [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).

Prevalence získané rezistence

Prevalence získané rezistence se může u jednotlivých druhů geograficky a v čase lišit. Proto jsou nutné místní informace o stavu rezistence, zejména pro adekvátní léčbu závažných infekcí. Pokud je na základě místní situace rezistence účinnost benzylpenicilinu sporná, je třeba vyhledat odbornou terapeutickou radu. Zejména v případech závažné infekce nebo neúspěšné terapie je třeba hledat mikrobiologickou diagnózu s průkazem patogenu a jeho citlivosti na benzylpenicilin.

Prevalence získané rezistence na základě údajů za posledních 5 let z národních projektů a studií sledování rezistence (verze: duben 2019):

Obecně citlivé druhy
<i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</i>
<i>Actinomyces israelii</i> ^o
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> ^o
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> ^o
<i>Gardnerella vaginalis</i> ^o
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> (Streptokoky skupiny C a G)
Viridující streptokoky ^{o ^}
<i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</i>

<i>Borrelia burgdorferi</i> [°]
<i>Eikenella corrodens</i> ^{°,\$}
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{°,\$}
<i>Neisseria meningitidis</i> [°]
Anaerobní mikroorganismy
<i>Clostridium perfringens</i> [°]
<i>Clostridium tetani</i> [°]
<i>Fusobacterium</i> spp. [°]
<i>Peptoniphilus</i> spp. [°]
<i>Peptostreptococcus</i> spp. [°]
<i>Veillonella parvula</i> [°]
Jiné mikroorganismy
<i>Treponema pallidum</i> [°]
Druhy, u kterých může při používání představovat problém získaná rezistence
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
<i>Enterococcus faecalis</i> ^{\$}
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Aerobní gramnegativní mikroorganismy
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ^{\$}
Přirozeně rezistentní druhy
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
Aerobní gramnegativní mikroorganismy
Enterobacterales – všechny druhy
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobní mikroorganismy
<i>Bacteroides</i> spp.
Jiné mikroorganismy
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

- ° V době zveřejnění tabulky nebyly k dispozici žádné aktuální údaje. Citlivost se předpokládá v primární literatuře, standardních pracích a terapeutických doporučeních.
- \$ Přirozená citlivost většiny izolátů je ve středním rozmezí.
- + Alespoň v jednom regionu je rezistence vyšší než 50 %.
- ^ Souhrnný název pro heterogenní skupinu druhů streptokoků. Míra rezistence se může lišit v závislosti na přítomných druzích streptokoků.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Benzylpenicilin není stabilní s kyselinami, a proto může být podáván pouze parenterálně. Alkalické soli benzylpenicilinu jsou po i.m. injekci rychle a úplně absorbovány.

Maximálních plazmatických hladin 150–200 IU/ml je dosaženo za 15–30 min po i.m. injekci 10 MIU přípravku Benzylpenicillin sodium Kabi. Po krátké infuzi (30 min) lze dosáhnout maximálních hladin až 500 IU/ml. Asi 55 % podané dávky se váže na plazmatické bílkoviny.

Distribuce

Při podávání vysokodávkované terapie penicilinem je dosahováno terapeuticky účinných koncentrací i ve špatně dostupných tkáních, jako jsou srdeční chlopně, kost, mozkomíšní mok nebo empyém apod.

Benzylpenicilin prochází placentou, 10–30 % plazmatických koncentrací matky se nachází ve fetálním oběhu. Vysoké koncentrace jsou také dosahovány v plodové vodě. Na druhou stranu je průchod do mateřského mléka nízký. Distribuční objem je asi 0,3–0,4 l/kg; u dětí asi 0,75 l/kg. Vazba na plazmatické proteiny je přibližně 55%.

Biotransformace a eliminace

Eliminace probíhá převážně (50 – 80 %) ve formě nezměněné látky ledvinami (85–95 %) a v menší míře v aktivní formě žlučí (přibližně 5 %).

Plazmatický poločas je přibližně 30 min u dospělých se zdravými ledvinami.

Kinetika u zvláštních skupin pacientů

- *Pacienti s diabetem mellitem:* Absorpce z intramuskulárního depa je u diabetiků pravděpodobně opožděná.
- *Předčasně narozené děti a novorozenci:* Vzhledem k nezralosti ledvin a jater v tomto věku může být poločas v séru až tři hodiny (nebo více). Dávkovací interval proto nemá být kratší než 8–12 hodin (v závislosti na zralosti).
- *Starší pacienti:* Stejně tak mohou být eliminační procesy opožděny s vyšším věkem; dávkování proto má být v každém jednotlivém případě přizpůsobeno funkci ledvin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Reprodukční studie na myších, potkanech a králících neprokázaly žádné negativní účinky na fertilitu nebo na plod. Nejsou k dispozici žádné dlouhodobé studie na laboratorních zvířatech týkajících se karcinogeneze, mutogeneze nebo fertility.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

Obsah injekční lahvičky má být použit pouze v roztoku s vodou pro injekci, 5% (50 mg/ml) roztokem glukózy nebo 0,9% (9 mg/ml) roztokem chloridu sodného, aby se předešlo inkompatibilitě.

Aby se předešlo nežádoucím chemickým reakcím nebo nežádoucím účinkům, nemají se již rozpuštěné obsahy injekčních lahviček se nemají mísit s jinými vícesložkovými injekčními nebo infuzními roztoky např. Ringer-laktátem).

Oxidující a redukující látky, alkohol, glycerol, makrogoly a další hydroxysloučeniny mohou inaktivovat benzylpenicilin.

Roztoky benzylpenicilinu jsou nejstabilnější v rozmezí pH 6–7 (optimální pH 6,8). Benzylpenicilin je nekompatibilní v roztoku s následujícími látkami:

- cimetidin
- cytarabin
- chlorpromazin-hydrochlorid
- dopamin-hydrochlorid
- heparin
- hydroxyzin-dihydrochlorid
- laktát
- linkomycin-hydrochlorid
- metaraminol
- hydrogenuhličitan sodný
- oxytetracyklin
- pentobarbital
- tetracyklin-hydrochlorid
- sodná sůl thiopentalu
- vankomycin

Benzylpenicilin není kompatibilní s komplexem vitaminů B a kyselinou askorbovou ve směsných roztocích.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

2 roky

Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného a naředěného přípravku po otevření před použitím závisí na koncentraci a teplotě. Po otevření před použitím přípravku byly prokázány následující doby uchovávání:

	2 °C – 8 °C	do 25 °C
500–910 kIU/ml (toto rozmezí zahrnuje doporučenou koncentraci pro intramuskulární injekční podání)	6 hodin	1 hodina
100 kIU/ml (doporučená koncentrace pro intravenózní injekční/infuzní podání)	8 hodin	1 hodina

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/rekonstituce/ředění nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička ze skla třídy II s brombutylovou pryžovou zátkou, utěsněná hliníkovým středovým odtrhovacím uzávěrem s plastovým víčkem.

Velikosti balení:

Benzylpenicillin sodium Kabi 1 MIU: 10 injekčních lahviček (s nominálním objemem 15 ml)

Benzylpenicillin sodium Kabi 5 MIU: 10 injekčních lahviček (s nominálním objemem 15 ml)

Benzylpenicillin sodium Kabi 10 MIU: 10 injekčních lahviček (s nominálním objemem 50 ml)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Aby se předešlo hypersenzitivním reakcím způsobených degradací přípravku, doporučuje se použít injekční nebo infuzní roztok ihned po přípravě. Podávání má proběhnout alespoň v rámci maximální doporučené doby použitelnosti (viz bod 6.3).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Rekonstituovaný roztok je čirý, bezbarvý až mírně nažloutlý roztok, prakticky bez viditelných částic.

Tento léčivý přípravek je určen k jednorázovému použití.

Příprava roztoku pro intravenózní injekci nebo infuzi:

Roztok pro intravenózní podání lze připravit s následujícími rozpouštědly:

- voda pro injekci
- 5% (50 mg/ml) roztok glukózy
- 0,9% (9 mg/ml) roztok chloridu sodného

Doporučená koncentrace pro intravenózní podání je 100 kIU/ml.

Při použití vody pro injekci jako rozpouštědla se získá izotonický roztok (osmolarita 100 kIU/ml ve vodě pro injekci je 337 mosmol/l). Je třeba vzít v úvahu, že koncentrovanější roztoky a roztoky v 5% (50 mg/ml) glukóze nebo 0,9% (9 mg/ml) chloridu sodném jsou hypertonické a že použití 0,9% chloridu sodného vede k dodatečnému přísunu elektrolytů.

Pro přípravu injekčního/infuzního roztoku přípravku Benzylpenicillin sodium Kabi je nutná příprava ve dvou krocích, tj. rekonstituce v původní injekční lahvičce s následným naředěním koncentrovaného roztoku v jiné nádobě.

Pokyny pro rekonstituci a ředění v tabulce níže vedou k přípravě intravenózní injekce/infuze o koncentraci 100 kIU/ml.

Pokyny pro rekonstituci a ředění pro intravenózní injekci/infuzi				
	Krok rekonstituce		Krok naředění	
1 injekční lahvička	Doporučený objem rozpouštědla, které se má přidat pro rekonstituci	Výsledný (koncentrát pro) roztok pro i.v. injekci/infuzi	Ředění až na 10 MIU/100 ml nebo 100 kIU/ml	Výsledný roztok pro i.v. injekci/infuzi
Benzylpenicillin sodium Kabi 1 MIU (obsahuje ±0,6 g prášku)	4,6 ml	koncentrát se má před použitím naředit 5 ml = 1 MIU (200 kIU/ml)	1 objemový díl koncentrátu + 1 objemový díl rozpouštědla např. přidejte 5 ml koncentrátu do 5 ml rozpouštědla	připraven k použití 10 ml = 1 MIU (100 kIU/ml)
Benzylpenicillin sodium Kabi 5 MIU (obsahuje ±3 g prášku)	7,9 ml	koncentrát se má před použitím naředit 10 ml = 5 MIU (500 kIU/ml)	1 objemový díl koncentrátu + 4 objemové díly rozpouštědla např. přidejte 10 ml koncentrátu do 40 ml rozpouštědla	připraven k použití 50 ml = 5 MIU (100 kIU/ml)
Benzylpenicillin sodium Kabi 10 MIU (obsahuje ±6 g prášku)	15,8 ml	koncentrát se má před použitím naředit 20 ml = 10 MIU (500 kIU/ml)	1 objemový díl koncentrátu + 4 objemové díly rozpouštědla např. přidejte 20 ml koncentrátu do 80 ml rozpouštědla	připraven k použití 100 ml = 10 MIU (100 kIU/ml)

Příprava roztoku pro intramuskulární injekci:

Roztok pro intramuskulární podání lze připravit s následujícím rozpouštědlem:

- voda pro injekci

Vzhledem ke koncentrovanému charakteru roztoku pro intramuskulární injekci je doporučeným rozpouštědlem voda pro injekci, tak aby se udržela co nejnižší tonicity (jakýkoli roztok přesahující 100 kIU/ml je hypertonický).

Maximální objem pro intramuskulární podání je 5 ml na jedno místo vpichu a maximální intramuskulární dávka je 10 MIU. Vyšší dávky mohou být podávány formou intravenózní infuze (viz bod 4.2).

Pokyny pro rekonstituci v jednom kroku v původní injekční lahvičce s minimálním množstvím rozpouštědla jsou popsány v tabulce níže. Další ředění je možné, ale závisí na kombinaci zamýšlené dávky a maximálního injekčního objemu 5 ml na jedno místo vpichu.

Pokyny pro rekonstituci pro intramuskulární injekci		
1 injekční lahvička	Doporučený objem rozpouštědla, které se má přidat pro rekonstituci	Výsledný roztok pro intramuskulární injekci (maximálně 5 ml na 1 místo vpichu)
Benzylpenicillin sodium Kabi 1 MIU (obsahuje ±0,6 g prášku)	0,6–1 ml	
	např. 0,6 ml	1,1 ml = 1 MIU (909,090 kIU/ml)
	např. 1 ml	1,5 ml = 1 MIU (666,667 kIU/ml)
Benzylpenicillin sodium Kabi 5 MIU (obsahuje ±3 g prášku)	3–5 ml	
	např. 3 ml	5,5 ml = 5 MIU (909,090 kIU/ml)
	např. 5 ml	7,5 ml = 5 MIU (666,667 kIU/ml)

Benzylpenicillin sodium Kabi 10 MIU (obsahuje ± 6 g prášku)	6–10 ml	
	např. 6 ml	11 ml = 10 MIU (909,090 kIU/ml)
	např. 10 ml	15 ml = 10 MIU (666,667 kIU/ml)

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Kabi s.r.o., Na Strži 1702/65, Nusle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Benzylpenicillin sodium Kabi 1 MIU: 15/350/22-C

Benzylpenicillin sodium Kabi 5 MIU: 15/351/22-C

Benzylpenicillin sodium Kabi 10 MIU: 15/352/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

4. 6. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 6. 2024