

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

PENICILIN G DRASELNÁ SOĽ BBP 1 MIU
PENICILIN G DRASELNÁ SOĽ BBP 5 MIU
prášok na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje 1 000 000 IU alebo 5 000 000 IU benzylpenicilínu, draselnej soli.
1 milión jednotiek obsahuje 65,7 mg (1,68 mmol) draslíka.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.

Biely alebo takmer biely mikrokryštalický prášok, veľmi ľahko rozpustný vo vode, prakticky nerozpustný v mastných olejoch a v tekutom parafíne.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Podávanie benzylpenicilínu, draselnej soli je indikované na začiatku liečby ťažkých infekcií spôsobených patogénnymi citlivými na penicilín (neskôr sa môže pokračovať podávaním prokaín-benzylpenicilínu). Je liekom prvej voľby pri pneumóniách a ďalších infekciách vyvolaných pneumokokmi (s výnimkou enterokokov), pri pneumokokových meningitídach (v kombinácii so sulfónamidmi), infekciách vyvolaných pyogénnymi streptokokmi, citlivými zlatými stafylokokmi, gonokokmi a meningokokmi (v kombinácii so sulfónamidmi), ďalej pri liečbe antraxu, diftérie, lues, listeriózy, aktinomykózy. Je účinný pri infekciách vyvolaných klostrídiami a korynebaktériami a pri liečbe ostatných infekcií spôsobených pôvodcami citlivými na penicilín. Megadávkami benzylpenicilínu sú indikované pri liečbe subakútnej bakteriálnej endokarditídy a bakteriálnej meningitídy, pokiaľ testy preukážu dobrú citlivosť. Penicilín G je vysoko efektívny v liečbe rôznych štádií syfilisu aj u pacientov s HIV a syfilisom.

Liečba hepatotoxických otráv 1. typu (otravy muchotrávkou zelenou a ďalšími 27 druhmi húb, ktoré obsahujú amatoxíny).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Z farmakokinetických údajov vyplýva, že benzylpenicilín, draselnú soľ je nutné podávať každú štvrtú alebo najneskôr každú šiestu hodinu, preto sa liek hodí len pre ústavnú liečbu.

Dávkovanie závisí od druhu a lokalizácie infekčného procesu, od citlivosti etiologického agensa a veku pacienta. Pri liečbe bežných infekcií sa podáva 25 000 -100 000 IU/kg/deň rozdelených do 4 - 6 čiastkových dávok.

Dospelí

Obvyklé denné dávky sú:

800 000 až 2 400 000 IU

Tieto dávky sa podávajú ešte najmenej 3 dni po poklese teploty a vymiznutí klinických príznakov ochorenia. Na ukončenie liečby streptokokových infekcií je potrebné podať injekciu Pendepon alebo PENDEPON COMPOSITUM (benzatín-benzylpenicilín, prokaín-benzylpenicilín). Pri liečbe subakútnej bakteriálnej endokarditídy a pri bakteriálnych meningitídach sa používajú megadávky, t. j. 15 - 30 - 60, maximálne 80 miliónov IU denne. Pri podávaní megadávok nemá jednotlivá dávka prekročiť 10 miliónov jednotiek a má sa aplikovať v intravenózne infúzii najmenej jednu hodinu. Pri dávkach nad 5 miliónov jednotiek je potrebná kontrola funkcie obličiek najneskôr od druhého dňa terapie. Pri dennej dávke nad 20 miliónov jednotiek treba počítať s výskytom neurotoxických reakcií, ktoré sa objavujú pri prekročení hladiny penicilínu 12 IU/ml likvoru. Pri ďalšom zvýšení dávok treba sledovať i hladiny penicilínu v krvi a cerebrospinálnom moku. Pri lokálnej aplikácii (instilácia a výplachy dutín) sa má vždy súčasne podávať penicilín parenterálne alebo perorálne.

V oftalmológii na liečbu infekcií vyvolaných citlivými mikróbmi subkonjunktívne 200 000 IU rozpustených v 1 ml fyziologického roztoku. Túto aplikáciu je nutné kombinovať s parenterálnym podaním. Na liečbu otráv hubami (hepatotoxické otravy) je potrebné podávať megadávky penicilínu G, t. j. 300 000 až 2 000 000 IU na kg telesnej hmotnosti a deň i.v. počas troch dní dospelým, deťom i gravidným ženám. Liečbu je vhodné kombinovať s podávaním silymarínu v dávke 20 mg na kg telesnej hmotnosti a deň v i.v. infúzií 3 až 4 dni.

Pediatrická populácia

Obvyklé denné dávky sú:

deti do 1 roka	100 000 IU
deti od 1 roka do 6 rokov	400 000 až 1 000 000 IU
deti nad 6 rokov	800 000 až 2 400 000 IU

Tieto dávky sa podávajú ešte najmenej 3 dni po poklese teploty a vymiznutí klinických príznakov ochorenia. Deťom je možné podávať aj megadávky 0,5 - 1,0 miliónov IU na kg telesnej hmotnosti denne, ale musí sa pamätať na zvýšený prívod draslíka. Pri prejavoch podráždenia CNS sa musí aplikácia prerušiť, prípadne podať antikonvulzívum. Pri liečbe subakútnej bakteriálnej endokarditídy sa majú podávať megadávky benzylpenicilínu 4 - 6 týždňov. Pri aplikácii megadávok benzylpenicilínu, draselnej soli je nutné kontrolovať kaliémiu. Takúto liečbu je preto možné vykonávať len v zariadeniach, kde je možná ich priebežná kontrola.

Spôsob podávania

Roztok benzylpenicilínu, draselnej soli sa aplikuje intramuskulárne, intravenózne, subkonjunktívne (sci) alebo aj lokálne (instilácia a výplachy dutín). Pri lokálnej aplikácii sa má vždy súčasne podávať penicilín parenterálne alebo perorálne.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na penicilíny a cefalosporíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Opatrnosť je potrebná pri podávaní osobám, ktoré majú v anamnéze alergiu, bronchiálnu astmu, sennú nádchu a žihľavku. Mimoriadne opatrne sa musia podávať megadávky deťom do 6 týždňov a osobám nad 60 rokov so zhoršenými tubulárnymi funkciami obličiek. Podávanie benzylpenicilínu nie je kontraindikované v gravidite, šestonedelí, v laktácii a ani u chorých s insuficienciou obličiek (pokiaľ sa nepodávajú megadávky).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri aplikácii megadávok benzylpenicilínu, draselnej soli sa musí počítať so značným prívodom draslíka do organizmu, a preto sa nesmú podávať megadávky pri systémových neurologických ochoreniach, pri hyperkaliémii a stavoch, ktoré ju vyvolávajú. Penicilín G je možné podávať i ľuďom s alergiou na penicilín, ak si ochorenie vyžaduje liečbu penicilínom a to po desenzibilizácii podávaním postupne zvyšujúcich sa

dávok penicilínu. Desenzibilizáciu je možné vykonávať len na jednotke intenzívnej starostlivosti, pretože táto procedúra nesie riziko ohrozenia života.

PENICILIN G DRASELNÁ SOL' BBP obsahuje 65,7 mg (1,68 mmol) draslíka v 1 miliónu jednotiek.

V súvislosti s liečbou beta-laktámovými antibiotikami (vrátane penicilínov) boli zaznamenané závažné kožné nežiaduce reakcie (SCARs–Severe Cutaneous Adverse Reactions), vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS–Stevens-Johnson syndrome), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN–Toxic Epidermal Necrolysis), liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS–Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) a akútnej generalizovanej exantémovej pustulózy (AGEP–Acute Generalised Exanthematous Pustulosis).

Benzylpenicilín je kontraindikovaný u pacientov, ktorí sú hypersenzitívni na penicilín. Pacienti, ktorí majú v anamnéze hypersenzitivitu na cefalosporíny, penicilíny alebo iné beta-laktámové antibiotiká, môžu byť tiež hypersenzitívni na benzylpenicilín (pozri časť 4.3). Benzylpenicilín by mal byť používaný s opatnosťou u pacientov s anamnézou nezávažných hypersenzitívnych reakcií na akékoľvek iné beta-laktámové antibiotiká (napr. cefalosporíny alebo karbapenémy) a vôbec nesmie byť použitý u pacientov s anamnézou závažných hypersenzitívnych reakcií. Pokiaľ sa v priebehu liečby benzylpenicilínom objaví závažná alergická reakcia alebo SCAR, liečba má byť ukončená a majú byť prijaté vhodné opatrenia.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pri súčasnom podávaní s bakteriostatickými antibiotikami (tetracyklínmi, chloramfenikolom, erytromycínom) nastáva vzájomné zníženie účinku. Benzylpenicilín znižuje účinnosť perorálnych antikoagulancií. Chlórpromazín znižuje účinnosť benzylpenicilínu. Súčasné podávanie probenecidu spôsobuje vzájomné zvýšenie plazmatických hladín. Hladinu penicilínu v krvi zvyšuje súčasná aplikácia salicylátov, aminofenazónu a vitamínu C. Benzylpenicilín zvyšuje hyperkaliemickú účinnosť iných látok, vyvoláva falošnú pozitivitu testov na prítomnosť bielkovín a cukru v moči.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Dlhodobými skúsenosťami s podávaním benzylpenicilínu sa potvrdila bezpečnosť pre plod. V bežných dávkach nie je prípravok kontraindikovaný.

Dojčenie

Penicilín sa vylučuje do materského mlieka a môže byť príčinou senzibilizácie i alergickej reakcie. Preto počas podávania penicilínu sa má dojčenie radšej prerušiť.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

PENICILIN G DRASELNÁ SOL' BBP nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli pozorované a hlásené počas liečby benzylpenicilínu, draselnej soli s nasledujúcimi frekvenciami: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov).

Najzávažnejším a najčastejším nežiaducim účinkom sú alergické reakcie, ktorých výskyt je častejší u osôb s alergickou dispozíciou (1 - 10 % pacientov).

Poruchy krvi a lymfatického systému:

- krvácanie, hemorágia, hemolytická anémia, eozinofília,
- anémia, trombocytopénia (Neznáme),
- poruchy krvotvorby.

Poruchy imunitného systému:

- najťažším prejavom je anafylaktická reakcia*, ktorá sa dostaví o 1 - 2 minúty po podaní (niekedy do pol hodiny, ojedinele i neskôr) ako kolaps až kardiorespiračného zlyhania s prípadným letálnym koncom,
- ďalšie alergické prejavy sú: žihľavka, horúčka, bolesti kĺbov,
- angioedém (Neznáme),
- rozvoj lupus erythematosus.

Psychické poruchy:

- bolesti hlavy.

Poruchy nervového systému:

- príznaky podráždenia CNS,
- lokalizované kŕče svalov tváre alebo končatín, epileptiformné záchvaty až generalizované tonicko-klonické kŕče prípadne až kóma,
- metabolická encefalopatia (Neznáme).

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

- nauzea, vracanie, hnačka,
- najčastejšie sa po aplikácii megadávok benzylpenicilínu dostavuje prechodná horkosť v ústach, niekedy vracanie,
- hnačka spôsobená *Clostridium difficile* (Zriedkavé).

Porucha pečene a žlčových ciest:

- ojedinele cholestatická žltáčka,
- poruchy funkcie pečene.

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

- vážnou komplikáciou môže byť Lyellov alebo Stevensov-Johnsonov syndróm,
- akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP), pruritus, makulopapulárna vyrážka, mobiliformná vyrážka, erytém (Neznáme).

Poruchy obličiek a močových ciest:

- poruchy funkcie obličiek.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

- pri liečbe syfilisu vzniká asi v 50 % prípadov Jarischova-Herxheimerova reakcia, ktorá sa prejavuje horúčkou, potením, bolesťami hlavy až kolapsom. Príčinou je uvoľnenie endotoxínov. Pri kardiovaskulárnom syfilise môže mať táto reakcia veľmi ťažký priebeh (primárna atrofia n. optici, nervová hluchota) a môže končiť až smrťou.

*Pri anafylaktickom šoku po aplikácii benzylpenicilínu treba predovšetkým zvládnuť zlyhanie krvného obehu a prípadné poruchy dýchania adrenalinom, noradrenalinom, hydrokortizónom, podať antihistaminiká a vápnik. Postupuje sa podľa zásad pre zvládnutie týchto reakcií.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Závažné kožné nežiaduce reakcie SCAR (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi, akútna generalizovaná exantémová pustulóza) boli hlásené pri beta-laktámových antibiotikách vrátane penicilínov (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Benzylopenicilín je antibiotikum s veľmi nízkou toxicitou. LD₅₀ u myši a potkanov je vyššie ako 5 000 mg/kg, čo je možné považovať prakticky za netoxickosť.

Nepriama toxicita: po podaní vysokých dávok benzylopenicilínu, draselskej soli môže u pacientov so zníženou funkciou obličiek dôjsť ku kumulatívnej otrave draslíkom. Iným prejavom nepriamej toxicity sú zmeny normálnej bakteriálnej flóry s premožením penicilín rezistentnej flóry a prejavy superinfekcie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, penicilíny citlivé na pôsobenie betalaktamáz.

ATC kód: J01CE01

Mechanizmus účinku

Penicilín G je prvé antibiotikum zavedené do klinickej praxe. Pôsobí mechanizmom spoločným pre všetky beta-laktámové antibiotiká, inhibíciou syntézy bunkovej steny baktérií. Väzbou na bielkoviny bunkovej steny inhibuje transpeptidáciu peptidoglykánu, inhibuje syntézu mureínu. Následne dochádza k aktivácii autolytických enzýmov a deštrukcii bunkovej steny. Benzylopenicilín, draselná soľ pre parenterálnu aplikáciu je základné baktericídne antibiotikum stredne širokého spektra s krátkodobým účinkom. Je veľmi dobre rozpustné vo vode.

Antimikrobiálne spektrum: pôsobí veľmi dobre proti pyogénnym a ostatným hemolytickým streptokokom, pneumokokom, gonokokom a meningokokom, korynebaktériám, listériám, *Erysipelothrix insidiosa*, bacil antraxu, aktinomycétam, *Clostridium tetani* a klostrídiám anaeróbných traumatóz; a taktiež proti moraxelám, *Treponema pallidum* a väčšine kmeňov leptospir. Menej pôsobí na viridujúce streptokoky (asi na 70 - 80 % kmeňov), na enterokoky (len 20 - 40 % kmeňov) a zo stafylokokov len na kmene, ktoré netvoria penicilinázu (asi 15 % kmeňov). Ak sú dosiahnuté vyššie koncentrácie (v sére podaním vysokých dávok, v moči i bežnými dávkami) pôsobí benzylopenicilín i na niektoré gramnegatívne črevné paličky, napr. na *Escherichia coli*, plazivé formy protea a salmonely. Toto je možné využiť klinicky, napr. u niektorých infekcií močových ciest. Necitlivé sú pseudomonády, brucely, francisely, bordetely, hemofily (s výnimkou *Haemophilus hemolyticus*) a mykobaktérie, ale tiež mykoplazmy, riketsie, bedsonie, huby a prvoky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Benzylopenicilín je v kyslom prostredí nestabilný, dochádza k hydrolyze beta-laktámového kruhu. Absorpcia z gastrointestinálneho traktu je nepravidelná a nespoľahlivá, preto sa podáva výhradne parenterálne. Benzylopenicilín, draselná soľ sa po intramuskulárnej aplikácii veľmi rýchlo vstrebáva a maximálna koncentrácia v krvi je dosiahnutá už o 15 - 30 minút. Hladina potom rýchlo klesá a už o 4 hodiny sa zníži pod účinnú koncentráciu.

Dávka mil. IU	Spôsob podania	Sérové hladiny PNC G v IU /ml				
		0,5 h	1 h	4 h	6 h	8 h
0,6	i.m.	6 - 9	3 - 6	0,03 - 0,3	< 0,03	0
1	i.m.	20 - 28	18 - 24	1,5 - 3	0,2 - 0,6	0,08
5	i.v. infúzia	60 - 120	-	-	6 - 12	3 - 9
10	i.v. infúzia	80 - 300	-	-	10 - 30	2 - 15

Distribúcia

Distribúcia do telových tekutín a tkanív v relácii k séru:

Likvor	< 5 %
CNS	< 3 %
Bronchiálny sekrét	15 - 50 %
Kosti	< 10%
Materské mlieko	3 - 10 %
Pasáž placentou	25 - 50 %
Pleurálny výpotok	20 - 65 %
Peritoneálna tekutina	18 - 50 %
Synoviálna tekutina	40 %
Tkanivá a orgány	30 - 50 %
Žlč	180 - 500 %

Dobre preniká do väčšiny tkanív, perikardiálnej a pleurálnej dutiny, do žlče, slín, mlieka. Prechádza tiež placentou. Nachádza sa predovšetkým v extracelulárnej tekutine. Na bielkoviny sa viaže 40 - 50 % dávky. Do cerebrospinálneho moku a komorovej vody oka preniká málo. Pri zápaloch (meningitis) však preniká do cerebrospinálneho moku (a tiež do iných telových tekutín) v podstatne väčšej miere a rýchlejšie. Nedostatočne preniká do hnisavých ložísk, ischemických oblastí a nekrotických tkanív. Polčas v plazme je 0,4 - 0,65 h.

Eliminácia

Vylučuje sa prevažne obličkami, tubulárnou sekréciou 80 %, glomerulárnou sekréciou 20 %. Inhibitor tubulárnej sekrécie probenecid predlžuje polčas a zvyšuje plazmatickú hladinu, čo sa tiež terapeuticky využíva. Biologický polčas sa pri anúrii predlžuje na 7 - 10 hodín. Vylučuje sa do materského mlieka a u dojčiat môže vyvolať exantém a pri syphilis congenita Jarischovu-Herxheimerovu reakciu.

1 milión jednotiek obsahuje 65,7 mg (1,68 mmol) draslíka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**6.1 Zoznam pomocných látok**

Žiadne

6.2 Inkompatibility

V infúzných roztokoch je benzylpenicilín inkompatibilný s metaraminolom, tiopentalom, amobarbitalom, kyselinou askorbovou, prometazínom, oxytetracyklínom, tetracyklínom, vankomycínom, chloramfenikolom a sulfadiazínom.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C v pôvodnom obale, na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z bezfarebného skla s obrubou, gumová zátko, hliníkový uzáver s odnímateľným plastovým (flip off) viečkom, škatuľka.

Veľkosť balenia:

1 injekčná liekovka s obsahom 1 000 000 IU
10 injekčných liekoviek s obsahom 1 000 000 IU
50 injekčných liekoviek s obsahom 1 000 000 IU

1 injekčná liekovka s obsahom 5 000 000 IU
10 injekčných liekoviek s obsahom 5 000 000 IU
50 injekčných liekoviek s obsahom 5 000 000 IU

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Liek sa musí pred podaním rozpustiť. Benzylpenicilín, draselná soľ je dobre rozpustná už v malom objeme kvapaliny (vody na injekciu, izotonickom roztoku chloridu sodného, 5 % roztoku glukózy), ktorá sa pridáva do liekovky v množstve prepočítanom podľa požadovanej koncentrácie roztoku. Na aplikáciu megadávok sa antibiotikum rozpustí v 50 - 250 ml vody na injekciu. Pri príprave roztoku je nutné sa vyvarovať kontaktu roztoku benzylpenicilínu s kožou alebo sliznicou pre vysoké nebezpečenstvo senzibilizácie. Z tohto dôvodu sa nesmie pred aplikáciou vystrekovať nasatý vzduch z injekčnej striekačky do vzduchu, ale vždy len späť do prázdnej liekovky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

BB Pharma a.s., Durychova 101/66, 142 00 Praha 4 - Lhotka, Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

PENICILIN G DRASELNÁ SOĽ BBP 1 MIU: 15/0156/69-S
PENICILIN G DRASELNÁ SOĽ BBP 5 MIU: 15/0305/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. december 1969
Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. jún 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2021