

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Vitt eller nästan vitt kristallint pulver.

Färdigblandad lösning är färglös.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosen ska avpassas efter patientens njurfunktion, ålder och kroppsvikt.

Vuxna och ungdomar över 12 år:

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

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

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

Barn 1-12 år:

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

Barn 1 månad – 1 år:

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

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

Nyfödda och för tidigt födda barn:

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

Vid *endokardit* bör bensylpenicillin kombineras med en aminoglykosid.

Äldre patienter

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

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

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

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

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

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

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

Administreringssätt

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

Läkemedlet ska injiceras i en stor muskelgrupp.

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

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

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Korsallergi mellan penicilliner och cefalosporiner förekommer.

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

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

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

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

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

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

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

Penicryl innehåller kalium

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombination med bensylpenicillin kan kräva dosanpassning: metotrexat.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Inga kända risker vid användning under graviditet.

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

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

Vid höga penicillinkoncentrationer i infusionslösningar kan risk för tromboflebit föreligga.
Enstaka fall av njurpåverkan har rapporterats.

Svampöverväxt i munhåla och buk kan förekomma.

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

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Betalaktamaskänslia penicilliner, ATC-kod: J01CE01

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

Brytpunkt för känslighetstestning

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

Mikroorganism	Känslig	Resistent
<i>Staphylococcus aureus</i> *	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Andra Staphylococci</i> *	-	-

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

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

¹Indikationer annat än meningit.

²Indikation-miningit.

³Alla indikationer.

Antibakteriellt spektrum

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

	<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridioides difficile</i> Mycoplasma Chlamydia
--	---

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

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

Resistensmekanismer

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

Korsresistens förekommer inom betalaktamgruppen (penicilliner och cefalosporiner).

Resistensutveckling

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

30 månader.

Efter beredning:

Förvaras i skydd mot kyla.

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

Från en mikrobiologisk synvinkel, såvida metoden för öppning/beredning/spädning utesluter risken för mikrobiologisk kontamination, ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden användarens ansvar. Rekonstituerad lösning ska skyddas mot ljus.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

1 eller 10 injektionsflaskor i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Intramuskulär injektion

Detta läkemedel ska injiceras i en stor muskelgrupp.

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

Information som beredning av lösning – see tabell nedan.

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

Administreringsväg	Spädningsmedel	Förpackning av rekonstituerad lösning	Hållbarhet efter beredning [timmar/temperatur]	Beredningsmetod
Intramuskulär injektion	WFI (vatten för injektionsvätskor)	Glas	Andvänds omedelbart efter beredning	5 miljoner IE (3,1 g) löses i 12-18 ml vatten för injektionsvätskor
Intravenösinjektion	WFI	Glas	Andvänds omedelbart efter beredning	5 miljoner IE (3,1 g) löses i 10,20 eller 40 ml vatten för injektionsvätskor
	WFI	Glas		
	WFI	Glas		
Intermittent intravenös infusion	NaCl 9 mg/ml (0,9 %)	PO (polefinplast) påse/behållare	12 h/25 °C	5 miljoner IE (3,1 g) löses i 100 ml vatten för injektionsvätskor eller i isoton natriumklorid lösning
	WFI	PO påse/behållare	12 h/25 °C	
Kontinuerlig intravenös infusion	WFI (20 ml) + NaCl 9 mg/ml (0,9 %) (500 ml)	PO påse/behållare	8 h/25 °C	5 miljoner IE (3,1 g) löses i 20 ml av WFI. Den resulterande lösningen bör omedelbart tillsättas till 500 ml av isoton natriumkloridlösning (0,9 %).
		PVC påse/behållare	4 h/25 °C	

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

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

62385

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-02-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-07-17