

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Пеницилин Кристаллизат TZF 1 000 000 IU прах за инжекционен разтвор
Penicillin Crystallisate TZF 1 000 000 IU powder for solution for injection

Пеницилин Кристаллизат TZF 5 000 000 IU прах за инжекционен разтвор
Penicillin Crystallisate TZF 5 000 000 IU powder for solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Пеницилин Кристаллизат TZF 1 000 000 IU: един флакон съдържа 1 000 000 IU бензилпеницилин калий (*benzylpenicillin potassium*).

Пеницилин Кристаллизат TZF 5 000 000 IU: един флакон съдържа 5 000 000 IU бензилпеницилин калий (*benzylpenicillin potassium*).

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор
Бял или почти бял, кристален прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Бензилпеницилин се прилага при тежки инфекции, причинени от чувствителни микроорганизми, когато е необходимо бързо да се достигне висока концентрация на антибиотика.

- Тонзилит, пневмония, бронхит, перикардит, хроничен ендокардит, причинен от стрептококи, (включително група А), пневмококи, стафилококи.
- Септицемия.
- Менингококов менингит.
- Инфекции на кожата и меките тъкани.
- Дифтерия (в комбинация с антидотин).
- Емпием.
- Еризипел.
- Остра ревматична треска, причинена от стрептококова инфекция, артрит.
- Остеомиелит.
- Придобит или вроден сифилис.
- Гонорея.
- Инфекции на гениталния тракт, причинени от *Fusobacterium spp.*
- Отравяне от гъби (*Amanita phalloides*).
- Антракс, Лаймска болест, инфекции дължащи се на *Clostridium spp.* (включително тетанус), листериоза, пастъорелоза, актиномикоза.

Преди започване на лечението трябва да се вземат предвид официални ръководства на съответната държава за употреба на антибиотици.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение I
Към Рег. № <u>20180019/20</u>
Разрешение № <u>BG/MK/MP-61199-200</u>
Одобрение № / <u>16-12-2022</u>



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировката зависи от тежестта на инфекцията, чувствителността на инфектиращия агент и клиничния статус на пациента, възраст и тегло.

1 милион IU бензилпеницилин калий отговаря на 627 mg бензиленицилин калий.

Възрастни

Обичайната доза е 5 милиона IU на всеки 4 до 6 часа.

При тежки инфекции причинени от стрептококи, пневмококи, стафилококи, като пневмония, ендокардит, менингит, минималната доза е 8 милиона IU дневно. При тежки инфекции, дозата може да се увеличи до 20 милиона IU или повече дневно.

Придобит или вроден сифилис. Във връзка с високата честота на прилагане се препоръчва хоспитализация. Дозата и продължителността на лечение зависят от продължителността на заболяването и възрастта на пациента.

Превенция на перинатални инфекции от стрептококи група В (*Streptococcus agalactiae*)

Първата доза е 5 милиона IU интравенозно, и последвано от 2,5 милиона IU на всеки 4 часа до края на раждането.

Деца

Деца до 3-годишна възраст: 50 000 до 80 000 IU/kg дневно, разделени на 2 до 4 дози (на всеки 12–6 часа), интрамускулно или интравенозно.

Деца от 3- до 14-годишна възраст: 90 000 до 1 200 000 IU/kg дневно, разделени на 2 до 4 дози (на всеки 12–6 часа), интрамускулно или интравенозно.

Деца с температура и петехии: 250 000 IU/kg дневно, разделени на 4 до 6 дози, интравенозно.

Пациенти с бъбречно увреждане

Креатининов клирънс (ml/min)	Максимална доза	Дозов интервал
50–30	1 500 000 IU	4 часа
30–10	1 000 000 IU	4 часа
<10	500 000 IU	8 часа

Допълнителната доза след хемодиализа е 500 000 IU.

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението зависи от типа и тежестта на инфекцията.

При инфекции причинени от стрептококи от група А лечението трябва да се проведе за поне 10 дена.

Начин на приложение

Бензилпеницилин може да се прилага интрамускулно (не повече от 2 милиона IU в една инжекция) или интравенозно (една инжекция поставена за 3 до 5 минути или интравенозна инфузия).

Дози над 2 милиона IU трябва да бъдат прилагани бавно интравенозно (не по-бързо от 500 000 IU/min).

Дози от 20 милиона IU и по-високи дози трябва да се прилагат само чрез интравенозна инфузия.

Интрамускулните инжекции с пеницилин трябва да се правят много внимателно, така че да не се увредят периферни нерви и кръвоносни съдове.

Препоръчва се повишено внимание при интравенозно приложение поради възможността за развитие на тромбофлебити.



Разтворите на пеницилин трябва да се прилагат веднага след приготвянето.
Инструкции за приготвяне на разтвори за прилагане, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към бета-лактамни антибиотици.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тежки кожни нежелани реакции (SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) са докладвани във връзка с лечение с бета-лактамни антибиотици (включително пеницилини).

Бензилпеницилин е противопоказан при пациенти, които са свръхчувствителни към пеницилини. Пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към цефалоспорици, пеницилини или други β -лактамни антибактериални средства, също могат да бъдат свръхчувствителни към бензилпеницилин (вж. точка 4.3).

Бензилпеницилин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за нетежки реакции на свръхчувствителност към други β -лактамни антибиотици (напр. цефалоспорици или карбапенеми) и не трябва да се прилага при пациенти с анамнеза за тежки реакции на свръхчувствителност.

Ако по време на лечение с бензилпеницилин възникне тежка алергична реакция или SCAR, лечението с лекарствения продукт трябва да се преустанови и да се вземат подходящи мерки. Ако се появи анафилактичен шок или ангиоедем при пациента, първо се прилага епинефрин, впоследствие антихистаминов агент и накрая кортикостероид. Трябва да се мониторира също жизнените показатели (дишане, пулс и кръвно налягане).

Лекарственият продукт съдържа калий – доза от 1 милион IU съдържа 63 mg калий. Прилагането на високи дози бензилпеницилин под формата на калиева сол (10 до 100 милиона IU/дневно) и (или) дългосрочна употреба може да причини остро калиево отравяне, особено при лица с бъбречно увреждане.

Съдържанието на калий трябва да се има предвид при пациенти с бъбречно увреждане и при пациенти, контролиращи съдържанието на калий в своята диета.

При пациенти с бъбречно увреждане бензилпеницилин, приложен във високи дози, може да достигне концентрация в ЦНС, която да причини церебрално дразнене, конвулсии и кома.

При някои пациенти може да се развие реакция на Яриш-Херцхаймер (Jarisch-Herxheimer) по време на курса на лечение на сифилис; нейните симптоми са температура, общо неразположение и главоболие. Среща се обикновено най-често по време на лечението на ранен сифилис. Появата на описаните по-горе симптоми по време на лечението на ранен сифилис не са опасни. При пациенти с напреднал стадий на болестта с органични увреждания реакцията на Яриш-Херцхаймер се среща много рядко, но нейната поява в този стадий може да причини обостряне на болестта и да допринесе за тежки усложнения.

Прилагането на антибиотици може да причини прекомерен растеж на нечувствителни бактерии или гъбички. Ако пациентът развие нова гъбична или бактериална инфекция по време на лечението с пеницилин, антибиотикът трябва незабавно да се спре и да се започне подходяща терапия.

При поява на тежка персистираща диария при пациента, трябва да се има предвид възможността за псевдомембранозен колит (в повечето случаи причинен от *Clostridium*



difficile). В такъв случай бензилпеницилин трябва да се спре и да се започне подходящо лечение. Антидиарични средства, които потискат перисталтиката, са противопоказани.

При пациенти с бъбречна увреда или сърдечно-съдови болести трябва да се има предвид намаляване на дозата.

При пациенти, получаващи високи дози пеницилин, се препоръчва мониториране функциите на бъбречната, чернодробната и кръвотворната системи.

При пациенти, получаващи високи интравенозни дози пеницилин, може фалшиво да се позитивира теста на Кумбс (Coombs).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Пробенецид, приложен едновременно с пеницилин, повишава серумните нива на антибиотика.

Лекарства, изместващи пеницилин от протеин свързващите места, може да причинят повишаване на неговите серумни нива.

Едновременното приложение на пеницилин и бактериостатични антибиотици като еритромицин и тетрациклин може да намали бактерицидния ефект на пеницилините.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Поради липса на достатъчно обширни и добре контролирани клинични проучвания при бременни жени, бензилпеницилин може да се използва при бременни жени, само когато е наложително.

Кърмене

Бензилпеницилин се екскретира в майчиното мляко в малки количества, което е причина да се изисква повишено внимание, когато се прилага бензилпеницилин на жени в периода на кърмене.

Фертилитет

Проучвания при плъхове, мишки и зайци, получаващи пеницилин в дози много по-високи от средните дози, използвани при хора, не са показали тератогенни ефекти на това лекарство. Антибиотикът няма ефекти върху фертилитета и не е причинил увреда на фетуса. Съществуващите наблюдения при жени, които са приемали пеницилин по време на бременността, също потвърждават липсата на негативни ефекти на пеницилин върху фетуса.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма налични данни за ефектите на бензилпеницилин върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следната конвенция е използвана за класификация на нежеланите лекарствени реакции: *много чести* ($\geq 1/10$), *чести* ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), *нечести* ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), *редки* ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), *много редки* ($< 1/10\ 000$), *с неизвестна честота* (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Инфекции и инфестации

С неизвестна честота: кожна и мукозна кандидиоза.



Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: неутропения, еозинофилия.

С неизвестна честота: хемолитична анемия, тромбоцитопения.

Нарушения на имунната система

Много редки: тежки реакции на свръхчувствителност, включително ангиоедем, серумна болест, анафилактичен шок (вижте точка 4.4).

С неизвестна честота: понякога може да се развие реакция на Яриш-Херцхаймер (Jarisch-Herxheimer) при пациенти по време на лечение на сифилис; нейните симптоми са температура, общо неразположение и главоболие.

Нарушения на нервната система

С неизвестна честота: транзитрна хиперактивност, агитация, тревожност, сънливост, объркване, замаяност – те отзвучават след спиране на антибиотика. Симптоми на калиево отравяне като хиперрефлексия, конвулсии и кома - те могат да се появят при пациенти с бъбречно увреждане и/или получаващи високи дози бензилпеницилин калий, метаболитна енцефалопатия.

Сърдечни нарушения

Много редки: аритмия.

Стомашно-чревни нарушения

Редки: диария, причинена от *Clostridium difficile*.

Хепатобилиарни нарушения

С неизвестна честота: леко преходно увеличение на нивата на аспартат аминотрансфераза.

Нарушение на кожата и подкожната тъкан

Нечести: обрив, сърбеж, уртикария.

Много редки: тежки кожни реакции като синдром на Стивън-Джонсън (Stevens-Johnson), токсична епидермална некролиза, булозен екسفолитивен дерматит (вижте точка 4.4).

С неизвестна честота: еритема, еритема мултиформе, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), пруритус, макулопапулозен обрив, морбилиформен обрив.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки: повишени нива на урея в кръвта, креатинин, интерстициален нефрит, основно при пациенти, получаващи високи интравенозни дози от антибиотика, или пациенти с предходно бъбречно увреждане.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

С неизвестна честота: зачервяване, фиброза, атрофия, тромбоза на мястото на инжекцията, особено след многократно приложение.

Описание на избрани нежелани реакции

Тежки кожни нежелани реакции SCARs (синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми, остра генерализирана екзантематозна пустулоза) са докладвани при β -лактамни антибиотици, включително пеницилини (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозиращи нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата



ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Предозирането с пеницилин може да доведе до възбуждане на централната нервна система и конвулсии. В случай на предозиране да се спре антибиотика, да се мониторираат жизнените показатели (дишане, пулс, кръвно налягане) и да се използва симптоматично лечение, ако е необходимо.

Бензилпеницилин може да се премахне от тялото чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериални средства за системна употреба, бета-лактамни антибактериални, β-лактамаза чувствителни пеницилини.

АТС код: J 01 CE 01

Бензилпеницилин е антибиотик от β-лактамната група.

Бактерицидният механизъм на действие на пеницилин включва инхибиране на биосинтезата на клетъчните стени на младите пролифериращи бактериални клетки. Като резултат от потискането на транспептидазната активност пеницилин инхибира формирането на връзки между пентапептидите на мукополизахаридите на бактериалните клетъчни стени. Впоследствие, като резултат от активирането на клетъчните хидролази, настъпва лизис на бактериалните клетки.

Обхватът на антибактериалната активност на бензилпеницилин *in vitro* включва:

стафилококи (с изключение на пеницилаза продуциращите щамове), стрептококи (групи А, С, G, H, L и M) и пневмококи. Бензилпеницилин е също така активен срещу *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium spp.*, *Actinomyces bovis*, *Streptobacillus moniliformis*, *Listeria monocytogenes*, *Leptospira*. *Treponema pallidum* показва много висока чувствителност към антибактериалното действие на бензилпеницилин. Някои щамове на Грам негативни пръчици, напр. повечето щамове на *Escherichia coli*, всички щамове на *Proteus mirabilis*, *Salmonella* и *Shigella* и някои щамове на *Aerobacter aerogenes* и *Alcaligenes faecalis*, са чувствителни или умерено чувствителни на пеницилин, но само при високи концентрации достигнати при интравенозно приложение. Пеницилаза продуциращите стафилококи (70–95% от всички щамове) са резистентни на бензилпеницилин.

Бензилпеницилин не прониква вътре в клетката и затова не е активен срещу вътреклетъчни микроорганизми.

5.2 Фармакокинетични свойства

Бензилпеницилин се абсорбира бързо в кръвния поток след интрамускулно приложение. След интрамускулна инжекция в доза от 300 000 IU или 1 милион IU, той се абсорбира в рамките на 15–30 минути, достигайки пикова концентрация приблизително 2 mg/l (3 333 IU/l) и 12 mg/l (20 000 IU/l), съответно.

Средната плазмена концентрация след интравенозна инжекция от 5 милиона IU, приложена за 3 до 5 минути, измерено след края на инжекцията, е приблизително 400 mg/l (666 666 IU). По време на интравенозна инфузия, продължаваща повече от 6 часа, при която същата доза е приложена, е постигната константна концентрация от 12 до 20 mg/l (20 000 IU до 33 333 IU/l).



След прилагането на бензилпеницилин в доза от 2 милиона IU над 2 часа или 3 милиона IU над 3 часа, антибиотикът достига средна концентрация приблизително 20 mg/l (33 333 IU/l).

Плазменият полуживот на пеницилин е къс и е приблизително 30 минути, въпреки че съществуват големи различия при отделните лица. При лица с бъбречна недостатъчност плазменият полуживот може да се удължи над 10 часа.

При новородени плазменият полуживот на бензилпеницилин е също удължен и се скъсява с възрастта от 3,2 часа в първата седмица до 1,7 часа втората седмица и до 1,4 часа третата седмица от живота. Интрамускулното приложение на бензилпеницилин в дози от 50 000-100 000 IU/kg при новородени се проявява като средна плазмена концентрация приблизително 25 mg/l (41 666 IU/l) или 35 mg/l (58 333 IU/l), съответно.

Бензилпеницилин се свързва с плазмените протеини приблизително 45–65%.

Бензилпеницилин прониква добре в плевралните, перикардиалните, перитонеалните и синовиалните течности, жлъчка, бъбреци, лигавица и урина и не толкова добре в амниотичната течност, феталната кръв и цереброспиналната течност (той достига 5% от серумните нива само при възпаление).

Слабо прониква в костите, церебралната течност, вътреочната течност и майчиното мляко. Бензилпеницилин се метаболизира приблизително 40% в черния дроб до пеницилоилова киселина.

Той се екскретира основно в урината (60 до 90%), най-вече през първия час. Екскрецията на бензилпеницилин може да се намали от едновременното приложение на пробенецид. При новородени реналната елиминация е по-бавна.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма налична информация за дългосрочни изследвания върху животни, проучващи мутагенния и канцерогенен потенциал на бензилпеницилин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Няма

6.2 Несъвместимости

Бензилпеницилин се инактивира в алкална и в кисела среда, и в разтвори на въглехидрати; не трябва да се смесва в една спринцовка с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Преди отваряне на флакона

3 години

След отваряне на флакона и приготвяне на разтвор

Разтворът на бензилпеницилин трябва да се приложи веднага след приготвянето му.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да се пази от светлина.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.8.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Стъклени флакони с гумена запушалка и алуминиева обкатка.
Един флакон е поставен в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инструкция за приготвяне на разтвори

Интрамускулна инжекция

Разтворете съдържанието на флакона от 1 милион IU в приблизително 2 ml вода за инжекции.

Интравенозна инжекция

Разтворете съдържанието на флакона от 1 милион IU в 5 до 10 ml вода за инжекции или в разтвор на натриев хлорид за инжекции.

Интравенозна инфузия

Разтворете съдържанието на флакона от 1 милион IU или от 5 милиона IU, съответно, в най-малко 10 ml или 50 ml вода за инжекции или разтвор на натриев хлорид за инжекции и след това долейте до съответния обем с разтвор на натриев хлорид за инжекции.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Tarchomin Pharmaceutical Works "Polfa" S.A.
2, A. Fleminga Street
03-176 Warsaw
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Пеницилин Кристализат TZF 1 000 000 IU: 20180019

Пеницилин Кристализат TZF 5 000 000 IU: 20180020

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26.01.2018

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2022

