

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Penicillinum Crystallisatum TZF, 1 000 000 j.m., proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Penicillinum Crystallisatum TZF, 3 000 000 j.m., proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Penicillinum Crystallisatum TZF, 5 000 000 j.m., proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Penicillinum Crystallisatum TZF, 1 000 000 j.m.: jedna fiolka zawiera 1 000 000 j.m. benzylopenicyliny potasowej (*Benzylpenicillinum kalicum*)
Penicillinum Crystallisatum TZF, 3 000 000 j.m.: jedna fiolka zawiera 3 000 000 j.m. benzylopenicyliny potasowej (*Benzylpenicillinum kalicum*)
Penicillinum Crystallisatum TZF, 5 000 000 j.m.: jedna fiolka zawiera 5 000 000 j.m. benzylopenicyliny potasowej (*Benzylpenicillinum kalicum*)

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Biały lub prawie biały krystaliczny proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Benzylopenicylinę stosuje się w ciężkich zakażeniach wywoływanych przez wrażliwe na nią drobnoustroje, gdy konieczne jest szybkie uzyskanie wysokiego stężenia antybiotyku.

- Zapalenie migdałków podniebiennych, zapalenie płuc, oskrzeli, przewlekłe zapalenie wsierdza, wywołane przez paciorkowce, w tym również grupy A, pneumokoki, gronkowce.
- Ostry rzut gorączki reumatycznej wywołany zakażeniem paciorkowcowym.
- Kiła - nabyta lub wrodzona.
- Rzeżączka.
- Meningokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Przed rozpoczęciem leczenia należy wziąć pod uwagę miejscowe oficjalne wytyczne dotyczące stosowania antybiotyków.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wielkość dawki zależy od stopnia ciężkości zakażenia, wrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie, stanu pacjenta, wieku i masy ciała.

1 mln j.m. odpowiada 600 mg benzylopenicyliny potasowej.

Dorośli

Zwykle podaje się od 1 do 5 mln j.m., w dawkach podzielonych, co 4 do 6 godzin.

W ciężkich zakażeniach wywołanych przez paciorkowce, pneumokoki, gronkowce, jak zapalenie płuc, zapalenie wsierdza, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych - minimalna dawka wynosi 5 mln j.m. na dobę. W ciężkich zakażeniach dawkę można zwiększyć do 20 mln j.m. lub więcej na dobę.

Kiła - nabyta lub wrodzona. Z uwagi na dużą częstotliwość podań zalecana jest hospitalizacja.

Dawkowanie i czas trwania leczenia zależą od okresu choroby i wieku pacjenta.

Dzieci

Dzieci do 3 lat: 50 000 do 80 000 j.m./kg mc. na dobę, w 2 do 4 dawkach podzielonych (co 12–6 godzin), domięśniowo lub dożylnie.

Dzieci od 3 do 14 lat: 90 000 do 1 200 000 j.m./kg mc. na dobę, w 2 do 4 dawkach podzielonych (co 12–6 godzin) domięśniowo lub dożylnie.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka maksymalna	Przerwa między dawkami
50-30	1 500 000 j.m.	4 godziny
30-10	1 000 000 j.m.	4 godziny
<10	500 000 j.m.	8 godzin

Dawka uzupełniająca po hemodializie wynosi 500 000 j.m.

Czas leczenia

Czas leczenia zależy od ciężkości i rodzaju zakażenia.

W zakażeniach wywołanych przez paciorkowce grupy A leczenie należy prowadzić przynajmniej przez 10 dni.

Sposób podawania

Benzylopenicylinę można podawać domięśniowo (nie więcej niż 2 mln j.m. w jednym wstrzyknięciu) lub dożylnie (we wstrzyknięciu trwającym 3 do 5 minut lub w infuzji dożylniej).

Dawki powyżej 2 mln j.m. należy podawać dożylnie powoli (nie szybciej niż 500 000 j.m./min).

Dawkę 20 mln j.m. i wyższe należy podawać tylko w infuzji dożylniej.

Domięśniowe wstrzyknięcia penicylin należy wykonywać z dużą ostrożnością, by nie uszkodzić nerwów obwodowych lub naczyń krwionośnych.

Podczas podawania dożylnego należy zachować ostrożność ze względu na możliwość wystąpienia zakrzepowego zapalenia żył.

Roztwory penicyliny należy podawać zaraz po przygotowaniu.

Instrukcja dotycząca sporządzania roztworów produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na antybiotyki beta-laktamowe.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów leczonych penicyliną mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza u pacjentów uczulonych na wiele alergenów. Należy upewnić się, czy pacjent uczulony jest na penicylinę, cefalosporyny lub inne leki, oraz zebrać wywiad, czy u pacjenta występowały w przeszłości reakcje alergiczne, niezależnie od ich przyczyn. Brak danych z wywiadu co do nadwrażliwości na antybiotyki β -laktamowe nie jest dowodem, że taka nadwrażliwość u pacjenta nie występuje.

Jeżeli podanie benzylopenicyliny jest niezbędne, pacjent w wywiadzie zgłasza występowanie w przeszłości reakcji alergicznych (niezależnie od czynnika wywołującego), a preparat do diagnostyki

nadwrażliwości na ten lek jest dostępny, należy wykonać próbę zgodnie z instrukcją stosowania preparatu. Nie zaleca się wykonywania próby z użyciem penicyliny, ponieważ podanie zbyt wysokiej dawki może prowadzić do wstrząsu, a nawet śmierci pacjenta.

Jeśli u pacjenta wystąpi wstrząs anafilaktyczny lub obrzęku naczynioruchowy, w pierwszej kolejności należy podać epinefrynę, następnie lek przeciwhistaminowy, a jako ostatni - kortykosteroid. Należy również monitorować podstawowe czynności życiowe (oddech, tętno, ciśnienie tętnicze krwi).

Produkt zawiera potas – dawka 1 mln j.m. zawiera 63 mg potasu. Podawanie dużych dawek benzylopenicyliny w postaci soli potasowej (10 do 100 mln j.m./dobę) i (lub) długotrwałe stosowanie może spowodować ostre zatrucie potasem, zwłaszcza u osób z zaburzoną czynnością nerek. Zawartość potasu należy brać pod uwagę u pacjentów z osłabioną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość potasu w diecie.

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek benzylopenicylina podana w dużych dawkach może osiągać w OUN stężenie, które może powodować podrażnienie mózgu, drgawki, śpiączkę.

U niektórych pacjentów podczas leczenia kiły może pojawić się odczyn Jarischa-Herxheimera, którego objawami jest gorączka, uczucie ogólnego rozbicia, ból głowy. Najczęściej występuje podczas leczenia wczesnej kiły. Pojawienie się powyżej opisanych objawów w leczeniu wczesnej kiły nie stanowi zagrożenia. U pacjentów w późnym stadium choroby ze zmianami narządowymi reakcja Jarischa-Herxheimera występuje bardzo rzadko, ale pojawienie się jej w tym stadium może spowodować zaostrzenie choroby i w konsekwencji przyczynić się do ciężkich powikłań.

Podawanie antybiotyków może być przyczyną nadmiernego rozwoju niewrażliwych bakterii lub grzybów. Jeśli podczas leczenia penicyliną u pacjenta rozwiną się nowe zakażenia grzybicze lub bakteryjne, antybiotyk należy natychmiast odstawić i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka, uporczywa biegunka, należy wziąć pod uwagę możliwość rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy (w większości przypadków wywołanego przez *Clostridium difficile*). Należy wówczas przerwać podawanie benzylopenicyliny i rozpocząć odpowiednie leczenie. Stosowanie środków hamujących perystaltykę jest przeciwwskazane.

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub chorobami układu sercowo-naczyniowego należy rozważyć zmniejszenie dawki.

U pacjentów otrzymujących duże dawki penicyliny zaleca się kontrolowanie czynności nerek, wątroby i układu krwiotwórczego.

U pacjentów otrzymujących dożylnie duże dawki penicyliny może wystąpić fałszywie dodatni wynik testów Coombs'a.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Probenecyd podany jednocześnie z penicyliną zwiększa stężenie antybiotyku w surowicy.

Leki wypierające penicylinę z połączeń z białkami mogą powodować zwiększenie jej stężenia w surowicy.

Podawanie penicyliny z antybiotykami o działaniu bakteriostatycznym, jak erytromycyna, tetracyklina, może zmniejszać bakteriobójcze działanie penicylin.

Podczas leczenia penicyliną zmniejsza się skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych. Podczas leczenia zaleca się stosowanie dodatkowych skutecznych metod antykoncepcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Z uwagi na brak odpowiednio liczebnych, dobrze kontrolowanych badań u kobiet ciężarnych, benzylopenicylina może być stosowana u kobiet w ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

Karmienie piersią

Benzylopenicylina w niewielkich ilościach przenika do mleka matki, dlatego podczas podawania benzylopenicyliny kobietom w okresie karmienia piersią należy zachować ostrożność.

Płodność

Badania przeprowadzone na szczurach, myszach i królikach otrzymujących penicylinę w znacznie większych dawkach od przeciętnych dawek stosowanych u ludzi, nie wykazały teratogennego działania leku. Antybiotyk nie wpływał na płodność ani nie powodował uszkodzenia płodu. Dotychczasowe obserwacje u kobiet, które podczas ciąży przyjmowały penicylinę, również potwierdzają brak negatywnych oddziaływań penicyliny na płód.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu benzylopenicyliny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego określono następująco: *bardzo często* ($\geq 1/10$), *często* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *niezbyt często* ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), *rzadko* ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), *bardzo rzadko* ($< 1/10\ 000$), *częstość nieznana* (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Częstość nieznana: kandydoza skóry i błon śluzowych.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: neutropenia, eozynofilia, małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna, zwłaszcza u pacjentów, którym podawano duże dawki benzylopenicyliny.

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy, zespół choroby posurowiczej, wstrząs anafilaktyczny (patrz punkt 4.4).

Częstość nieznana: odczyn Jarischa-Herxheimera, którego objawami są gorączka, uczucie ogólnego rozbicia, ból głowy może niekiedy pojawić się u pacjentów podczas leczenia kiły.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypki, świąd, pokrzywka.

Bardzo rzadko: ciężkie reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, pęcherzowe złuszczone zapalenie (patrz punkt 4.4).

Częstość nieznana: rumień wielopostaciowy.

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: przemijająca nadmierna ruchliwość, pobudzenie, niepokój, senność, stan dezorientacji, zawroty głowy - ustępują po odstawieniu antybiotyku. Objawy zatrucia potasem, takie jak wzmożone odruchy, drgawki, śpiączka mogą pojawić się u pacjentów z niewydolnością nerek i (lub) przyjmujących duże dawki benzylopenicyliny potasowej.

Zaburzenia serca

Bardzo rzadko: arytmia.

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: rzekomoblioniaste zapalenie jelita grubego - może pojawić się podczas lub po zakończeniu leczenia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: niewielkie, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: zwiększenie stężenia azotu mocznikowego, kreatyniny, śródmiąższowe zapalenie nerek, głównie u pacjentów otrzymujących dożylnie duże dawki antybiotyku lub u pacjentów z już istniejącymi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość nieznana: zaczerwienienie, zwłóknienie, atrofia, zakrzepowe zapalenie żył w miejscu wstrzyknięcia, zwłaszcza po wielokrotnych podaniach.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}
e-mail: adr@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie penicyliny może doprowadzić do podrażnienia ośrodkowego układu nerwowego i wystąpienia drgawek. W przypadku przedawkowania antybiotyk należy odstawić, monitorować podstawowe czynności życiowe (oddech, tętno, ciśnienie tętnicze) i w razie konieczności zastosować leczenie objawowe.

Benzylopenicylina może być usunięta z organizmu podczas hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, beta-laktamy przeciwbakteryjne, penicyliny wrażliwe na β -laktamazy.

Kod ATC: J 01 CE 01

Benzylopenicylina jest antybiotykiem z grupy β -laktamów.

Bakteriobójczy mechanizm działania penicyliny polega na hamowaniu biosyntezy ściany komórkowej młodych, namnażających się komórek bakterii. W wyniku blokowania aktywności transpeptydazy penicylina hamuje tworzenie wiązań pomiędzy pentapeptydami mukopolisacharydu ściany komórkowej bakterii. W dalszym etapie, na skutek aktywacji hydrolaz komórkowych dochodzi do lizy komórki bakteryjnej.

Zakres działania przeciwbakteryjnego benzylopenicyliny *in vitro* obejmuje: gronkowce (z wyjątkiem szczepów wytwarzających penicylinazę), paciorkowce (grupa A, C, G, H, L i M) i pneumokoki. Działa również na *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium spp.*, *Actinomyces bovis*, *Streptobacillus moniliformis*, *Listeria monocytogenes*, *Leptospira*. *Treponema pallidum* wykazuje bardzo dużą wrażliwość na bakteriobójcze działanie benzylopenicyliny. Niektóre szczepy pałeczek Gram-ujemnych, np. większość szczepów *Escherichia coli*, wszystkie szczepy *Proteus mirabilis*, *Salmonella* i *Shigella* oraz niektóre szczepy *Aerobacter aerogenes* i *Alcaligenes faecalis*, są wrażliwe bądź umiarkowanie wrażliwe na penicylinę, ale tylko w wysokich stężeniach, uzyskiwanych po podaniu dożylnym. Oporność na benzylopenicylinę wykazują gronkowce wytwarzające penicylinazę (70-95% wszystkich szczepów). Benzylopenicylina nie wnika do wnętrza komórki, a zatem nie działa na drobnoustroje wewnątrzkomórkowe.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Benzylopenicylina szybko wchłania się do krwi po podaniu domięśniowym. Po wstrzyknięciu domięśniowym w dawce 300 000 j.m. lub 1 mln j.m. wchłania się w ciągu 15-30 minut, osiągając maksymalne stężenie odpowiednio około 2 mg/l (3 333 j.m./l) i 12 mg/l (20 000 j.m./l).

Średnie stężenie w osoczu po wstrzyknięciu dożylnym 5 mln j.m., trwającym 3 do 5 minut, mierzone pod koniec iniekcji, wynosi około 400 mg/l (666 666 j.m.). Podczas infuzji dożylnej trwającej ponad 6 godzin, w której podawana jest taka sama dawka, uzyskuje się stałe stężenie 12 do 20 mg/l (20 000 j.m. do 33 333 j.m./l). Po podaniu benzylopenicyliny w dawkach 2 mln j.m. w ciągu 2 godzin lub 3 mln j.m. w ciągu 3 godzin, antybiotyk osiąga średnie stężenie około 20 mg/l (33 333 j.m./l).

Okres półtrwania penicyliny w osoczu jest krótki i wynosi około 30 minut, chociaż występują duże różnice osobnicze. U osób z niewydolnością nerek okres półtrwania może być wydłużony nawet do 10 godzin.

U noworodków okres półtrwania benzylopenicyliny w osoczu jest również wydłużony i skraca się z wiekiem z 3,2 godziny w pierwszym tygodniu do 1,7 godziny w drugim i do 1,4 godzin w trzecim tygodniu życia. Podanie noworodkom domięśniowo benzylopenicyliny w dawce 50 000-100 000 j.m./kg mc. powoduje średnio stężenie maksymalne w osoczu odpowiednio około 25 mg/l (41 666 j.m./l) lub 35 mg/l (58 333 j.m./l).

Z białkami osocza wiąże się w około 45-65%.

Benzylopenicylina dobrze przenika do płynu opłucnowego, osierdziowego, otrzewnowego, torebki stawowej, żółci, nerek, błon śluzowych i moczu, słabiej do płynu owodniowego, krwi płodu, mięśni i płynu mózgowo-rdzeniowego (tylko w stanie zapalnym osiąga 5% stężenia w surowicy).

Źle przenika do kości, tkanki mózgowej, cieczy wodnistej oka i mleka matki.

Benzylopenicylina w około 40% jest metabolizowana w wątrobie do kwasu penicyloilowego.

Wydalana jest głównie z moczem (60 do 90%), w większości w ciągu pierwszej godziny. Wydalanie benzylopenicyliny można zmniejszyć przez równoczesne podanie probenecydu. U noworodków wydalanie nerkowe jest wolniejsze.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak informacji o przeprowadzeniu długoterminowych badań na zwierzętach dotyczących mutagennych i kancerogennych właściwości benzylopenicyliny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Benzylopenicylina ulega inaktywacji w środowisku alkalicznym i kwaśnym oraz w roztworach węglowodanów; nie należy jej mieszać w jednej strzykawce z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem fiolki

3 lata

Po otwarciu fiolki i sporządzeniu roztworu

Roztwory benzylopenicyliny należy podawać zaraz po sporządzeniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 25°C. Chronić od światła.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po sporządzeniu roztworu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki szklane zabezpieczone gumowym korkiem i aluminiowym kapslem.

Jedna fiolka w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja dotycząca sporządzania roztworów

Wstrzyknięcie domięśniowe

Zawartość fiolki 1 mln j.m. rozpuścić w 2 ml wody do wstrzykiwań.

Wstrzyknięcie dożylnie

Zawartość fiolki 1 mln j.m. rozpuścić w 5 do 10 ml wody do wstrzykiwań lub roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań.

Infuzja dożylna

Zawartość fiolki 1 mln j.m., 3 mln j.m. lub 5 mln j.m. rozpuścić odpowiednio w co najmniej 10 ml, 30 ml lub 50 ml wody do wstrzykiwań lub roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań, a następnie uzupełnić do odpowiedniej objętości roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Penicillinum Crystallisatum TZF, 1 000 000 j.m.: R/3109

Penicillinum Crystallisatum TZF, 3 000 000 j.m.: R/3110

Penicillinum Crystallisatum TZF, 5 000 000 j.m.: R/3613

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Penicillinum Crystallisatum TZF, 1 000 000 j.m.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.10.1972 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.05.2008 r.

Penicillinum Crystallisatum TZF, 3 000 000 j.m.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.10.1972 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.05.2008 r.

Penicillinum Crystallisatum TZF, 5 000 000 j.m.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.03.1995 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.05.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO