

Bensylpenicillin[®] Meda

M R F_f

Meda

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
(vitaktigt pulver)

Penicillinaskänsligt penicillin

Aktiv substans:

Bensylpenicillin

ATC-kod:

J01CE01

Läkemedel från Meda omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2021-09-17.

Indikationer

Samhällsförvärvad pneumoni. Hud- och mjukdelsinfektioner (inklusive gasgangrän och infekterade djurbett). Akut meningit. Allvarliga infektioner orsakade av pneumokocker, streptokocker, meningokocker eller gonokocker. Endokardit. Neuroborrelios. Lues.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Överkänslighet mot penicillin.

Dosering

Doseringen ska avpassas efter patientens njurfunktion och ålder.

Vuxna och barn över 12 år:

Intramuskulärt: 1 g 4-6 gånger per dygn.

Intravenöst: 3-12 g per dygn.

Vid behov ökas dygnsdosen till maximalt 30 g.

Barn 1-12 år:

150 mg per kg kroppsvikt och dygn.

Barn 1 månad-1 år:

100 mg per kg kroppsvikt och dygn.

Nyfödda och prematurer:

30 mg per kg kroppsvikt och dygn. Dygnsdosen fördelas på 3-4 intravenösa injektioner eller intermittenta infusioner. Alternativt kan preparatet ges som intramuskulär injektion eller som kontinuerlig intravenös infusion varvid infusionspump bör användas. Till prematurer och barn yngre än en vecka fördelas dygnsdosen på två injektioner beroende på den förlängda halveringstiden hos dessa patienter.

Vid *endokardit* bör bensylpenicillin kombineras med en aminoglykosid.

Varningar och försiktighet

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR) såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion 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 Kontraindikationer). Bensylpenicillin ska användas med försiktighet hos patienter med tidigare kända icke-allvarliga överkänslighetsreaktioner mot några andra betalaktamantibiotika (t.ex. cefalosporiner eller karbapenemer) och inte alls hos patienter med tidigare kända allvarliga överkänslighetsreaktioner. Om en allvarlig allergisk reaktion eller SCAR inträffar under behandling med bensylpenicillinbehandling ska läkemedlet sättas ut och lämpliga åtgärder vidtas.

Korsallergi mellan penicilliner och cefalosporiner förekommer. Vid nedsatt njurfunktion och vid hjärtinsufficiens bör försiktighet iakttas på grund av risken för hypernatremi. Diarré/pseudomembranös kolit orsakad av *Clostridium difficile* förekommer. Patienter med diarré ska därför följas noggrant.

Vid behandling av patienter över 60 år, nyfödda och personer med nedsatt njurfunktion bör observeras att cerebral påverkan med kramper kan uppträda, i synnerhet vid nedsatt njurfunktion och vid

dygnsdoser över 18 g hos vuxna. Sänkning av penicillindosen och behandling med antikonvulsiva medel minskar krampbenägenheten.

Bensylpenicillin Meda 1 g innehåller 64 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 3,2 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Bensylpenicillin Meda 3 g innehåller 193 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 9,7 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Den maximala dagliga dosen av Bensylpenicillin Meda 1 g och 3 g motsvarar 97 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av natrium.

Bensylpenicillin Meda 1 g och 3 g anses vara högt i natrium. Detta bör särskilt beaktas för personer som ordinerats saltfattig kost.

Interaktioner

Följande kombination med bensylpenicillin kan kräva dosanpassning:
metotrexat.

Ett allvarligt fall med svår toxisk reaktion på *metotrexat* har beskrivits där patienten samtidigt behandlades med furosemid och penicillin V, organiska syror som kan hämma den tubulära sekretionen av metotrexat. En misstänkt interaktion finns också beskriven efter kombinationen metotrexat/mezlocillin samt ett annat fall efter kombinationen metotrexat och amoxicillin.

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

Graviditet

Inga kända risker vid användning under graviditet.

Amning

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

Trafik

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

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).

<u>Blodet och lymfsystemet</u>	
Mindre vanliga	Eosinofili
Sällsynta	Hemolytisk anemi, leukopeni, agranulocytos.
Ingen känd frekvens	Neutropeni, trombocytopeni

<u>Immunsystemet</u>	
Sällsynta	Anafylaktiska reaktioner

Ingen känd frekvens	Jarisch-Herxheimers reaktion, angioödem
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u>	
Ingen känd frekvens	Metabolisk encefalopati
<u>Blodkärl</u>	
Vanliga	Tromboflebiter
<u>Magtarmkanalen</u>	
Sällsynta	Diarré orsakad av <i>Clostridium difficile</i>
<u>Hud och subkutan vävnad</u>	
Vanliga	Exantem
Mindre vanliga	Urtikaria
Mycket sällsynta	Allvarliga hudreaktioner
Ingen känd frekvens	Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), pruritus, makulopapulära utslag, morbilliforma utslag, erytem

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 Varningar och försiktighet).

Vid hög penicillinkoncentration i infusionslösningar kan risk för tromboflebit föreligga.

Enstaka fall av njurpåverkan har rapporterats.

Svampöverväxt i munhåla och underliv kan förekomma.

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, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

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 hypersensibilisering.

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.

Farmakodynamik

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

Antibakteriellt spektrum

Känsliga	Streptokocker och pneumokocker <i>Corynebacterium diphtheriae</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>
	Stafylokocker <i>Moraxella catarrhalis</i>

Resistenta	Betalaktamasproducerande gonokocker Betalaktamasproducerande <i>Haemophilus influenzae</i> Gramnegativa tarmbakterier <i>Pseudomonas</i> <i>Legionella</i> <i>Bacteroides fragilis</i> . <i>Clostridium difficile</i> Mycoplasma <i>Chlamydia</i>
------------	---

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 ovanliga i Sverige men vanliga i vissa delar av Europa.

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

Farmakokinetik

Bensylpenicillin är inte syrastabilt och absorberas ofullständigt vid peroral tillförsel. Bensylpenicillin ska därför administreras intramuskulärt eller intravenöst. Efter intravenös injektion av 3 g bensylpenicillinnatrium uppnås en maximal serumkoncentration på 300-400 mikrogram/ml. 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 än vid intakta meninger. I genomsnitt uppgår likvorkoncentrationen till 10-30% av koncentrationen i serum.

Prekliniska uppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktas i produktresumén.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Bensylpenicillinnatrium 1 g (1,67 milj IE) respektive 3 g (5 milj IE)

Förteckning över hjälpämnen

Bensylpenicillin Meda pulver till injektions/infusionsvätska, lösning innehåller inga hjälpämnen.

Blandbarhet

Tillsatser till penicillinlösningar bör inte göras med substanser för vilka kompatibilitetsundersökningar saknas.

Miljöpåverkan

Bensylpenicillin

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av bensylpenicillin kan inte uteslutas då det inte finns tillräckliga ekotoxikologiska data.

Nedbrytning: Bensylpenicillin är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Bensylpenicillin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC}(\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.1149 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 838.7490 kg (total amount API of benzylpenicillin sodium in Sweden year 2021, data from IQVIA) (Ref. 1)

R = removal rate = 0% (no data available)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of waste water per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. 2)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. 2)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Fresh water green algae (*Selenastrum capricornutum*) (Ref. 3)

NOEC 3 days (growth inhibition): 100 mg/L (Modified ISO 8692)

Fresh water cyanobacteria (*Microcystis aeruginosa*) (Ref. 3)

EC₅₀ 7 days (growth inhibition): 6 µg/L (Modified ISO 8692)

Respiration inhibition test in aerobic bacteria (Ref. 4)

IC₅₀ 30 min (respiration inhibition): >100 mg/L (OECD 209)

IC₅₀ 20 hours (respiration inhibition): >100 mg/L (OECD 209, prolonged test)

According to the ECHA guideline (Ref. 2) and EMA guideline (Ref. 5) with corresponding Q&A (Ref. 6), cyanobacteria is considered to be the most sensitive species for antibiotics. However, the presented ecotoxicological data from cyanobacteria (Ref. 3) lack information on whether exponential growth is achieved throughout the complete exposure period. Hence this data cannot be used for the calculation of PNEC.

Since there are not sufficient data for the calculation of PNEC, the phrase “Risk of environmental impact of Benzylpenicillin cannot be excluded, since there is not sufficient ecotoxicity data available” is used.

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

Benzylpenicillin did not pass the criteria for readily biodegradability.

Closed Bottle Test (OECD 301D) resulted in <60% degradation in 28 days (Ref. 7)

Inherent degradability:

Benzylpenicillin did not pass the criteria for inherent biodegradability.

Zahn-Wellens test (OECD 302B) resulted in <70% degradation in 7 days (Ref. 8)

Benzylpenicillin did not pass the criteria for ready biodegradability and inherent biodegradability which justifies the phrase “Benzylpenicillin is potentially persistent”.

Bioaccumulation

An experimentally derived Log K_{ow} of 1.83 (Ref. 9) indicates that Benzylpenicillin has low potential for bioaccumulation.

$\text{Log } K_{ow} < 4$ which justifies the phrase “Benzylpenicillin has low potential for bioaccumulation”.

Excretion (metabolism)

Within 6 hours approximately 70% of administered dose is excreted as the active form through the urine (Ref. 10).

PBT/vPvB assessment

Since Benzylpenicillin has a low potential to bioaccumulate it does not fulfill the B criteria and is not classified as a PBT/vPvB compound.

References:

1. Data from IQVIA "Consumption assessment in kg for input to environmental classification v1 - updated 2021 (data 2022)".
2. ECHA, European Chemicals Agency. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Ver 2.1, 2011.
http://echa.europa.eu/documents/10162/13643/information_requi
3. Halling-Sørensen B. Algal toxicity of antibacterial agents used in intensive farming. *Chemosphere* 2000 v40 p731-739
4. Kümmerer K. et al. Standardized tests fail to assess the effects of antibiotics on environmental bacteria. *Water Research* 2004 v38 p2011-2016
5. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use.
2006 Doc Ref EMEA/CHMP/SWP/4447/00

6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Q&A on guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. *2010 Doc Ref EMA/CHMP/SWP/44609/2010*
7. Alexy R., Kümpel T., Kümmerer K. Assessment of degradation of 18 antibiotics in the Closed bottle Test. *Chemosphere 2004 v57 p505-512.*
8. Bergheim M. et al. Benzylpenicillin transformation in aqueous solution at low temperature under controlled laboratory conditions. *Chemosphere 2012 v81(11) p1477-1485*
9. Hansch C et al. (1994), ChemID+, US National Library of Medicine, National Institutes of Health, <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/chemidheavy.jsp>
10. SPC for Benzylpenicillin 2018-06-29 www.fass.se

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Injektionslösningarna ska användas omedelbart efter beredning. Lösningar avsedda för infusion ska tillsättas infusionsvätska omedelbart. Beredd lösning av bensylpenicillin är hållbar i elektrolytlösningar i högst 12 timmar. Lösningar med lägre koncentration än 3 g bensylpenicillin per liter har dock kortare hållbarhetstid.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

1 g Bensylpenicillin Meda innehåller 2,8 mmol Na⁺, vilket motsvarar ca 18 ml isoton natriumkloridlösning.

Den osmolalitet som lösningen får beror på vilken mängd Bensylpenicillin Meda som används samt vilken vätska som används vid spädningen. Beroende på den mängd Bensylpenicillin Meda som skall administreras rekommenderas vatten för injektionsvätskor eller natriumkloridlösning vid spädningen (se nedanstående tabell).

<i>Typ av lösning</i>	<i>Beredningsanvisning</i>
Lösning för intramuskulär injektion	1 g löses i 4-6 ml vatten för injektionsvätskor
Lösning för intravenös injektion	1 g löses i 10 ml vatten för injektionsvätskor, 3 g löses i 20-40 ml vatten för injektionsvätskor, Lösningen injiceras långsamt (under minst 3-5 minuter)
Lösning för intermittent infusion	1-3 g löses i 100 ml vatten för injektionsvätskor eller isoton natriumkloridlösning med hjälp av en överföringskanyl. Den erhållna lösningen ansluts lämpligen till en flervägsran. Lösningen infunderas i jämn takt under 20-30 minuter. Mini-Set: Lösningen bereds i Minibag plastbehållare med hjälp av överföringsadapter.
	1-6 g löses i 20 -50 ml vatten för injektionsvätskor

Lösning för kontinuerlig infusion	Den erhållna lösningen blandas med lämplig infusionslösning: Iso ton natriumkloridlösning, Ringer-acetat, glukoslösning 50 mg/ml, glukoslösning med natrium och kalium, Rehydrex med glukos.
--------------------------------------	--

Egenskaper hos läkemedelsformen

Pulver till injektions/infusionsvätska, lösning

Förpackningsinformation

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning vitaktigt pulver

10 x 1 gram injektionsflaska (fri prissättning), EF, Övriga

förskrivare: tandläkare

10 x 3 gram injektionsflaska (fri prissättning), EF, Övriga

förskrivare: tandläkare

5 x 1 gram injektionsflaska, *tillhandahålls ej*

5 x 3 gram injektionsflaska, *tillhandahålls ej*