

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Penicilin G Kabi 1 000 000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Penicilin G Kabi 2 000 000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Penicilin G Kabi 5 000 000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Penicilin G Kabi 10 000 000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 1 000 000 i.e., kar ustreza približno 600 mg natrijevega benzilpenicilata.

Ena viala vsebuje 39 mg natrija.

Ena viala vsebuje 2 000 000 i.e., kar ustreza približno 1200 mg natrijevega benzilpenicilata.

Ena viala vsebuje 77 mg natrija.

Ena viala vsebuje 5 000 000 i.e., kar ustreza približno 3000 mg natrijevega benzilpenicilata.

Ena viala vsebuje 194 mg natrija.

Ena viala vsebuje 10 000 000 i.e., kar ustreza približno 6000 mg natrijevega benzilpenicilata.

Ena viala vsebuje 387 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Bel do skoraj bel kristalinični prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

Zdravilo Penicilin G Kabi je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb pri odraslih, mladostnikih, otrocih, novorojenčkih in nedonošenčkih (glejte poglavje 5.1):

- akutne bakterijske okužbe kože in kožnih struktur (ABSSSI ang. *Acute bacterial skin and skin structure infections*),
- davica (poleg antitoksina),
- zunajbolnišnične okužbe s pljučnico,
- empiem,
- bakterijski endokarditis,
- peritonitis,
- meningitis,
- možganski abscesi,
- osteomielitis,
- okužbe spolovil, ki jih povzročajo fuzobakterije,
- zapletena gonoreja (gonokokni endokarditis ali artritis),
- sifilis (prirojeni sifilis),
- lymska borelijoza (Garin-Bujadoux-Bannwarthov meningo polinevritis, acrodermatitis chronica atrophicans, artritis pri lymski borelijozi, karditis pri lymski borelijozi).

Zdravilo Penicilin G Kabi se uporablja tudi za zdravljenje naslednjih specifičnih okužb:

- antraks,
- tetanus,
- plinska gangrena,
- listerioza,
- pastereloza,
- vročica zaradi ugriza podgane,
- fuzospirohetalni laringitis,
- aktinomikoza.

Upoštevati je treba uradne smernice glede ustrezne uporabe protibakterijskih zdravil.

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Za internacionalne enote (i.e.) in vrednosti mase veljajo naslednja razmerja:

1 mg natrijevega benzilpenicilata ustreza 1670 i.e. benzilpenicilina.

1 000 000 i.e. benzilpenicilina ustreza 598,9 mg natrijevega benzilpenicilata.

Na splošno naj bi 600 mg natrijevega benzilpenicilata ustrezalo 1 000 000 i.e. benzilpenicilina.

Benzilpenicilin ima širok razpon odmerjanja, ki je odvisen od načina uporabe, velikosti odmerka in intervala med odmerjanjem v skladu z vrsto patogena in občutljivostjo, resnostjo okužbe in stanja bolnika.

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki (stari 12 let in starejši):

Običajni odmerek (intramuskularni ali intravenski): 30 000 i.e./kg/dan 0,018 g/kg/dan 18 mg/kg/dan, kar ustreza približno 1 000 000 – 5 000 000 i.e. na dan 0,6–3 g na dan 600–3000 mg na dan, razdeljeno v 4–6 odmerkov.

Velik odmerek (intravenski): 300 000 i.e./kg/dan 0,18 g/kg/dan 180 mg/kg/dan, kar ustreza približno 10–40 mega i.e. na dan 6–24 g na dan 6000–24 000 mg na dan, razdeljeno v 4–6 odmerkov.

Dojenčki (stari 1 mesec in starejši) in otroci (stari do 12 let):

Običajni odmerek (intramuskularni ali intravenski): 30 000 – 100 000 i.e./kg/dan 0,018–0,06 g/kg/dan 18–60 mg/kg/dan, razdeljeno v 4–6 odmerkov.

Velik odmerek (intravenski): 100 000–500 000 (–1 000 000) i.e./kg/dan 0,06–0,3 (–0,6) g/kg/dan 60–300 (–600) mg/kg/dan, razdeljeno v 4–6 odmerkov.

Opozorilo: Pojavijo se lahko epileptični napadi ali neravnovesje elektrolitov, če je infundiranje prehitro. Za intravenske odmerke nad 2 000 000 i.e. 1,2 g 1200 mg je največja priporočena hitrost infundiranja 500 000 i.e./minuto 0,3 g/minuto 300 mg/minuto.

Novorojenčki (stari 2–4 tedne):

Običajni odmerek (intramuskularni ali intravenski): 30 000–100 000 i.e./kg/dan 0,018–0,06 g/kg/dan 18–60 mg/kg/dan, v 3–4 enkratnih odmerkih.

Velik odmerek (intravenski): 200 000–500 000 (–1 000 000) i.e./kg/dan 0,12–0,3 g (–0,6 g)/kg/dan 120–300 mg (–600 mg)/kg/dan, v 3–4 enkratnih odmerkih.

Nedonošenčki in novorojenčki (stari do 2 tedna):

Običajni odmerek (intramuskularni ali intravenski): 30 000–100 000 i.e./kg/dan 0,018–0,06 g/kg/dan 18–60 mg/kg/dan, v 2 enkratnih odmerkih.

Velik odmerek (intravenski): 200 000–500 000 (–1 000 000) i.e./kg/dan 0,12–0,3 g (–0,6 g)/kg/dan 120–300 mg (–600 mg)/kg/dan, v 2 enkratnih odmerkih.

Pri nedonošenčkih in novorojenčkih interval med odmerjanjem ne sme biti krajši od 12 ur zaradi nezrelosti in zmanjšane izločanja benzilpenicilina (glejte poglavje 5.2).

Starostniki

Proces izločanja je lahko pri višji starosti počasnejši. Odmerjanje je zato treba pri vsakem bolniku prilagoditi glede na delovanje ledvic (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

V primeru hude okvare ledvic sta lahko razgradnja in izločanje penicilinov počasnejša. To je treba upoštevati pri odmerjanju. Priporočeno je, da so enkratni odmerki in/ali intervali med odmerjanjem zdravila Penicilin G Kabi prilagojeni vrednosti očistka kreatinina v vsakem posameznem primeru:

Odmerjanje zdravila Penicilin G Kabi pri odraslih in mladostnikih glede na očistek kreatinina C _{ave} : povezano z normaliziranim odmerkom 40 mega i.e. na dan 6000–24000 mg na dan pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic.				
Očistek kreatinina v ml/min	100–60	50–40	30–10	<10
Serumski kreatinin v mg %	0,8–1,5	1,5–2,0	2–8	15
Zdravilo Penicilin G Kabi (dnevni odmerek)	Mlajši od 60 let: 40 - 60 mega i.e.; 24 g 24000 mg (-36 000 mg); Starejši od 60 let: 10–40 mega i.e. 6–24 g 6000–24000 mg	10–20 mega i.e. 6–12 g 6000–12000 mg	5–10 mega i.e. 3–6 g 3000–6000 mg	2–5 mega i.e. 1,2–3 g 1200–3000 mg
Interval med odmerjanjem	v 3–6 enkratnih odmerkih	v 3 enkratnih odmerkih	v 2–3 enkratnih odmerkih	v 1–2 enkratnih odmerkih

Odmerjanje zdravila Penicilin G Kabi pri dojenčkih (starih 1 mesec ali <u>starejši</u>) in otrocih (starih do 12 let) glede na očistek kreatinina			
Očistek kreatinina v ml/min	100–60	50–10	<10
Serumski kreatinin v mg %	0,8–1,5	1,5–8,0	15
Zdravilo Penicilin G Kabi (dnevni odmerek)	30 000–100 000 i.e./kg 0,018–0,06 g/kg 18–60 mg/kg	20 000–60 000 i.e./kg 0,012–0,036 g/kg 12–36 mg/kg	10 000–40 000 mega i.e./kg 0,006–0,024 g/kg 6–24 mg/kg
Interval med odmerjanjem	v 4–6 enkratnih odmerkih	v 2–3 enkratnih odmerkih	v 2 enkratnih odmerkih

Dojenčki (stari 1 mesec in starejši) in otroci (stari do 12 let): Če je delovanje ledvic zmerno do hudo okvarjeno (hitrost glomerulne filtracije = 10–50 ml/minuto/1,73 m²), se običajni odmerek daje vsakih 8 do 12 ur. V zelo hudih primerih okvarjenega delovanja ledvic ali odpovedi ledvic (hitrost

glomerulne filtracije <10 ml/minuto/1,73 m²) se običajni odmerek daje vsakih 12 ur.

Nedonošenčki in novorojenčki (stari do 4 tedne): zdravilo Penicilin G Kabi ni primerno za zdravljenje nedonošenčkov in novorojenčkov z okvarjenim delovanjem ledvic.

Okvara jeter:

Če delovanje ledvic ni okvarjeno, odmerjanja ni potrebno zmanjšati.

Posebno odmerjanje:

Bakterijski endokarditis: Odrasli dobijo odmerek 10-80 mega i.e./dan 6-48 g/dan 6000-48000 mg/dan intravensko v kombinaciji z aminoglikozidi.

Meningitis: zaradi večje dovzetnosti za napade in Jarisch-Herxheimerjeve reakcije se pri odraslih ne sme dati več kot 20–30 mega i.e./dan 12–18 g/dan 12000–18000 mg/dan in pri otrocih ne več kot 12 mega i.u/dan 7,2 g/dan 7200 mg/dan.

Lymska borelioza: 20–30 mega i.e./dan 12–18 g/dan 12000–18000 mg/dan intravensko pri odraslih v 2–3 odmerkih v 14 dneh in 500 000 mega i.e./kg/dan 0,3 g/kg/dan 300 mg/kg/dan intravensko pri otrocih v 2–3 odmerkih v 14 dneh.

Način uporabe

Zdravilo Penicilin G Kabi se lahko da **intravensko** (injekcija ali kratkotrajna infuzija pri 10 mega i.e./100 ml 6 g/100 ml 6000 mg/100 ml) ali **intramuskularno**.

Opombe za IM injiciranje:

Damo največ 10 mega i.e. (= približno 6 g) 6 g 6000 mg zdravila Penicilin G Kabi, razredčenega v 6–10 ml vode za injekcije do dvakrat na dan v obliki globoke intramuskularne injekcije v zgornji zunanji kvadrant glutealne mišice ali Hochstetterjevo ventroglutealno področje.

Zgornja meja tolerabilnosti je 5 ml na mesto injiciranja. Ponavljajoče injekcije je treba aplicirati vsakič na drugo stran. Večje odmerke se lahko da v obliki IV infuzije.

Pri intramuskularnem dajanju se lahko pojavijo hude lokalne reakcije, še posebej pri dojenčkih. Če je mogoče, je boljše uvesti intravensko zdravljenje.

Opozorilo: Pojavijo se lahko epileptični napadi ali neravnovesje elektrolitov, če je infundiranje prehitro. Za intravenske odmerke nad 2 000 000 i.e. 1,2 g 1200 mg je največja priporočena hitrost infundiranja 500 000 i.e./minuto 0,3 g/minuto 300 mg/minuto.

Rekonstituirana raztopina mora biti bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina in praktično brez vidnih delcev.

Za navodila glede priprave glejte poglavje 6.6.

Trajanje uporabe:

Trajanje zdravljenja z zdravilom Penicilin G Kabi se lahko razlikuje glede na specifično indikacijo in mora biti v skladu s priporočili najnovejših smernic nacionalnih organov.

V skladu s smernicami WHO mora zdravljenje streptokoknih okužb trajati vsaj 10 dni.

4.3. Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino,
- anamneza preobčutljivosti na penicilin,
- anamneza hude takojšnje preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaksija) na drugo betalaktamsko zdravilo (npr. cefalosporin, karbapenem ali monobaktam).

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V primeru preobčutljivosti na cefalosporin lahko pride do navzkrižne alergije (pogostnost glede na literaturo: 5–10 %). Pred zdravljenjem je potrebno izvesti testi preobčutljivosti. Bolnike je treba seznaniti z možnostjo pojava preobčutljivostne reakcije. Posebna pazljivost je potrebna pri bolnikih z alergijsko diatezo ali bronhialno astmo. Ko bolnik prejme zdravilo, ga je treba 30 minut opazovati in imeti pripravljeno raztopino adrenalina za injiciranje za nujne primere. Če se pojavi alergijska reakcija, je treba zdravljenje ukiniti in po potrebi začeti s simptomatskim zdravljenjem.

Pri zdravljenju z betalaktamskimi antibiotiki (vključno s penicilini) so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR - severe cutaneous adverse reactions), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN), reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) ter akutno generalizirano eksantematozna pustulozo (AGEP; glejte poglavje 4.8).

Uporaba benzilpenicilina je kontraindicirana pri bolnikih s preobčutljivostjo na peniciline. Bolniki z anamnezo preobčutljivosti na cefalosporine, peniciline ali druge betalaktamske antibiotike so lahko preobčutljivi tudi na benzilpenicilin (glejte poglavje 4.3). Benzilpenicilin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo preobčutljivostnih reakcij, ki niso hude, na katerikoli drug betalaktamski antibiotik (npr. cefalosporini ali karbapenemi), pri bolnikih z anamnezo hudih preobčutljivostnih reakcij pa ga sploh ne smemo uporabiti. Če se med zdravljenjem z benzilpenicilinom pojavi huda alergijska reakcija ali SCAR, je treba zdravljenje z zdravilom ukiniti in uvesti ustrezne ukrepe.

Previdnost je potrebna pri bolnikih z naslednjimi stanji:

- alergijska diateza (urtikarija ali seneni nahod) ali astma (povečano tveganje za preobčutljivostne reakcije),
- hude bolezni srca ali hude motnje neravnovesja elektrolitov kakršnegakoli izvora (pri tej skupini bolnikov je potrebno paziti na vnos elektrolitov, zlasti vnos kalija),
- ledvična insuficienca (za prilagoditev odmerka glejte poglavje 4.2),
- poškodbe jeter (za prilagoditev odmerka glejte poglavje 4.2),
- epilepsija, možganski edem ali meningitis (povečano tveganje za napade, zlasti pri dajanju večjih odmerkov (> 20 mega i.e. 12 g 12000 mg zdravila Penicilin G Kabi; glejte poglavje 4.8),
- obstoječa mononukleoza (povečano tveganje za kožni izpuščaj),
- zdravljenje sočasnih okužb pri bolnikih z akutno limfatično levkemijo (povečano tveganje za kožni izpuščaj),
- dermatomikoza (možne so para-alergijske reakcije, saj lahko pogosto pride do antigenosti med penicilini in presnovnimi produkti dermatofitov; glejte poglavje 4.8).

V redkih primerih so pri bolnikih, ki so prejeli peniciline, poročali o podaljšanju protrombinskega časa. Pri sočasni uporabi antikoagulantov je treba izvajati ustrezno spremljanje. Za doseganje želene stopnje antikoagulacije bo morda potrebna prilagoditev odmerka peroralnega antikoagulant (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Upoštevati je treba, da je absorpcija zdravila Penicilin G Kabi pri bolnikih s sladkorno boleznijo po intramuskularni uporabi zapozneta (glejte poglavje 5.2).

Pri spolnih boleznih je pred začetkom zdravljenja treba opraviti preiskave temnega polja, če obstaja sum na sočasni sifilis. Vsaj 4 mesece je treba izvajati tudi serološke preiskave za spremljanje.

Pri dolgotrajnem zdravljenju je potrebna previdnost zaradi morebitnega pojava prekomernega razrasta odpornih organizmov. Če se pojavijo sekundarne okužbe, je treba izvesti ustrezne ukrepe.

Če se pojavi huda, trdovratna driska, je treba pomisliti na psevdomembranski kolitis, povezan z uporabo antibiotikov (vodena driska s sluzjo in krvjo, topa, razpršena do količina bolečina v trebuhu, zvišana telesna temperatura, občasno tenezem), ki je lahko življenjsko nevaren. V teh primerih je

zato treba takoj prekiniti zdravljenje z zdravilom Penicilin G Kabi in začeti zdravljenje na podlagi določitve povzročitelja bolezni. Uporaba zdravil, ki zavirajo peristaltiko, je kontraindicirana.

Pri zdravljenju Lymške borelioze ali sifilisa lahko zaradi baktericidnega delovanja penicilina na patogene pride do Jarisch-Herxheimerjeve reakcije, za katero so značilni zvišana telesna temperatura, mrzlica, splošni simptomi in žariščni simptomi (večinoma 2 do 12 ur po prvem odmerku). Bolnike je treba obvestiti, da je to običajna prehodna posledica zdravljenja z antibiotiki. Za zavrtje ali ublažitev Jarisch-Herxheimerjeve reakcije (glejte poglavje 4.8) je treba uvesti ustrezno zdravljenje.

Pri stanjih, kot so huda pljučnica, empiem, sepsa, meningitis ali peritonitis, pri katerih je potrebna višja serumska koncentracija penicilinov, je treba uvesti zdravljenje z vodotopno alkalno soljo benzilpenicilina.

Če pri bolnikih s prirojenim sifilisom ni mogoče izključiti prisotnosti nevroloških simptomov, je treba uporabiti oblike penicilinov, ki v cerebrospinalni tekočini dosežejo višjo koncentracijo.

Pri intramuskularnem dajanju zdravila dojenčkom se lahko pojavijo hude lokalne reakcije. Če je mogoče, je treba izvesti intravensko zdravljenje.

Pri intravenskem dajanju zelo velikih odmerkov (nad 10 mega i.e./dan 6 g/dan 6000 mg/dan) je treba mesto aplikacije zamenjati vsak drugi dan, da preprečimo superinfekcije in tromboflebitis.

Zdravilo Penicilin G Kabi je treba pri infundiranju več kot 10 mega i.e. 6 g 6000 mg dajati počasi zaradi možnih motenj elektrolitov, pri dajanju več kot 20 mega i.e. 12 g 12000 mg pa zaradi možnosti pojava reakcij z napadi (glejte poglavje 4.8).

Pri dolgotrajnem zdravljenju (več kot 5 dni) z velikimi odmerki penicilina je priporočljivo spremljanje ravnovesja elektrolitov in krvne slike ter izvedba testa delovanja ledvic.

Učinek na diagnostične laboratorijske postopke:

- Pri bolnikih, ki prejemajo 10 000 000 i.e. (kar ustreza 6 g) 6 g 6000 mg benzilpenicilina ali več na dan, je direktni Coombsov test pogosto pozitiven ($\geq 1\%$ to $< 10\%$). Po ukinitvi zdravljenja s penicilinom lahko direktni antiglobulinski test ostane pozitiven 6 do 8 tednov (glejte poglavje 4.5 in 4.8).
- Določanje beljakovin v urinu z uporabo tehnik obarjanja (sulfosalicilna kislina, trikloroocetna kislina), Folin-Ciocalteu-Lowryjeve metode ali Biuretske metode lahko da lažno pozitivne rezultate. Pri interpretaciji teh testov pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Penicilin G Kabi, je zato potrebna previdnost. Na določanje beljakovin s testnimi trakovi ni vpliva.
- Podobno lahko tudi določanje aminokislin v urinu s pomočjo ninhidrina da lažno pozitivne rezultate.
- Pencilini se vežejo na albumin. Pri določanju albumina s pomočjo elektroforeze lahko pride do simulacije psevdo-bisalbuminemije.
- Med zdravljenjem z zdravilom Penicilin G Kabi je lahko zaznavanje glukoze in urobilinogena v urinu z neencimskimi metodami lažno pozitivno. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Penicilin G Kabi, je treba uporabiti encimske teste za določanje glukoze v urinu, saj nanje ta interakcija ne vpliva.
- Med zdravljenjem z zdravilom Penicilin G Kabi so lahko pri določanju 17-ketosteroidov v urinu (s Zimmermannovo reakcijo) zaznane povečane vrednosti.

Zdravilo Penicilin G Kabi vsebuje natrij.

1 000 000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

To zdravilo vsebuje 39 mg natrija na vialo, kar ustreza 2,0 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča WHO in znaša 2 g.

2 000 000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

To zdravilo vsebuje 77 mg natrija na vialo, kar ustreza 3,9 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča WHO in znaša 2 g.

5 000 000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

To zdravilo vsebuje 194 mg natrija na vialo, kar ustreza 9,7 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča WHO in znaša 2 g.

10 000 000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

To zdravilo vsebuje 387 mg natrija na vialo, kar ustreza 19,4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča WHO in znaša 2 g.

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila Penicilin G Kabi ni priporočeno dajati sočasno z:

Glede na splošno načelo, da se baktericidnih antibiotikov ne daje v kombinaciji z bakteriostatičnimi antibiotiki, se zdravila Penicilin G Kabi ne sme dajati v kombinaciji z bakteriostatičnimi antibiotiki.

Mešanice v injekciji ali infuziji: da bi preprečili neželene kemijske reakcije, se je treba izogibati dajanju mešanic v injekciji ali infuziji ali dajanju mešanic z raztopinami, ki vsebujejo ogljikove hidrate, kot je glukoza (glejte poglavje 6.2).

Previdnost je potrebna pri sočasnem dajanju z:

Probenecidom: Dajanje probenecida zavira tubularno izločanje benzilpenicilina, kar povzroči povečanje serumske koncentracije in podaljšanje razpolovnega časa izločanja. Poleg tega probenecid zavira transport penicilina iz cerebrospinalne tekočine, tako da sočasno dajanje probenecida še dodatno zmanjša prodiranje benzilpenicilina v možgansko tkivo.

Protivnetnimi zdravili, antirevmatiki in antipiretiki: potrebno je opozoriti, da je pri sočasni uporabi zdravila Penicilin G Kabi s protivnetnimi zdravili, antirevmatiki in antipiretiki (zlasti indometacinom, fenilbutazonom, salicilati v velikih odmerkih) izločanje kompetitivno zavirano, kar povzroči povečanje serumske koncentracije in podaljšanje razpolovnega časa izločanja.

Digoksinom: Pri bolnikih, ki se zdravijo z digoksinom, je treba zdravilo Penicilin G Kabi uporabljati previdno, saj obstaja tveganje bradikardije zaradi medsebojnega delovanja.

Metotreksatom: Pri sočasnem jemanju z zdravilom Penicilin G Kabi se izločanje metotreksata zmanjša. To lahko poveča toksičnost metotreksata. Če je mogoče, se je treba izogibati sočasni uporabi metotreksata in penicilina. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka metotreksata in spremljati ravni metotreksata v serumu. Bolnika je treba spremljati zaradi morebitnih dodatnih neželenih učinkov metotreksata, vključno z levkopenijo, trombocitopenijo in gnojenjem kože.

Peroralnimi antikoagulant: Peroralni antikoagulant in penicilinski antibiotiki se v praksi pogosto uporabljajo brez medsebojnega delovanja. Vendar pa v literaturi obstajajo poročila o povečanem številu bolnikov, pri katerih je prišlo do krvavitve, če so jim predpisali acenokumarol ali varfarin sočasno s penicilinom. Če je sočasna uporaba potrebna, je treba ob sočasnem jemanju ali prenehanju jemanja penicilinov skrbno spremljati protrombinski čas ali druge ustrezne parametre koagulacije. Poleg tega bo morda potrebna prilagoditev odmerka peroralnega antikoagulant (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Sinergizem med antibiotiki:

Zdravilo Penicilin G Kabi se sme dajati v kombinaciji z drugimi antibiotiki le, če se pričakuje sinergijski ali vsaj aditivni učinek. Na splošno je treba posamezne sestavine kombinacije dajati v

polnem učinkovitem odmerku (izjema: če se dokaže sinergizem, se lahko odmerek bolj toksičnega zdravila v kombinaciji zmanjša).

Če je to ustrezno indicirano, je treba zlasti upoštevati, da se zdravilo Penicilin G Kabi lahko kombinira z naslednjimi baktericidnimi antibiotiki:

- izoksazolil penicilini (npr. flukloksacilinom in drugimi betalaktamskimi antibiotiki z ozkim spektrom delovanja),
- aminopenicilini,
- aminoglikozidi.

Zgoraj omenjeni penicilini se dajejo s počasno intravensko injekcijo pred infundiranjem zdravila Penicilin G Kabi. Kadar je to mogoče, je treba aminoglikozide dajati ločeno po intramuskularni poti.

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Benzilpenicilin prehaja skozi placento. 1–2 uri po aplikaciji so serumske koncentracije pri plodu enake kot pri materi. Študije na živalih niso pokazale nobenih znakov neposrednih ali posrednih učinkov na zdravje v zvezi z reproduktivno toksičnostjo.

Zdravilo Penicilin G Kabi se lahko med nosečnostjo uporablja, če je ustrezno indicirano in po presoji prednosti in tveganj.

Dojenje

Majhne količine penicilina se pojavijo v materinem mleku.

Čeprav do sedaj ni bilo poročil o neželenih učinkih pri dojenih dojenčkih, je vseeno potrebno upoštevati možnost senzitivizacije ali neželenega učinka na črevesno floro.

Če je dojenček hranjen tudi z otroško hrano, morajo matere med zdravljenjem z zdravilom Penicilin G Kabi mleko iztisniti in zavreči. Z dojenjem lahko ponovno začnejo 24 ur po prenehanju zdravljenja.

Plodnost

Študije, ki bi raziskovale učinek zdravila Penicilin G Kabi na plodnost, niso bile izvedene.

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Penicilin G Kabi načeloma nima vpliva na sposobnost koncentracije in odzivanja. Zaradi možnosti pojava neželenih učinkov (npr. anafilaktični šok s kolapsom in anafilaktoidne reakcije; glejte tudi poglavje 4.8) ima lahko zdravilo Penicilin G Kabi vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Neželeni učinki so razvrščeni glede na organski sistem in pogostnost v skladu z naslednjo klasifikacijo:

zelo pogosti ($\geq 1/10$),
pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$),
zelo redki ($< 1/10\,000$),
neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana
----------	---------	---------	-------	------------	---------

sistem (MedDRA)					pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				Eozinofilija, levkopenija, nevtropenija, granulocitopenija, agranulocitoza, pancitopenija, hemolitična anemija, motnje koagulacije	Podaljšanje časa krvavitve in protrombinskega časa (glejte poglavje 4.4), trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema		Alergijske reakcije: urtikarija, multiformni eritem, eksfoliativni dermatitis, zvišana telesna temperatura, artralgiya, anafilaksija ali anafilaktoidne reakcije (astma, purpura, gastrointestinalni simptomi). Pri bolnikih z dermatomikozami se lahko pojavijo paralegije reakcije, saj lahko obstaja skupna antigenost med penicilinom in presnovnimi produkti dermatofitov.			Serumska bolezen, Jarisch-Herxheimerjeva reakcija v povezavi z okužbami s spirohetami (sifilis in lymška borelioza), angioedem
Presnovne in prehranske motnje			Pri hitrem infundiranju več kot 10 mega i.e. 6 g		

			6000 mg lahko pride do neravnovesja elektrolitov.		
Bolezni živčevja			Nevropatija. Pri infundiranju velikih odmerkov (pri odraslih več kot 20 mega i.e. 12 g 12000 mg) se lahko pojavijo konvulzivne reakcije; to je treba zlasti upoštevati pri bolnikih s hudo oslabljenim delovanjem ledvic, epilepsijo, meningitisom , možganskim edemom ali med kardiopulmon alnim obvodom.		Presnovna encefalopatija
Bolezni prebavil		Stomatitis, glositis, črn kosmat jezik, slabost, bruhanje. Če se med zdravljenjem pojavi driska, je treba razmisliti o možnosti pojava psevdomemb ranskega kolitisa (glejte poglavje 4.4).	Driska, ki jo povzroči <i>Clostridium difficile</i>		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov					Hepatitis, holestaza

Bolezni kože in podkožja					Pemfigoid, akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP), pruritus, makulopapulozni izpuščaj, morbiliformni izpuščaj, eritem.
Bolezni sečil			Nefropatija (po intravenskem dajanju več kot 10 mega i.e. 6 g 6000 mg mg zdravila Penicilin G Kabi), albuminurija, cilindurija in hematurija. Oligurija ali anurija, ki se redko pojavita med zdravljenjem z velikimi odmerki penicilina, običajno izgineta v 48 urah po prenehanju zdravljenja. Diurezo lahko spodbudimo tudi z 10 % raztopino manitola.		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			Hude lokalne reakcije pri intramuskularnem dajanju zdravila dojenčkom.		
Preiskave	• Pozitiven direktni Coombsov test,				

	• lažno pozitivni rezultati določanja beljakovin v urinu z metodo obarjanja (Folin-Ciocalteu-Lowryjeva metoda, Biuretova metoda), • lažno pozitivni rezultati določanja aminokislin v urinu (s pomočjo ninhidrina) • lažno zaznavenje psevdobisalbumine mije pri uporabi elektroforeze za določanje albumina, • lažno pozitivni rezultati določanja glukoze v urinu in določanja urobilinogena z neencimskimi metodami, • povečane vrednosti pri določanju 17-ketosteroidov v urinu (z uporabo Zimmermanove				
--	---	--	--	--	--

	reakcije) (glejte poglavje 4.5).				
--	---	--	--	--	--

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri zdravljenju z betalaktamskimi antibiotiki, vključno s penicilini, so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih – SCAR (vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo, reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi in akutno generalizirano eksantematozna pustulozo; glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9. Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je mogoče pričakovati povečano živčno-mišično hiperekscitabilnost ali dovzetnost za epileptične napade. Protiukrepi: prekinitev zdravljenja, klinični nadzor in po potrebi simptomatsko zdravljenje. Zdravilo Penicilin G Kabi je mogoče odstraniti s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina

Benzilpenicilin (penicilin G) je polsintetični betalaktamski antibiotik, občutljiv na betalaktamazo.

Oznaka ATC: J01CE01.

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja benzilpenicilina temelji na zaviranju sinteze bakterijske celične stene (v fazi rasti) z blokado beljakovin, ki vežejo penicilin (PBP ang. *penicillin-binding proteins*), kot so transpeptidaze. To povzroči baktericidno delovanje.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Učinkovitost je v veliki meri odvisna od časa, med katerim raven učinkovine ostane nad MIC patogena.

Mehanizmi odpornosti

Odpornost na benzilpenicilin je lahko posledica naslednjih mehanizmov:

- Inaktivacija z betalaktamazami: benzilpenicilin je občutljiv na betalaktamaze in zato ni učinkovit proti bakterijam, ki proizvajajo betalaktamaze (npr. stafilokoki ali gonokoki).

- Zmanjšana afiniteta PBP za benzilpenicilin: pridobljena odpornost pnevmokokov in nekaterih drugih streptokokov proti benzilpenicilinu je posledica modifikacije obstoječih PBP zaradi mutacije. Za odpornost stafilokokov, odpornih na meticilin (oksacilin), pa je odgovorna tvorba dodatnega PBP z zmanjšano afiniteto za benzilpenicilin.
 - Pri gramnegativnih bakterijah lahko nezadostno prodiranje benzilpenicilina skozi zunanjo celično steno povzroči nezadostno inhibicijo PBP.
 - Benzilpenicilin se lahko aktivno prenaša iz celice z izlivnimi črpalkami.
- Med benzilpenicilinom in drugimi penicilini in cefalosporini obstaja delna ali popolna navzkrižna odpornost.

Mejne vrednosti

Testiranje benzilpenicilina se izvaja s serijo standardnih razredčitev. Rezultati so ocenjeni na podlagi mejnih vrednosti za benzilpenicilin.

Mejne vrednosti testiranja občutljivosti:

Mejne vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC), ki jih je postavil EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA):

[https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-\(mic\)-breakpoints-section](https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-(mic)-breakpoints-section)

Prevalenca pridobljene odpornosti

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko pri določenih vrstah spreminja geografsko in časovno. Predvsem pri zdravljenju hudih okužb so zaželeni lokalni podatki o odpornosti. Če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je učinkovitost uporabe benzilpenicilina vprašljiva, je treba poiskati nasvet strokovnjaka. Zlasti v primeru hudih okužb ali neuspeha zdravljenja je priporočljivo opraviti mikrobiološko diagnostiko s preverjanjem patogena in njegove občutljivosti na benzilpenicilin.

Prevalenca pridobljene odpornosti na podlagi podatkov zadnjih 5 let iz nacionalnih projektov in študij spremljanja odpornosti (različica: april 2019):

Splošno občutljive vrste
<i>Grampozitivni aerobni mikroorganizmi</i>
<i>Actinomyces israelii</i> °
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> °
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> °
<i>Gardnerella vaginalis</i> °
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> (streptokoki skupin C & G)
Streptokoki skupine »Viridans« ° ^
<i>Gramnegativni aerobni mikroorganizmi</i>
<i>Borrelia burgdorferi</i> °
<i>Eikenella corrodens</i> ° §
<i>Haemophilus influenzae</i> ° §

<i>Neisseria meningitidis</i> °
Anaerobni mikroorganizmi
<i>Clostridium perfringens</i> °
<i>Clostridium tetani</i> °
<i>Fusobacterium</i> spp. °
<i>Peptoniphilus</i> spp. °
<i>Peptostreptococcus</i> spp. °
<i>Veillonella parvula</i> °
Drugi mikroorganizmi
<i>Treponema pallidum</i> °
Vrste, pri katerih je pridobljena odpornost lahko problem
Grampozitivni aerobni mikroorganizmi
<i>Enterococcus faecalis</i> §
<i>Staphylococcus aureus</i> +
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
Gramnegativni aerobni mikroorganizmi
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> §
Naravno odporni mikroorganizmi
Grampozitivni aerobni mikroorganizmi
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
Gramnegativni aerobni mikroorganizmi
Vse vrste <i>Enterobacterales</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobni mikroorganizmi
<i>Bacteroides</i> spp.
Drugi mikroorganizmi
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

° V času objave teh preglednic ni bilo na voljo najnovejših podatkov. V primarni literaturi, standardnih priročnikih in priporočilih za zdravljenje se predvideva občutljivost teh sevov.

§ Naravna občutljivost večine izolatov je v srednjem območju.

⁺ Delež odpornosti je v vsaj eni regiji večji od 50 %.

[^] Skupno ime za heterogeno skupino vrst streptokokov. Delež odpornosti se lahko razlikuje glede na vrsto streptokokov, ki je prisotna.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Benzilpenicilin ni stabilen v kislem okolju, zato se lahko daje le parenteralno. Alkalne soli benzilpenicilinov se po IM injiciranju hitro in popolnoma absorbirajo.

Največje plazemske koncentracije 150–200 i.e./ml 0,00009–0,00012 g/ml 0,09–0,12 mg/ml so dosežene 15–30 min po IM injiciranju 10 mega i.e. 6 g 6000 mg zdravila Penicilin G Kabi. Po kratkotrajni infuziji (30 min.) so lahko dosežene največje koncentracije 500 i.e./ml 0,0003 g/ml 0,3 mg/ml. Približno 55 % apliciranega odmerka se veže na plazemske beljakovine.

Porazdelitev

Pri zdravljenju z velikimi odmerki penicilina dosežemo terapevtsko učinkovite koncentracije tudi v slabo dostopnih tkivih, kot so srčne zaklopke, kosti, cerebrospinalna tekočina ali empiem itd. Benzilpenicilin prehaja placento. V krvnem obtoku ploda je 10–30 % plazemske koncentracije matere. Visoke koncentracije so prisotne tudi v amnijski tekočini, po drugi strani pa je prehajanje v materino mleko majhno. Porazdelitveni volumen je približno 0,3–0,4 l/kg, pri otrocih pa približno 0,75 l/kg. Vezava na plazemske beljakovine je približno 55 %.

Biotransformacija in izločanje

Izločanje poteka večinoma (50–80 %) v nespremenjeni obliki prek ledvic (85–95 %) in v manjši meri v aktivni obliki z žolčem (približno 5 %).

Plazemski razpolovni čas je pri odraslih z zdravimi ledvicami približno 30 min.

Kinetika pri posebnih skupinah bolnikov

- *Diabetiki*: Pri diabetikih je absorpcija iz intramuskularne depo injekcije verjetno upočasnjena.
- *Nedonošenčki in novorojenčki*: Zaradi nezrelosti ledvic in jeter pri tej starosti je lahko serumski razpolovni čas do tri ure (ali več). Interval med odmerki zato ne sme biti krajši od 8 do 12 ur (odvisno od zrelosti).
- *Starostniki*: Z višjo starostjo se lahko procesi izločanja prav tako upočasnijo, zato je treba odmerjanje v vsakem posameznem primeru prilagoditi delovanju ledvic.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije razmnoževanja na miših, podganah in kuncih niso pokazale negativnih učinkov na plodnost ali plod. Dolgoročne študije na laboratorijskih živalih glede kancerogeneze, mutageneze ali plodnosti niso na voljo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Ne vsebuje pomožnih snovi.

6.2 Inkompatibilnosti

Vsebino vial se lahko uporablja samo v raztopini z vodo za injekcije, 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze ali 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida, da bi preprečili inkompatibilnosti.

Da bi preprečili nezaželene kemične reakcije ali neželene učinke, se že raztopljeno vsebino vial ne sme mešati z drugimi mešanici v injekciji ali infuziji (npr. z raztopino Ringerjevega laktata itn.). Oksidacijske in redukcijske snovi, alkohol, glicerol, makrogoli in druge hidroksi spojine lahko inaktivirajo benzilpenicilin.

Raztopine benzilpenicilina so najbolj stabilne pri pH v razponu 6–7 (optimalni pH 6,8). Benzilpenicilin je v raztopini inkompatibilen z:

- cimetidinom,
- citarabinom,
- klorpromazin hidrokloridom,
- dopamin hidrokloridom,
- heparinom,
- hidroksizin hidrokloridom,
- laktatom,
- linkomicin hidrokloridom,
- metaraminolom,
- natrijevim hidrogenkarbonatom,
- oksitettraciklinom,
- pentobarbitalom,
- tetraciklinskim hidrokloridom,
- natrijevim tiopentalom,
- vankomicinom.

Benzilpenicilin ni združljiv z vitamini kompleksa B in askorbinsko kislino v raztopinah mešanic.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta

Kemijska in fizikalna stabilnost rekonstitucijskega in razredčenega zdravila med uporabo je odvisna od koncentracije in temperature. Dokazani so bili naslednji časi shranjevanja med uporabo:

	2°C do 8°C	pod 25°C
500 000 – 910 000 i.e./ml 0,3-0,546 g/ml 300-546 mg/ml (to območje vključuje priporočeno koncentracijo za intramuskularno injiciranje)	6 ur	1 ura
100 000 i.e./ml 0,06 g/ml 60 mg/ml (priporočena koncentracija za intravensko injekcijo/infuzijo)	8 ur	1 ura

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj, razen kadar način odpiranja/rekonstitucije/redčenja izključuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas in pogoje shranjevanja do uporabe odgovoren uporabnik sam.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za to zdravilo niso potrebni posebni pogoji shranjevanja.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz stekla tipa II z bromobutilno zaporko, zatesnjena z aluminijastim pokrovčkom s plastičnim zgornjim delom, ki se odtrga ali z aluminijasto, odstranljivo zaporko (flip-off cap) s plastičnim pokrovčkom.

Velikost pakiranj:

Penicilin G Kabi 1 000 000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje: 10 vial (z nominalnim volumnom 15 ml)

Penicilin G Kabi 2 000 000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje: 10 vial (z nominalnim volumnom 15 ml)

Penicilin G Kabi 5 000 000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje: 10 vial (z nominalnim volumnom 15 ml)

Penicilin G Kabi 10 000 000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje: 10 vial (z nominalnim volumnom 50 ml)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Za preprečevanje preobčutljivostnih reakcij, ki jih povzročajo produkti razgradnje, je raztopino za injiciranje ali infundiranje priporočljivo uporabiti takoj po pripravi. Aplikacijo je treba izvesti najkasneje v najdaljšem priporočenem roku uporabnosti med uporabo (glejte poglavje 6.3).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Rekonstituirana raztopina mora biti bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina in praktično brez vidnih delcev.

Zdravilo je le za enkratno uporabo.

Priprava raztopine za IV injiciranje ali infundiranje:

Raztopino za intravensko uporabo lahko pripravimo z naslednjimi topili:

- voda za injekcije,
- 5 % (50 mg/ml) raztopina glukoze,
- 0,9 % (9 mg/ml) raztopina natrijevega klorida.

Priporočena koncentracija za intravensko uporabo je 100 000 i.e./ml 0,06 g/ml 60 mg/ml.

Če kot topilo uporabimo vodo za injekcije, dobimo izotonično raztopino (osmolarnost 100 000 i.e./ml 0,06 g/ml 60 mg/ml) v vodi za injekcije je 337 mOsmol/l). Upoštevati je treba, da so bolj koncentrirane raztopine in raztopine, pripravljene v 5 % (50 mg/ml) raztopini glukoze ali 0,9 % (9 mg/ml) raztopini natrijevega klorida hipertonične in da pride pri uporabi 0,9 % natrijevega klorida do dodatnega vnosa elektrolitov.

Zdravilo Penicilin G Kabi 1 000 000 i.e. , 2 000 000 i.e. , 5 000 000 i.e. , 10 000 000 i.e. , prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje se pripravi v dveh korakih, tj. rekonstitucija v originalni viali, ki ji sledi redčenje koncentrirane raztopine v drugem vsebniku.

Po rekonstituciji in redčenju po navodilih v spodnji tabeli dobite IV injekcijo/infuzijo 100 000 i.e./ml 0,06 g/ml 60 mg/ml.

Navodila za rekonstitucijo in redčenje za IV injekcijo/infuzijo				
	Rekonstitucija		Redčenje	
1 viala	Priporočeni volumen topila, ki ga je treba dodati za rekonstitucijo	Nastala (koncentrirana) raztopina za IV injekcijo/infuzijo	Redčenje do 10 mega i.e./100 ml 6 g/100 ml 6000 mg/100 ml (ali 100 000 i.e./ml 6 g/100 ml 6000 mg/100 ml)	Nastala raztopina za IV injekcijo/infuzijo
Zdravilo Penicilin G Kabi 1 000 000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje (vsebuje ± 0,6 gramov praška)	4,6 ml	koncentrat, ki ga je treba pred uporabo razredčiti	1 volumen koncentrata + 1 volumen topila npr. dodajte 5 ml koncentrata 5 ml topila	pripravljeno za uporabo
		5 ml = 1 mega i.e. (200 000 i.e./ml)		10 ml = 1 mega i.e. (100 000 i.e./ml)
		5 ml = 0,6 g (0,12 g/ml)		10 ml = 0,6 g (0,06 g/ml)
		5 ml = 600 mg (120 mg/ml)		10 ml = 600 mg (60 mg/ml)
Zdravilo Penicilin G Kabi 2 000 000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje (vsebuje ± 1,2 grama praška)	9,2 ml	koncentrat, ki ga je treba pred uporabo razredčiti	1 volumen koncentrata + 1 volumen topila npr. dodajte 10 ml koncentrata 10 ml topila	pripravljeno za uporabo
		10 ml = 2 mega i.e. (200 000 i.e./ml)		20 ml = 2 mega i.e. (100 000 IU/ml)
		10 ml = 1,2 g (0,12 g/ml)		20 ml = 1,2 g (0,06 g/ml)
		10 ml = 1200 mg (120 mg/ml)		20 ml = 1200 mg (60 mg/ml)
Zdravilo Penicilin G Kabi 5 000 000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje (vsebuje ± 3 grame praška)	7,9 ml	koncentrat, ki ga je treba pred uporabo razredčiti	1 volumen koncentrata + 4 volumni topila npr. dodajte 10 ml koncentrata 40 ml topila	pripravljeno za uporabo
		10 ml = 5 mega i.e. (500 000 i.e./ml)		50 ml = 5 mega i.e. (100 000 i.e./ml)
		10 ml = 3 g (0,3 g/ml)		50 ml = 3 g (0,06 g/ml)
		10 ml = 3000 mg (300 mg/ml)		50 ml = 3000 mg (60 mg/ml)
Zdravilo Penicilin G Kabi 10 000 000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje (vsebuje ± 6 gramov praška)	15,8 ml	koncentrat, ki ga je treba pred uporabo razredčiti	1 volumen koncentrata + 4 volumni topila npr. dodajte 20 ml koncentrata 80 ml topila	pripravljeno za uporabo
		20 ml = 10 mega i.e. (500.000 i.e./ml)		100 ml = 10 mega i.e. (100 000 i.e./ml)
		20 ml = 6 g (0,3 g/ml)		100 ml = 6 g (0,06 g/ml)

	20 ml = 6000 mg (300 mg/ml)	100 ml = 6000 mg (60 mg/ml)
--	--------------------------------	--------------------------------

Priprava raztopine za IM injekcijo:

Raztopino za intramuskularno uporabo lahko pripravimo z naslednjim topilom:

- voda za injekcije.

Zaradi koncentrirane narave raztopine za intramuskularno injiciranje je priporočeno topilo voda za injekcije, da ohranimo čim nižjo toničnost (katerakoli raztopina, ki presega 100 000 i.e./ml, je hipertonična).

Največji volumen za intramuskularno dajanje je 5 ml na mesto injiciranja, največji intramuskularni odmerik pa je 10 000 000 i.e. Večji odmerki se lahko dajejo v obliki intravenske infuzije (glejte poglavje 4.2).

Navodila za rekonstitucijo v enem koraku v originalni viali v najmanjših količinah topila so opisana v spodnji tabeli. Nadaljnje redčenje je mogoče, vendar je odvisno od kombinacije predvidenega odmerka in največjega volumna injekcije 5 ml na mesto injiciranja.

Navodila za rekonstitucijo za IM injiciranje		
<i>1 viala</i>	<i>Priporočeni volumen topila, ki ga je treba dodati za rekonstitucijo</i>	<i>Nastala raztopina za IM injiciranje (največ 5 ml na mesto injiciranja)</i>
Zdravilo Penicilin G Kabi 1 000 000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje (vsebuje ± 0,6 gramov praška)	0,6–1 ml	
	npr. 0,6 ml	1,1 ml = 1 mega i.e. 0,6 g 600 mg (909 090 i.e./ml 0,545 g/ml 545 mg/ml)
	npr. 1 ml	1,5 ml = 1 mega i.e. 0,6 g 600 mg (666 667 i.e./ml 0,400 g/ml 400 mg/ml)
Zdravilo Penicilin G Kabi 2 000 000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje (vsebuje ± 1,2 grama praška)	1,2–2 ml	
	npr. 1,2 ml	2,2 ml = 2 mega i.e. 1,2 g 1200 mg (909 090 i.e./ml 1,2 g/ml 545 mg/ml)
	npr. 2 ml	3 ml = 2 mega i.e. 1,2 g 1200 mg (666 667 i.e./ml 0,400 g/ml 400 mg/ml)
Zdravilo Penicilin G Kabi 5 000 000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje (vsebuje ± 3 grame praška)	3–5 ml	
	npr. 3 ml	5,5 ml = 5 mega i.e. 3 g 3000 mg (909 090 i.e./ml 0,545 g/ml 545 mg/ml)
	npr. 5 ml	7,5 ml = 5 mega i.e. 3 g 3000 mg (666 667 i.e./ml 0,400 g/ml 400 mg/ml)
Zdravilo Penicilin G Kabi 10 000 000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje (vsebuje ± 6 gramov praška)	6–10 ml	
	npr. 6 ml	11 ml = 10 mega i.e. 6 g 6000 mg (909 090 i.e./ml 0,545 g/ml 545 mg/ml)
	npr. 10 ml	15 ml = 10 mega i.e. 6 g 6000 mg (666 667 i.e./ml 0,400 g/ml 400 mg/ml)

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/24/03125/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. 10. 2024.

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 6. 2026