

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lentocilin S 1200, 1 200 000 IU/4 ml, Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi
Lentocilin S 2400, 2 400 000 IU/6,5 ml, Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Lentocilin S 1200

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 200 000 IU tetrahydrátu benzathinbenzylpenicilinu.

Pomocné látky:

Lidokain hydrochlorid – jedna ampule obsahuje 60 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

Lentocilin S 2400

Jedna injekční lahvička obsahuje 2 400 000 IU tetrahydrátu benzathinbenzylpenicilinu.

Pomocné látky:

Lidokain hydrochlorid – jedna ampule obsahuje 100 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi

Prášek: bílý nebo téměř bílý prášek

Rozpouštědlo: čirá a prakticky bezbarvá kapalina

pH rekonstituované suspenze: 5,0–7,5

4. KLINICKÉ INFORMACE

4.1 Terapeutické indikace

Lentocilin S je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých a dětí (viz bod 4.2, 4.4 a 5.1):

- Infekce horních cest dýchacích, konkrétně streptokokové infekce skupiny A
- Primární a sekundární syfilis

- Latentní syfilis
- Terciární syfilis (u dospělých)
- Vrozená syfilis (u dětí)
- Frambésie
- Bejel
- Pinta.

Lentocilin S je také indikován profylakticky v následujících situacích:

- Revmatická horečka
- Difterie (včetně eliminace asymptomatického přenašeče).

Je třeba vzít v úvahu oficiální pokyny pro správné používání antimikrobiálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Lentocilin S injekční suspenze musí být podáván VÝHRADNĚ HLUBOKOU INTRAMUSKULÁRNÍ (IM) injekcí. Hluboká IM injekce vyžaduje přesnou techniku, proto by ji měli podávat pouze zkušení zdravotníci a na místech připravených pro naléhavou léčbu případné anafylaktické reakce.

Dávkování

Dospělí

Streptokokové infekce skupiny A – infekce horních cest dýchacích: 1 200 000 IU v jedné dávce.

Primární, sekundární a recentní latentní syfilis: 2 400 000 IU v jedné dávce (injekce do dvou různých míst).

Pozdní latentní syfilis nebo syfilis neznámého trvání: 2 400 000 IU (injekce do dvou různých míst) týdně po dobu 3 po sobě jdoucích týdnů .

Terciární syfilis: 2 400 000 IU (injekce do dvou různých míst) týdně po dobu 3 po sobě jdoucích týdnů .

Frambésie, Bejel a Pinta: 1 200 000 UI v jediné dávce.

Profylaxe revmatické horečky: 1 200 000 IU každé 4 týdny. U vysoce rizikových pacientů se doporučuje podávání 3 dávek každé 3 týdny.

Prevence difterie, včetně eliminace asymptomatického přenašeče: 1 200 000 IU v jedné dávce.

Novorozenci ve věku ≥ 1 měsíc

Asymptomatická vrozená syfilis: 50 000 IU/kg v jedné dávce (maximální dávka 2 400 000 IU/dávka).

Benzathinbenzylpenicilin se nedoporučuje u novorozenců s prokázanou nebo vysoce pravděpodobnou vrozenou syfilidou.

Děti

Streptokokové infekce skupiny A – infekce horních cest dýchacích:

25 000– 50 000 IU/kg v jedné dávce (maximální dávka 1 200 000 IU/dávka) nebo

váha < 27 kg: 300 000– 600 000 IU/dávka v jedné dávce

váha ≥ 27 kg: 1 200 000 IU/dávka v jedné dávce.

-Primární, sekundární a recentní latentní syfilis: 50 000 IU/kg (maximální dávka 2 400 000 IU/dávka) v jedné dávce.

-Pozdní latentní syfilis nebo latentní syfilis neznámého trvání: 50 000 IU/kg (maximální dávka 2 400 000 IU/dávka) týdně po dobu 3 po sobě jdoucích týdnů .

-Frambésie, Bejel a Pinta: 300 000 IU v jedné dávce pro děti mladší 6 let nebo 1 200 000 IU v jedné dávce pro děti ve věku 6 let a starších.

Profylaxe revmatické horečky: 25 000–50 000 IU/kg v jedné dávce (maximální dávka 1 200 000 IU/dávka)

nebo

váha < 27 kg: 300 000–600 000 IU v jedné dávce

váha ≥ 27 kg: 1 200 000 IU v jedné dávce.

Prevence záškrtu (včetně eliminace asymptomatického přenašeče):

- děti ve věku < 6 let (nebo váha < 30 kg): 600 000 IU v jedné dávce.

- děti ve věku ≥ 6 let (nebo váhou ≥ 30 kg): 1 200 000 IU v jedné dávce.

Zvláštní skupiny populace

Senioři

Není nutná žádná úprava dávky. Avšak vzhledem k tomu, že u starších pacientů je vyšší pravděpodobnost snížené funkce ledvin, je třeba to vzít v úvahu při volbě dávkovacího režimu a může být užitečné sledovat funkci ledvin.

Renální insuficience

Při podávání obvyklé doporučené dávky se neočekávají toxické koncentrace benzylpenicilinu.

Jaterní insuficience

Není nutná žádná úprava dávky.

Způsob podávání

Pokyny k rekonstituci léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

Suspenze by měla být podána ihned po své rekonstituci.

Lentocilin S injekční suspenze musí být podávána POUZE INTRAMUSKULÁRNĚ. Aby se zabránilo újmě na zdraví, suspenze Lentocilinu S by neměla být podávána intravenózně, intraarteriálně, subkutánně, do tukové vrstvy, do periferního nervu nebo krevní cévy nebo do jejich blízkosti.

Před injekcí suspenze musí být poloha jehly kontrolována aspirací. Pokud se ve stříkačce objeví krev, vytáhněte jehlu a aplikujte injekci do jiného místa.

Suspenzi Lentocilinu S podávejte VÝHRADNĚ HLUBOKOU INTRAMUSKULÁRNÍ INJEKČÍ do horního vnějšího kvadrantu hýždí. U dětí a kojenců by intramuskulární injekce léčivého přípravku měly být přednostně podávány do středu vnější boční strany stehna. U dětí mladších 2 let lze v případě potřeby dávku rozdělit a podat na dvě různá místa. V případě opakovaných dávek je nutné změnit místo intramuskulární injekce.

Hluboká intramuskulární injekce vyžaduje přesnou techniku a měla by být prováděna pouze zkušenými zdravotnickými pracovníky a na místech připravených pro urgentní léčbu případné anafylaktické reakce.

Jehla určená k aplikaci injekčních suspenzí Lentocilinu S by měla mít vnitřní průměr 0,8 mm (kalibr: 18 gauge).

Hluboká intramuskulární injekce by měla být prováděna pomalu a konstantní rychlostí, aby nedošlo k ucpaní jehly. Pokud se jehla, kterou používáte, ucpe suspenzí, vyměňte ji za novou jehlu.

Hluboká intramuskulární injekce by měla být zastavena, pokud se objeví známky nebo příznaky okamžité akutní bolesti, zejména u dětí a kojenců.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na jakýkoli penicilin nebo na kteroukoli pomocnou látku (uvedenou v bodě 6.1).

Hypersenzitivita na lidokain nebo lokální anestetika amidového typu.

4.4 Zvláštní upozornění a preventivní opatření pro použití

Před zahájením léčby benzylpenicilinem je třeba pečlivě vyšetřit předchozí anamnézu hypersenzitivních reakcí na peniciliny, cefalosporiny nebo jiná beta-laktamová antibiotika (viz body 4.3 a 4.8).

U pacientů léčených penicilinem byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce (anafylaktické reakce), někdy fatální. Tyto reakce se častěji vyskytují u jedinců s anamnézou přecitlivělosti na penicilin a u atopických jedinců. V případě alergické reakce je třeba léčbu Lentocilinem S okamžitě přerušit a zahájit vhodnou léčbu.

V případě těžké anafylaktické reakce je nutná okamžitá neodkladná léčba (včetně podání adrenalinu, kortikosteroidů, zajištění průchodnosti dýchacích cest a podání kyslíku).

V případě okamžité nebo urychlené reakce přecitlivělosti na penicilin je obvyklou léčbou volby subkutánní nebo intravenózní podání adrenalinu. Při manipulaci s přípravkem se má zabránit kontaktu s penicilinem z důvodu možné kožní senzibilizace.

Aby se minimalizoval vývoj rezistentních bakterií a udržela se účinnost benzylpenicilinu, měl by být tento léčivý přípravek používán pouze k léčbě infekcí, o nichž je známo, že jsou způsobeny citlivými bakteriemi. Terapie by měla být založena na bakteriologických studiích (včetně testů citlivosti) a také na klinické odpovědi pacienta.

Dlouhodobé podávání Lentocilinu S může příležitostně způsobit přerůstání necitlivých mikroorganismů, jako jsou zejména Candida, Enterobacter nebo Pseudomonas.

Léčba antibiotiky mění komenzální flóru tlustého střeva, což umožňuje růst bakterie Clostridium difficile. Tento mikroorganismus produkuje toxiny, které jsou zodpovědné za klinický obraz průjmu spojeného s antibiotickou terapií, který se může pohybovat od mírného průjmu až po fatální kolitidu. Pacienti s průjmem během nebo dokonce do dvou měsíců po léčbě antibiotiky by měli podstoupit vyšetření a diferenciální diagnostiku. V případě potvrzení pseudomembranózní kolitidy je třeba léčbu přerušit a v případě potřeby nasadit

hydroelektrolytická podpůrná opatření, doporučenou léčbu antibiotiky a bílkovinnou suplementaci.

Vzhledem k riziku neurotoxicity se doporučuje zvláštní opatrnost v případě podávání vysokých dávek benzylpenicilinu při selhání ledvin.

Během dlouhodobé léčby vysokými dávkami benzylpenicilinu se doporučuje monitorování renálních a hematologických funkcí. Užívání benzylpenicilinu po dobu delší než 2 týdny může být spojeno se zvýšeným rizikem neutropenie a také se zvýšeným výskytem přechodných, nemoci podobných komplexních imunitních reakcí. Je třeba učinit všechna zvláštní opatření, aby se zabránilo intravenóznímu, intraarteriálnímu nebo injekčnímu podání do hlavního periferního nervu nebo krevní cévy nebo do jejich blízkosti, protože takové injekce mohou způsobit závažné a/nebo trvalé neuromuskulární poškození (viz body 4.2 a 4.8). V případě průkazu poruchy krevního oběhu v místě vpichu – na proximální nebo distální úrovni – je třeba okamžitě konzultovat příslušného odborného lékaře.

Zvláštní opatrnost se doporučuje při léčbě pacientů se spirochetovými infekcemi, zejména syfilidou, kvůli možnosti Jarisch-Herxheimerovy reakce. Toto je velmi častá reakce při použití benzylpenicilinu k léčbě syfilidy, která se vyskytuje u 50 % pacientů léčených na primární syfilis, 75 % se sekundární syfilidou a 30 % s neurosyfilidou. Tato reakce se obvykle vyskytuje 2–12 hodin po zahájení léčby penicilinem a je charakterizována výskytem bolesti hlavy, horečky, zimnice, pocení, bolesti v krku, myalgie, artralgie, malátnosti, zrychlené srdeční frekvence a zvýšeného krevního tlaku s následným poklesem.

Tato reakce je pravděpodobně způsobena uvolňováním endotoxinů z treponem a neměla by být zaměňována s reakcí přecitlivělosti. Reakce může být nebezpečná u kardiovaskulární syfilidy nebo při vážném riziku zvýšeného lokálního poškození, jako je tomu u atrofie zrakového nervu.

Při testování přítomnosti glukózy v moči během terapie benzylpenicilinem se doporučuje použít enzymatické oxidační metody. Při použití neenzymatických metod se mohou objevit falešně pozitivní výsledky.

Benzylpenicilin může také interferovat s jinými diagnostickými testy, jako je Coombsův test, testy na stanovení bílkovin v plazmě a v moči a také test na stanovení plazmatické kyseliny močové (metoda chelatace mědi).

Vzhledem k obsahu lidokainu (přítomného v ampuli) by měl být Lentocilin S používán s opatrností v následujících situacích:

- přítomnost kardiovaskulární, jaterní nebo renální dysfunkce, zánětu a/nebo infekce v místě vpichu nebo citlivost na lokální anestetika amidového typu,
- děti, starší lidé a nemocní s akutními nemocemi nebo oslabení,
- pacienti se souběžnou léčbou léčivy tlumícími CNS.

4.5 Lékové interakce a jiné formy interakce

Bakteriostatická antibiotika

Bakteriostatická antibiotika, jako je tetracyklin, erythromycin nebo chloramfenikol, mohou antagonizovat baktericidní účinek benzylpenicilinu tím, že interferují s aktivním bakteriálním růstem nezbytným pro účinek benzylpenicilinu.

Perorální antikoncepce

Účinnost perorální antikoncepce může být snížena v případě současné léčby benzylpenicilinem, což by mohlo vést k nechtěnému těhotenství. Ženy užívající perorální antikoncepci by měly být informovány o této situaci a o nutnosti přijmout alternativní metody antikoncepce (viz bod 4.6).

Methotrexát

Peniciliny mohou snižovat renální vylučování methotrexátu, což může způsobit zvýšení jeho toxicity.

Probenecid

Probenecid snižuje renální tubulární sekreci benzylpenicilinu. Jeho současné užívání s benzylpenicilinem může prodloužit hladiny benzylpenicilinu v krvi. K tomuto účelu lze terapeuticky probenecid použít.

4.6 Plodnost, těhotenství a kojení

Ženy v plodném věku/Antikoncepce

Benzylpenicilin narušuje účinnost perorální antikoncepce, proto by ženy používající tuto metodu antikoncepce měly používat alternativní metody antikoncepce (viz bod 4.5).

Těhotenství

Bezpečnost užívání benzylpenicilinu během těhotenství nebyla jednoznačně stanovena. Neexistují žádné adekvátní a kontrolované studie týkající se použití benzylpenicilinu během těhotenství. Zkušenosti s peniciliny během těhotenství neprokázaly žádný vliv na plodnost nebo poškození plodu, u myší, potkanů a králíků vystavených benzylpenicilinu. Stejně jako u všech léků je třeba se užívání Lentocilinu S během těhotenství vyhnout, pokud lékař nepovažuje jeho předepsání za nezbytné.

Kojení

Benzylpenicilin se vylučuje do mateřského mléka, proto by měl být léčivý přípravek během kojení užíván s opatrností (viz bod 5.2).

4.7 Účinky na schopnost řídit vozidla a obsluhovat stroje

Lentocilin S nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky benzylpenicilinu jsou reakce z přecitlivělosti, zejména kožní vyrážky. Občas se vyskytly anafylaktické reakce, které byly někdy fatální. Celkový výskyt alergických reakcí na penicilin se pohybuje od 1 do 10 %. Anafylaktické reakce se vyskytují asi u 0,05 % pacientů, obvykle po parenterálním podání.

U benzylpenicilinu byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

Poruchy krve a lymfatického systému

Eozinofilie a hemolytická anémie (obojí na imunologickém základě), leukopenie a trombocytopenie. Tyto účinky jsou obvykle po přerušení léčby reverzibilní.

Nemoci imunitního systému

Hypersenzitivní reakce na penicilin způsobují širokou škálu klinických syndromů.

Mezi okamžité reakce patří anafylaxe, laryngeální edém, angioedém, kopřivka a

makulopapulózní vyrážka. Pozdní reakce zahrnují hemolytickou anémii a samoomezující reakce imunitního komplexu (podobné onemocnění), charakterizované horečkou, malátností, kopřivkou, artralgií, myalgií, lymfadenopatií a splenomegalií. K určení, u kterých pacientů se s největší pravděpodobností vyvinou závažné alergické reakce, lze použít kožní testy z precitlivělosti.

Jarischova-Herxheimerova reakce (viz bod 4.4)

Onemocnění nervového systému

Benzylpenicilin velmi dráždí centrální a periferní nervový systém. Neurotoxické reakce zahrnují úzkost, astenii, cévní mozková příhoda, zmatenost, závratě, euforii, nervozitu, halucinace, bolest hlavy, neuropatii, neurovaskulární poškození, lokalizované nebo generalizované záchvaty, kóma, třes a vazospasmus v místě vpichu a objevují se po parenterálním podání benzylpenicilinu draselného. Tyto reakce jsou častější, pokud je benzylpenicilin podáván denně v dávkách vyšších než 20 000 000 IU intravenózně pacientům při selhání ledvin.

Náhodná injekce benzylpenicilinových přípravků do nervů nebo do jejich blízkosti může způsobit neurologické poškození, které může být vzácně trvalé.

Vzácně způsobí neúmyslné intravaskulární podání benzathinbenzylpenicilinu nebo prokainbenzylpenicilinu, včetně přímého podání do tepny – nebo oblasti přilehlé k tepně – okluzi, trombózu a závažné neurovaskulární poškození, zejména u dětí.

Hluboká injekce do hýždí může způsobit paralýzu, dysfunkci a bolestivé podráždění sedacího nervu. Vzácně opakovaná intramuskulární injekce benzylpenicilinových přípravků do anterolaterálního oblasti stehna novorozenců způsobila generalizované svalové kontrakce a také atrofii a fibrózu čtyřhlavého svalu stehenního.

Po intramuskulárním podání benzathinbenzylpenicilinu se může objevit Hoigného syndrom, charakterizovaný silným neklidem doprovázeným příznaky, jako je strach z blízké smrti a zrakové a sluchové halucinace. Po injekcích do oblasti hýždí, stehna a deltového svalu se objevila příčná myelitida s trvalou paralýzou, gangréna vyžadující amputaci prstů a proximálních oblastí končetin, nekróza a tvorba strupů kolem místa vpichu.

Oční poruchy

Rozmazané vidění a přechodná slepota.

Srdeční choroby

Hypotenze, palpitace, synkopa, tachykardie, vazodilatace a vazovagální syndrom charakterizovaný úzkostí, pocením, hypotenzí, vazodilatací periferních tepen a bradykardie.

Kardiorespirační zástava a smrt v důsledku neúmyslného intravenózního podání.

Nemoci dýchacích cest, hrudníku a mediastina

Apnoe, dušnost, hypoxie, plicní embolie a plicní hypertenze.

Gastrointestinální onemocnění

Střevní nekróza, meléna, nauzea, zvracení a pseudomembranózní kolitida, které se mohou objevit během léčby nebo po ní (viz bod 4.4).

Poruchy jater a žlučových cest

Přechodná zvýšení AST, hepatitida a cholestatická žloutenka.

Poruchy kůže a podkoží
Diaforéza, pruritus a kopřivka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Artritida, artropatie, myoglobinurie, periosteitida a rhabdomyolýza.

Onemocnění ledvin a močových cest
Hematurie, neurogenní močový měchýř, selhání ledvin, proteinurie a zvýšený sérový BUN a kreatinin.

Onemocnění reprodukčního systému a prsu
Impotence a priapismus

Celkové poruchy a změny v místě podání
Parenterální podávání benzylpenicilinových přípravků může způsobit reakce v místě vpichu, které jsou závislé na dávce a jsou výsledkem přímého toxického účinku léčiva. Intramuskulární podání vysokých dávek benzathinbenzylpenicilinu (zejména více než 600 000 IU benzylpenicilinu) do jediného místa injekce může vést k bolestivému otoku a poškození endotelu v daném místě. Intramuskulární podání benzylpenicilinu bylo spojeno s následujícími účinky v místě podání: zánět, bolest, absces, edém, krvácení, celulitida, atrofie a kožní vředy. Byly také hlášeny případy horečky a únavy spojené s užíváním benzylpenicilinu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Nebyly popsány žádné případy předávkování. Peniciliny však mají potenciál způsobit neuromuskulární hyperiritaci nebo křečové krize.

V případě předávkování se ihned poradte se svým ošetřujícím lékařem. Protože neexistuje žádné antidotum, léčba by měla být symptomatická a podpůrná.

Benzylpenicilin se odstraňuje hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: 1.1.1.1 Antiinfekční léky. Antibakteriální látky. Peniciliny. Benzylpeniciliny a fenoxymethylpenicilin, ATC kód: J01C E08

Mechanismus působení

Benzylpenicilin je beta-laktamové antibiotikum, které inhibuje jeden nebo více enzymů

(v literatuře označované jako proteiny vázající penicilin, PBP) v dráze metabolické syntézy bakteriálního peptidoglykanu. Tento biopolymer je strukturální složkou bakteriální buněčné stěny, jejíž funkce souvisí s udržováním tvaru a buněčné integrity. Inhibice syntézy peptidoglykanu vede k oslabení struktury, obvykle následované lýzou buněk a usmrcením bakterie.

Baktericidní účinek benzylpenicilinu se zdá být lepší během logaritmické fáze růstu citlivých mikroorganismů.

Účinek benzylpenicilinu je náchylný k inhibici penicilinázami a jinými beta-laktamázy produkovanými během růstu určitých mikroorganismů.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah (PK/PD)

Časový interval, ve kterém se koncentrace léčiva udržuje nad MIC ($T > MIC$), je považován za jeden z hlavních determinantů účinnosti beta-laktamových antibiotik.

Odporové mechanismy

Hlavní mechanismy rezistence na benzylpenicilin jsou:

- Inaktivace beta-laktamázy,
- Změna PBP, které snižují afinitu antibakteriální látky a jejího cíle.

Nepropustnost bakterie nebo mechanismy efluxu, které mohou způsobit bakteriální rezistenci nebo k ní přispět, zejména u gramnegativních bakterií

Kritické hodnoty koncentrace (Breakpoints)

Kritické minimální inhibiční koncentrace (MIC) pro benzylpenicilin jsou stanoveny Evropskou komisí v testu antimikrobiální citlivosti (EUCAST).

Organismus	Kritická koncentrace (µg/ml)	
	Citlivý	Resistentní
Staphylococcus spp.1	0,12	0,12
Streptococcus A, B, C, G2	0,25	0,25
Streptococcus pneumoniae3	0,06	2
Jiné streptokoky	0,25	2
Neisseria gonorrhoeae	0,06	1
Neisseria meningitidis	0,06	0,25
Gram-pozitivní anaeroby	0,25	0,5
Gram-negativní anaeroby	0,25	0,5
Druhově nesouvisející body zlomu	0,25	2

1 Většina stafylokoků produkuje penicilinázy. Breakpointy benzylpenicilinu z velké části, ale ne jednoznačně, oddělí producenty beta-laktamáz od těch, kteří je neprodukují. Izoláty pozitivní na beta-laktamázy jsou rezistentní na benzylpenicilin, fenoxymethylpenicilin, amino-, karboxy- a ureidopeniciliny. Izoláty negativní na beta-laktamázy a citlivé na meticilin (citlivé na oxacilin/cefoxitin) lze považovat za citlivé na tyto molekuly. Izoláty rezistentní na meticilin jsou rezistentní na všechna v současnosti dostupná beta-laktamová činidla, včetně kombinací s inhibitory beta-laktamázy.

S. aureus a S. lugdunensis s MIC > 2 mg/l pro oxacilin jsou většinou methicilin-rezistentní kvůli přítomnosti genu mecA. Odpovídající MIC oxacilinu pro koaguláza-negativní stafylokoky je > 0,25 mg/l.

2 Kmeny s hodnotami MIC nad citlivým breakpointem jsou velmi vzácné nebo ještě nebyly popsány. Identifikace a testování antimikrobiální citlivosti jakéhokoli izolátu tohoto typu se musí opakovat, a pokud se výsledek potvrdí, izolát musí být odeslán do referenční laboratoře. Dokud neexistuje žádný důkaz klinické odpovědi pro potvrzené izoláty s MIC nad aktuálním breakpointem, měly by být označeny jako rezistentní.

3 Při pneumonii by měly být považovány za citlivé na penicilin následující kmeny: kmeny s MIC ≤ 0,5 mg/l, při použití 1,2 g x 4 dávky; kmeny s MIC ≤ 1 mg/l, pokud se použijí dávky 2,4 g x 4 nebo 1,2 g x 6, a kmeny s MIC ≤ 2,0 mg/l, pokud se použijí dávky 2,4 g x 6. U meningitidy by izoláty s MIC nad 0,06 mg/l měly být klasifikovány jako rezistentní na penicilin. Pro všechny ostatní indikace platí MIC 0,06/2 mg/l. Rezistence na beta-laktamázy by měla být testována pomocí 1 µg oxacilinového disku. Izoláty klasifikované jako citlivé mohou být popsány jako citlivé na benzylpenicilin, bez ohledu na klinickou indikaci. Izoláty klasifikované jako rezistentní vůči oxacilinu lze popsat jako odolné vůči benzylpenicilinu u meningitidy.

Prevalence získané rezistence se může u vybraných druhů geograficky a v průběhu času lišit, a proto jsou žádoucí místní informace o rezistenci, zejména při léčbě závažných infekcí.

V závislosti na potřebě je nutné vyhledat konzultaci se specialistou, když je místní prevalence rezistence taková, že užitečnost činidla u alespoň některých typů infekce je sporná.

Citlivé mikroorganismy

Gram-pozitivní aerobní mikroorganismy

Bacillus anthracis

Corynebacterium diphtheriae

Erysipelothrix rhusiopathiae

Streptokoky skupiny C a G

Listeria monocytogenes
Streptococcus agalactae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus viridians

Gram-negativní aerobní mikroorganismy
Neisseria meningitidis
Pasteurella multocida

Anaerobní mikroorganismy
Actinomyces israeli
Clostridium perfringens
Clostridium tetani
Fusobacterium spp.
Peptococcus spp.
Peptostreptococcus spp.

Jiné mikroorganismy
Borrelia spp.
Spirochety
Leptospira spp.

Treponema spp., včetně Treponema pallidum

Mikroorganismy, u kterých může být získána rezistence problémem

Gram-pozitivní aerobní mikroorganismy
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis

Gramnegativní aerobní mikroorganismy
Haemophilus influenzae
Neisseria gonorrhoeae

Mikroorganismy s inherentní rezistencí

Gram-pozitivní aerobní mikroorganismy
Enterococcus spp.
Koaguláza-negativní stafylokoky
Staphylococcus aureus (produkující penicilinázy)

Gramnegativní aerobní mikroorganismy
Acinetobacter spp.
Bordetella pertussis
Brucella spp.
Enterobacteriaceae (včetně Escherichia coli, Salmonella spp., Enterobacter spp.,
Haemophilus influenzae (produkující betalaktamázy)
Klebsiella spp., Proteus spp., Citrobacter spp.)
Moraxella catarrhalis
Pseudomonas aeruginosa

Anaerobní mikroorganismy Bacteroides spp.
--

Jiné mikroorganismy Chlamydia spp. Chlamydophila spp. Legionella pneumophila Mycoplasma spp.
--

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Absorpce benzylpenicilinu po intramuskulární injekci závisí na různých faktorech včetně dávky, koncentrace a rozpustnosti příslušné soli.

Vzhledem k tomu, že benzathinbenzylpenicilin je relativně nerozpustný, intramuskulární podávání přípravků obsahujících tuto sůl poskytuje tkáňový depot, ze kterého jsou léčiva pomalu absorbována a hydrolyzována na benzylpenicilin. Koncentrace benzylpenicilinu v séru po intramuskulárním podání benzathinbenzylpenicilinu jsou obecně vyšší, ale nižší než koncentrace dosažené při ekvivalentní intramuskulární dávce benzathinbenzylpenicilinu nebo kaliumbenzylpenicilinu.

Po intramuskulárním podání jediné dávky benzathinbenzylpenicilinu dospělým, dětem a novorozencům je nejvyšších sérových koncentrací obecně dosaženo během 13–24 hodin a v závislosti na dávce jsou obvykle detekovatelné po dobu 1–4 týdnů.

Distribuce

Peniciliny jsou široce distribuovány po absorpci z míst vpichu. Nejvyšší koncentrace je dosahováno v ledvinách, ale v menší míře také v játrech, plicích, kůži, střevech a svaích. Benzylpenicilin je rovnoměrně distribuován v pleurální, perikardiální, peritoneální a synoviální tekutině a také ve slinách a tonzilových a maxilárních sekrecích.

Při absenci zánětu difunduje v zanedbatelném množství do abscesových dutin, avaskulárních oblastí, očí, středního ucha a mozkomíšního moku. Zanícenou tkáň snadněji proniká a např. v situacích meningitidy je dosahováno vyšších koncentrací benzylpenicilinu v mozkomíšním moku.

Benzylpenicilin se přibližně ze 45–68 % váže na plazmatické proteiny, především na sérový albumin. U novorozenců je vazba na plazmatické proteiny nižší (asi 49 %). V případě hyperbilirubinémie a azotémie se také méně váže na plazmatické bílkoviny.

Benzylpenicilin difunduje přes placentu do fetálního oběhu a malá množství se objevují v mateřském mléce.

Eliminace

Benzylpenicilin je v omezené míře metabolizován v játrech a jeho derivát kyseliny penicilové se nachází v moči. Benzylpenicilin je rychle vylučován močí, hlavně renální tubulární sekrecí. Tato sekrece je inhibována probenecidem, který se někdy podává ke zvýšení plazmatických koncentrací penicilinu.

U dospělých s normální funkcí ledvin je poločas (eliminace) 0,4–0,9 hodiny. Při selhání ledvin mohou být plazmatické koncentrace vyšší a poločasy delší.

Vzhledem k tomu, že benzylpenicilin se po intramuskulárním podání benzathinbenzylpenicilinu pomalu vstřebává, pokračuje vylučování benzylpenicilinu močí po delší dobu po intramuskulárním podání těchto léků. Benzylpenicilin byl detekován v moči po dobu až 12 týdnů po jediné intramuskulární injekci 1 200 000 IU benzathinbenzylpenicilinu.

Renální clearance penicilinů je opožděná u novorozenců v důsledku nezralého mechanismu tubulární sekrece a je opožděná také u starších osob kvůli snížené kapacitě tubulární sekrece. Poločas eliminace benzylpenicilinu u novorozenců se mění nepřímo úměrně věkem a zdá se být nezávislý na porodní hmotnosti.

Jak tubulární funkce dozrává, peniciliny se vylučují rychleji a kojenci starší 3 měsíců obecně vylučují léčiva podobně jako dospělí.

Benzylpenicilin se odstraňuje hemodialýzou, ale peritoneální dialýzou se odstraňuje jen minimálně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Mutagenní nebo karcinogenní potenciál benzylpenicilinu nebyl plně stanoven.

Reprodukční studie provedené na myších, potkanech a králících neprokázaly žádnou změnu fertility nebo poškození plodu po použití benzylpenicilinu.

Nejsou známy žádné studie reprodukční toxicity, genotoxicity nebo karcinogenity při podání samotného benzathinu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMACE

6.1 Seznam pomocných látek

Injekční lahvička:

Citrát sodný,

Lecitin, a

Polysorbát 80.

Ampule s rozpouštědlem:

Voda na injekce,

Lidokain hydrochlorid.

6.2 Nekompatibilita

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Datum expirace

Před otevřením: 4 roky

Po otevření a rekonstituci: z mikrobiologického hlediska musí být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před podáním jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Lentocilin S 1200

Injekční lahvička z bezbarvého skla typu III o objemu 9 ml, s chlorbutylovou pryžovou zátkou a utěsněná hliníkovým odklápěcím víčkem.

Ampulka z jantarového skla typu I o objemu 5 ml.

Balení po 1 a 100 kusech. Každá jednotka se skládá z lahvičky a ampulky s rozpouštědlem.

Lentocilin S 2400

Injekční lahvička z bezbarvého skla typu III o objemu 15 ml, s chlorbutylovou pryžovou zátkou a utěsněná hliníkovým odklápěcím víčkem.

Ampulka z jantarového skla typu I o objemu 10 ml.

Balení po 1, 3 a 50 kusech.

Je možné, že ne všechna balení jsou uvedena na trh.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokyny pro rekonstituci léčivého přípravku a podání intramuskulární (IM) injekce.

Lentocilin S injekční suspenze je určena **VÝHADNĚ** k podání **HLUBOKOU INTRAMUSKULÁRNÍ INJEKČÍ**.

Pečlivě dodržujte níže uvedené pokyny, abyste zajistili získání homogenní suspenze před intramuskulárním podáním.

Hluboké intramuskulární podání tohoto léčiva vyžaduje přesnou techniku a mělo by být prováděno pouze zkušenými zdravotnickými pracovníky na místech připravených pro urgentní léčbu případné anafylaktické reakce.

Jehla určená k aplikaci injekčních suspenzí musí mít minimální vnitřní průměr 0,8 mm (kalibr: 18 gauge).



Vydezinfikujte pryžovou zátku lahvičky alkoholem a jehlu propíchněte jejím středem.

Aniž byste se dotkli prášku usazeného na dně, opatrně vstříkněte tekutinu z ampule do lahvičky tak, aby klouzala po vnitřní straně lahvičky. Nevstříkujte kapalinu přímo do prášku. Vyjměte jehlu z lahvičky.



Suspenzi homogenizujte otáčením lahvičky těsně mezi dlaněmi po dobu asi 20 sekund.

Po přípravě a úplném promíchání suspenze v lahvičce ji ihned přeneste do injekční stříkačky a pokračujte v jejím podání co nejdříve. Kdykoli je to možné, použijte čerstvě připravenou suspenzi.

Hluboká intramuskulární injekce by měla být podávána pomalu a konstantní rychlostí, aby se zabránilo ucpání jehly, a měla by být zastavena, pokud se objeví známky nebo příznaky okamžité akutní bolesti, zejména u dětí a kojenců. Pokud se jehla ucpe, vyměňte ji za novou (s vnitřním průměrem větším než 0,8 mm, tj. 18 gauge).

Při manipulaci je třeba se vyvarovat kontaktu s penicilinem, protože může dojít k senzibilizaci kůže (viz bod 4.4).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Laboratórios Atral, S.A.
Rua da Estação, n.ºs 1 e 1A
2600-726 Castanheira do Ribatejo
Portugalsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA POVOLENÍ K UVEDENÍ NA TRH

Registrační číslo: 9908301 – 1 jednotka, prášek a rozpouštědlo pro přípravu injekční suspenze, 1 200 000 IU/4 ml, injekční lahvička z čirého skla typu III a ampulka ze skla typu I

Registrační číslo: 5921697 – 100 jednotek, prášek a rozpouštědlo pro přípravu injekční suspenze, 1 200 000 IU/4 ml, injekční lahvička z bezbarvého skla typu III a ampulka ze skla typu I.

Registrační číslo: 9908319 – 1 jednotka, prášek a rozpouštědlo pro přípravu injekční suspenze, 2 400 000 IU/6,5 ml, injekční lahvička z čirého skla typu III a ampulka ze skla typu I

Registrační číslo: 4650693 – 3 jednotky, prášek pro přípravu injekční suspenze s rozpouštědlem, 2 400 000 IU/6,5 ml, injekční lahvička z čirého skla typu III a ampulka ze skla typu I

Registrační číslo: 5921994 – 50 jednotek, prášek pro přípravu injekční suspenze s rozpouštědlem, 2 400 000 IU/6,5 ml, injekční lahvička z bezbarvého skla typu III a ampulka ze skla typu I.

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace : 2. března 1955

Datum revize oprávnění: 10. března 1998

Datum posledního obnovení: 15. října 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU