

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказом Міністерства охорони
здоров'я України

05.03.2024 № 375

Реєстраційне посвідчення

№ UA/20244/01/02

Заявник, країна: Пфайзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн, США
Pfizer H.C.P. Corporation, USA

Виробник, країна: Кінг Фармасьютікалз ЛЛС, США
King Pharmaceuticals LLC, USA
(Виробництво, пакування, тестування, випуск серії)

Переклади інструкції про застосування, короткої характеристики лікарського засобу державною мовою, автентичність яких підтверджена підписом Заявника або уповноваженого ним представника (Офіційно затверджена інформація про застосування лікарського засобу в США)

Біцилін Л-А / Bicillin® L-A

суспензія для ін'єкцій по 2 400 000 ОД/4 мл
у попередньо наповнених шприцах №10

DocuSigned by:
Переклад вірний
Керівник регуляторного
відділу Представництва
«Пфайзер Експорт Бі. Ві.»
Тетяна ІЛЬЧЕНКО 11.10.2023

Біцилін L-A
(пеніцилін G бензатин, суспензія для ін'єкцій)
Одноразовий шприц

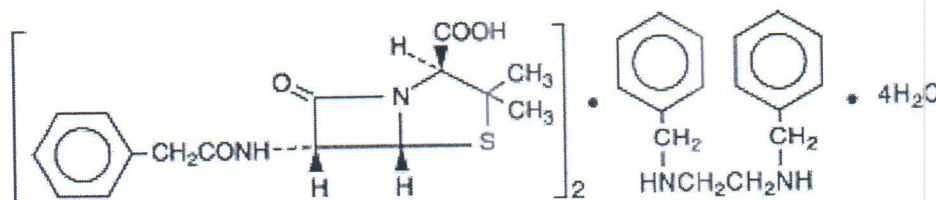
Тільки для глибоких внутрішньом'язових ін'єкцій.

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ: НЕ ПРИЗНАЧЕНИЙ ДЛЯ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ЗАСТОСУВАННЯ. НЕ ВВОДИТИ ВНУТРІШНЬОВЕННО І НЕ ЗМІШУВАТИ З ІНШИМИ ВНУТРІШНЬОВЕННИМИ РОЗЧИНАМИ. БУЛИ ПОВІДОМЛЕННЯ ПРО ВИПАДКИ НЕНАВМИСНОГО ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ВВЕДЕННЯ ПЕНІЦИЛІНУ G БЕНЗАТИНУ, ЯКІ БУЛИ ПОВ'ЯЗАНІ З ЗУПИНКОЮ СЕРЦЯ І ДИХАННЯ ТА СМЕРТЮ. Перед застосуванням цього лікарського засобу уважно прочитайте розділи ЗАСТЕРЕЖЕННЯ, ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ, а також СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ, наведені в інструкції про застосування лікарського засобу.

Щоб зменшити розвиток стійких до лікування бактерій і зберегти ефективність Біциліну L-A та інших антибактеріальних лікарських засобів, Біцилін L-A слід застосовувати тільки для лікування або профілактики інфекцій, для яких доведено або існує серйозна підозра, що вони спричинені бактеріями.

Опис

Біцилін L-A (пеніцилін G бензатин, суспензія для ін'єкцій) призначений для глибоких внутрішньом'язових ін'єкцій. Пеніцилін G бензатин отримується шляхом реакції дибензилетилендіаміну з двома молекулами пеніциліну G. Хімічно позначається як (2*S*, 5*R*, 6*R*)-3,3-диметил-7-оксо-6-(2-фенілацетамідо)-4-тіа-1-азабіцикло[3.2.0]гептан-2-карбонової кислоти, сполука з *N,N'*-дибензилетилендіаміном (2:1), тетрагідрат. Це білий кристалічний порошок, дуже мало розчинний у воді і мало розчинний у спирті. Його хімічна структура:



Біцилін L-A містить пеніцилін G бензатин у водній суспензії з буфером натрію цитрату та приблизно 0,65% цитрату натрію, 0,59% повідону, 0,54% карбоксиметилцелюлози натрію, 0,53% лецитину, 0,12% метилпарабену та 0,013% пропілпарабену.

Біцилін L-A містить приблизно 0,11 мЕкв натрію на 600 000 одиниць пеніциліну G (приблизно 2,59 мг натрію на 600 000 одиниць пеніциліну G).

Біцилін L-A суспензія в одноразових шприцах в'язка та непрозора. Він випускається по 1 мл, 2 мл та 4 мл, що містять еквівалент 600 000 (фактичний об'єм 1,17 мл містить 620 100), 1 200 000 (фактичний об'єм 2,34 мл містить 1 240 200) та 2 400 000 (фактичний об'єм 4,67 мл містить 2 475 100) одиниць пеніциліну G у вигляді бензатинової солі, відповідно. Перед застосуванням слід ознайомитися з розділами «Протипоказання», «Застереження», «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози».

КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Загальна інформація

Пеніцилін G бензатин має надзвичайно низьку розчинність, тому лікарський засіб повільно

Переклад вірний

Керівник регуляторного відділу DocuSigned by:

Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Бі.»

Тетяна ІЛЬЧЕНКО 11.10.2023

1A2252AF904E4A4...

вивільняється з місця внутрішньом'язової ін'єкції. Лікарський засіб гідролізується до пеніциліну G. Таке поєднання гідролізу та повільної абсорбції призводить до того, що його рівень у сироватці крові значно нижчий, але набагато триваліший, ніж у інших парентеральних пеніцилінів.

Внутрішньом'язове введення 300 000 одиниць пеніцилін G бензатину дорослим призводить до утворення в крові рівня від 0,03 до 0,05 одиниць на мл, який утримується протягом 4-5 днів. Подібні рівні в крові можуть зберігатися протягом 10 днів після введення 600 000 одиниць і протягом 14 днів після введення 1 200 000 одиниць. Концентрація 0,003 одиниць на мл все ще може бути виявлена через 4 тижні після введення 1 200 000 одиниць.

Приблизно 60% пеніциліну G зв'язується з білками сироватки крові. Лікарський засіб розподіляється по всіх тканинах організму в дуже різних кількостях. Найвищі рівні виявляються в нирках, менші - в печінці, шкірі та кишечнику. Пеніцилін G меншою мірою проникає в усі інші тканини та спинномозкову рідину. При нормальній функції нирок лікарський засіб швидко виводиться шляхом канальцевої екскреції. У новонароджених та дітей раннього віку, а також в осіб з порушеною функцією нирок виведення значно затримується.

Мікробіологія

Механізм дії

Пеніцилін G чинить бактерицидну дію на чутливі до пеніциліну мікроорганізми на стадії активного розмноження. Він діє шляхом пригнічення біосинтезу пептидоглікану клітинної стінки, роблячи клітинну стінку осмотично нестабільною.

Резистентність

Пеніцилін не активний проти бактерій, що продукують пеніциліназу, або проти організмів, стійких до бета-лактамів, через зміни в пеніцилінзв'язуючих білках. Резистентність *Streptococcus pyogenes* до пеніциліну G не зареєстрована.

Антимікробна активність

Пеніцилін виявився активним проти більшості ізолятів наведених нижче бактерій як *in vitro*, так і при клінічних інфекціях, як описано в розділі «Показання до застосування».

Грампозитивні бактерії

Бета-гемолітичні стрептококи (групи A, B, C, G, H, L і M).

Інші мікроорганізми

Treponema pallidum

Treponema carateum

Тести на чутливість

Для отримання конкретної інформації щодо критеріїв інтерпретації тесту на чутливість та відповідних методів тестування і стандартів контролю якості, визнаних FDA для цього лікарського засобу, будь ласка, зверніться за посиланням: <https://www.fda.gov/STIC>.

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ

Щоб зменшити розвиток резистентних до лікарського засобу бактерій і зберегти ефективність Біциліну L-A та інших антибактеріальних лікарських засобів, Біцилін L-A слід застосовувати лише для лікування або профілактики інфекцій, які, як доведено або обґрунтовано підозрюється, спричинені бактеріями. За наявності інформації про культуру та чутливість бактерій їх слід враховувати при виборі або модифікації антибактеріальної терапії. За відсутності таких даних, місцева епідеміологія та особливості чутливості можуть сприяти емпіричному вибору терапії.

Внутрішньом'язовий пеніцилін G бензатин показаний для лікування інфекцій, спричинених чутливими до пеніциліну G мікроорганізмами, які чутливі до низьких і дуже тривалих

Переклад вірний

Керівник регуляторного відділу — DocuSigned by:

Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Бі.»

Тетяна ІЛЬЧЕНКО 11.10.2023

1A2252AF904E4A4...

сироваткових рівнів, характерних для цієї конкретної лікарської форми. Терапія повинна базуватися на бактеріологічних дослідженнях (включаючи тести на чутливість) та клінічній відповіді.

Наступні інфекції зазвичай реагують на відповідну внутрішньом'язову дозу пеніцилін G бензатину:

Інфекції верхніх дихальних шляхів легкого та середнього ступеня тяжкості, спричинені чутливими стрептококами.

Венеричні інфекції - Сифіліс, фрамбезія, ендемічний сифіліс та пінта.

Медичні стани, при яких терапія пеніцилін G бензатином показана як профілактика:

Ревматична лихоманка та/або хорея - Профілактика пеніцилін G бензатином довела свою ефективність у запобіганні рецидиву цих станів. Його також застосовують для подальшої профілактичної терапії ревматичної хвороби серця та гострого гломерулонефриту.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Наявність в анамнезі реакції гіперчутливості до будь-якого з пеніцилінів є протипоказанням.

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

ЗАСТЕРЕЖЕННЯ: НЕ ПРИЗНАЧЕНИЙ ДЛЯ ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ЗАСТОСУВАННЯ. НЕ ВВОДИТИ ВНУТРІШНЬОВЕННО І НЕ ЗМІШУВАТИ З ІНШИМИ ВНУТРІШНЬОВЕННИМИ РОЗЧИНАМИ. БУЛИ ПОВІДОМЛЕННЯ ПРО ВИПАДКИ НЕНАВМИСНОГО ВНУТРІШНЬОВЕННОГО ВВЕДЕННЯ ПЕНІЦИЛІНУ G БЕНЗАТИНУ, ЯКІ БУЛИ ПОВ'ЯЗАНІ З ЗУПИНКОЮ СЕРЦЯ І ДИХАННЯ ТА СМЕРТЮ. Перед застосуванням цього лікарського засобу уважно прочитайте розділи ЗАСТЕРЕЖЕННЯ, ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ, а також СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ, наведені в інструкції про застосування лікарського засобу.

Пеніцилін G бензатин слід призначати лише за показаннями, зазначеними в цій інструкції про застосування.

Анафілаксія

ПОВІДОМЛЯЛОСЯ ПРО СЕРЙОЗНІ, А ІНОДІ Й ЛЕТАЛЬНІ РЕАКЦІЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ (АНАФІЛАКТИЧНІ РЕАКЦІЇ) У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ ПЕНІЦИЛІНОТЕРАПІЮ. ЦІ РЕАКЦІЇ ЧАСТІШЕ ВИНИКАЮТЬ В ОСІБ З ГІПЕРЧУТЛИВІСТЮ ДО ПЕНІЦИЛІНУ В АНАМНЕЗІ ТА/АБО З ЧУТЛИВІСТЮ ДО БАГАТОХ АЛЕРГЕНІВ В АНАМНЕЗІ. БУЛИ ПОВІДОМЛЕННЯ ПРО ОСІБ З ГІПЕРЧУТЛИВІСТЮ ДО ПЕНІЦИЛІНУ В АНАМНЕЗІ, У ЯКИХ СПОСТЕРІГАЛИСЯ ТЯЖКІ РЕАКЦІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ЦЕФАЛОСПОРИНАМИ. ПЕРЕД ПОЧАТКОМ ТЕРАПІЇ БІЦИЛІНОМ L-A СЛІД РЕТЕЛЬНО З'ЯСУВАТИ НАЯВНІСТЬ ПОПЕРЕДНІХ РЕАКЦІЙ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ ДО ПЕНІЦИЛІНІВ, ЦЕФАЛОСПОРИНІВ АБО ІНШИХ АЛЕРГЕНІВ. У РАЗІ ВИНИКНЕННЯ АЛЕРГІЧНОЇ РЕАКЦІЇ ЗАСТОСУВАННЯ БІЦИЛІНУ L-A СЛІД ПРИПИНИТИ ТА РОЗПОЧАТИ ВІДПОВІДНУ ТЕРАПІЮ. СЕРЙОЗНІ АНАФІЛАКТИЧНІ РЕАКЦІЇ ПОТРЕБУЮТЬ НЕГАЙНОГО НЕВІДКЛАДНОГО ЛІКУВАННЯ АДРЕНАЛІНОМ. ЗА ПОКАЗАННЯМИ СЛІД ТАКОЖ ЗАСТОСОВУВАТИ КИСЕНЬ, ВНУТРІШНЬОВЕННІ СТЕРОЇДИ ТА ЗАХОДИ ЩОДО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ПРОХІДНОСТІ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ, У ТОМУ ЧИСЛІ ІНТУБАЦІЮ.

Серйозні шкірні побічні реакції

Повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (SCAR), такі як синдром Стівенса-Джонсона (SJS), токсичний епідермальний некроліз (TEN), медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP), у пацієнтів, які приймали пеніцилін G (активна речовина у складі Біциліну L-A). При

Переклад вірний

Керівник регуляторного відділу DocuSigned by:

Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Бі.»

Тетяна ІЛЬЧЕНКО 11.10.2023

1A2252AF904E4A4...

підозрі на SCAR слід негайно відмінити Біцилін L-A та розглянути можливість альтернативного лікування.

***Clostridioides difficile*-асоційована діарея**

Про *Clostridioides difficile*-асоційовану діарею (CDAD) повідомлялося при застосуванні майже всіх антибактеріальних лікарських засобів, включаючи Біцилін L-A, і вона може мати різний ступінь тяжкості - від легкої діареї до коліту з летальним наслідком. Лікування антибактеріальними лікарськими засобами змінює нормальну флору товстої кишки, що призводить до надмірного росту *C. difficile*.

C. difficile продукують токсини A і B, які сприяють розвитку CDAD. Штами *C. difficile*, що виробляють гіпертоксини, викликають підвищену захворюваність і смертність, оскільки ці інфекції можуть бути резистентними до антимікробної терапії і можуть потребувати колектомії. У всіх пацієнтів з діареєю після застосування антибактеріальних лікарських засобів слід розглядати можливість наявності CDAD. Необхідний ретельний збір анамнезу, оскільки повідомлялося, що CDAD може виникнути через два місяці після застосування антибактеріальних лікарських засобів.

Якщо підозрюється або підтверджується CDAD, може виникнути потреба у припиненні поточного застосування антибіотиків, якщо вони не спрямовані проти *C. difficile*. За клінічними показаннями слід призначити відповідне вживання рідини та електролітів, білкові добавки, антибіотикотерапію проти *C. difficile* та хірургічне втручання.

Спосіб застосування

Не слід вводити ін'єкцію в артерію чи нерв або поблизу них. Див. інструкцію з введення нижче.

Ін'єкція в нерв або поблизу нього може призвести до незворотних неврологічних ушкоджень.

Ненавмисне внутрішньосудинне введення Біциліну L-A та інших лікарських засобів пеніциліну, включаючи ненавмисну пряму внутрішньоартеріальну ін'єкцію або ін'єкцію безпосередньо біля артерій, призводило до тяжких нервово-судинних ушкоджень, включаючи поперечний мієліт з необоротним паралічем, гангрену, що потребувала ампутації пальців та більш проксимальних ділянок кінцівок, а також некроз та злушення у місці ін'єкції та навколо нього, що відповідає діагнозу синдрому Ніколау. Такі тяжкі наслідки були зафіксовані після ін'єкцій у ділянку сідниці, стегна та дельтовидного м'яза. Повідомлялося про інші серйозні ускладнення при підозрі на внутрішньосудинне введення, включаючи негайну блідість, плямистість або ціаноз кінцівки як дистальніше, так і проксимальніше місця ін'єкції з подальшим утворенням пухиря; тяжкий набряк, що вимагає передньої та/або задньої компартмент-фасціотомії в нижній кінцівці. Вищеописані тяжкі наслідки та ускладнення найчастіше виникали у немовлят та маленьких дітей. Негайна консультація з відповідним спеціалістом показана у разі появи будь-яких ознак порушення кровопостачання в місці ін'єкції, проксимальніше або дистальніше місця ін'єкції.¹⁻⁹ (див. Розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

ТІЛЬКИ ДЛЯ ГЛИБОКОЇ ВНУТРІШНЬОМ'ЯЗОВОЇ ІН'ЄКЦІЇ. Були повідомлення про випадки ненавмисного внутрішньовенного введення пеніцилін G бензатину, що призводило до зупинки дихання та смерті. Тому не слід вводити внутрішньовенно або змішувати з іншими внутрішньовенними розчинами. (Див. Розділ «Спосіб застосування та дози»).

Вводити шляхом ГЛИБОКОЇ ВНУТРІШНЬОМ'ЯЗОВОЇ ІН'ЄКЦІЇ тільки у верхній, зовнішній квадрант сідниці (дорсоглютеальний) або вентроглютеальну ділянку. Повідомлялося про фіброз та атрофію чотириголового м'яза стегна після повторних внутрішньом'язових ін'єкцій лікарських засобів пеніциліну в передньолатеральну ділянку стегна. Через ці побічні ефекти та судинність цієї ділянки введення в передньолатеральну ділянку стегна не рекомендується.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

Переклад вірний

Керівник регуляторного відділу

Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Бі.»

Тетяна ІЛЬЧЕНКО 11.10.2023

DocuSigned by:
1A252AF904E4A4...

Загальні

Призначення Біциліну L-A за відсутності доведеної або підозрюваної бактеріальної інфекції чи профілактичних показань навряд чи принесе користь пацієнту і збільшує ризик розвитку резистентності бактерій до лікарського засобу.

Пеніцилін слід з обережністю застосовувати пацієнтам з серйозною алергією та/або астмою в анамнезі.

Слід уникати внутрішньовенного або внутрішньоартеріального введення, а також ін'єкцій у великі периферичні нерви або кровоносні судини або поблизу них, оскільки такі ін'єкції можуть спричинити ушкодження нервово-судинної системи. (Див. Розділи «Застереження» та «Спосіб застосування та дози»).

Тривале застосування антибіотиків може сприяти надмірному росту нечутливих організмів, у тому числі грибків. У разі виникнення суперінфекції слід вжити відповідних заходів.

Біцилін L-A містить приблизно 0,11 мЕкв натрію на 600 000 одиниць пеніциліну G (приблизно 2,59 мг натрію на 600 000 одиниць пеніциліну G).

Інформація для пацієнтів

Діарея - поширена проблема, спричинена антибіотиками, яка зазвичай минає після відміни антибіотика. Іноді після початку лікування антибіотиками у пацієнтів можуть з'явитися водянисті та криваві випорожнення (зі спазмами в шлунку та лихоманкою або без них) навіть через два або більше місяців після прийому останньої дози антибіотика. Якщо це сталося, пацієнти повинні якомога швидше звернутися до свого лікаря.

Пацієнтів слід проконсультувати, що антибактеріальні лікарські засоби, включаючи Біцилін L-A, слід застосовувати лише для лікування бактеріальних інфекцій. Вони не лікують вірусні інфекції (наприклад, застуду). Коли Біцилін L-A призначають для лікування бактеріальної інфекції, пацієнтам слід пояснити, що хоча на початку лікування зазвичай спостерігається покращення самопочуття, лікарський засіб слід приймати точно за інструкцією. Пропуск доз або незавершення повного курсу терапії може (1) знизити ефективність негайного лікування та (2) підвищити ймовірність того, що бактерії розвинути резистентність і не будуть піддаватися лікуванню Біциліном L-A або іншими антибактеріальними лікарськими засобами в майбутньому.

Лабораторні дослідження

При стрептококових інфекціях терапія повинна бути достатньою для знищення збудника, інакше можуть виникнути наслідки стрептокової хвороби. Після завершення лікування слід взяти посіви, щоб визначити, чи були еліміновані стрептококи.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Тетрациклін, бактеріостатичний антибіотик, може антагонізувати бактерицидну дію пеніциліну, тому слід уникати одночасного застосування цих лікарських засобів.

Одночасне застосування пеніциліну та пробенециду підвищує та пролонгує рівні пеніциліну в сироватці крові за рахунок зменшення видимого об'єму розподілу та уповільнення швидкості виведення шляхом конкурентного пригнічення ниркової канальцевої секреції пеніциліну.

Вагітність

Тератогенні ефекти: Вагітність. Дослідження репродуктивної функції, проведені на мишах, щурах та кролях, не виявили жодних ознак порушення фертильності або шкоди для плода внаслідок застосування пеніциліну G. Досвід застосування пеніцилінів під час вагітності у людини не виявив жодних позитивних доказів негативного впливу на плід. Однак немає адекватних і добре контрольованих досліджень за участю вагітних жінок, які б переконливо показали, що шкідливий вплив цих лікарських засобів на плід можна виключити. Оскільки дослідження репродуктивної функції тварин не завжди дозволяють передбачити реакцію людини, цей лікарський засіб слід застосовувати під час вагітності лише у разі нагальної

потреби.

Лактація

Розчинний пеніцилін G (гідролізат пеніцилін G бензатину) виділяється у грудне молоко. Слід дотримуватися обережності при застосуванні пеніцилін G бензатину жінкам в період лактації.

Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності

Довготривалі дослідження на тваринах з цим лікарським засобом не проводилися.

Застосування у дітей

(Див. Розділи «Показання до застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Застосування у пацієнтів літнього віку

Клінічні дослідження пеніцилін G бензатину не включали достатньої кількості пацієнтів віком від 65 років, щоб визначити, чи відрізняється їхня реакція від реакції молодших пацієнтів. Інший клінічний досвід не виявив відмінностей у реакції між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. Загалом, підбір дози для пацієнтів літнього віку повинен бути обережним, зазвичай починаючи з нижньої межі діапазону доз, що відображає більшу частоту зниження печінкової, ниркової або серцевої функції, а також супутнього захворювання або іншої медикаментозної терапії. Відомо, що цей лікарський засіб значною мірою виводиться нирками, і ризик токсичних реакцій на цей лікарський засіб може бути вищим у пацієнтів з порушенням функції нирок. (Див. Розділ «Клінічна фармакологія».) Оскільки пацієнти літнього віку частіше мають знижену функцію нирок, слід з обережністю підбирати дозу, а також може бути корисним моніторинг функції нирок.

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Як і при застосуванні інших пеніцилінів, існує ймовірність виникнення небажаних реакцій чутливості, особливо в осіб, які раніше демонстрували підвищену чутливість до пеніцилінів, або в осіб з алергією, астмою, сінною лихоманкою або кропив'янкою в анамнезі.

Як і при застосуванні інших методів лікування сифілісу, повідомлялося про реакцію Яриша-Герксгеймера.

Під час постмаркетингового застосування Біциліну L-A повідомлялося про такі побічні реакції:

Шкіра та підшкірна клітковина: Синдром Стівенса-Джонсона (SJS) та медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS). (Див. розділ «Застереження»).

Повідомлялося про такі побічні реакції при застосуванні парентерального пеніциліну G (активна речовина у складі Біциліну L-A):

Загальні: Реакції гіперчутливості, в тому числі: шкірні висипання (від макулопапульозних до ексfolіативного дерматиту), кропив'янка, набряк гортані, гарячка, еозинофілія; інші реакції, подібні до сироваткової хвороби (включаючи озноб, гарячку, набряк, артралгію та прострацію); анафілаксія, в тому числі шок та смерть: тяжкі шкірні побічні реакції (SCAR), такі як токсичний епідермальний некроліз (TEN) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP). (Див. розділ «Застереження») Примітка: кропив'янку, інші шкірні висипання та реакції, подібні до сироваткової хвороби, можна контролювати за допомогою антигістамінних лікарських засобів та, у разі необхідності, системних кортикостероїдів. При виникненні таких реакцій застосування пеніциліну G слід припинити, за винятком випадків, коли, на думку лікаря, стан, що лікується, загрожує життю і піддається лише терапії пеніциліном G. Серйозні анафілактичні реакції потребують негайного невідкладного лікування адреналіном. Також слід застосовувати кисень, внутрішньовенні стероїди та забезпечення прохідності дихальних шляхів, включаючи інтубацію, за показаннями.

Шлунково-кишкові захворювання: Псевдомембранозний коліт. Поява симптомів псевдомембранозного коліту може виникнути під час або після антибактеріального лікування.

Переклад вірний

Керівник регуляторного відділу

Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Бі.»

Тетяна ІЛЬЧЕНКО 11.10.2023

DocuSigned by:

1A2252AF904E4A4...

(Див. розділ «Застереження».)

Гематологічні розлади: Гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія.

Неврологічні розлади: Невропатія.

З боку нирок та сечовивідної системи: Нефропатія.

Наступні небажані явища були тимчасово пов'язані з парентеральним введенням пеніцилін G бензатину (компонент Біциліну L-A):

З боку організму: Реакції гіперчутливості, включаючи алергічний васкуліт, свербіж, втомлюваність, астеною та біль; загострення існуючого захворювання; головний біль, синдром Ніколау.

З боку серця та судин: Зупинка серця; гіпотензія; тахікардія; прискорене серцебиття; легенева гіпертензія; тромбоемболія легеневої артерії; вазодилатація; вазовагальна реакція; порушення мозкового кровообігу; синкопе.

Шлунково-кишкові розлади: Нудота, блювання; кров у калі; некроз кишечника.

З боку крові та лімфатичної системи: Лімфаденопатія.

Реакції у місці введення ін'єкції: Реакції у місці ін'єкції, включаючи біль, запалення, припухлість, абсцес, некроз, набряк, крововилив, целюліт, підвищену чутливість, атрофію, екхімоз та виразку шкіри. Нервово-судинні реакції, включаючи відчуття жару, спазм судин, блідість, посиніння, гангрену, оніміння кінцівок, ціаноз кінцівок та пошкодження нервових судин.

Метаболічні розлади: Підвищений рівень азоту сечовини, креатиніну та аспаратамінотрансферази (АСТ).

З боку опорно-рухового апарату: Захворювання суглобів; періостит; загострення артриту; міоглобінурія; рабдоміоліз.

З боку нервової системи: Нервозність; тремор; запаморочення; сонливість; сплутаність свідомості; тривога; ейфорія; поперечний мієліт; судоми; кома. Синдром, що проявляється різноманітними симптомами з боку ЦНС, такими як сильне збудження зі сплутаністю свідомості, зорові та слухові галюцинації і страх перед неминучою смертю (синдром Гуане), спостерігався після введення пеніциліну G прокаїну і, рідше, після ін'єкції комбінації пеніцилін G бензатину та пеніцилін G прокаїну. Інші симптоми, пов'язані з цим синдромом, такі як психоз, судоми, запаморочення, шум у вухах, ціаноз, прискорене серцебиття, тахікардія та/або порушення смакових відчуттів, також можуть виникати.

З боку дихальної системи: Гіпоксія; апное; задишка.

Шкіра: Діафорез.

Органи чуття: Нечіткість зору; сліпота.

З боку сечостатевої системи: Нейрогенний сечовий міхур; гематурія; протеїнурія; ниркова недостатність; імпотенція; пріапізм.

ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Пеніцилін при передозуванні може викликати нервово-м'язову гіперзбудливість або судомні напади.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Стрептококові (група A) інфекції верхніх дихальних шляхів (наприклад, фарингіт)

Дорослі - одноразова ін'єкція 1 200 000 одиниць; педіатричні пацієнти старшого віку - одноразова ін'єкція 900 000 одиниць; немовлята та педіатричні пацієнти з вагою до 60 фунтів - від 300 000 до 600 000 одиниць.

Сифіліс

Переклад вірний

Керівник регуляторного відділу DocuSigned by:

Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Бі.»

Тетяна ІЛЬЧЕНКО 11.10.2023

1A2252AF904E4A4...

Первинний, вторинний та латентний - 2 400 000 одиниць (1 доза). Пізній (третинний і нейросифіліс) - 2 400 000 одиниць з інтервалом 7 днів за три введення.

Вроджений - віком до 2 років: 50 000 од/кг/масу тіла; віком від 2 до 12 років: відкоригувати дозування відповідно до схеми дозування для дорослих.

Фрамбезія, ендемічний сифіліс та пінта - 1 200 000 одиниць (1 ін'єкція).

Профілактика - при ревматизмі та гломерулонефриті.

Після гострого нападу пеніцилін G бензатин (парентерально) можна вводити в дозах 1 200 000 одиниць 1 раз на місяць або 600 000 одиниць кожні 2 тижні.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ

БІЦИЛІН L-A ПРИЗНАЧЕНИЙ ЛИШЕ ДЛЯ ВНУТРІШНЬОМ'ЯЗОВИХ ІН'ЄКЦІЙ. НЕ ВВОДЬТЕ В АРТЕРІЮ АБО НЕРВ, АБО ПОБЛИЗУ НИХ, НЕ ВВОДЬТЕ ВНУТРІШНЬОВЕННО І НЕ ЗМІШУЙТЕ З ІНШИМИ ВНУТРІШНЬОВЕННИМИ РОЗЧИНАМИ. (ДИВ. РОЗДІЛ «ЗАСТЕРЕЖЕННЯ»).

Вводять шляхом ГЛИБОКОЇ ВНУТРІШНЬОМ'ЯЗОВОЇ ІН'ЄКЦІЇ у верхній, зовнішній квадрант сідниці (дорсоглютеальний) або вентроглютеальну ділянку. У новонароджених, немовлят і маленьких дітей кращою може бути середньолатеральна ділянка стегна. Введення в передньолатеральну ділянку стегна не рекомендується через побічні ефекти, що спостерігалися (див. розділ «Застереження»), та судинність цієї ділянки. При повторному введенні дози слід змінювати місце ін'єкції.

Через високу концентрацію суспендованих речовин у цьому лікарському засобі голка може бути заблокована, якщо ін'єкція не виконується з повільною, стабільною швидкістю.

Парентеральні лікарські засоби перед введенням слід візуально перевірити на наявність твердих частинок і зміну кольору, якщо це дозволяє розчин і контейнер.

ФОРМА ВИПУСКУ

Біцилін L-A (пеніцилін G бензатин, суспензія для ін'єкцій) випускається в упаковках по 10 одноразових шприців:

Об'ємом 1 мл, що містить 600 000 одиниць у шприці (21 калібр, тонкостінна 1-дюймова голка для педіатричного застосування), з 0,11 мЕкв натрію на 600 000 одиниць пеніциліну G (2,59 мг натрію на 600 000 одиниць пеніциліну G), NDC 60793-700-10.

Об'ємом 2 мл, що містить 1 200 000 одиниць у шприці (21 калібр, тонкостінна 1-1/2-дюймова голка), з 0,22 мЕкв натрію на 1 200 000 одиниць пеніциліну G (5,17 мг натрію на 1 200 000 одиниць пеніциліну G), NDC 60793-701-10.

Об'ємом 4 мл, що містить 2 400 000 одиниць у шприці (калібр 18, голка 1-1/2 дюйма), з вмістом 0,45 мЕкв натрію на 2 400 000 одиниць пеніциліну G (10,32 мг натрію на 2 400 000 одиниць пеніциліну G), NDC 60793-702-10.

Зберігати в холодильнику при температурі від 2° до 8°C (від 36° до 46°F).

Не допускати заморожування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. SHAW, E.: Transverse myelitis from injection of penicillin. *Am. J. Dis. Child.*, 111:548, 1966.
2. KNOWLES, J.: Accidental intra-arterial injection of penicillin. *Am. J. Dis. Child.*, 111:552, 1966.
3. DARBY, C. *et al*: Ischemia following an intragluteal injection of benzathine-procaine penicillin G mixture in a one-year-old boy. *Clin. Pediatrics*, 12:485, 1973.
4. BROWN, L. & NELSON, A.: Postinfectious intravascular thrombosis with gangrene. *Arch. Surg.*, 94:652, 1967.
5. BORENSTINE, J.: Transverse myelitis and penicillin (Correspondence). *Am. J. Dis. Child.*,

Переклад вірний

Керівник регуляторного відділу Представництва «Пфайзер»
Експорт Бі. Ві.» Тетяна ІЛЬЧЕНКО 11.10.2023

DocuSigned by:

Пфайзер

1A2252AF9C4E4A4...

- 112:166, 1966.
6. ATKINSON, J.: Transverse myelopathy secondary to penicillin injection. *J. Pediatrics*, 75:867, 1969.
 7. TALBERT, J. *et al*: Gangrene of the foot following intramuscular injection in the lateral thigh: A case report with recommendations for prevention. *J. Pediatrics*, 70:110, 1967.
 8. FISHER, T.: Medicolegal affairs. *Canad. Med. Assoc. J.*, 112:395, 1975.
 9. SCHANZER, H. *et al*: Accidental intra-arterial injection of penicillin G. *JAMA*, 242:1289, 1979.



Дистриб'ютор
Пфайзер Інк.
Нью Йорк, НЙ 10017

LAB-0588-18.0
Перегляд: 09/2021

Переклад вірний
Керівник регуляторного відділу
Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Ві.»
Тетяна ІЛЬЧЕНКО
11.10.2023

DocuSigned by:
1A2252AF904E4A4...

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказом Міністерства охорони
здоров'я України
05.03.2024 № 375
Ресстраційне посвідчення
№ *UA/20244/01/01*

Заявник, країна: Пфайзер Ейч. Сі. Пі. Корпорейшн, США
Pfizer H.C.P. Corporation, USA

Виробник, країна: Кінг Фармасьютікалз ЛЛС, США
King Pharmaceuticals LLC, USA
(Виробництво, пакування, тестування, випуск серії)

Інструкція про застосування лікарського засобу, викладена мовою оригіналу (мовою, відмінною від державної), коротка характеристика лікарського засобу, викладена мовою оригіналу (мовою, відмінною від державної), затверджена відповідно до нормативних вимог країни Заявника/Виробника згідно з результатами клінічних випробувань
(Офіційно затверджена інформація про застосування лікарського засобу в США)

Біцилін Л-А / Bicillin® L-A

суспензія для ін'єкцій по 2 400 000 ОД/4 мл
у попередньо наповнених шприцах №10

Керівник регуляторного відділу
Представництва «Пфайзер»
Експорт Бі. Ві.
Тетяна ІЛЬЧЕНКО
05.10.2023

DocuSigned by:

1A2252AF904E4A4...

Bicillin® L-A (penicillin G benzathine injectable suspension) Disposable Syringe

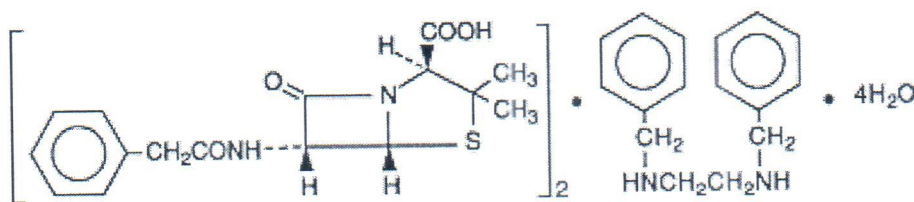
For deep **IM** injection only.

WARNING: NOT FOR INTRAVENOUS USE. DO NOT INJECT INTRAVENOUSLY OR ADMIX WITH OTHER INTRAVENOUS SOLUTIONS. THERE HAVE BEEN REPORTS OF INADVERTENT INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF PENICILLIN G BENZATHINE WHICH HAS BEEN ASSOCIATED WITH CARDIORESPIRATORY ARREST AND DEATH. Prior to administration of this drug, carefully read the WARNINGS, ADVERSE REACTIONS, and DOSAGE AND ADMINISTRATION sections of the labeling.

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of Bicillin L-A and other antibacterial drugs, Bicillin L-A should be used only to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by bacteria.

Description

Bicillin L-A (penicillin G benzathine injectable suspension) is available for deep intramuscular injection. Penicillin G benzathine is prepared by the reaction of dibenzylethylene diamine with two molecules of penicillin G. It is chemically designated as (2*S*, 5*R*, 6*R*)-3,3-Dimethyl-7-oxo-6-(2-phenylacetamido)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid compound with *N,N'*-dibenzylethylenediamine (2:1), tetrahydrate. It occurs as a white, crystalline powder and is very slightly soluble in water and sparingly soluble in alcohol. Its chemical structure is as follows:



Bicillin L-A contains penicillin G benzathine in aqueous suspension with sodium citrate buffer and, as w/v, approximately 0.65% sodium citrate, 0.59% povidone, 0.54% carboxymethylcellulose sodium, 0.53% lecithin, 0.12% methylparaben, and 0.013% propylparaben.

Bicillin L-A contains approximately 0.11 mEq of sodium per 600,000 units of penicillin G (approximately 2.59 mg of sodium per 600,000 units of penicillin G).

Керівник регуляторного відділу
Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Бі.»
Тетяна ІЛЬЧЕНКО
05.10.2023

DocuSigned by:
1A2252AF904E4A4...

Bicillin L-A suspension in the disposable-syringe formulation is viscous and opaque. It is available in a 1 mL, 2 mL, and 4 mL sizes containing the equivalent of 600,000 (actual volume of 1.17 mL contains 620,100), 1,200,000 (actual volume of 2.34 mL contains 1,240,200), and 2,400,000 (actual volume of 4.67 mL contains 2,475,100) units respectively of penicillin G as the benzathine salt. Read CONTRAINDICATIONS, WARNINGS, PRECAUTIONS, and DOSAGE AND ADMINISTRATION sections prior to use.

CLINICAL PHARMACOLOGY

General

Penicillin G benzathine has an extremely low solubility and, thus, the drug is slowly released from intramuscular injection sites. The drug is hydrolyzed to penicillin G. This combination of hydrolysis and slow absorption results in blood serum levels much lower but much more prolonged than other parenteral penicillins.

Intramuscular administration of 300,000 units of penicillin G benzathine in adults results in blood levels of 0.03 to 0.05 units per mL, which are maintained for 4 to 5 days. Similar blood levels may persist for 10 days following administration of 600,000 units and for 14 days following administration of 1,200,000 units. Blood concentrations of 0.003 units per mL may still be detectable 4 weeks following administration of 1,200,000 units.

Approximately 60% of penicillin G is bound to serum protein. The drug is distributed throughout the body tissues in widely varying amounts. Highest levels are found in the kidneys with lesser amounts in the liver, skin, and intestines. Penicillin G penetrates into all other tissues and the spinal fluid to a lesser degree. With normal kidney function, the drug is excreted rapidly by tubular excretion. In neonates and young infants and in individuals with impaired kidney function, excretion is considerably delayed.

Microbiology

Mechanism of Action

Penicillin G exerts a bactericidal action against penicillin-susceptible microorganisms during the stage of active multiplication. It acts through the inhibition of biosynthesis of cell-wall peptidoglycan, rendering the cell wall osmotically unstable.

Resistance

Penicillin is not active against penicillinase-producing bacteria or against organisms resistant to beta-lactams because of alterations in the penicillin-binding proteins. Resistance to penicillin G has not been reported in *Streptococcus pyogenes*.

Antimicrobial Activity

Penicillin has been shown to be active against most isolates of the following bacteria, both in vitro and in clinical infections as described in the INDICATIONS AND USAGE section.

Керівник регуляторного відділу
Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Бі.»
Тетяна ІЛЬЧЕНКО
05.10.2023

DocuSigned by:
1A2252AF904E4A4...

Gram-positive bacteria

Beta-hemolytic streptococci (groups A, B, C, G, H, L and M).

Other microorganisms

Treponema pallidum

Treponema carateum

Susceptibility Testing

For specific information regarding susceptibility test interpretive criteria and associated test methods and quality control standards recognized by FDA for this drug, please see: <https://www.fda.gov/STIC>.

INDICATIONS AND USAGE

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of Bicillin L-A and other antibacterial drugs, Bicillin L-A should be used only to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by bacteria. When culture and susceptibility information are available, they should be considered in selecting or modifying antibacterial therapy. In the absence of such data, local epidemiology and susceptibility patterns may contribute to the empiric selection of therapy.

Intramuscular penicillin G benzathine is indicated in the treatment of infections due to penicillin-G-sensitive microorganisms that are susceptible to the low and very prolonged serum levels common to this particular dosage form. Therapy should be guided by bacteriological studies (including sensitivity tests) and by clinical response.

The following infections will usually respond to adequate dosage of intramuscular penicillin G benzathine:

Mild-to-moderate infections of the upper-respiratory tract due to susceptible streptococci.

Venereal infections—Syphilis, yaws, bejel, and pinta.

Medical Conditions in which Penicillin G Benzathine Therapy is indicated as Prophylaxis:

Rheumatic fever and/or chorea—Prophylaxis with penicillin G benzathine has proven effective in preventing recurrence of these conditions. It has also been used as follow-up prophylactic therapy for rheumatic heart disease and acute glomerulonephritis.

CONTRAINDICATIONS

A history of a previous hypersensitivity reaction to any of the penicillins is a contraindication.

Керівник регуляторного відділу
Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Бі.»
Тетяна ІЛЬЧЕНКО
05.10.2023

DocuSigned by:
1A2252AF904E4A4...

WARNINGS

WARNING: NOT FOR INTRAVENOUS USE. DO NOT INJECT INTRAVENOUSLY OR ADMIX WITH OTHER INTRAVENOUS SOLUTIONS. THERE HAVE BEEN REPORTS OF INADVERTENT INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF PENICILLIN G BENZATHINE WHICH HAS BEEN ASSOCIATED WITH CARDIORESPIRATORY ARREST AND DEATH. Prior to administration of this drug, carefully read the WARNINGS, ADVERSE REACTIONS, and DOSAGE AND ADMINISTRATION sections of the labeling.

Penicillin G benzathine should only be prescribed for the indications listed in this insert.

Anaphylaxis

SERIOUS AND OCCASIONALLY FATAL HYPERSENSITIVITY (ANAPHYLACTIC) REACTIONS HAVE BEEN REPORTED IN PATIENTS ON PENICILLIN THERAPY. THESE REACTIONS ARE MORE LIKELY TO OCCUR IN INDIVIDUALS WITH A HISTORY OF PENICILLIN HYPERSENSITIVITY AND/OR A HISTORY OF SENSITIVITY TO MULTIPLE ALLERGENS. THERE HAVE BEEN REPORTS OF INDIVIDUALS WITH A HISTORY OF PENICILLIN HYPERSENSITIVITY WHO HAVE EXPERIENCED SEVERE REACTIONS WHEN TREATED WITH CEPHALOSPORINS. BEFORE INITIATING THERAPY WITH BICILLIN L-A, CAREFUL INQUIRY SHOULD BE MADE CONCERNING PREVIOUS HYPERSENSITIVITY REACTIONS TO PENICILLINS, CEPHALOSPORINS, OR OTHER ALLERGENS. IF AN ALLERGIC REACTION OCCURS, BICILLIN L-A SHOULD BE DISCONTINUED AND APPROPRIATE THERAPY INSTITUTED. **SERIOUS ANAPHYLACTIC REACTIONS REQUIRE IMMEDIATE EMERGENCY TREATMENT WITH EPINEPHRINE. OXYGEN, INTRAVENOUS STEROIDS AND AIRWAY MANAGEMENT, INCLUDING INTUBATION, SHOULD ALSO BE ADMINISTERED AS INDICATED.**

Severe cutaneous adverse reactions

Severe cutaneous adverse reactions (SCAR), such as Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), and acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) have been reported in patients taking penicillin G (the active moiety in Bicillin L-A). When SCAR is suspected, Bicillin L-A should be discontinued immediately and an alternative treatment should be considered.

Clostridioides difficile Associated Diarrhea

Clostridioides difficile associated-diarrhea (CDAD) has been reported with use of nearly all antibacterial agents, including Bicillin L-A, and may range in severity from mild diarrhea to fatal colitis. Treatment with antibacterial agents alters the normal flora of the colon leading to overgrowth of *C. difficile*.

C. difficile produces toxins A and B which contribute to the development of CDAD. Hypertoxin producing strains of *C. difficile* cause increased morbidity and mortality, as these infections can be refractory to antimicrobial therapy and may require colectomy. CDAD must be considered in

Керівник регуляторного відділу
Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Бі.»
Тетяна ІЛЬЧЕНКО
05.10.2023

DocuSigned by:
1A2252AF904E4A4...

all patients who present with diarrhea following antibacterial use. Careful medical history is necessary since CDAD has been reported to occur over two months after the administration of antibacterial agents.

If CDAD is suspected or confirmed, ongoing antibiotic use not directed against *C. difficile* may need to be discontinued. Appropriate fluid and electrolyte management, protein supplementation, antibiotic treatment of *C. difficile*, and surgical evaluation should be instituted as clinically indicated.

Method of Administration

Do not inject into or near an artery or nerve. See administration instructions below.

Injection into or near a nerve may result in permanent neurological damage.

Inadvertent intravascular administration, including inadvertent direct intra-arterial injection or injection immediately adjacent to arteries, of Bicillin L-A and other penicillin preparations has resulted in severe neurovascular damage, including transverse myelitis with permanent paralysis, gangrene requiring amputation of digits and more proximal portions of extremities, and necrosis and sloughing at and surrounding the injection site consistent with the diagnosis of Nicolau syndrome. Such severe effects have been reported following injections into the buttock, thigh, and deltoid areas. Other serious complications of suspected intravascular administration which have been reported include immediate pallor, mottling, or cyanosis of the extremity both distal and proximal to the injection site, followed by bleb formation; severe edema requiring anterior and/or posterior compartment fasciotomy in the lower extremity. The above-described severe effects and complications have most often occurred in infants and small children. Prompt consultation with an appropriate specialist is indicated if any evidence of compromise of the blood supply occurs at, proximal to, or distal to the site of injection.¹⁻⁹ (See PRECAUTIONS, and DOSAGE AND ADMINISTRATION sections.)

FOR DEEP INTRAMUSCULAR INJECTION ONLY. There have been reports of inadvertent intravenous administration of penicillin G benzathine which has been associated with cardiorespiratory arrest and death. Therefore, do not inject intravenously or admix with other intravenous solutions. (See DOSAGE AND ADMINISTRATION section.)

Administer by DEEP INTRAMUSCULAR INJECTION ONLY in the upper, outer quadrant of the buttock (dorsogluteal) or the ventrogluteal site. Quadriceps femoris fibrosis and atrophy have been reported following repeated intramuscular injections of penicillin preparations into the anterolateral thigh. Because of these adverse effects and the vascularity of this region, administration in the anterolateral thigh is not recommended.

PRECAUTIONS

General

Prescribing Bicillin L-A in the absence of a proven or strongly suspected bacterial infection or a prophylactic indication is unlikely to provide benefit to the patient and increases the risk of a development of drug-resistant bacteria.

Керівник регуляторного відділу
Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Бі.»
Тетяна ІЛЬЧЕНКО
05.10.2023

DocuSigned by:

1A2252AF904E4A4...

Penicillin should be used with caution in individuals with histories of significant allergies and/or asthma.

Care should be taken to avoid intravenous or intra-arterial administration, or injection into or near major peripheral nerves or blood vessels, since such injection may produce neurovascular damage. (See WARNINGS, and DOSAGE AND ADMINISTRATION sections.)

Prolonged use of antibiotics may promote the overgrowth of nonsusceptible organisms, including fungi. Should superinfection occur, appropriate measures should be taken.

Bicillin L-A contains approximately 0.11 mEq of sodium per 600,000 units of penicillin G (approximately 2.59 mg of sodium per 600,000 units of penicillin G).

Information for Patients

Diarrhea is a common problem caused by antibiotics which usually ends when the antibiotic is discontinued. Sometimes after starting treatment with antibiotics, patients can develop watery and bloody stools (with or without stomach cramps and fever) even as late as two or more months after having taken the last dose of the antibiotic. If this occurs, patients should contact their physician as soon as possible.

Patients should be counseled that antibacterial drugs including Bicillin L-A should only be used to treat bacterial infections. They do not treat viral infections (e.g., the common cold). When Bicillin L-A is prescribed to treat a bacterial infection, patients should be told that although it is common to feel better early in the course of therapy, the medication should be taken exactly as directed. Skipping doses or not completing the full course of therapy may (1) decrease the effectiveness of the immediate treatment and (2) increase the likelihood that bacteria will develop resistance and will not be treatable by Bicillin L-A or other antibacterial drugs in the future.

Laboratory Tests

In streptococcal infections, therapy must be sufficient to eliminate the organism; otherwise, the sequelae of streptococcal disease may occur. Cultures should be taken following completion of treatment to determine whether streptococci have been eradicated.

Drug Interactions

Tetracycline, a bacteriostatic antibiotic, may antagonize the bactericidal effect of penicillin, and concurrent use of these drugs should be avoided.

Concurrent administration of penicillin and probenecid increases and prolongs serum penicillin levels by decreasing the apparent volume of distribution and slowing the rate of excretion by competitively inhibiting renal tubular secretion of penicillin.

Pregnancy

Teratogenic effects: Pregnancy Reproduction studies performed in the mouse, rat, and rabbit have revealed no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to penicillin G. Human experience with the penicillins during pregnancy has not shown any positive evidence of adverse effects on the fetus. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant

Керівник регуляторного відділу
Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Бі.»
Тетяна ІЛЬЧЕНКО
05.10.2023

DocuSigned by:
1A2252AF904E4A4...

women showing conclusively that harmful effects of these drugs on the fetus can be excluded. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.

Nursing Mothers

Soluble penicillin G (the hydrolysate of penicillin G benzathine) is excreted in breast milk. Caution should be exercised when penicillin G benzathine is administered to a nursing woman.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No long-term animal studies have been conducted with this drug.

Pediatric Use

(See INDICATIONS AND USAGE and DOSAGE AND ADMINISTRATION sections.)

Geriatric Use

Clinical studies of penicillin G benzathine did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy. This drug is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of toxic reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function. (See CLINICAL PHARMACOLOGY.) Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection, and it may be useful to monitor renal function.

ADVERSE REACTIONS

As with other penicillins, untoward reactions of the sensitivity phenomena are likely to occur, particularly in individuals who have previously demonstrated hypersensitivity to penicillins or in those with a history of allergy, asthma, hay fever, or urticaria.

As with other treatments for syphilis, the Jarisch-Herxheimer reaction has been reported.

The following adverse reactions have been reported with Bicillin L-A during post-marketing experience:

Skin and Appendages: Stevens-Johnson syndrome (SJS) and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). (See WARNINGS.)

The following have been reported with parenteral penicillin G (the active moiety in Bicillin L-A):

General: Hypersensitivity reactions including the following: skin eruptions (maculopapular to exfoliative dermatitis), urticaria, laryngeal edema, fever, eosinophilia; other serum sickness-like reactions (including chills, fever, edema, arthralgia, and prostration); and anaphylaxis including shock and death: severe cutaneous adverse reactions (SCAR), such as toxic epidermal necrolysis

Керівник регуляторного відділу
Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Ві.»
Тетяна ІЛЬЧЕНКО
05.10.2023

DocuSigned by:
1A2252AF904E4A4...

(TEN) and acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). (See WARNINGS.) Note: Urticaria, other skin rashes, and serum sickness-like reactions may be controlled with antihistamines and, if necessary, systemic corticosteroids. Whenever such reactions occur, penicillin G should be discontinued unless, in the opinion of the physician, the condition being treated is life-threatening and amenable only to therapy with penicillin G. Serious anaphylactic reactions require immediate emergency treatment with epinephrine. Oxygen, intravenous steroids, and airway management, including intubation, should also be administered as indicated.

Gastrointestinal: Pseudomembranous colitis. Onset of pseudomembranous colitis symptoms may occur during or after antibacterial treatment. (See WARNINGS section.)

Hematologic: Hemolytic anemia, leukopenia, thrombocytopenia.

Neurologic: Neuropathy.

Urogenital: Nephropathy.

The following adverse events have been temporally associated with parenteral administration of penicillin G benzathine (a component of Bicillin L-A):

Body as a Whole: Hypersensitivity reactions including allergic vasculitis, pruritus, fatigue, asthenia, and pain; aggravation of existing disorder; headache, Nicolau syndrome.

Cardiovascular: Cardiac arrest; hypotension; tachycardia; palpitations; pulmonary hypertension; pulmonary embolism; vasodilation; vasovagal reaction; cerebrovascular accident; syncope.

Gastrointestinal: Nausea, vomiting; blood in stool; intestinal necrosis.

Hemic and Lymphatic: Lymphadenopathy.

Injection Site: Injection site reactions including pain, inflammation, lump, abscess, necrosis, edema, hemorrhage, cellulitis, hypersensitivity, atrophy, ecchymosis, and skin ulcer. Neurovascular reactions including warmth, vasospasm, pallor, mottling, gangrene, numbness of the extremities, cyanosis of the extremities, and neurovascular damage.

Metabolic: Elevated BUN, creatinine, and SGOT.

Musculoskeletal: Joint disorder; periostitis; exacerbation of arthritis; myoglobinuria; rhabdomyolysis.

Nervous System: Nervousness; tremors; dizziness; somnolence; confusion; anxiety; euphoria; transverse myelitis; seizures; coma. A syndrome manifested by a variety of CNS symptoms such as severe agitation with confusion, visual and auditory hallucinations, and a fear of impending death (Hoigne's syndrome), has been reported after administration of penicillin G procaine and, less commonly, after injection of the combination of penicillin G benzathine and penicillin G procaine. Other symptoms associated with this syndrome, such as psychosis, seizures, dizziness, tinnitus, cyanosis, palpitations, tachycardia, and/or abnormal perception in taste, also may occur.

Respiratory: Hypoxia; apnea; dyspnea.

Skin: Diaphoresis.

Керівник регуляторного відділу
Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Бі.»
Тетяна ІЛЬЧЕНКО
05.10.2023

DocuSigned by:
1A2252AF904E4A4...

Special Senses: Blurred vision; blindness.

Urogenital: Neurogenic bladder; hematuria; proteinuria; renal failure; impotence; priapism.

OVERDOSAGE

Penicillin in overdosage has the potential to cause neuromuscular hyperirritability or convulsive seizures.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Streptococcal (Group A) Upper Respiratory Infections (for example, pharyngitis)

Adults—a single injection of 1,200,000 units; older pediatric patients—a single injection of 900,000 units; infants and pediatric patients under 60 lbs.—300,000 to 600,000 units.

Syphilis

Primary, secondary, and latent—2,400,000 units (1 dose). Late (tertiary and neurosyphilis)—2,400,000 units at 7-day intervals for three doses.

Congenital—under 2 years of age: 50,000 units/kg/body weight; ages 2 to 12 years: adjust dosage based on adult dosage schedule.

Yaws, Bejel, and Pinta—1,200,000 units (1 injection).

Prophylaxis—for rheumatic fever and glomerulonephritis.

Following an acute attack, penicillin G benzathine (parenteral) may be given in doses of 1,200,000 units once a month or 600,000 units every 2 weeks.

METHOD OF ADMINISTRATION

BICILLIN L-A IS INTENDED FOR INTRAMUSCULAR INJECTION ONLY. DO NOT INJECT INTO OR NEAR AN ARTERY OR NERVE, OR INTRAVENOUSLY OR ADMIX WITH OTHER INTRAVENOUS SOLUTIONS. (SEE WARNINGS SECTION.)

Administer by DEEP INTRAMUSCULAR INJECTION in the upper, outer quadrant of the buttock (dorsogluteal) or the ventrogluteal site. In neonates, infants and small children, the midlateral aspect of the thigh may be preferable. Administration in the anterolateral thigh is not recommended due to the adverse effects observed (see WARNINGS section), and vascularity of this region. When doses are repeated, vary the injection site.

Because of the high concentration of suspended material in this product, the needle may be blocked if the injection is not made at a slow, steady rate.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit.

Керівник регуляторного відділу
Представництва «Інфайзер Експорт Бі. Бі.»
Тетяна ІЛЬЧЕНКО
05.10.2023

DocuSigned by:

1A2252AF904E4A4...

HOW SUPPLIED

Bicillin L-A (penicillin G benzathine injectable suspension) is supplied in packages of 10 disposable syringes as follows:

1 mL size, containing 600,000 units per syringe, (21 gauge, thin-wall 1-inch needle for pediatric use), with 0.11 mEq of sodium per 600,000 units of penicillin G (2.59 mg of sodium per 600,000 units of penicillin G), NDC 60793-700-10.

2 mL size, containing 1,200,000 units per syringe, (21 gauge, thin-wall 1-1/2-inch needle), with 0.22 mEq of sodium per 1,200,000 units of penicillin G (5.17 mg of sodium per 1,200,000 units of penicillin G), NDC 60793-701-10.

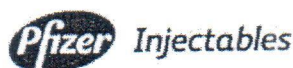
4 mL size, containing 2,400,000 units per syringe (18 gauge, x 1-1/2-inch needle), with 0.45 mEq of sodium per 2,400,000 units of penicillin G (10.32 mg of sodium per 2,400,000 units of penicillin G), NDC 60793-702-10.

Store in a refrigerator, 2° to 8°C (36° to 46°F).

Keep from freezing.

REFERENCES

1. SHAW, E.: Transverse myelitis from injection of penicillin. *Am. J. Dis. Child.*, 111:548, 1966.
2. KNOWLES, J.: Accidental intra-arterial injection of penicillin. *Am. J. Dis. Child.*, 111:552, 1966.
3. DARBY, C. *et al*: Ischemia following an intragluteal injection of benzathine-procaine penicillin G mixture in a one-year-old boy. *Clin. Pediatrics*, 12:485, 1973.
4. BROWN, L. & NELSON, A.: Postinfectious intravascular thrombosis with gangrene. *Arch. Surg.*, 94:652, 1967.
5. BORENSTINE, J.: Transverse myelitis and penicillin (Correspondence). *Am. J. Dis. Child.*, 112:166, 1966.
6. ATKINSON, J.: Transverse myelopathy secondary to penicillin injection. *J. Pediatrics*, 75:867, 1969.
7. TALBERT, J. *et al*: Gangrene of the foot following intramuscular injection in the lateral thigh: A case report with recommendations for prevention. *J. Pediatrics*, 70:110, 1967.
8. FISHER, T.: Medicolegal affairs. *Canad. Med. Assoc. J.*, 112:395, 1975.
9. SCHANZER, H. *et al*: Accidental intra-arterial injection of penicillin G. *JAMA*, 242:1289, 1979.



Distributed by
Pfizer Inc
New York, NY 10017

Керівник регуляторного відділу
Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Бі.»
Тетяна ІЛЬЧЕНКО
05.10.2023

DocuSigned by:

1A2252AF904E4A4...

LAB-0588-18.0
Revised: 09/2021

Керівник регуляторного відділу
Представництва «Інфайзер Експорт Бі. Ві.»
Тетяна ІЛЬЧЕНКО
05.10.2023

DocuSigned by:
1A2252AF904E4A4...