

1. LEGEMIDLETS NAVN

Benzylpenicillinnatrium Sandoz 3 g (5 mill. IE benzylpenicillin) pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 3 g benzylpenicillinnatrium (tilsvarende 5 mill. IE benzylpenicillin).
Hvert hetteglass inneholder 193 mg natrium.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Hvitt til offwhite pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Benzylpenicillinnatrium Sandoz er indisert for behandling av følgende infeksjoner hos voksne, ungdom, barn, nyfødte og premature spedbarn, forårsaket av penicillinsensitive patogener (se pkt. 5.1):

- hud- og sårinfeksjoner
- difteri (i tillegg til antitoksin)
- samfunnservvertet pneumoni
- empyem
- erysipelas
- bakteriell endokarditt
- peritonitt
- meningitt (hjernehinnebetennelse)
- hjerneabscess
- osteomyelitt
- infeksjon i kjønnsorganene forårsaket av fusobakterier.

Benzylpenicillinnatrium Sandoz brukes også til behandling av følgende spesifikke infeksjoner:

- anthrax
- tetanus
- gassgangren
- listeriose
- pasteurellose
- rottebittfeber
- fusospiroketose
- aktinomykose.

Videre brukes også Benzylpenicillinnatrium Sandoz til å behandle komplikasjoner i forbindelse med gonoré og syfilis (f.eks. gonokokk-endokarditt eller -artritt, medfødt syfilis), forutsatt at det er dokumentert at isolatet av *Neisseria gonorrhea* er følsomt for penicillin. I ukompliserte tilfeller bør

imidlertid depot-penicilliner foretrekkes. Benzylpenicillinnatrium Sandoz er ikke indisert for behandling av syfilis under graviditet.

Benzylpenicillinnatrium Sandoz brukes også ved Lyme-borreliose fra og med andre fase i sykdommen (Garin-Bujadoux-Bannwarth-syndrom, acrodermatitis chronica atrophicans, Lyme-artritt, Lyme-karditt) hvis oral penicillinbehandling ikke lenger er indisert. Under graviditet anbefales høy-dose parenteral administrasjon av Benzylpenicillinnatrium Sandoz fra og med andre fase i Lyme-sykdommen for å forebygge transplacentale infeksjoner.

Faglige anerkjente retningslinjer for korrekt bruk av antibakterielle legemidler skal tas i betraktning ved bruk av Benzylpenicillinnatrium Sandoz.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Følgende forhold gjelder for internasjonale enheter (IE) og masseenheter:

- 1 mg benzylpenicillinnatrium tilsvarer 1670 IE benzylpenicillin.
- 1 million IE benzylpenicillin tilsvarer 598,9 mg benzylpenicillinnatrium.
- Normalt anslås det at 600 mg benzylpenicillinnatrium tilsvarer 1 million IE benzylpenicillin.

Benzylpenicillin har et stort terapeutisk vindu, som styres av administrasjonsmåte, doseringsnivå og doseringsintervall i henhold til patogentype og følsomhet, infeksjonens alvorlighetsgrad og pasientens tilstand.

Dosering

Voksne og ungdom (fra 12 år):

Normal dose (intramuskulær eller intravenøs): 0,018 g/kg/dag, tilsvarende omtrent 0,6-3 g per dag, delt inn i 4-6 doser.

Høy dose (intravenøs): 0,18 g/kg/dag, tilsvarende omtrent 6-24 g per dag, delt inn i 4-6 doser.

Spedbarn (fra én måneds alder) og barn (opptil 12 år):

Normal dose (intramuskulær eller intravenøs): 0,018-0,06 g/kg/dag, delt inn i 4-6 doser.

Høy dose (intravenøs): 0,06-0,3 g (-0,6 g)/kg/dag, delt inn i 4-6 doser.

Viktig: Det kan oppstå cerebrale anfall og elektrolyttforstyrrelser hvis infusjonene administreres for raskt. Det anbefales en infusjonsvarighet på ikke mer enn 0,3 g/minutt for intravenøse doser på over 1,2 g.

Nyfødte spedbarn (2-4 ukers alder):

Normal dose (intramuskulær eller intravenøs): 0,018-0,06 g/kg/dag, i 3-4 enkeltdoser.

Høy dose (intravenøs): 0,12-0,3 g (-0,6 g)/kg/dag, i 3-4 enkeltdoser.

Premature og nyfødte spedbarn (opptil 2 ukers alder):

Normal dose (intramuskulær eller intravenøs): 0,018-0,06 g/kg/dag, i 2 enkeltdoser.

Høy dose (intravenøs): 0,12-0,3 g (-0,6 g)/kg/dag, i 2 enkeltdoser.

Hos premature og nyfødte spedbarn skal ikke doseringsintervallet være mindre enn 12 timer på grunn av umodenhet og redusert evne til utskillelse av benzylpenicillin (se pkt. 5.2).

Eldre

Eliminasjonsprosessen kan forsinkes ved høy alder. Dosering må derfor justeres i henhold til nyrefunksjonen hos hver enkelt pasient (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon kan nedbrytningen og utskillelsen av penicillin forsinkes. Dette må tas i betraktning ved dosering. Det anbefales derfor at enkeltdosene og/eller doseringsintervallene av Benzylpenicillinnatrium Sandoz justeres til utskillelser-verdiene i hvert enkelt tilfelle.

Dosen av Benzylpenicillinnatrium Sandoz til voksne og ungdom basert på kreatininutskillelse Cave: relatert til en normalisert dose på 6-24 g per dag hos pasienter med normal nyrefunksjon				
Kreatinin utskillelse i ml/min	100–60	50-40	30–10	<10
Serumkreatinin i mg %	0,8–1,5	1,5–2,0	2–8	15
Benzylpenicillinna trium Sandoz (daglig dose)	<u>Under 60 år</u> 24 (-36) g <u>Over 60 år</u> 6-24 g i 3–6 enkeltdoser	6-12 g	3-6 g	1,2-3 g
Doseringsintervall		i 3 enkelt- doser	i 2–3 enkeltdoser	i 1–2 enkeltdoser

Dosen av Benzylpenicillinnatrium Sandoz til spedbarn (fra én måneds alder) og barn (opptil 12 år) basert på kreatininutskillelse			
Kreatininutskillelse i ml/min	100–60	50-10	<10
Serumkreatinin i mg %	0,8–1,5	1,5–8,0	15
Benzylpenicillinnatrium Sandoz (daglig dose)	0,018-0,06 g/kg	0,012-0,036 g/kg	0,006-0,24 g/kg
Doseringsintervall	i 4–6 enkeltdoser	i 2–3 enkeltdoser	i 2 enkeltdoser

Spedbarn (fra én måneds alder) og barn (opptil 12 år): Ved moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonshastighet = 10–50 ml/minutt/1,73 m²) skal normal dose administreres hver 8.–12. time. I svært alvorlige tilfeller av nedsatt nyrefunksjon eller ved nyresvikt (glomerulær filtrasjonshastighet <10 ml/minutt/1,73 m²), skal normal dose administreres hver 12. time.

Premature og nyfødte spedbarn (opptil 4 ukers alder): Benzylpenicillinnatrium Sandoz egner seg ikke til behandling av premature og nyfødte spedbarn med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Så lenge nyrefunksjonen er normal kreves ingen dosereduksjon.

Spesielle doseringer

Bakteriell endokarditt

Voksne skal få 6-48 g/dag intravenøst i kombinasjon med aminoglykosider.

Meningitt

På grunn av økt risiko for krampeanfall og Jarisch-Herxheimer-reaksjoner bør det ikke administreres mer enn 12-18 g/dag til voksne og ikke mer enn 7,2 g/dag til barn.

Lyme-borreliose

Voksne skal gis 12-18 g/dag intravenøst i 2–3 doser over 14 dager, og barn skal gis 0,3 g/kg/dag intravenøst i 2–3 doser over 14 dager.

Administrasjonsmåte

Benzylpenicillinnatrium Sandoz kan administreres **intravenøst** (injeksjon eller kortvarig infusjon med en dose på 6 g/100 ml) eller **intramuskulært**.

Viktig ved intramuskulær injeksjon:

Opptil maksimalt 6 g Benzylpenicillinnatrium Sandoz oppløst i 6–10 ml vann til injeksjonsvæsker, administreres to ganger daglig som en dyp intramuskulær injeksjon i øvre, ytre kvadrant av gluteus

maximus eller i det ventrogluteale området (Hochstetters metode).

5 ml per injeksjonssted skal anses som øvre toleransegrense. Gjenta injeksjoner bør gis vekselvis på høyre og venstre side. Høyere doser kan gis som intravenøs infusjon.

Det kan forekomme alvorlige lokale reaksjoner ved intramuskulær administrering, særlig hos spedbarn. Dersom det er mulig, bør intravenøs behandling gis.

Viktig! Det kan oppstå cerebrale anfall og elektrolyttforstyrrelser hvis infusjonen administreres for raskt. Det anbefales en infusjonsvarighet på ikke mer enn 0,3 g/minutt for intravenøse doser på over 1,2 g.

For mer informasjon om tilberedning se pkt. 6.6.

Behandlingsvarighet

Varigheten av behandlingen med Benzylpenicillinnatrium Sandoz kan variere avhengig av den spesifikke indikasjonen og bør følge anbefalingene i siste oppdatering av retningslinjene fra nasjonale myndigheter.

I samsvar med WHO's anbefalinger bør man følge en behandlingsperiode på minst 10 dager ved streptokokkinfeksjoner.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet.
- Tidligere overfølsomhet overfor penicillin.
- Tidligere alvorlig umiddelbar overfølsomhetsreaksjon (f.eks. anafylakse) overfor et annet betalaktamantibiotikum (f.eks. cefalosporin, karbapenem eller monobaktam).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved overfølsomhet overfor cefalosporin kan det forekomme kryssallergi (frekvens i henhold til litteraturen: 5–10 %). Før behandling bør det gjennomføres en overfølsomhetstest. Pasientene bør informeres om at det kan oppstå en overfølsomhetsreaksjon. Det må utvises spesiell forsiktighet hos pasienter med allergisk diatese eller bronkial astma. Etter administrasjon av legemidlet bør pasientene observeres i 30 minutter, og man bør ha en adrenalinoppløsning klar til injeksjon dersom det skulle oppstå en nødssituasjon. Dersom en allergisk reaksjon oppstår, må behandlingen seponeres og symptomatisk behandling igangsettes ved behov.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akutt generalisert eksantemtøs pustulose (AGEP), har vært rapportert i forbindelse med beta-laktam antibiotika (inkludert penicilliner) behandling (se pkt. 4.8, Bivirkninger).

Benzylpenicillin er kontraindisert hos pasienter som er overfølsomme for penicilliner. Pasienter som tidligere har vist overfølsomhet for cefalosporiner, penicilliner eller andre antibakterielle beta-laktam-midler, kan også være overfølsomme for benzylpenicillin (se pkt. 4.3). Benzylpenicillin skal brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt ikke-alvorlige overfølsomhetsreaksjoner på andre beta-laktam-antibiotika (f.eks. cefalosporiner eller karbapenemer) og skal overhodet ikke brukes hos pasienter som tidligere har hatt alvorlige overfølsomhetsreaksjoner. Hvis en alvorlig allergisk reaksjon eller alvorlig kutan bivirkning oppstår under behandling med benzylpenicillin, skal behandlingen med legemidlet seponeres og hensiktsmessige tiltak iverksettes.

Forsiktighet må utvises hos pasienter med følgende tilstander:

- allergisk diatese (urtikaria eller høysnue) eller astma (økt risiko for overfølsomhetsreaksjoner)
- alvorlige hjertelidelser eller alvorlige elektrolyttforstyrrelser av hvilken som helst annen årsak (det

er viktig å være spesielt oppmerksom på inntaket av elektrolytter hos denne pasientgruppen, særlig inntaket av kalium)

- nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 for informasjon om dosejusteringer)
- leverskade (se pkt. 4.2 for informasjon om dosejusteringer)
- epilepsi, cerebralt ødem eller meningitt (økt risiko for krampeanfall, spesielt ved høydose-administrasjon (12 g) av Benzylpenicillinnatrium Sandoz (se pkt. 4.8)
- eksisterende mononukleose (økt risiko for hudutslett)
- ved behandling av samtidige infeksjoner hos pasienter med akutt lymfatisk leukemi (økt risiko for hudreaksjoner)
- dermatomykose (para-allergiske reaksjoner kan forekomme siden det kan være antigenisitet mellom penicillin og metabolske produkter fra dermatofytter, se pkt. 4.8)

I sjeldne tilfeller er det rapportert om forlenget protrombintid hos pasienter som får penicilliner. Hensiktsmessig overvåking bør skje når det samtidig administreres antikoagulanter. Det kan være nødvendig å justere dosen av perorale antikoagulanter for å oppnå ønsket grad av antikoagulering (se pkt. 4.5 og 4.8).

Man bør være oppmerksom på at absorpsjon av Benzylpenicillinnatrium Sandoz forsinkes ved intramuskulær administrasjon hos pasienter som har diabetes (se pkt. 5.2).

Ved veneriske sykdommer bør det foretas mørkefeltmikroskopi før behandlingsoppstart dersom det mistenkes komorbid syfilis. Det bør også jevnlig tas serologiske tester for overvåkning av sykdom i minst 4 måneder.

Ved langtidsbehandling er det nødvendig å være oppmerksom på mulig forekomst av overvekst av resistente organismer. Dersom det oppstår sekundærinfeksjoner, skal hensiktsmessige tiltak iverksettes.

Ved alvorlig, vedvarende diaré skal antibiotika-assosiert pseudomembranøs kolitt vurderes (vandig diaré med slim og blod, murrende diffuse til kolikkaktige magesmerter, feber, iblant tenesmi), noe som kan være livstruende. I slike tilfeller skal derfor Benzylpenicillinnatrium Sandoz seponeres umiddelbart og det skal igangsettes behandling basert på identifisert patogen. Preparater som hemmer peristaltikken er kontraindisert.

Ved behandling av Lyme-borreliose eller syfilis, kan det oppstå en Jarisch-Herxheimer-reaksjon som resultat av den baktericide virkningen av penicillin på patogener, som kjennetegnes av feber, frysninger, generelle symptomer og fokale symptomer (som regel 2–12 timer etter den første dosen). Pasientene bør informeres om at dette er en vanlig, forbigående komplikasjon ved antibiotikabehandling. Hensiktsmessig behandling bør igangsettes for å hemme eller lindre en Jarisch-Herxheimer-reaksjon (se pkt. 4.8).

Ved tilstander som for eksempel alvorlig pneumoni, empyem, sepsis, meningitt eller peritonitt, som krever høyere nivå av penicillin i serum, bør det igangsettes behandling med vannoppløselig basisk benzylpenicillin.

Dersom nevrologisk involvering ikke kan utelukkes hos pasienter med medfødt syfilis, bør penicillintyper som oppnår høyere nivå i cerebrospinalvæsken benyttes.

Det kan forekomme alvorlige lokale reaksjoner ved intramuskulær administrering hos spedbarn. Dersom det er mulig, bør intravenøs behandling gis.

Ved intravenøs administrasjon av svært høye doser (mer enn 6 g/dag) bør man veksle mellom administrasjonssted annenhver dag for å unngå superinfeksjoner og tromboflebitt.

Benzylpenicillinnatrium Sandoz bør administreres langsomt ved infusjoner på mer enn 6 g på grunn av mulige elektrolyttforstyrrelser, og også ved administrering av mer enn 12 g på grunn av muligheten for krampeanfallet (se pkt. 4.8).

Ved vedvarende behandling (mer enn 5 dager) med høye penicillindoser anbefales overvåkning av elektrolyttbalansen, blodtelling og nyrefunksjonstester.

Effekt på diagnostiske laboratorieprosedyrer

- Pasienter som får 6 g benzylpenicillin eller mer per dag kan ofte utvikle en positiv direkte Coombs-test ($\geq 1\%$ til $< 10\%$). Ved seponering av penicillin kan direkte antiglobulintest fortsatt være positiv i 6 til 8 uker (se pkt. 4.5 og 4.8).
- Påvisning av protein i urinen ved å bruke utfellingsmetoder (sulfosalisylsyre, trikloreddiksyre), Folin-Ciocalteu-Lowry-metoden eller Biuret-metoden kan føre til falskt positive resultater. Det bør derfor utvises forsiktighet når man tolker resultatene av slike tester hos pasienter som får Benzylpenicillinnatrium Sandoz. Påvisning av protein med teststrimler påvirkes ikke.
- Påvisning av aminosyrer i urinen ved bruk av ninhydrin-metoden kan også føre til falskt positive resultater.
- Penicilliner binder seg til albumin. Elektroforese-metoder for å påvise albumin kan dermed føre til feilaktig pseudobisalbuminemi.
- Under behandling med Benzylpenicillinnatrium Sandoz kan ikke-enzymatiske metoder for måling av glukose og urobilinogen i urin føre til falskt positive resultater. Enzymatiske metoder for måling av glukose i urin bør benyttes hos pasienter som behandles med Benzylpenicillinnatrium Sandoz ettersom slike metoder ikke påvirkes av denne interaksjonen.
- Ved påvisning av 17-ketosteroider (ved bruk av Zimmermann-reaksjon) i urin kan det forekomme økte verdier under behandling med Benzylpenicillinnatrium Sandoz.

Benzylpenicillinnatrium Sandoz inneholder natrium.

Dette legemidlet inneholder 193 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 9,7 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Bruk av Benzylpenicillinnatrium Sandoz anbefales ikke samtidig med:

Basert på det generelle prinsippet om å ikke kombinere baktericide og bakteriostatiske antibiotika bør ikke Benzylpenicillinnatrium Sandoz tas samtidig med bakteriostatiske antibiotika.

Blandede injeksjoner eller infusjoner: For å unngå uønskede kjemiske reaksjoner bør administrasjon av blandede injeksjoner eller infusjoner eller administrasjon av tilsetninger med oppløsninger som inneholder karbohydrater (f.eks. glukose) unngås (se pkt. 6.2).

Forsiktighet må utvises ved samtidig administrasjon med følgende legemidler:

Probenecid: Administrasjon av probenecid fører til hemming av tubulær sekresjon av benzylpenicillin, som fører til økt serumkonsentrasjon og forlenget halveringstid. Videre hemmer probenecid penicillintransporten fra cerebrospinalvæsken, slik at en samtidig administrasjon av probenecid vil ytterligere redusere benzylpenicillinets penetrasjon til hjernevev.

Antiinflammatoriske, antirevmatiske og antipyretiske legemidler: Ved samtidig administrasjon av Benzylpenicillinnatrium Sandoz og antiinflammatoriske, antirevmatiske eller antipyretiske legemidler (særlig indometacin, fenylbutazon, salisylater ved høye doser) bør det opplyses om at utskillingen hemmes kompetitivt, noe som fører til en økning i serumkonsentrasjon og forlenget halveringstid.

Digoksin: Hos pasienter som behandles med digoksin, bør Benzylpenicillinnatrium Sandoz kun brukes med forsiktighet, ettersom det finnes en risiko for bradykardi som følge av interaksjoner.

Metotreksat: Ved samtidig bruk med Benzylpenicillinnatrium Sandoz reduseres utskillelsen av metotreksat. Dette kan føre til økt metotreksattoksisitet. Samtidig bruk av metotreksat og penicillin bør unngås hvis det er mulig. Hvis samtidig bruk ikke kan unngås, bør en reduksjon av metotreksatdosen vurderes og metotreksatnivået i serum overvåkes. Pasienten bør overvåkes for mulige tilleggsvirkninger ved bruk av metotreksat, inkludert leukopeni, trombocytopeni og suppurasjon av huden.

Perorale antikoagulantia: Perorale antikoagulantia og penicillinantibiotika er omfattende brukt uten interaksjoner. I litteraturen finnes det imidlertid rapporter om et økt antall pasienter som har opplevd en blødningshendelse når de har fått forskrevet acenokumarol eller warfarin samtidig som penicillin. Dersom samtidig bruk er nødvendig, bør protrombintiden eller andre egnede koagulasjonsparametre overvåkes nøye ved samtidig administrasjon eller seponering av penicillin. Videre kan det være nødvendig å justere den perorale antikoagulantdosen (se pkt. 4.4 og 4.8).

Synergi mellom antibiotika:

Benzylpenicillinnatrium Sandoz skal kun gis i kombinasjon med andre antibiotika hvis det forventes en synergistisk effekt eller i det minste en additiv effekt. Generelt skal det ved kombinasjonsdoser gis full effektiv dose av hver individuelle komponent (unntak: hvis synergi påvises, kan dosen av det mest toksiske legemidlet reduseres).

Det er viktig å være spesielt oppmerksom på at Benzylpenicillinnatrium Sandoz kan kombineres med følgende baktericide antibiotika hvis det er indisert:

- isoksazolympenicilliner (f.eks. flukloksacillin og andre smalspektrede betalaktamer)
- aminopenicilliner
- aminoglykosider

Ovennevnte penicilliner gis ved langsom intravenøs injeksjon før infusjonen med Benzylpenicillinnatrium Sandoz. Dersom det er mulig, bør aminoglykosider gis separat ved intramuskulær administrasjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Benzylpenicillin krysser placentabarrieren. 1–2 timer etter administrasjon oppnås serumkonsentrasjoner hos fosteret tilsvarende konsentrasjonene hos moren. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet.

Benzylpenicillinnatrium Sandoz kan brukes under graviditet dersom det er indisert og etter nøye vurdering av fordeler og risikoer.

Benzylpenicillinnatrium Sandoz er ikke indisert under graviditet for behandling av syfilis.

Amming

Små mengder penicillin utskilles i morsmelk.

Selv om det ikke er rapportert om bivirkninger per dags dato hos diende spedbarn, må likevel muligheten for sensibilisering eller en annen bivirkning på tarmfloraen tas i betraktning.

Hos spedbarn som også får barnemat bør moren pumpe ut og kaste morsmelken så lenge hun behandles med Benzylpenicillinnatrium Sandoz. Amming kan gjenopptas 24 timer etter avsluttet behandling.

Fertilitet

Det er ikke utført studier for å undersøke effekten av Benzylpenicillinnatrium Sandoz på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Generelt har Benzylpenicillinnatrium Sandoz ingen innvirkning på konsentrasjonsevnen og reaksjonsevnen.

På grunn av forekomsten av mulige alvorlige bivirkninger (f.eks. anafylaktisk sjokk med kollaps og anafylaktoide reaksjoner, se også pkt. 4.8), kan Benzylpenicillinnatrium Sandoz ha påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er sortert etter systemorganklasse og klassifisert i henhold til følgende konvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Organklasse-system (MedDRA)	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>				Eosinofili, leukopeni, nøytropeni, granulocytopeni, agranulocytose, pancytopeni, hemolytisk anemi, koagulasjonsforstyrrelser	Forlenget blødningstid og protrombintid (se pkt. 4.4), trombocytopeni
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>		Allergiske reaksjoner: urticaria, erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt, feber, artralgi, anafylakse eller anafylaktoide reaksjoner (astma, purpura, gastrointestinale symptomer). Para-allergiske reaksjoner kan			Serum-sykdom, Jarisch-Herxheimers reaksjon i forbindelse med spiroket-infeksjoner (syfilis og Lyme borreliose), angioødem

		forekomme hos pasienter med dermatomykoser, fordi det kan være felles antigenisitet mellom penicilliner og metabolske produkter fra dermatofytter.			
Stoffskifte- og ernærings- betingede sykdommer			Elektrolytt- forstyrrelser kan forekomme ved rask infusjon av mer enn 6 g.		
Nevrologiske sykdommer			Nevropati. Konvulsive reaksjoner kan forekomme ved infusjon av høye doser (hos voksne; mer enn 12 g). Dette må tas spesielt i betraktning hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, epilepsi, meningitt, cerebralt ødem eller under kardiopulmonal bypass.		Metabolsk encefalopati
Gastrointestinale sykdommer		Stomatitt, glossitt, lingua villosa nigra, kvalme, oppkast Hvis diaré utvikles under behandlingen, skal muligheten for pseudo-membranøs kolitt vurderes (se pkt. 4.4).	Diaré forårsaket av <i>Clostridium difficile</i>		
Sykdommer i lever og galleveier					Hepatitt, kolestase

Hud- og underhuds-sykdommer					Pemfigoid, akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), pruritt, makulo-papuløst utslett, morbilliformt utslett, erytem.
Sykdommer i lever og galleveier			Nefropati (etter intravenøs administrering av mer enn 6 g Benzylpenicillin -natrium Sandoz), albuminuri, sylindruri og hematuri Oliguri eller anuri, som i sjeldne tilfeller kan forekomme under behandling med høye doser penicillin, forsvinner vanligvis innen 48 timer etter seponering av behandlingen. Diurese kan også stimuleres med en 10 % oppløsning av mannitol.		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet			Alvorlige lokale reaksjoner under intramuskulær administrering til spedbarn.		
Undersøkelser	positiv direkte Coombs' test				

	• falsk positiv prøve på protein i urinen ved bruk av utfellingsmetoder (Folin-Ciocalteu-Lowrys metode, Biurets metode) • falsk positiv prøve på aminosyre i urinen (ninhydrin-metoden) • falsk pseudobis-albuminemi ved bestemmelse av albumin ved bruk av elektroforese-metoder. • falsk positiv ikke-enzymatisk måling av glukose og urobilinogen • forhøyet verdi ved bestemmelse av 17-ketosteroider i urinen (ved bruk av Zimmermanns reaksjon) (se pkt. 4.5)				
--	---	--	--	--	--

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) (Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, akutt generalisert eksantemtøs pustulose) er rapportert i forbindelse med beta-laktam antibiotika, inkludert penicilliner (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Økt nevro-muskulær hypereksitabilitet eller økt risiko for krampeanfall kan forventes ved en overdose. Tiltak: seponering, klinisk overvåkning og symptomatisk behandling ved behov. Benzylpenicillinnatrium Sandoz kan hemodialyseres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Benzylpenicillin (penicillin G) er et semisyntetisk, betalaktamaseømfintlig, betalaktamantibiotikum, ATC-kode: J01CE01

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen for benzylpenicillin er basert på hemming av bakterienes celleveggsyntese (under vekstfasen) ved blokkering av penicillinbindende proteiner (PBP-er), som f.eks. transpeptidaser. Det resulterer i en baktericid virkning.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Effekten avhenger i stor grad av hvor lang tid virkestoffet forblir over patogenets MIC.

Resistensmekanismer

Resistens overfor benzylpenicillin kan skyldes følgende mekanismer:

- Inaktivering på grunn av betalaktamaser: Benzylpenicillin er følsomt overfor betalaktamase og er derfor inaktiv mot betalaktamaseproduserende bakterier (f.eks. stafylokokker eller gonokokker).
- Redusert affinitet for PBP-er for benzylpenicillin: Den ervervede resistensen hos pneumokokker og noen få andre streptokokker overfor benzylpenicillin skyldes produksjon av modifiserte PBP-er som resultat av en mutasjon. Dannelsen av en ytterligere PBP med redusert affinitet for benzylpenicillin er imidlertid ansvarlig for resistens hos meticillin (oksacillin)-resistente stafylokokker.
- Hos Gram-negative bakterier kan utilstrekkelig penetrasjon av benzylpenicillin gjennom den ytre celleveggen føre til utilstrekkelig hemming av PBP-er.
- Benzylpenicillin kan aktivt transporteres fra cellen ved hjelp av efflukspumper.

Benzylpenicillin er delvis eller fullstendig kryssresistent overfor andre penicilliner og cefalosporiner.

Brytningspunkter

Testing av benzylpenicillin gjøres ved bruk av standard oppløsningsserier. Resultatene evalueres på bakgrunn av brytningspunkter for benzylpenicillin. Følgende minimum hemmende konsentrasjoner (MIC) er fastsatt for følsomme og resistente bakterier:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) brytningspunkter (versjon 10.0)

PATOGEN	FØLSOM	RESISTENT
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i> (gruppe A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (andre indikasjoner enn meningitt)	≤ 0,06 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningitt)	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l
<i>Streptokokker i «Viridans»-gruppen</i>	≤ 0,25 mg/l	> 2 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,06 mg/l	> 1 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,06 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Anaerobe Gram-positive</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Anaerobe Gram-negative</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Corynebacterium spp.</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola og urinae</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,03 mg/l	> 0,03 mg/l
<i>PK/PD (Ikke-artsrelaterte) brytningspunkter</i>	≤ 0,25 mg/l	> 2 mg/l

Forekomst av ervervet resistens

Forekomsten av ervervet resistens i individuelle arter kan variere geografisk og over tid. Lokal informasjon om resistenssituasjonen er derfor nødvendig, spesielt for å kunne tilby adekvat behandling av alvorlige infeksjoner. Dersom det basert på den lokale resistenssituasjonen, kan stilles spørsmål ved effekten av benzylpenicillin bør det søkes råd fra eksperter. Ved tilfeller av alvorlig infeksjon eller hvis behandling ikke lykkes, bør det stilles en mikrobiologisk diagnose med påvisning av patogen og patogenets følsomhet overfor benzylpenicillin.

Forekomst av ervervet resistens basert på data fra de siste 5 årene fra nasjonale resistensovervåkningsprosjekter og -studier (versjon: april 2019):

Normalt følsomme arter
Aerobe gram-positive mikroorganismer
<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> (Gruppe C & G streptokokker)
Streptokokker i «Viridans»-gruppen ° ^
Aerobe gram-negative mikroorganismer
<i>Borrelia burgdorferi</i> °
<i>Eikenella corrodens</i> ° \$
<i>Haemophilus influenzae</i> ° \$
<i>Neisseria meningitidis</i> °
Anaerobe mikroorganismer
<i>Clostridium perfringens</i> °
<i>Clostridium tetani</i> °
<i>Fusobacterium</i> spp. °
<i>Peptoniphilus</i> spp. °
<i>Peptostreptococcus</i> spp. °
<i>Veillonella parvula</i> °
Andre mikroorganismer
<i>Treponema pallidum</i> °
Arter der ervervet resistens kan være et problem under bruk
Aerobe gram-positive mikroorganismer
<i>Enterococcus faecalis</i> \$
<i>Staphylococcus aureus</i> +
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
Aerobe gram-negative mikroorganismer
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> \$
Naturlig resistente arter
Aerobe gram-positive mikroorganismer
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
Aerobe gram-negative mikroorganismer
Alle <i>Enterobacterales</i> -arter
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobe mikroorganismer
<i>Bacteroides</i> spp.
Andre mikroorganismer

<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

° Ingen aktuelle data var tilgjengelige på tidspunktet for publisering av tabellen. Følsomhet beskrives i primærlitteraturen, standard utgitelser og behandlingsanbefalinger.

\$ Den naturlige følsomheten til de fleste isolater er innenfor området middels følsomme.

+ I minst én region er resistensraten over 50 %.

^ Felles navn for en heterogen gruppe streptokokkarer. Resistensraten kan variere avhengig av hvilke streptokokkarer som er til stede.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Benzylpenicillin er ikke syrestabilt og kan derfor kun administreres parenteralt. Alkalisaltene i benzylpenicillin blir raskt og fullstendig absorbert etter intramuskulær injeksjon.

Maksimalt plasmanivå på 0,00009-0,00012 g/ml nås 15–30 min. etter intramuskulær injeksjon av 6 g Benzylpenicillinnatrium Sandoz. Etter en kortvarig infusjon (30 min.) kan maksimalt plasmanivå på opptil 0,0003 g/ml nås. Omtrent 55 % av den administrerte dosen er bundet til plasmaproteiner.

Distribusjon

Ved administrasjon av høydose penicillinbehandling nås terapeutisk effektive konsentrasjoner, til og med i vev som er vanskelig tilgjengelig, som f.eks. hjerteklaffer, skjelett, cerebrospinal væske eller empyem osv. Benzylpenicillin krysser placentabarrieren. 10–30 % av plasmakonsentrasjonen hos mor gjenfinnes i sirkulasjonen til fosteret. Det nås også høye konsentrasjoner i fostervannet. På den andre siden er det liten utskilling i morsmelk. Distribusjonsvolumet er omtrent 0,3–0,4 l/kg. Hos barn er det omtrent 0,75 l/kg. Plasmaproteinbindingen er ca. 55 %.

Biotransformasjon og eliminasjon

Eliminasjon foregår i stor grad (50–80 %) i uendret form via nyrene (85–95 %) og, i mindre grad, i aktiv form via gallen (ca. 5 %).

Halveringstiden i plasma er omtrent 30 min. hos voksne med friske nyrer.

Farmakokinetikken hos spesielle pasientgrupper

- Diabetes: Absorpsjon fra intramuskulære depot vil sannsynligvis være forsinket hos diabetikere.
- Premature og nyfødte spedbarn: Siden nyrer og lever er umodne i denne alderen kan halveringstiden være opptil tre timer (eller mer). Doseringsintervallet bør derfor ikke være mindre enn 8–12 timer (avhengig av modenhet).
- Eldre: På samme måte kan eliminasjonsprosessen forsinkes ved høy alder. Dosen bør derfor justeres i henhold til den enkelte pasients nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Reproduksjonsstudier hos mus, rotter og kaniner har ikke vist noen negative effekter på fertilitet eller på fosteret. Det finnes ingen tilgjengelige langtidsstudier med laboratoriedyr med tanke på karsinogenitet, mutagenese eller fertilitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Ingen.

6.2 Uforlikeligheter

For å unngå uforlikeligheter skal innholdet i dette hetteglasset kun brukes i en oppløsning med vann til injeksjonsvæsker, 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid.

For å unngå uønskede kjemiske reaksjoner eller bivirkninger må ikke hetteglass med allerede oppløst preparat blandes med andre blandede injeksjoner eller infusjoner (f.eks. Ringer-laktat oppløsning osv.). Oksiderende og reduserende substanser, alkohol, glyserol, makrogoler og andre hydroksyforbindelser kan føre til inaktivering av benzylpenicillin.

Benzylpenicillin-oppløsninger er mest stabile innenfor pH-området 6–7 (optimal pH 6,8). Benzylpenicillin er ikke kompatibelt i oppløsning med følgende:

- cimetidin
- cytarabin
- klorpromazinhydroklorid
- dopaminhydroklorid
- heparin
- hydroksyzinhydroklorid
- laktat
- linkomycinhydroklorid
- metaraminol
- natriumhydrogenkarbonat
- oksytetrasyklin
- pentobarbital
- tetrasyklinhydroklorid
- tiopentalnatrium
- vankomycin.

Benzylpenicillin er ikke kompatibelt med vitamin-B-kompleks og askorbinsyre i blandede oppløsninger.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass: 5 år

Kjemisk og fysisk stabilitet for det rekonstituerte og fortynnede preparatet er konsentrasjons- og temperaturavhengig. Følgende oppbevaringstider er påvist:

	2 °C til 8 °C	under 25 °C
0,3-0,546 g/ml (dette området inkluderer den anbefalte konsentrasjonen for intramuskulær injeksjon)	48 timer	8 timer

0,06 g/ml (anbefalt konsentrasjon for intravenøs injeksjon/infusjon)	24 timer	4 timer
--	----------	---------

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis legemidlet ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold ved bruk, og dette bør vanligvis ikke være mer enn 24 timer ved 2–8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av glass type III med propp av halogenert butylgummi (infusjonsstoppere) med en aluminiumshette med krympeforsegling eller eventuelt flip-off-lokk.

Pakningsstørrelser:

1, 10, 25 og 50 hetteglass (med nominelt volum på 15 og 30 ml).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

For å unngå overfølsomhetsreaksjoner som følge av nedbrytningsprodukter anbefales det å bruke injeksjonen eller infusjonen umiddelbart etter tilberedning. Administrasjon bør skje innenfor maksimalt anbefalt holdbarhet ved bruk (se pkt. 6.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Dette legemiddelet er kun til engangsbruk.

Tilberedning av en oppløsning til intravenøs injeksjon eller infusjon:

En oppløsning til intravenøs bruk kan tilberedes med følgende oppløsningsmidler:

- vann til injeksjonsvæsker
- 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning
- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridoppløsning

Anbefalt konsentrasjon for intravenøs bruk er 0,06 g/ml.

En isoton oppløsning oppnås ved bruk av vann til injeksjonsvæsker som oppløsningsvæske (osmolaritet på 0,06 g/ml i vann til injeksjonsvæsker er 337 mOsmol/l). Det må tas i betraktning at mer konsentrerte oppløsninger og oppløsninger i 5 % glukose eller 0,9 % natriumklorid er hypertone og bruk av 0,9 % natriumklorid resulterer i tilførsel av elektrolytter.

For Benzylpenicillinnatrium Sandoz 3 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning er det nødvendig å foreta tilberedningen i to trinn, dvs. rekonstituering i det originale hetteglasset etterfulgt av fortynning av den konsentrerte oppløsningen i en annen beholder.

Rekonstituerings- og fortynningsinstruksjonene i tabellen nedenfor gir en intravenøs injeksjon/infusjon på 0,06 g/ml.

Rekonstituerings- og fortynningsinstruksjoner for intravenøs injeksjon/infusjon				
	Rekonstituering		Fortynning	
1 hetteglass	Anbefalt volum av oppløsningsmiddel som skal tilsettes for rekonstituering	Ferdig (konsentrat til) oppløsning til intravenøs injeksjon/infusjon	Fortynning til 6 g/100 ml	Ferdig oppløsning til intravenøs injeksjon/infusjon
Benzylpenicillinnatrium Sandoz 3 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning (inneholder ± 3 gram pulver)	7,9 ml	Konsentrat som skal fortynnes før bruk 10 ml = 3 g (0,3 g/ml)	1 enhet konsentrat + 4 enheter fortynning f.eks. 10 ml konsentrat tilføres 40 ml fortynningsvæske	Klar til bruk 50 ml = 3 g (0,06 g/ml)

Tilberedning av en oppløsning til intramuskulær injeksjon:

En oppløsning til intramuskulær bruk kan tilberedes med følgende oppløsningsmidler:

- vann til injeksjonsvæsker

Siden en oppløsning til intramuskulær injeksjon er konsentrert av natur, anbefales det å bruke vann til injeksjonsvæsker som oppløsningsvæske for å holde tonisiteten så lav som mulig (enhver oppløsning på over 0,06 g/ml er hyperton).

Maksimalt volum for intramuskulær administrasjon er 5 ml per injeksjonssted og maksimal intramuskulær dose er 6 g. Høyere doser kan gis som intravenøs infusjon (se pkt. 4.2).

Instruksjonene for rekonstituering i det originale hetteglasset i minimum mengde oppløsningsvæske er beskrevet i tabellen under. Videre fortynning er mulig, men avhenger av kombinasjonen av tiltenkt dose og maksimalt injeksjonsvolum på 5 ml per injeksjonssted.

Rekonstitueringsinstruksjoner for intramuskulær injeksjon		
1 hetteglass	Anbefalt volum av oppløsningsvæske som skal tilsettes for rekonstituering	Ferdig oppløsning til intramuskulær injeksjon (Maksimalt 5 ml per injeksjonssted)

Benzylpenicillinnatrium Sandoz 3 g pulver til injeksjons- /infusjonsvæske, oppløsning (inneholder $\pm$ 3 gram pulver)	3–5 ml	
	f.eks. 3 ml	3 g/ml (0,545 g/ml)
	f.eks. 5 ml	3 g (0,400 g/ml)

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

20-13466

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21.01.2021
Dato for siste fornyelse: 28.09.2021

10. OPPDATERINGSDATO

29.01.2025