

12. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Benzylpenicillinnatrium "Sandoz", pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

32080

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Benzylpenicillinnatrium "Sandoz"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 5.000.000 IE (svarende til cirka 3 g) benzylpenicillin som natriumsalt.

Hvert hætteglas indeholder 193 mg natrium.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning.

Hvidt til råhvidt pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" er indiceret hos voksne, unge, børn, nyfødte og præmature spædbørn til behandling af følgende infektioner, der er forårsaget af penicillinfølsomme patogener (se pkt. 5.1):

* hud- og sårinfektioner
* difteri (i tillæg til antitoksin)
* samfundserhvervet pneumoni
* empyem
* erysipelas
* bakteriel endocarditis
* peritonitis
* meningitis
* hjerneabscesser
* osteomyelitis
* infektioner i genitalkanalen, der er forårsaget af fuso-bakterier

Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" anvendes også til behandling af følgende specifikke infektioner:

* anthrax
* tetanus
* gasgangræn
* listeriose
* pasteurellose
* rottebidsfeber
* fuso-spirokætose
* aktinomykose

Derudover anvendes Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" også mod komplikationer ved gonorré og syfilis (f.eks. gonorré-relateret endocarditis eller arthritis, kongenit syfilis), forudsat at isolatet af *Neisseria gonorrhea* er påvist at være følsomt over for penicillin. I ukomplicerede tilfælde er depot-penicilliner dog at foretrække. Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" er ikke indiceret til behandling af syfilis under graviditet.

Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" anvendes også ved Lyme-borreliose fra sygdomsstadie II og fremefter (meningopolyneuritis Garin-Bujadoux-Bannwarth, acrodermatitis chronica atrophicans, Lyme-arthritis, Lyme-carditis), hvis oral penicillinbehandling ikke længere er indiceret. Under graviditet anbefales parenteral administration af Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" i høj dosis fra Lyme-sygdomsstadie II og fremefter for at forebygge diaplacentale infektioner.

De generelt anerkendte retningslinjer for hensigtsmæssig brug af antibakterielle midler bør tages i betragtning ved brug af Benzylpenicillinnatrium "Sandoz".

**4.2 Dosering og administration**

Følgende forhold gør sig gældende for internationale enheder (IE) og masseværdier:

1 mg benzylpenicillinnatrium svarer til 1.670 IE benzylpenicillin.

1 million IE benzylpenicillin svarer til 598,9 mg benzylpenicillinnatrium.

600 mg benzylpenicillinnatrium anses generelt for at svare til 1 million IE benzylpenicillin.

Der er en bred doseringsmargin for benzylpenicillin. Doseringen afhænger af administrationsmetoden, dosisniveauet og dosisintervallet i henhold til patogentype og -følsomhed, infektionens sværhedsgrad og patientens tilstand.

Dosering

Voksne og unge (i alderen 12 år og derover):

Normal dosering (intramuskulær eller intravenøs): 0,018 g/kg/dag, svarende til cirka 0,6-3 g pr. dag, fordelt på 4-6 doser.

Høj dosering (intravenøs): 0,18 g/kg/dag, svarende til cirka 6-24 g pr. dag, fordelt på 4-6 doser.

Spædbørn (i alderen 1 måned og derover) og børn (op til 12 år):

Normal dosering (intramuskulær eller intravenøs): 0,018-0,06 g/kg/dag, fordelt på 4-6 doser.

Høj dosering (intravenøs): 0,06-0,3 op til 0,6 g/kg/dag, fordelt på 4-6 doser.

**Advarsel:** Hvis infusionerne gives for hurtigt, kan der opstå cerebrale krampeanfald og elektrolytforstyrrelser. Det er anbefalet at hastigheden ikke overstiger 0,3 g/minut ved intravenøse doser over 1,2 g.

Nyfødte spædbørn (i alderen 2-4 uger):

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

Høj dosering (intravenøs): 0,12-0,3 op til 0,6 g/kg/dag, fordelt på 3-4 enkeltdoser.

Præmature og nyfødte spædbørn (i alderen op til 2 uger):

Normal dosering (intramuskulær eller intravenøs): 0,018-0,06 g/kg/dag, fordelt på 2 enkeltdoser.

Høj dosering (intravenøs): 0,12-0,3 op til 0,6 g/kg/day, fordelt på 2 enkeltdoser.

Hos præmature og nyfødte spædbørn må dosisintervallet ikke være kortere end 12 timer på grund af manglende modenhed og nedsat udskillelse af benzylpenicillin (se pkt. 5.2).

Ældre:

Eliminationsprocessen kan være forsinket hos ældre. Derfor skal doseringen justeres i overensstemmelse med nyrefunktionen i hvert enkelte tilfælde (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Hvis nyrefunktionen er svært nedsat, kan nedbrydningen og udskillelsen af penicilliner være forsinket. Der bør tages højde for dette ved doseringen. Det anbefales derfor, at enkeltdoserne af og/eller dosisintervallerne for Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" i hvert enkelt tilfælde justeres i henhold til clearanceværdierne:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Dosering af Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" hos voksne og unge baseret på kreatininclearance  Cave: relateret til en normaliseret dosis på 6-24 g per dag hos patienter med normal nyrefunktion | | | | |
| Kreatininclearance i ml/min. | 100-60 | 50-40 | 30-10 | <10 |
| Serumkreatinin i mg % | 0,8-1,5 | 1,5-2,0 | 2-8 | 15 |
| Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" (daglig dosis) | Under 60 år:  24 g (op til 36 g)  Over 60 år:  6-24 g | 6-12 g | 3-6 g | 1,2-3 g |
| Dosisinterval | fordelt på 3-6 enkeltdoser | fordelt på 3 enkeltdoser | fordelt på 2-3 enkeltdoser | fordelt på 1-2 enkeltdoser |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Dosering af Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" hos spædbørn (i alderen 1 måned og derover) og børn (op til 12 år) baseret på kreatininclearance | | | |
| Kreatininclearance i ml/min. | 100-60 | 50-10 | <10 |
| Serumkreatinin i mg % | 0,8-1,5 | 1,5-8,0 | 15 |
| Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" (daglig dosis) | 0,018-0,06 g/kg | 0,012-0,036 g/kg | 0,006-0,024 g/kg |
| Dosisinterval | fordelt på 4-6 enkeltdoser | fordelt på 2-3 enkeltdoser | fordelt på 2 enkeltdoser |

Spædbørn (i alderen 1 måned og derover) og børn (op til 12 år): Hvis nyrefunktionen er moderat til svært nedsat (glomerulær filtrationshastighed = 10-50 ml/minut/1,73 m2), administreres normaldosen hver 8.-12. time. I meget svære tilfælde af nedsat nyrefunktion eller nyresvigt (glomerulær filtrationshastighed < 10 ml/minut/1,73 m2) administreres normaldosen hver 12. time.

Præmature og nyfødte spædbørn (i alderen op til 4 uger): Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" er ikke velegnet til behandling af præmature og nyfødte spædbørn med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion:

Det er ikke nødvendigt at reducere dosis, hvis nyrefunktionen ikke er nedsat.

Særlige doseringer

*Bakteriel endocarditis*: Hos voksne indgives der 6-48 g intravenøst i kombination med aminoglykosider.

*Meningitis*: På grund af øget tendens til krampeanfald og Jarisch-Herxheimers reaktioner bør der ikke indgives mere end 12-18 g/dag hos voksne og 7,2 g/dag hos børn.

*Lyme-borreliose:* Hos voksne: 12-18 g/dag intravenøst, fordelt på 2-3 doser, over 14 dage. Hos børn: 0,3 g/kg/dag intravenøst, fordelt på 2-3 doser, over 14 dage.

Administration

Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" kan gives **intravenøst** (injektion eller kortvarig infusion af 6 g/100 ml) eller også **intramuskulært**.

*Bemærkninger vedrørende i.m. injektion*:

Der gives op til højst 6 g Benzylpenicillinnatrium "Sandoz", opløst i 6-10 ml vand til injektionsvæsker, op til to gange dagligt som en dyb intramuskulær injektion i øvre, ydre kvadrant af gluteus maximus eller Hochstetters ventrogluteale område.

5 ml pr. injektionssted anses som den øverste tolerabilitetsgrænse. Gentagne injektioner bør gives skiftevis i den ene og anden side. Højere doser kan indgives via i.v. infusion.

Der kan opstå svære lokale reaktioner ved intramuskulær administration, især hos spædbørn. Om muligt bør der gives intravenøs behandling.

**Advarsel**: Hvis infusionen gives for hurtigt, kan der opstå cerebrale krampeanfald og elektrolytforstyrrelser. Hastigheden bør ikke overstige 0,3 g/minut for intravenøse doser over 1,2 g.

For yderligere oplysninger om klargøring, se pkt. 6.6.

Behandlingsvarighed

Behandlingsvarigheden med Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" kan variere med den specifikke indikation og bør fastlægges i henhold til anbefalingerne i de senest opdaterede retningslinjer fra de nationale myndigheder.

I henhold til WHO’s anbefalinger bør behandlingsperioden være minimum 10 dage ved streptokoksygdom.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof
* Overfølsomhed over for penicillin i anamnesen
* Svær, akut overfølsomhedsreaktion (f.eks. anafylaksi) over for et andet beta-laktam-middel (f.eks. cefalosporin, carbapanem eller monobactam) i anamnesen.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

I tilfælde af overfølsomhed over for cefalosporin kan der være krydsallergi (hyppighed i henhold til litteraturen: 5-10 %).

Inden behandlingen bør der gennemføres en overfølsomhedstest. Patienterne bør informeres om risikoen for en overfølsomhedsreaktion. Der skal udvises særlig forsigtighed hos patienter med allergisk diatese eller astma. Efter administration af lægemidlet bør patienten holdes under observation i 30 minutter, og der bør være klargjort en adrenalinopløsning, som kan injiceres i tilfælde af en nødsituation. I tilfælde af en allergisk reaktion skal behandlingen seponeres, og om nødvendigt skal der iværksættes symptomatisk behandling.

Der er rapporteret om svære kutane bivirkninger (SCAR), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) samt akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) i forbindelse med behandling med beta-laktam-antibiotika (herunder penicilliner) (se pkt. 4.8).

Benzylpenicillin er kontraindiceret hos patienter, der er overfølsomme over for penicilliner. Patienter med overfølsomhed over for cefalosporiner, penicilliner eller andre beta-laktam-antibiotika i anamnesen kan også være overfølsomme over for benzylpenicillin (se pkt. 4.3). Benzylpenicillin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med ikke-svære overfølsomhedsreaktioner over for andre beta-laktam-antibiotika i anamnesen (f.eks. cefalosporiner eller carbapenemer) og må ikke anvendes overhovedet hos patienter med svære overfølsomhedsreaktioner i anamnesen. Hvis der opstår en svær allergisk reaktion eller SCAR i forbindelse med behandling med benzylpenicillin, bør behandlingen med lægemidlet seponeres, og der bør iværksættes hensigtsmæssige foranstaltninger.

Der bør udvises forsigtighed hos patienter med følgende tilstande:

* allergisk diatese (urticaria eller høfeber) eller astma (øget risiko for overfølsomhedsreaktioner)
* svære hjertesygdomme eller svære elektrolytforstyrrelser af anden årsag (der bør udvises opmærksomhed på elektrolytindtagelsen i denne patientgruppe, især kaliumindtagelsen);
* nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 vedrørende dosisjustering)
* leverskade (se pkt. 4.2 vedrørende dosisjustering)
* epilepsi, hjerneødem eller meningitis (øget risiko for krampeanfald, især ved administration af høje doser (> 12 g) Benzylpenicillinnatrium "Sandoz"; se pkt. 4.8)
* eksisterende mononukleose (øget risiko for hududslæt)
* ved behandling af samtidige infektioner hos patienter med akut lymfatisk leukæmi (øget risiko for hudreaktioner)
* dermatomykose (para-allergiske reaktioner kan forekomme, da der kan være almindelig antigenicitet mellem penicilliner og stofskifteprodukter fra dermatofytter; se pkt. 4.8).

I sjældne tilfælde er der rapporteret om forlænget protrombintid hos patienter, der fik penicilliner. Der bør udføres passende monitorering ved samtidig administration af antikoagulantia. Det kan være nødvendigt at justere dosen af orale antikoagulantia for at opnå det ønskede antikoagulationsniveau (se pkt. 4.5 og 4.8).

Der bør tages højde for, at absorptionen af Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" er forsinket efter intramuskulær administration hos patienter med diabetes (se pkt. 5.2).

Ved venerisk sygdom bør der gennemføres mørkefeltsmikroskopi inden opstart af behandlingen, hvis der er mistanke om samtidig syfilis. Der bør også gennemføres serologiske prøver som led i monitoreringen i mindst 4 måneder.

Ved langvarig behandling skal der udvises opmærksomhed på eventuel overvækst af resistente organismer. Hvis der opstår sekundære infektioner, skal der tages passende forholdsregler.

Hvis der opstår svær, vedvarende diarre, bør der rettes mistanke om antibiotika-associeret pseudomembranøs colitis (mucohæmoragisk, vandig diarré, dumpe, diffuse til kolikagtige mavesmerter, feber, undertiden tenesmus), som kan være livstruende. I sådanne tilfælde skal Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" derfor seponeres med det samme, og der skal iværksættes behandling på baggrund af det identificerede patogen. Peristaltikhæmmende præparater er kontraindicerede.

Ved behandling af Lyme-borreliose eller syfilis kan der opstå en Jarisch-Herxheimers reaktion som følge af penicillins baktericide virkning på patogenerne. Reaktionen er kendetegnet ved feber, kulderystelser, generelle symptomer og fokale symptomer (oftest 2 til 12 timer efter den første dosis). Patienterne bør informeres om, at dette er en almindelig, forbigående følgevirkning af antibiotikabehandlingen. Der bør iværksættes passende behandling til ophævelse eller lindring af Jarish-Herxheimers reaktion (se pkt. 4.8).

Ved tilstande såsom svær pneumoni, empyem, sepsis, meningitis eller peritonitis, som kræver højere serumniveauer af penicillin, bør der iværksættes behandling med det vandopløselige basiske salt af benzylpenicillin.

Hvis neurologisk involvering ikke kan udelukkes hos patienter med kongenit syfilis, bør der anvendes penicillinformer, der når et højere niveau i cerebrospinalvæsken.

Der kan opstå svære lokale reaktioner ved intramuskulær indgivelse hos spædbørn. Om muligt bør der gives intravenøs behandling.

Ved intravenøs administration af meget høje doser (over 6 g/dag) bør administrationsstederne skiftes hver anden dag for at undgå superinfektioner og tromboflebitis.

Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" bør indgives langsomt ved infusion af mere end 6 g på grund af potentielle elektrolytforstyrrelser og ved administration af mere end 12 g på grund af muligheden for krampereaktioner (se pkt. 4.8).

Ved langvarig behandling (mere end 5 dage) med høje penicillindoser anbefales det at monitorere elektrolytbalancen og blodtallene og at gennemføre nyrefunktionstest.

Indvirkning på diagnostiske laboratorieprocedurer:

* Der ses ofte udvikling af en positiv direkte Coombs test (≥ 1 % til < 10 %) hos patienter, der får 6 g benzylpenicillin eller mere pr. dag. Den direkte antiglobulintest kan stadig være positiv 6 til 8 uger efter seponering af penicillinet (se pkt. 4.5 og 4.8).
* Måling af proteiner i urinen ved hjælp af udfældningsteknikker (sulfosalicylsyre, trichloreddikesyre), Folin-Ciocalteu-Lowrys metode eller Biuret-metoden kan medføre falsk-positive resultater. Derfor bør der udvises forsigtighed ved tolkning af resultaterne af sådanne test hos patienter, der får Benzylpenicillinnatrium "Sandoz". Proteinbestemmelse ved hjælp af teststrimler påvirkes ikke.
* På samme måde kan måling af aminosyrer i urinen ved hjælp af nenhydrin-metoden medføre falsk-positive resultater.
* Penicilliner bindes til albumin. Derfor kan der ved måling af albumin med elektroforesemetoder ses simuleret pseudobisalbuminæmi.
* Under behandling med Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" kan der ses falsk-positive resultater ved ikke-enzymatisk måling af glucose i urinen og måling af urobilinogen. Der bør anvendes enzymatiske uringlucosetest hos patienter i behandling med Benzylpenicillinnatrium "Sandoz", da de ikke er berørt af denne interaktion.
* Ved bestemmelse af 17-ketosteroider (ved brug af Zimmermanns reaktion) i urinen kan der ses øgede værdier under behandling med Benzylpenicillinnatrium "Sandoz".

Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 193 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 9,7 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig administration af Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" og følgende lægemidler frarådes:

Ud fra det generelle princip om at undgå kombination af baktericide og bakteriostatiske antibiotika bør Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" ikke kombineres med bakteriostatiske antibiotika.

*Blandede injektions- eller infusionsvæsker:* For at undgå uønskede kemiske reaktioner bør det undgås at indgive blandede injektions- eller infusionsvæsker eller blandinger med opløsninger, der indeholder kulhydrater, såsom glucose (se pkt. 6.2)

Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af følgende lægemidler:

*Probenecid*: Administration af probenecid medfører hæmning af den tubulære sekretion af benzylpenicillin, hvilket resulterer i en stigning i serumkoncentrationen og en forlængelse af eliminationshalveringstiden. Derudover hæmmer probenecid penicillintransporten fra cerebrospinalvæsken, således at den samtidige administration af probenecid reducerer penetrationen af benzylpenicillin i hjernevævet yderligere.

*Antiinflammatoriske, antireumatiske og antipyretiske midler*: Ved samtidig administration af Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" og antiinflammatoriske, antireumatiske eller antipyretiske midler (især indomethacin, phenylbutazon, salicylater i høje doser) bør det bemærkes, at udskillelsen hæmmes kompetitivt, hvilket resulterer i en stigning i serumkoncentrationen og en forlængelse af eliminationshalveringstiden.

*Digoxin:* Hos patienter i digoxinbehandling bør Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" udelukkende anvendes med forsigtighed, da der er risiko for bradykardi som følge af interaktioner.

*Methotrexat:* Udskillelsen af methotrexat reduceres ved samtidig brug af Benzylpenicillinnatrium "Sandoz". Dette kan medføre øget methotrexattoksicitet. Samtidig brug af methotrexat og penicillin bør om muligt undgås. Hvis samtidig brug ikke kan undgås, bør det overvejes at reducere methotrexatdosen, og serumniveauet af methotrexat bør monitoreres. Patienten bør monitoreres for potentielle yderligere bivirkninger af methotrexat, herunder leukopeni, trombocytopeni og hudbetændelse.

*Orale antikoagulantia:* Orale antikoagulantia og penicillin-antibiotika er blevet bredt anvendt i praksis uden interaktioner. I litteraturen er der dog rapporter om et øget antal patienter, der oplevede en blødningshændelse, når de fik ordineret acenocoumarol eller warfarin samtidig med penicillin. Hvis samtidig behandling er nødvendig, bør protrombintiden eller andre passende koagulationsparametre monitoreres nøje ved samtidig administration eller seponering af penicillin. Det kan desuden være nødvendigt at justere dosen af det orale antikoagulantikum (se pkt. 4.4 og 4.8).

Synergi mellem antibiotika:

Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" bør kun gives i kombination med andre antibiotika, hvis der forventes en synergistisk eller i det mindste en additiv virkning. Generelt skal enkeltkomponenterne i en kombination gives i den fulde, effektive dosis (undtagelse: i tilfælde af dokumenteret synergi kan dosen af den mest toksiske komponent reduceres).

Det bør især bemærkes, at Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" kan kombineres med følgende baktericide antibiotika ved behørige indikationer:

* isoxazolyl-penicilliner (f.eks. flucloxacillin og andre smalspektrede beta-laktamer)
* aminopenicilliner
* aminoglykosider

Ovennævnte penicilliner gives via langsom intravenøs injektion inden infusion af Benzylpenicillinnatrium "Sandoz". Om muligt bør aminoglykosider gives separat ad intramuskulær vej.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Benzylpenicillin krydser placenta. 1-2 timer efter administration opnås der en koncentration i føtalt serum, der svarer til koncentrationen i maternelt serum. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet.

Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" kan anvendes under graviditet ved behørig indikation og efter en vurdering af fordele og risici.

Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" er ikke indiceret til behandling af syfilis under graviditet.

Amning

Penicillin udskilles i små mængder i modermælken.

Selvom der ikke er rapporteret om bivirkninger hos ammede spædbørn til dato, skal muligheden for sensibilisering eller uønskede virkninger på tarmfloraen alligevel tages i betragtning.

Hos spædbørn, der også får babymad, bør moderen pumpe modermælken ud og kassere den under behandlingen med Benzylpenicillinnatrium "Sandoz". Amningen kan genoptages 24 timer efter behandlingsophør.

Fertilitet

Der er ikke gennemført studier for at undersøge Benzylpenicillinnatrium "Sandoz"’ indvirkning på fertiliteten.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" påvirker generelt set ikke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" kan forårsage alvorlige bivirkninger (f.eks. anafylaktisk shock med kollaps og anafylaktoide reaktioner, se også pkt. 4.8) og dermed påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne er angivet efter systemorganklasse og hyppighed i henhold til følgende klassifikation:

Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan­klasse (MedDRA)** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| ***Blod og lymfesystem*** |  |  |  | Eosinofili, leukopeni, neutropeni, granulocytopeni, agranulocytose, pancytopeni, hæmolytisk anæmi, koagulationsforstyrrelser. | Forlængelse af blødningstiden og protrombintiden (se pkt. 4.4), trombocytopeni |
| ***Immun­systemet*** |  | Allergiske reaktioner: urticaria, erythema multiforme, eksfoliativ dermatitis, feber, artralgi, anafylaksi eller anafylaktoide reaktioner (astma, purpura, gastrointestinale symptomer). Para-allergiske reaktioner kan forekomme hos patienter med dermatomykose, da der kan være almindelig antigenicitet mellem penicilliner og metaboliske produkter fra dermatofytter. |  |  | Serum-sygdom, Jarisch-Herxheimers reaktion i forbindelse med spirokæt-infektioner (syfilis og Lyme-borreliose), angioødem. |
| ***Metabolisme og ernæring*** |  |  | Elektrolytforstyrrelser kan forekomme ved hurtig infusion af mere end 6 g. |  |  |
| ***Nervesystemet*** |  |  | Neuropati. Reaktioner i form af kramper kan forekomme ved infusion af høje doser (hos voksne mere end 12 g). Der bør især tages hensyn til dette hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, epilepsi, meningitis eller hjerneødem og i forbindelse med kardiopul­­monal bypass. |  | Metabolisk encefalopati. |
| ***Mave-tarm-kanalen*** |  | Stomatitis, glossitis, lingua villosa nigra, kvalme, opkastning.  Hvis der opstår diarré under behandlingen, bør muligheden for pseudo­mem­branøs colitis tages i betragtning (se pkt. 4.4). | Diarré forårsaget af *Clostridium difficile.* |  |  |
| ***Lever og galdeveje*** |  |  |  |  | Hepatitis, kolestase. |
| ***Hud og subkutane væv*** |  |  |  |  | Pemfigoid, akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), pruritus, makulopapuløst udslæt, morbilliformt udslæt, erytem. |
| ***Nyrer og urinveje*** |  |  | Nefropati (efter intravenøs administration af mere end 6 g Benzyl­penicillinnatrium "Sandoz"), albuminuri, cylindruri og hæmaturi.  Oliguri eller anuri kan i sjældne tilfælde opstå under behandling med høje doser penicillin, men forsvinder som regel i løbet af 48 timer efter seponering af behandlingen. Diuresen kan også stimuleres med 10 % mannitol­­opløsning. |  |  |
| ***Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*** |  |  | Svære lokale reaktioner ved intramuskulær administration hos spædbørn. |  |  |
| ***Undersøgelser*** | * Positiv Coombs-test * Falsk-positiv urinprotein­måling ved brug af udfældnings­teknikker (Folin-Ciocalteu-Lowrys metode, Biurets metode) * Falsk-positiv urinaminosyremåling (ninhydrin-metoden) * Falsk pseudobisalbu­minæmi ved brug af elektroforese­metoder til bestemmelse af albumin * Falsk-positiv ikke-enzymatisk uringlucose­måling og urobilinogen­måling * Øgede værdier ved måling af 17-ketosteroider i urinen (ved brug af Zimmermanns reaktion) (se pkt. 4.5). |  |  |  |  |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der er rapporteret om svære kutane bivirkninger (SCAR) (Stevens-Johnsons syndrom toksisk epidermal nekrolyse, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer, akut generaliseret eksantematøs pustulose) i forbindelse med behandling med beta-laktam-antibiotika (herunder penicilliner) (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der kan forventes øget neuromuskulær hyperexcitabilitet eller tendens til cerebrale krampeanfald i tilfælde af overdosering. Modforanstaltninger: seponering, klinisk overvågning og symptomatisk behandling, om nødvendigt. Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" kan hæmodialyseres.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, beta-lactamase sensitivepenicilliner. ATC-kode: J 01 CE 01.

Virkningsmekanisme

Benzylpenicillins virkningsmekanisme er baseret på hæmning af syntesen af bakteriecellevæggen (i vækstfasen) via blokering af penicillinbindende proteiner (PBP’er), såsom transpeptidaser. Dette resulterer i en baktericid virkning.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Virkningen afhænger i høj grad af længden af den periode, hvor niveauet af aktivt stof ligger over patogenets MIC-værdi.

Resistensmekanismer

Resistens over for benzylpenicillin kan skyldes følgende mekanismer:

* Inaktivering forårsaget af beta-laktamaser: Benzylpenicillin er følsomt over for beta-laktamase og er derfor inaktivt over for beta-laktamasedannende bakterier (f.eks. stafylokokker eller gonokokker).
* Nedsat PBP-affinitet til benzylpenicillin: Den erhvervede resistens over for benzylpenicillin ved pneumokokker og nogle få andre streptokokker skyldes modifikationer af eksisterende PBP’er som følge af mutation. Resistensen ved methicillin (oxacillin)-resistente stafylokokker skyldes imidlertid dannelsen af et yderligere PBP med reduceret affinitet til benzylpenicillin.
* Hvad angår Gram-negative bakterier, kan utilstrækkelig penetration af benzylpenicillin igennem den ydre cellevæg medføre utilstrækkelig hæmning af PBP’er.
* Benzylpenicillin kan aktivt transporteres fra cellen via efflukspumper.

Der er delvis eller komplet krydsresistens mellem benzylpenicillin og andre penicilliner og cefalosporiner.

Grænseværdier

Testningen af benzylpenicillin er udført ved brug af almene fortyndingsserier. Resultaterne er evalueret på baggrund af grænseværdierne for benzylpenicillin. Der er fastlagt følgende mindste hæmmende koncentrationer for følsomme og resistente mikroorganismer:

Grænseværdier iht. EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (version 10.0).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **PATOGEN** | **FØLSOMT** | **RESISTENT** |
| ***Staphylococcus* *aureus*** | ≤ 0,125 mg/l | > 0,125 mg/l |
| ***Streptococcus* *spp. (gruppe A, B, C, G)*** | ≤ 0,25 mg/l | > 0,25 mg/l |
| ***Streptococcus pneumoniae*** (andre indikationer end meningitis) | ≤ 0,06 mg/l | > 2 mg/l |
| **Streptococcus** **pneumoniae (**meningitis) | ≤ 0,06 mg/l | > 0,06 mg/l |
| ***Streptokokker i "Viridans"-gruppen*** | ≤ 0,25 mg/l | > 2 mg/l |
| ***Neisseria gonorrhoeae*** | *≤* 0,06 mg/l | > 1 mg/l |
| ***Neisseria meningitidis*** | ≤ 0,06 mg/l | > 0,25 mg/l |
| ***Grampositive anaerober*** | ≤ 0,25 mg/l | > 0,5 mg/l |
| ***Gramnegative anaerober*** | ≤ 0,25 mg/l | > 0,5 mg/l |
| ***Listeria monocytogenes*** | ≤ 1 mg/l | > 1 mg/l |
| ***Pasteurella multocida*** | ≤ 0,5 mg/l | > 0,5 mg/l |
| ***Corynebacterium* spp.** | ≤ 0,125 mg/l | ≤ 0,125 mg/l |
| ***Aerococcus sanguinicola og urinae*** | ≤ 0,125 mg/l | > 0,125 mg/l |
| ***Kingella kingae*** | ≤ 0,03 mg/l | > 0,03 mg/l |
| ***Farmakokinetiske/farmakodynamiske (ikke-artsrelaterede) grænseværdier\**** | ≤ 0,25 mg/l | > 2 mg/l |

Prævalens af erhvervet resistens

Prævalensen af erhvervet resistens hos de enkelte arter kan variere geografisk og over tid. Derfor er oplysninger om den lokale resistenssituation krævet, særligt hvad angår hensigtsmæssig behandling af svære infektioner. Hvis der på baggrund af den lokale resistenssituation er tvivl om benzylpenicillins virkning, bør der søges ekspertrådgivning. Især i tilfælde af alvorlig infektion eller mislykket behandling bør der udføres mikrobiologisk diagnosticering i form af påvisning af patogenet og dets følsomhed over for benzylpenicillin.

Prævalensen af erhvervet resistens baseret på data fra de seneste 5 år fra nationale resistensmonitoreringsprojekter og -studier (version: april 2019):

|  |
| --- |
| **Arter, der normalt er følsomme** |
| ***Aerobe grampositive mikroorganismer*** |
| *Actinomyces israelii °* |
| *Corynebacterium diphtheriae °* |
| *Erysipelothrix rhusiopathiae °* |
| *Gardnerella vaginalis °* |
| *Streptococcus agalactiae* |
| *Streptococcus pneumoniae* |
| *Streptococcus pyogenes* |
| *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*  (Streptokokker i gruppe C & G) |
| Streptokokker i "Viridans"-gruppen° ^ |
| ***Aerobe gramnegative mikroorganismer*** |
| *Borrelia burgdorferi* ° |
| *Eikenella corrodens* ° $ |
| *Haemophilus influenzae* ° $ |
| *Neisseria meningitidis °* |
| ***Anaerobe mikroorganismer*** |
| *Clostridium perfringens °* |
| *Clostridium tetani °* |
| *Fusobacterium* spp. ° |
| *Peptoniphilus* spp. ° |
| *Peptostreptococcus* spp. ° |
| *Veillonella parvula °* |
| ***Andre mikroorganismer*** |
| *Treponema pallidum °* |
| **Arter, hvor erhvervet resistens kan være et problem under anvendelse** |
| ***Aerobe grampositive mikroorganismer*** |
| *Enterococcus faecalis* $ |
| *Staphylococcus aureus* + |
| *Staphylococcus epidermidis* + |
| *Staphylococcus haemolyticus* + |
| *Staphylococcus hominis* + |
| ***Aerobe gramnegative mikroorganismer*** |
| *Neisseria gonorrhoeae* $ |
| **Naturligt resistente arter** |
| ***Aerobe grampositive mikroorganismer*** |
| *Enterococcus faecium* |
| *Nocardia asteroides* |
| ***Aerobe gramnegative mikroorganismer*** |
| Alle *Enterobacterales*-arter |
| *Legionella pneumophila* |
| *Moraxella catarrhalis* |
| *Pseudomonas aeruginosa* |
| ***Anaerobe mikroorganismer*** |
| *Bacteroides* spp. |
| ***Andre mikroorganismer*** |
| *Chlamydia* spp. |
| *Chlamydophila* spp. |
| *Mycoplasma* spp. |

° På tidspunktet for udgivelsen af tabellen var der ingen tilgængelige data. Der er formodning om følsomhed i den primære litteratur, standardværker og terapeutiske anbefalinger.

$ De fleste isolaters naturlige følsomhed ligger i det intermediære interval.

+ Resistensraten er over 50 % i mindst én region.

^ Samlebetegnelse for en heterogen gruppe af streptokok-arter. Resistensraten kan variere afhængigt af streptokok-arten.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

*Absorption*

Benzylpenicillin er ikke syrestabilt. Derfor kan det kun administreres parenteralt. De basiske salte af benzylpenicillin absorberes hurtigt og fuldstændigt efter i.m. injektion.

Det maksimale plasmaniveau ligger i intervallet 0,00009-0,00012 g/ml og opnås 15-30 min. efter i.m. injektion af 6 g Benzylpenicillinnatrium "Sandoz". Efter en kortvarig infusion (30 min.) kan der opnås maksimale niveauer på op til 0,0003 g/ml. Cirka 55 % af den indgivne dosis bindes til plasmaproteiner.

*Fordeling*

Ved behandling med høje doser penicillin opnås der også terapeutisk effektive koncentrationer i svært tilgængelige væv, såsom hjerteklapper, knogler, cerebrospinalvæske eller empyem osv.

Benzylpenicillin krydser placenta. 10-30 % af den maternelle plasmakoncentration findes i den føtale cirkulation. Der opnås også en høj koncentration i fostervandet. Til gengæld er udskillelsen i modermælken lav. Fordelingsvoluminet er cirka 0,3-0,4 l/kg; hos børn cirka 0,75 l/kg. Plasmaproteinbindingsgraden er cirka 55 %.

*Biotransformation og elimination*

Eliminationen sker primært (50-80 %) som uomdannet stof via nyrerne (85-95 %) og i mindre grad i aktiv form via galden (cirka 5 %).

Plasmahalveringstiden er cirka 30 minutter hos voksne med raske nyrer.

*Kinetik i særlige patientgrupper*

* *Diabetes*: Absorptionen fra det intramuskulære depot er sandsynligvis forsinket hos diabetikere.
* *Præmature og nyfødte spædbørn:* Som følge af nyrernes og leverens umodenhed i denne alder kan serumhalveringstiden være op til tre timer (eller mere). Derfor bør dosisintervallet som minimum være 8-12 timer (afhængigt af modenhed).
* *Ældre:* Eliminationsprocesserne kan også forsinkes i takt med stigende alder, og derfor bør doseringen justeres på baggrund af nyrefunktionen i hvert enkelt tilfælde.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I reproduktionsstudier hos mus, rotter og kaniner blev der ikke set negative virkninger på fertiliteten eller fostret. Der foreligger ingen langvarige studier hos laboratoriedyr, hvad angår karcinogenese, mutagenese eller fertilitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ingen

**6.2 Uforligeligheder**

For at undgå uforligeligheder bør indholdet i hætteglasset udelukkende anvendes i en opløsning med vand til injektionsvæsker, 5 % glucoseopløsning eller 0,9 % natriumchlorid.

For at undgå uønskede kemiske reaktioner eller bivirkninger bør de allerede opløste hætteglas ikke blandes med andre blandede injektions- eller infusionsvæsker (f.eks. Ringer-laktat etc.).

Oxiderende og reducerende stoffer, alkohol, glycerol, macrogoler og andre hydroxyforbindelser kan inaktivere benzylpenicillin.

Benzylpenicillinopløsninger er mest stabile i pH-interval 6-7 (optimal pH 6,8). Benzylpenicillin er uforligeligt i opløsning med:

* cimetidin
* cytarabin
* chlorpromazinhydrochlorid
* dopaminhydrochlorid
* heparin
* hydroxyzinhydrochlorid
* laktat
* lincomycinhydrochlorid
* metaraminol
* natriumhydrogencarbonat
* oxytetracyclin
* pentobarbital
* tetracyclinhydrochlorid
* thiopentalnatrium
* vancomycin

Benzylpenicillin er uforligeligt med B-vitamin-kompleks og ascorbinsyre i blandede opløsninger.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet hætteglas

5 år

Efter ibrugtagning er den kemiske og fysiske stabilitet af det rekonstituerede og fortyndede produkt koncentrations- og temperaturafhængig. Der er dokumentation for følgende opbevaringstider efter ibrugtagning:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **2 °C til 8 °C** | **under 25 °C** |
| **0,3-0,546 g/ml**  (dette interval inkluderer den anbefalede koncentration til i.m. injektion) | 48 timer | 8 timer |
| **0,06 g/ml**  (den anbefalede koncentration til i.v. injektion/infusion) | 24 timer | 4 timer |

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er brugeren ansvarlig for opbevaringstiden og -betingelserne, som normalt ikke bør overstige 24 timer ved 2-8° C.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hætteglas af type III-glas med prop af halogeneret butylgummi (infusionsprop) og med en aluminiumshætte med krympeforsegling eller alternativt en flip off-hætte.

Pakningsstørrelser:

1, 10, 25 og 50 hætteglas (med en nominel volumen på 15 og 30 ml)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

For at undgå overfølsomhedsreaktioner som følge af nedbrydningsprodukter anbefales det at anvende injektions- eller infusionsvæsken umiddelbart efter klargøring. Indgivelsen bør i det mindste ske inden for den maksimalt anbefalede opbevaringstid efter ibrugtagning (se pkt. 6.3).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Dette lægemiddel er udelukkende til engangsbrug.

*Klargøring af en opløsning til i.v. injektion eller infusion:*

Der kan anvendes følgende solvenser til klargøring af en opløsning til intravenøs anvendelse:

* Vand til injektionsvæsker
* 5 % glucoseopløsning
* 0,9 % natriumchloridopløsning

Den anbefalede koncentration til intravenøs anvendelse er 0,06 g/ml.

Der opnås en isotonisk opløsning ved brug af vand til injektionsvæsker som solvens (osmolariteten af 0,06 g/ml i vand til injektionsvæsker er 337 mOsmol/l). Det bør tages i betragtning, at mere koncentrerede opløsninger og opløsninger i 5 % glucose eller 0,9 % natriumchlorid er hypertoniske, og at brug af 0,9 % natriumchlorid medfører øget tilførsel af elektrolytter.

Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" skal klargøres i to trin, dvs. rekonstitution i det originale hætteglas og derefter fortynding af den koncentrerede opløsning i en anden beholder.

Rekonstitution og fortynding i henhold til nedenstående tabel resulterer i en i.v. injektions-/infusionsvæske med 0,06 g/ml.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Anvisninger i rekonstitution og fortynding til i.v. injektion/infusion** | | | | | |
|  | ***Rekonstitutionstrin*** | | | ***Fortyndingstrin*** | |
| *1 hætteglas* | *Anbefalet volumen af solvens, der skal tilføjes ved rekonstitution* | | *Endelig (koncentrat til) opløsning til i.v. injektion/infusion* | *Fortynding til 6 g/100 ml)* | *Endelig opløsning til i.v. injektion/infusion* |
| Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" **5.000.000 IE** pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning  *(indeholder ± 3 gram pulver)* | 7,9 ml | **koncentrat, der skal fortyndes inden brug**  10 ml = 3 g  (0,3 g/ml) | | 1 volumen koncentrat  + 4 voluminer fortyndingsmiddel  Eksempel:  Tilsæt 10 ml koncentrat til 40 ml fortyndingsmiddel | **klar til brug**  50 ml = 3 g  (0,06 g/ml) |

*Klargøring af en opløsning til i.m. injektion:*

Der kan anvendes følgende solvens til klargøring af en opløsning til intramuskulær anvendelse:

* Vand til injektionsvæsker

Som følge af koncentrationen af en opløsning til intramuskulær injektion er vand til injektionsvæsker den anbefalede solvens for at holde toniciteten så lav som mulig (opløsninger, der overstiger 100.000 IE/ml er hypertoniske).

Den maksimale volumen til intramuskulær administration er 5 ml pr. injektionssted, og den maksimale intramuskulære dosis er 6 g. Højere doser kan gives via intravenøs infusion (se pkt. 4.2).

Anvisninger i 1-trins rekonstitution i det originale hætteglas i de minimale mængder solvens er beskrevet i tabellen nedenfor. Yderligere fortynding er mulig, men afhænger af kombinationen af den tilsigtede dosis og den maksimale injektionsvolumen på 5 ml pr. injektionssted.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Anvisninger i rekonstitution til i.m. injektion** | | |
| *1 hætteglas* | *Anbefalet volumen af solvens, der skal tilføjes ved rekonstitution* | *Endelig opløsning til i.m. injektion*  **(højst 5 ml pr. injektionssted)** |
| Benzylpenicillinnatrium "Sandoz" **5.000.000 IE** pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning  *(indeholder ± 3 gram pulver)* | 3-5 ml |  |
| f.eks. 3 ml | 5,5 ml = 3 g (0,545 g/ml) |
| f.eks. 5 ml | 7,5 ml = 3 g (0,400 g/ml) |

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

64496

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. september 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

12. oktober 2023