1. LEGEMIDLETS NAVN

Benzylpenicillin Panpharma 0,6 g, 1,2 g, 3 g og 6 g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder: Benzylpenicillinnatrium 0,6 g (1 mill. IE), 1,2 g (2 mill. IE), 3 g (5 mill. IE) og 6 g (10 mill. IE).

Hjelpestoff med kjent effekt: natrium.

Hvert hetteglass inneholder:
0,6 g (1 mill. IE): 38,7 mg natrium
1,2 g (2 mill. IE): 77,4 mg natrium
3 g (5 mill. IE): 193,6 mg natrium
6 g (10 mill. IE): 387,2 mg natrium

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.
Hvitt eller nesten hvitt, krystallinsk pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Infeksjoner forårsaket av benzylpenicillinfølsomme bakterier.

Offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler bør følges.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Følgende doseringsanbefalinger gjelder som retningslinjer. Doseringsskjemaet bør tilpasses lokale anbefalinger. Dosen skal tilpasses infeksjonens alvorlighetsgrad, pasientens alder og nyrefunksjon.

Voksne og barn over 12 år:

Dose	Frekvens	Administrasjonsmåte
0,6–1,2 g (1–2 mill. IE)	2–6 ganger i døgnet	Intravenøst eller intramuskulært
3-6 g (5-10 mill. IE)	2-6 ganger i døgnet	Intravenøst

Doser over 6 g (10 mill. IE) i døgnet bør gis som intravenøse infusjoner fordelt på 3-6 infusjoner av 20 - 30 minutters varighet.
Ved livstruende infeksjoner kan det brukes 30 g (50 mill. IE) i døgnet, men da må serumkonsentrasjonen overvåkes for å unngå akkumulasjon og toksiske bivirkninger. I visse tilfeller kanhøyere doser brukes. Ved intravenøst drypp kan løsningen injiseres i slange eller helst i egen injeksjonsventil.

Barn under 12 år:

Nyfødte:	36 mg/kg/døgn (60 000 IE/kg/døgn)
2 uker – 3 måneder:	48 mg/kg/døgn (80 000 IE/kg/døgn)

3 måneder – 5 år: 39 mg/kg/døgn (65 000 IE/kg/døgn)
5 år – 12 år: 30 mg/kg/døgn (50 000 IE/kg/døgn)

Ved livstruende infeksjoner kan dosen økes til 4-6 ganger det anbefalte, bortsett fra i neonatalperioden.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor penicilliner eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
Tidligere alvorlig overfølsomhetsreaksjon overfor andre betalaktam-antibiotika (f.eks. cefalosporiner, karbapenemer), se pkt. 4.4.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Under behandlingen: Cerebral påvirkning med kramper kan forekomme, særlig ved nedsatt nyrefunksjon eller hos voksne hvor døgndosen når over 18 gram. Spesiell forsiktighet bør iakttas hos pasienter over 60 år, hos nyfødte og ved nedsatt nyrefunksjon. Reduksjon av penicillindosen og behandling med antikonvulsive midler minsker krampetilbøyeligheten.
Ved høy penicillinkonsentrasjon i infusjonsløsningen kan det foreligge risiko for tromboflebitt.

Ved nedsatt nyrefunksjon og ved hjertesvikt bør forsiktighet iakttas på grunn av risiko for hypernatremi.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) og akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP) har blitt rapportert i forbindelse med behandling med betalaktam-antibiotika (inkludert penicilliner).

Benzylpenicillin er kontraindisert hos pasienter som er overfølsomme overfor penicilliner. Pasienter som har opplevd overfølsomhet overfor cefalosporiner, penicilliner eller andre antibakterielle midler av betalaktam-typen kan også være overfølsomme overfor benzylpenicillin (se pkt. 4.3.). Benzylpenicillin bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har opplevd ikke-alvorlig overfølsomhetsreaksjon overfor andre betalaktam-antibiotika (f.eks. cefalosporiner eller karbapenemer). Benzylpenicillin skal ikke brukes hos pasienter som har opplevd alvorlige overfølsomhetsreaksjoner. Dersom det oppstår en alvorlig allergisk reaksjon eller SCAR under behandling med benzylpenicillin bør behandling seponeres og passende tiltak iverksettes.

Diaré/pseudomembranøs kolitt forårsaket av Clostridium difficile kan forekomme. Pasienter med diaré må overvåkes nøye.

Benzylpenicillin Panpharma inneholder natrium
Benzylpenicillin Panpharma 0,6 g inneholder 38,7 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 1,9 % av WHOs anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Benzylpenicillin Panpharma 1,2 g inneholder 77,4 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 3,9 % av WHOs anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Benzylpenicillin Panpharma 3 g inneholder 193,6 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 9,7 % av WHOs anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Benzylpenicillin Panpharma 6 g inneholder 387,2 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 19,4 % av WHOs anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

Probenecid:
Samtidig tilførsel av probenecid hemmer den tubulære sekresjonen av penicillin.

Metotreksat:
Samtidig bruk av metotreksat kan gi økt effekt/toksisitet av metotreksat på grunn av redusert utskillelse.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Lang klinisk erfaring indikerer liten risiko for skadelige effekter på svangerskapsforløpet, fosteret eller det nyfødte barnet.

Amming
Preparatet går i liten grad over i morsmelk. Det er lite sannsynlig at barn som ammes kan få skadelige effekter, selv om risiko for påvirking av tarm- og munnfloraen hos barnet ikke kan utelukkes. Små mengder av virkestoffet i morsmelken kan gi økt risiko for sensibilisering.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen kjente effekter.

4.8 Bivirkninger

Allergiske reaksjoner. Den vanligste reaksjonen er hudutslett, som forekommer hos ca. 2 % av behandlede pasienter, og lokale reaksjoner på infusjonsstedet.

Liste over bivirkninger i tabellformat:

Forekomsten av bivirkninger er definert som følger:

Svært vanlige (> 1/10),
Vanlige (≥1/100 til <1/10),
Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100),
Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000),
Svært sjeldne (<1/10 000),
Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Frekvens / **Organ-klassesystem**	**Vanlige (≥1/100 til <1/10)**	**Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)**	**Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)**	**Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Eosinofili	Agranulocytose, hemolytisk anemi, leukopeni	Anemi, trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet				Angioødem

Frekvens / Organ-klassesystem	Vanlige (≥1/100 til <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Nevrologiske sykdommer				Metabolsk encefalopati (se pkt. 4.4)
Gastrointestinale sykdommer			Diaré forårsaket av Clostridium difficile	
Hud- og underhudssykdommer	Eksantem	Urtikaria		Akutt generalisert eksantematøs pustulose (AGEP), kløe, makulopapuløst utslett, morbilliformt utslett, erytem
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Tromboflebitter		Anafylaktiske reaksjoner	

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer, akutt generalisert eksantematøs pustulose) har blitt rapportert med betalaktam-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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Store doser tolereres vanligvis godt. Akutte reaksjoner ses først og fremst ved overfølsomhet. I sjeldne tilfeller kan anafylaktisk sjokk inntre innen 20 - 40 minutter. Anafylaktisk sjokk skal behandles i henhold til lokale retningslinjer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibiotikum, beta-laktamaseømfintlig penicillin, ATC-kode: J01C E01

Virkningsmekanisme
Hemmer bakterienes celleveggsyntese. Bakteriedrepende virkning.

Antibakterielt spektrum:

Sensitive	*Streptokokker og pneumokokker*

	Corynebacterium diphteriae Meningokokker Gonokokker Pasteurella multocida Peptokokker Peptostreptokokker Propionibacterium Clostridium perfringens Clostridium tetani Actinomyces Fusobakterier Capnocytophaga canimorsus Borrelia Leptospira interrogans Treponema pallidum
Intermediære	*Enterokokker* Haemophilus influenzae
Resistente	*Stafylokokker* Moraxella catarrhalis Betalaktamase-produserende gonokokker Betalaktamase-produserende Haemophilus influenzae Gram-negative enterobakterier Pseudomonas Legionella Bacteroides fragilis Clostridium difficile Mykoplasma Chlamydia

Resistens forekommer (1-10 %) hos pneumokokker, Enterococcus faecalis, gonokokker og hos H. Influenzae. ***Alle stammer av streptokokker er ikke-sensitive.***
Resistens er vanlig (>10 %) hos Enterococcus faecium.

Resistensmekanismer:
Resistens kan utvikles fordi bakteriene syntetiserer et stort antall betalaktamaser som hydrolyserer penicillin. Mange av disse kan hemmes av klavulansyre. Resistens kan også utvikles på grunn av produksjon av modifiserte penicillinbindende proteiner (PBP). Resistensen er ofte plasmidmediert.
Kryssresistens kan forekomme innen betalaktamgruppen (penicilliner og cefalosporiner).

Resistensutvikling:
Penicillinresistente pneumokokker er resistente overfor benzylpenicillin. Disse stammene sees ikke ofte i de nordiske landene, men er vanlige i visse deler av Europa.
Resistenssituasjonen varierer geografisk, og informasjon om de lokale forholdene bør innhentes fra det lokale mikrobiologiske laboratoriet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Benzylpenicillin er lett oppløselig, penicillinaseømfintlig, lite syrestabilt og bare egnet til injeksjon.

Absorpsjon
Etter langsom intravenøs injeksjon oppnås maksimal serumkonsentrasjon mot slutten av injeksjonen. Etter intramuskulær injeksjon på 1 000 000 IE er maksimal serumkonsentrasjon ca. 12 µg/ml og oppnås etter ca. 30 minutter.

Distribusjon
Konsentrasjonen er høy i godt vaskularisert vev (for eksempel lunge, hud og slimhinner). Passeringen av blod-hjernebarrieren forhøyes ved meningitt, sammenlignet med når hjernehinnene er intakte.

Distribusjonsvolum: 0,35 liter/kg. Proteinbinding: Ca. 40 – 50 %.

Eliminasjon
Halveringstid: 30 – 60 minutter. Eliminasjon av benzylpenicillin skjer hovedsakelig i nyrene ved tubulær sekresjon (90 %) og glomerulær filtrasjon (10 %).
Innen 6 timer utskilles ca. 70 % av den administrerte dosen i aktiv form via urinen. Samtidig tilførsel av probenecid hemmer den renale utskillelsen av benzylpenicillin og høyere serumkonsentrasjon kan opprettholdes over lengre tid.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det foreligger ingen prekliniske data av sikkerhetsmessig betydning som ikke allerede er tatt med i andre deler av preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Ingen

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år.
Oppløsningen tilberedes umiddelbart før bruk og bør ikke lagres.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type III fargeløst hetteglass, totalt volum på 17 ml for 0,6 g, 1,2 g og 3 g styrker, og 20 ml for 6 g styrke.
10 injeksjonsglass inneholder 0,6 g (1 mill. IE), 1,2 g (2 mill. IE), 3 g (5 mill. IE) og 6 g (10 mill. IE).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tilsetning av 10 ml sterilt vann pr. 0,6 g gir isoton oppløsning:

Administrasjonsmåte	Tilberedning
Intravenøs injeksjon:	0,6 g løses i ca. 5-10 ml vann til injeksjonvæske eller eventuelt minimum 10 ml natriumkloridoppløsning 9 mg/ml.
Intermitterende infusjon:	3 g løses i ca. 50 ml vann til injeksjonvæske eller minimum 50 ml natriumkloridoppløsning 9 mg/ml.
Intramuskulær injeksjon:	0,6 g løses i minimum 2 ml vann til injeksjonvæske eller 2 ml lidokainoppløsning 5 mg/ml. 1,2 g løses i minimum 4 ml vann til injeksjonvæske eller 4 ml lidokainoppløsning 5 mg/ml. Den rekonstituerte oppløsningen av benzylpenicillin til intramuskulær injeksjon, som inneholder lidokain, skal ikke administreres intravenøst.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PANPHARMA
Z.I. DU CLAIRAY
35133 LUITRE
FRANKRIKE

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

0,6 g: 97-5066
1,2 g: 06-4134
3 g: 06-4135
6 g: 06-4136

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. september.1998
Dato for siste fornyelse: 10. september 2008

10. OPPDATERINGSDATO

23.02.2022