

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma 10.000.000 IE, poeder voor oplossing voor injectie of infusie natriumbenzylpenicilline**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit medicijn gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit medicijn niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?
2. Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit medicijn?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit medicijn
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?**

Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma is een medicijn dat wordt gebruikt voor de behandeling van infecties die veroorzaakt worden door benzylpenicilline-gevoelige bacteriën. Dit medicijn wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen, adolescenten, kinderen, pasgeboren zuigelingen en te vroeg geboren zuigelingen.

Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma wordt gebruikt voor de volgende bacteriële infecties:

- huid- en wondinfecties
- difterie
- longontsteking
- ophoping van pus in lichaamsholtes
- infecties van de oppervlakkige laag van de huid die zich uit als een bijzonder afgebakende uitgebreide roodheid genaamd St. Antoniusvuur
- ontsteking van:
  - het weefsel aan de binnenkant van het hart
  - het membraan dat de buikholte bekleedt en de buikorganen bedekt
  - meningitis (hersenvliesontsteking)
  - het beenmerg
- abscessen in de hersenen
- bepaalde ontstekingen van de geslachtsorganen
- antrax
- tetanus
- gasgangreen
- een infectie die zich hoofdzakelijk verspreidt via bedorven voedsel genaamd listeriosis
- pasteurellose, een infectie die kan worden opgelopen door contact met besmette dieren, zoals kattenbeten of krabben
- rattenbeetziekte
- fusospirochaetosis, een specifieke infectie die wordt veroorzaakt door zweertjes op de huid en de slijmvliezen
- actinomycose ook wel bekend als 'lumpy jaw'
- complicaties van seksueel overdraagbare aandoeningen genaamd gonorrhoe en syfilis
- Lyme-borreliose, 'ziekte van Lyme', een infectie veroorzaakt door een bacterie die wordt overgedragen door teken

#### **2. Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

**Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken?**

Indien u:

- allergisch bent voor benzylpenicilline.
- overgevoelighedsreacties heeft gehad door de behandeling met penicilline, zoals huiduitslag, jeuk, koorts, kortademigheid, bloeddrukverlaging.  
Gebruik geen Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma als er een risico van levensbedreigende allergische shock is.
- een ernstige acute overgevoelighedsreactie heeft gehad op andere medicijnen die bacteriële infecties behandelen genaamd bèta-lactam antibioticum, zoals cefalosporine, carbapenem, monobactam.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit medicijn gebruikt en gedurende de behandeling indien u:

- ooit last heeft gehad van verschijnselen van intolerantie na gebruik van andere antibiotica, zoals cefalosporine.  
Uw arts zal besluiten of u Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma mag gebruiken en een overgevoelighedstest wordt aanbevolen voorafgaand aan de behandeling.
- gevoelig bent voor allergische reacties (bijv. galbulten of hooikoorts) of astma.  
In dat geval bestaat er een verhoogd risico op overgevoelighedsreacties
- een hartaandoening of een ernstige elektrolytstoornis heeft of heeft gehad, zoals van natrium, calcium, kalium, chloride.  
Uw arts dient uw inname van elektrolyten, met name uw kaliuminname, te monitoren
- een verminderde lever- of nierfunctie heeft.  
Het kan zijn dat uw arts uw dosering of de tijd tussen twee doses in moet aanpassen.
- aan epilepsie lijdt, vochtophoping in uw hersenen of hersenvliesontsteking heeft.  
Uw arts zal u goed in de gaten houden, want u loopt een verhoogd risico om een toeval te krijgen tijdens de behandeling.
- de ziekte van Pfeiffer (mononucleose) heeft.  
Er bestaat een verhoogd risico op huidreacties.
- kanker van witte bloedcellen heeft, acute lymfatische leukemie genaamd.  
Er bestaat een verhoogd risico op huidreacties.
- een schimmelziekte van de huid heeft.  
U loopt een verhoogd risico om allergie-achtige reacties te ontwikkelen.
- medicijnen gebruikt om de bloedstolling te remmen.  
Controle van de bloedstolling wordt aanbevolen en indien nodig aanpassing van de dosis door de arts van het oraal in te nemen medicijn om de bloedstolling te remmen.
- diabetes heeft.  
De absorptie van Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma kan vertraagd zijn bij patiënten met diabetes, indien toegediend in de spier.
- een seksueel overdraagbare aandoening en syfilis heeft.  
Uw arts zal testen uitvoeren voor aanvang en tijdens de behandeling.
- wordt behandeld voor Lyme-borreliose of complicaties van syfilis.  
Een tijdelijke reactie (de zogenaamde Jarisch-Herxheimer-reactie) treedt vaak op door het bacteriedodende effect van Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma. Symptomen zijn plotselinge koorts, koude rillingen, roodheid van de huid, hoofdpijn, spier- en gewrichtspijn, vermoeidheid en/of uitputting. De symptomen kunnen enkele dagen aanhouden. Neem contact op met uw arts, zodat hij/zij u kan helpen deze symptomen te verlichten.
- last heeft van ernstige, aanhoudende diarree tijdens de behandeling met dit medicijn.  
Dit kan het gevolg zijn van aan een behandeling gerelateerde ontsteking van het colon. Symptomen zijn bloederige/slijmerige, waterige diarree; doffe, diffuse tot koliekachtige buikpijn; koorts of, in sommige gevallen, een constante en pijnlijke behoefte tot ontlasting. Uw arts dient het gebruik van Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma onmiddellijk te stoppen en een passende behandeling te starten.
- een langdurige behandeling van enkele weken heeft.  
De behandeling met Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma kunnen overmatige groei van bepaalde niet-sensitieve bacteriën of gistachtige schimmels veroorzaken. Vertel het daarom uw arts als u last krijgt van diarree, een jeukende huiduitslag of groei van de slijmvliezen door gistachtige schimmels. Bovendien zal uw arts tijdens langdurige behandeling van meer dan 5 dagen regelmatig bloedonderzoek laten uitvoeren.
- een laboratoriumtest ondergaat.  
Behandeling met dit medicijn kan de resultaten beïnvloeden. Informeer daarom uw arts voordat er een laboratoriumtest wordt uitgevoerd over uw behandeling met dit medicijn.

Ernstige lokale reacties kunnen optreden bij zuigelingen na toediening in de spier. Daarom moet, waar mogelijk, injectie in een ader van deze leeftijdsgroep worden uitgevoerd.

### **Gebruikt u nog andere medicijnen?**

Gebruikt u naast Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma nog andere medicijnen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere medicijnen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het is in het bijzonder belangrijk dat u het uw arts vertelt als u een van de volgende medicijnen gebruikt:

- probenecide voor de behandeling van jicht
- indometacine, fenylbutazon, acetylsalicylzuur en vergelijkbare medicijnen om koorts, ontsteking, reumatische aandoeningen en pijn te verminderen.
- andere medicijnen om bacteriële infecties te behandelen.  
Benzylpenicilline werkt alleen op bepaalde bacteriën. Daarom mag Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma alleen worden gecombineerd met andere medicijnen voor de behandeling van bacteriële infecties, zoals bepaald door de arts.
- digoxine: om hartzwakte te behandelen
- methotrexaat: voor de behandeling van ernstige gewrichtsontsteking, kanker en de huidziekte psoriasis. Gecombineerd gebruik van methotrexaat en Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma, moet waar mogelijk worden vermeden. Indien gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, wordt aanbevolen de dosis methotrexaat te verlagen en de bloedspiegel van methotrexaat door de arts te laten controleren. Dit omvat monitoring op mogelijke extra bijwerkingen van methotrexaat.
- oraal ingenomen medicijnen om de bloedstolling te remmen, zoals acenocoumarol, warfarine. Als gecombineerd gebruik vereist is, dienen geschikte bloedstollingsparameters zorgvuldig te worden gecontroleerd tijdens en na het stoppen van de behandeling met Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma. Een dosisaanpassing van het medicijn om de bloedstolling te remmen kan nodig zijn.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit medicijn gebruikt.

#### Zwangerschap

Het gebruik van Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma is mogelijk gedurende de zwangerschap als de arts dit nodig acht. Dit medicijn wordt echter niet aanbevolen voor de behandeling van syfilis tijdens de zwangerschap.

#### Borstvoeding

Benzylpenicilline wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in moedermelk.

Hoewel er tot nu toe geen bijwerkingen zijn gemeld bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de mogelijkheid worden overwogen. Breng uw arts onmiddellijk op de hoogte als diarree, candidose of huiduitslag bij het kind optreedt.

Bij zuigelingen die ook babyvoeding krijgen, dient de moeder de melk af te kolven en weg te gooien tijdens behandeling met dit medicijn. Borstvoeding kan 24 uur na beëindiging van de behandeling worden hervat.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Over het algemeen heeft dit medicijn geen invloed op het concentratie- en reactievermogen. Ernstige bijwerkingen, zoals ernstige allergische reacties, kunnen echter het reactievermogen verminderen. Vermijd autorijden of het bedienen van machines als dergelijke ernstige bijwerkingen optreden.

### **Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma bevat natrium**

10.000.000 IE Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma bevat 386 mg natrium per flacon, overeenkomend met 19% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

### **3. Hoe gebruikt u dit medicijn?**

Dit medicijn wordt meestal toegediend door een arts. Uw arts bepaalt de toedieningsweg, de dosering en het doseringsinterval. Raadpleeg uw arts als u het niet zeker weet.

De gebruikelijke aanbevolen dosis is:

- **volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar**

De gebruikelijke dagelijkse dosis is 1 tot 5 miljoen IE (internationale eenheden) 0,6-3 g/dag, 600-300 mg/dag verdeeld over 4 tot 6 doses.

In geval van ernstige infectie, kan de dagelijkse dosis verhoogd worden naar 10 tot 40 miljoen IE, 6-24 g/dag, 6000-24000 mg/dag.

- **kinderen vanaf 1 maand tot hun 12<sup>e</sup> verjaardag**

De gebruikelijke dagelijkse dosis is 0,03 tot 0,1 miljoen IE per kilogram lichaamsgewicht, 0,018-0,06 g/kg/dag, 18-60 mg/kg/dag, verdeeld over 4 tot 6 doses.

In geval van ernstige infectie, kan de dagelijkse dosis verhoogd worden naar 0,1 tot 1 miljoen IE per kilogram lichaamsgewicht, 0,06-0,6 g/kg/dag, 60-600 mg/kg/dag.

- **pasgeboren zuigelingen van 2 weken tot 1 maand oud**

De gebruikelijke dagelijkse dosis is 0,03 tot 0,1 miljoen IE per kilogram lichaamsgewicht, 0,018-0,06 g/kg/dag, 18-60 mg/kg/dag, verdeeld over 3 tot 4 doses.

In geval van ernstige infectie, kan de dagelijkse dosis verhoogd worden naar 0,2 tot 1 miljoen IE per kilogram lichaamsgewicht, 0,12-0,6 g/kg/dag, 120-600 mg/kg/dag.

- **premature en pasgeboren zuigelingen tot 2 weken oud**

De gebruikelijke dagelijkse dosis is 0,03 tot 0,1 miljoen IE per kilogram lichaamsgewicht, 0,018-0,06 g/kg/dag, 18-60 mg/kg/dag, verdeeld over 2 doses.

In geval van ernstige infectie, kan de dagelijkse dosis verhoogd worden naar 0,2 tot 1 miljoen IE per kilogram lichaamsgewicht, 0,12-0,6 g/kg/dag, 120-600 mg/kg/dag.

### **Patiënten ouder dan 65 jaar en patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie**

De arts zal de nier- en leverfunctie voorafgaand en regelmatig tijdens de behandeling controleren.

Gebaseerd op de resultaten past de arts, indien nodig, de dosis en het doseringsinterval aan.

### **Duur van de behandeling en gebruik**

De duur van de behandeling en het gebruik wordt bepaald door de arts. Dit hangt af van de ernst van de infectie, het kiemdodende effect en de symptomen van de patiënt, die enkele dagen tot een aantal weken kunnen aanhouden.

### **Wijze van toediening**

Dit medicijn wordt meestal toegediend door een arts.

Dit medicijn kan in een spier of in een ader worden toegediend. Intraveneuze toediening kan als injectie worden gegeven (met behulp van een injectiespuit) of als een kortdurende infusie meestal tussen de 30 en 60 minuten.

### **Heeft u te veel van dit medicijn gekregen?**

Vertel het uw arts als u denkt dat u te veel heeft gekregen. Symptomen van overdosering zijn verhoogde prikkelbaarheid van zenuwen en spieren of gevoeligheid voor toevallen in de hersenen.

### **Bent u vergeten dit medicijn te gebruiken?**

Neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit medicijn? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk medicijn kan ook dit medicijn bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem direct contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen krijgt:

- uitslag met blaren en vervelling van de huid over uw hele lichaam. Vooral rond de mond, neus, ogen en geslachtsdelen (*Stevens-Johnson-Syndroom*). Of een ergere vorm, waardoor uw huid over uw hele lichaam vervelt (meer dan 30% van het oppervlak van uw lichaam – *toxische epidermale necrolyse*).
- klachten die op griep lijken. Bijvoorbeeld uitslag, koorts, gezwollen klieren. Ook kan onderzoek van uw bloed ongewone resultaten laten zien. Waaronder een verhoogd aantal witte bloedcellen (*eosinofilie*) en leverenzymen in uw bloed (*Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)*).
- een rode, schilferige uitslag met bultjes onder de huid en blaren (*exanthemateuze pustulose*).

Ernstige allergische reacties (anafylactische reacties of angio-oedeem) die kunnen optreden als:

- huiduitslag of jeukende huid, ademhalingsmoeilijkheden of beklemd gevoel op de borst, gezwollen oogleden, gezicht of lippen, zwelling of roodheid van de tong, koorts, gewrichtspijn, gezwollen lymfeklieren.

Bijwerkingen kunnen optreden met de volgende frequenties:

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- effect op laboratoriumonderzoeken.

**Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- allergische reacties
- netelroos
- ernstige allergische reacties die het hele lichaam aantasten of die ademhalingsmoeilijkheden veroorzaken, zoals astma, bloeding van de huid, maag- en darmaandoeningen
- ernstige huidreacties, zoals:
  - huiduitslag met koorts en blaren genaamd erythema multiforme
  - grote schilferige huidontsteking genaamd exfoliatieve dermatitis
- koorts
- gewrichtspijn
- ontsteking van het mondslijmvlies
- tongontsteking, zwarte harige tong
- misselijkheid, braken

**Zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

- elektrolytstoornissen kunnen ontstaan na snelle infusie van hoge doses
- zenuwaandoeningen  
Convulsieve reacties kunnen optreden na infusie van hoge doses. Hiermee moet met name rekening worden gehouden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, epilepsie, ontsteking van de hersenvliezen of ophoping van vocht in de hersenen. Dit geldt ook voor patiënten waarbij een machine tijdens de operatie tijdelijk de functie van hart en longen overneemt.
- diarree  
indien er diarree optreedt tijdens de behandeling, dient de mogelijkheid van een darmontsteking te worden overwogen. Zie rubriek 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?'.  
indien er diarree optreedt tijdens de behandeling, dient de mogelijkheid van een darmontsteking te worden overwogen. Zie rubriek 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?'.
- nierziekte
- abnormale aanwezigheid van het eiwit albumine of bloed in de urine
- bezinksel in de urine genaamd cylindruria
- verminderde urineproductie of het niet uitscheiden van urine. Dit verdwijnt meestal binnen 48 uur na het stoppen van de behandeling
- ernstige lokale reacties tijdens toediening in een spier bij zuigelingen

**Zeer zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

- verhoogd aantal witte bloedcellen bekend als eosinofielen
- verminderd aantal witte bloedcellen (zoals neutrofiële granulocyten, granulocyten), hemolytische anemie (verlaagde bloedspiegels van rode bloedcellen) of allemaal
- bloedstollingsstoornissen.

**Niet bekend** (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- AGEP – acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis met symptomen zoals ernstige medicamenteuze huidreacties met of zonder rood worden van de huid, koorts, puisten
- maculopapulaire uitslag (plat en rood gebied op de huid)
- morbilliforme uitslag (uitslag die op mazelen lijkt)
- jeuk
- erytheem (inflammatoire roodheid van de huid)
- angio-oedeem (zwellen van de huid en slijmvlies en onderhuids weefsel, meestal gelokaliseerd op het gezicht, de mond of de tong)
- verlenging van de bloedingstijd en de gemiddelde tijd die nodig is voor bloedstollingstesten
- trombocytopenie (verlaagde bloedspiegels van bloedplaatjes)
- een overgevoeligheidsreactie op eiwitten in het bloed, serumziekte genaamd, met symptomen van koorts, zwelling van de lymfeklieren, lokale roodheid op de injectieplaats, jeuk
- Jarisch-Herxheimer-reactie, gekenmerkt door plotselinge koorts, koude rillingen, roodheid van de huid, hoofdpijn, spier- en gewrichtspijn, vermoeidheid en/of uitputting
- metabole encefalopathie (neurologische aandoeningen met convulsies en bewustzijnsverlies)
- leverontsteking
- verminderde galstroom in de galblaas
- huidziekte met blaren genaamd pemfigoïd.

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl). Door bijwerkingen te melden kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit medicijn.

### **5. Hoe bewaart u dit medicijn?**

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit medicijn niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Oplossingen die troebel zijn of neerslag vertonen niet gebruiken.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van het gereconstitueerde en verdunde product is gedurende 8 uur tussen 15°C - 25°C aangetoond.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Spoel medicijnen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

### **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

#### **Welke stoffen zitten er in dit medicijn?**

#### **1 flacon met poeder**

De werkzame stof in dit medicijn is benzylpenicilline als natriumzout.

Eén injectieflacon voor de bereiding van een injectie- of infusieoplossing bevat:

Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma 10.000.000 IE: 5,988 g natriumbenzylpenicilline (overeenkomend met 10 miljoen Internationale Eenheden [I.E.] benzylpenicilline).

Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma bevat geen andere bestanddelen. Let echter op de informatie over het natriumgehalte in rubriek 2 onder 'Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma bevat natrium'.

#### **Hoe ziet Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma 10.000.000 IE is een flacon van helder glas gevuld met wit tot witachtig poeder.

#### Verpakkingsgrootte:

Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma 10.000.000 IE, in de verpakking zitten 10 glazen flacons met poeder.

#### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

##### *Registratiehouder/ompakker:*

Eureco-Pharma B.V.

Boelewerf 2

2987 VD Ridderkerk

##### *Fabrikant:*

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH

Von Humboldt-Str. 1,

64646 Heppenheim

#### **In het register ingeschreven onder:**

Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma 10.000.000 IE, poeder voor oplossing voor injectie of infusie  
RVG 122017//120402 L.v.H.: Duitsland

Het product uit deze bijsluiter wordt in het land van herkomst op de markt gebracht onder de naam:  
Penicillin G INFECTOPHARM® 10 Mega  
10 Millionen I.E., Pulver zur Herstellung

**De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

**Gevallen van onverenigbaarheid**

De inhoud van de flacon dient uitsluitend te worden gebruikt in een oplossing met water voor injecties, 5% glucose-oplossing of 0,9% natriumchloride oplossing om onverenigbaarheid te voorkomen.

Om ongewenste chemische reacties of ongewenste effecten te voorkomen dienen de reeds verdunde flacons niet te worden vermengd met andere gemengde injecties of infusies (bijv. Ringer-lactaatoplossing). Oxiderende en reducerende stoffen, alcohol, glycerol, macrogol en overige hydroxy verbindingen kunnen benzylpenicilline inactiveren.

Benzylpenicilline-oplossingen zijn het stabielst binnen een pH-bereik van 6-7 (optimale pH 6,8).

Benzylpenicilline is niet compatibel in oplossing met de volgende medicijnen:

- cimetidine
- cytarabine
- chloorpromazine hydrochloride
- dopamine hydrochloride
- heparine
- hydroxyzine hydrochloride
- lactaat
- lincomycine hydrochloride
- metaraminol
- natriumwaterstofcarbonaat
- oxytetracycline
- pentobarbital
- tetracycline hydrochloride
- natriumthiopental
- vancomycine

Benzylpenicilline is niet compatibel met vitamine B-complex en ascorbinezuur in gemengde oplossingen.

**Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Om overgevoeligheidsreacties veroorzaakt door afbraakproducten te vermijden wordt aanbevolen om de injectie of infusie direct na bereiding te gebruiken. Toediening dient ten minste plaats te vinden binnen de maximale aanbevolen houdbaarheid bij gebruik (zie rubriek 5).

Al het ongebruikte medicijn of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**Bereiding van een oplossing voor i.v. injectie of infusie:**

Een oplossing voor intraveneus gebruik kan worden bereid met de volgende oplosmiddelen:

- water voor injecties (WVI)
- 5% glucoseoplossing
- 0,9% natriumchloride oplossing

De aanbevolen concentratie voor intraveneus gebruik is 100.000 IE/ml, 0,06 g/ml, 60 mg/ml.

Als WVI als oplosmiddel wordt gebruikt, wordt een isotonische oplossing verkregen (osmolariteit van 100.000 IE/ml, 0,06 g/ml, 60 mg/ml in WVI is 337 mOsmol/l). Er moet rekening mee worden gehouden dat geconcentreerdere oplossingen en oplossingen in 5% glucose of 0,9% natriumchloride hypertonisch zijn en dat het gebruik van 0,9% natriumchloride oplossing zorgt voor toevoeging van een extra hoeveelheid elektrolyten.

Voor Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma **10.000.000 IE**, poeder voor oplossing voor injectie of infusie is een tweestapsbereiding vereist, d.w.z. reconstitutie in de originele flacon, gevolgd door verdunning van de geconcentreerde oplossing in een andere container.

De inhoud van de flacon wordt met water voor injectie opgelost (20 ml). Vervolgens kan de oplossing verder verdund worden tot het gewenste volume voor de bovengenoemde isotone oplossing. Er kan in plaats van water voor injecties ook een overeenkomstige hoeveelheid 5% glucoseoplossing worden gebruikt.

Bereiding van een oplossing voor i.m. injectie:

Een oplossing voor intramusculair gebruik kan worden bereid met de volgende oplosmiddelen:

- water voor injecties (WVI)

Vanwege de geconcentreerde aard van een oplossing voor intramusculaire injectie is het aanbevolen oplosmiddel WVI om de toniciteit zo laag mogelijk te houden (elke oplossing van meer dan 100.000 IE/ml 0,06 g/ml, 60 mg/ml is hypertoonisch).

Het maximale volume voor intramusculaire toediening is 5 ml per injectieplaats en de maximale intramusculaire dosis is 10.000.000 IE, 6 g, 6000 mg. Hogere doses kunnen als intraveneuze infusie worden gegeven (zie rubriek 3).

Opmerkingen over intramusculaire injectie:

Maximaal 10 miljoen IE Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma, opgelost in 6 tot 10 ml water voor injectie, wordt tot tweemaal daags toegediend als een diepe intramusculaire injectie in het bovenste, buitenste kwadrant van de gluteus maximus of het ventrogluteale veld van Hochstetter.

5 ml per injectieplaats moet worden beschouwd als de bovengrens van verdraagbaarheid. Herhaalde injecties moeten afwisselend worden gegeven. Hogere doses kunnen als intraveneuze infusie worden gegeven. Ernstige lokale reacties kunnen optreden bij intramusculaire toediening, vooral bij zuigelingen. Indien mogelijk moet intraveneuze therapie worden uitgevoerd.

**Let op:** Cerebrale aanvallen kunnen optreden als de infusie te snel is



## INFORMATIE VOOR DE MEDISCHE BEROEPSGROEPEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma 10.000.000 IE, poeder voor oplossing voor injectie of infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma 10.000.000 IE, poeder voor oplossing voor injectie of infusie  
Eén flacon bevat 10.000.000 IE (equivalent aan ongeveer 6 g) 6 g, 6000 mg benzylpenicilline als natriumzout.

Elke flacon bevat 386 mg natrium.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Wit tot witachtig poeder voor oplossing voor injectie of infusie

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen, adolescenten, kinderen, pasgeboren zuigelingen en te vroeg geboren zuigelingen, als gevolg van penicillinegevoelige pathogenen (zie rubriek 5.1):

- huid- en wondinfecties
- difterie (naast antitoxine)
- community-acquired pneumonia
- empyeem
- erysipelas
- bacteriële endocarditis
- peritonitis
- meningitis
- abcessen in de hersenen
- osteomyelitis
- infecties van de geslachtsorganen als gevolg van fusobacteriën

Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma wordt ook gebruikt voor de behandeling van de volgende specifieke infecties:

- antrax
- tetanus
- gasgangreen
- listeriosis
- pasteurellose
- rattenbeetziekte
- fusospirochetosis
- actinomycose

Daarnaast wordt Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma ook gebruikt voor complicaties van gonorrhoe en syfilis (bijv. gonorrhoeïsche endocarditis of artritis, congenitale syfilis), op voorwaarde dat is gedocumenteerd dat het isolaat van *Neisseria gonorrhoe* gevoelig is voor penicilline. In ongecompliceerde gevallen verdienen depot-penicillines echter de voorkeur. Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma is niet geïndiceerd voor de behandeling van syfilis tijdens de zwangerschap.

Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma wordt ook gebruikt voor de behandeling van Lyme-borreliose vanaf het tweede stadium van de ziekte (meningopolyneuritis [Garin-Bujadoux-Bannwarth], acrodermatitis chronica atrophicans, Lyme-artritis, Lyme-carditis) indien behandeling met orale penicilline niet meer is geïndiceerd. Tijdens de zwangerschap wordt een parenterale toediening van hoge doses Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma aanbevolen vanaf het tweede stadium van de ziekte van Lyme om diaplacentaire infecties te voorkomen.

Bij gebruik van Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma dient rekening te worden gehouden met de algemeen erkende richtlijnen voor gepast gebruik van antibacteriële middelen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor internationale eenheden (IE) en massawaarden gelden de volgende verhoudingen:

1 mg benzylpenicillinenatrium is equivalent aan 1670 IE benzylpenicilline.

1 miljoen IE benzylpenicilline is equivalent aan 598,9 mg benzylpenicillinenatrium.

Over het algemeen wordt 600 mg benzylpenicillinenatrium beschouwd als equivalent aan 1 miljoen IE benzylpenicilline.

Benzylpenicilline heeft een breed doseringsbereik, op geleide van de wijze van toediening, het dosisniveau en het doseringsinterval aan de hand van het type pathogeen en gevoeligheid, ernst van de infectie en de toestand van de patiënt.

#### Dosering

##### Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder):

Normale dosering (intramusculair of intraveneus): 0,03 miljoen IE/kg/dag, 0,018 g/kg/dag, 18 mg/kg/dag, equivalent aan ongeveer 1-5 miljoen IE per dag, 0,6-3 g per dag, 600-3000 mg per dag, verdeeld over 4-6 doses.

Hoge dosering (intraveneus): 0,3 miljoen IE/kg/dag, 0,18 g/kg/dag, 180 mg/kg/dag, equivalent aan ongeveer 10-40 miljoen IE per dag, 6-24 g per dag, 6000-24000 mg per dag, verdeeld over 4-6 doses.

##### Zuigelingen (één maand en ouder) en kinderen (tot 12 jaar):

Normale dosering (intramusculair of intraveneus): 0,03-0,1 miljoen IE/kg/dag, 0,018-0,06 g/kg/dag, 18-60 mg/kg/dag, verdeeld over 4-6 doses.

Hoge dosering (intraveneus): 0,1-0,5 (-1,0) miljoen IE/kg/dag, 0,06-0,3 (-0,6)g/kg/dag, 60-300 (-600)mg/kg/dag, verdeeld over 4-6 doses

**Let op:** Als de infusies te snel worden toegediend, kunnen epileptische aanvallen en elektrolytstoornissen optreden. Een snelheid van niet meer dan 500.000 IE/minuut, 0,3 g/minuut, 300 mg/minuut wordt aanbevolen voor intraveneuze doses van meer dan 2.000.000 IE, 1,2 g, 1200 mg.

##### Pasgeboren zuigelingen (2-4 weken oud):

Normale dosering (intramusculair of intraveneus): 0,03-0,1 miljoen IE/kg/dag, 0,018-0,06 g/kg/dag, 18-60 mg/kg/dag, verdeeld over 3-4 enkele doses.

Hoge dosering (intraveneus): 0,2-0,5 (-1,0) miljoen IE/kg/dag, 0,12-0,3 g (-0,6 g)/kg/dag, 120-300 mg (-600 mg)/kg/dag, verdeeld over 3-4 enkele doses.

##### Te vroeg geboren en pasgeboren zuigelingen (tot 2 weken oud)

Normale dosering (intramusculair of intraveneus): 0,03-0,1 miljoen IE/kg/dag, 0,018-0,06 g/kg/dag, 18-60 mg/kg/dag, verdeeld over 2 enkele doses

Hoge dosering (intraveneus): 0,2-0,5 (-1,0) miljoen IE/kg/dag, 0,12-0,3 g (-0,6 g)/kg/dag, 120-300 mg (-600 mg)/kg/dag, verdeeld over 2 enkele doses.

Bij te vroeg geboren en pasgeboren zuigelingen dient het dosisinterval ten minste 12 uur zijn vanwege de onvolgroeidheid en verminderde uitscheiding van benzylpenicilline (zie rubriek 5.2).

#### Ouderen:

Het eliminatieproces kan vertraagd zijn vanwege een gevorderde leeftijd. De dosering dient daarom te worden aangepast aan de nierfunctie in elk individueel geval (zie rubriek 5.2).

#### Nierinsufficiëntie

Als de nierfunctie ernstig verminderd is, kan de degradatie en excretie van penicillines vertraagd zijn. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij de dosering. Het wordt daarom aanbevolen de enkelvoudige doses en/of doseringsintervallen van Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma aan te passen aan de klaringswaarden in elk individueel geval:

Doseringen van Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma voor volwassenen en adolescenten op basis van de creatinineklaring				
<b>CAVE: gerelateerd aan een genormaliseerde dosering van 40 mega IE per dag 6-24 g per dag 6000-24000 mg per dag bij patiënten met een normale nierfunctie</b>				
Creatinineklaring in ml/min	100-60	50-40	30-10	<10
Serumcreatinine in mg %	0,8-1,5	1,5-2,0	2-8	15
Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma (dagelijkse dosis)	<u>Onder de 60 jaar:</u> 40 (-60) miljoen IE; 24 (-36 g) 24000 (-36000 mg) <u>Boven de 60 jaar:</u>	10-20 miljoen IE; 6-12 g 6000-12000 mg	5-10 miljoen IE; 6 g 3000-6000 mg	2-5 miljoen IE 1,2-3 g 1200-3000 mg

	10-40 miljoen IE 6-24 g 6000-24000 mg			
Doseringsinterval	in 3-6 enkelvoudige doses	in 3 enkelvoudige doses	in 2-3 enkelvoudige doses	in 1-2 enkelvoudige doses

Dosering van Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma voor zuigelingen (van 1 maand en ouder) en kinderen (tot 12 jaar) op basis van de creatinineklaring			
Creatinineklaring in ml/min	100-60	50-10	<10
Serumcreatinine in mg %	0,8-1,5	1,5-8,0	15
Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma (dagelijkse dosis)	0,03-0,1 miljoen IE/kg 0,018-0,06 g/kg 18-60 mg/kg	0,02-0,06 miljoen IE/kg 0,012-0,036 g/kg 12-36 mg/kg	0,01-0,4 miljoen IE/kg 0,006-0,024 g/kg 6-24 mg/kg
Doseringsinterval	in 4-6 enkelvoudige doses	in 2-3 enkelvoudige doses	in 2 enkelvoudige doses

Zuigelingen (één maand en ouder) en kinderen (tot 12 jaar): Als er sprake is van matige tot ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid = 10–50 ml/minuut/1,73 m<sup>2</sup>), wordt de normale dosis om de 8-12 uur toegediend. Als er sprake is van zeer ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid <10 ml/minuut/1,73 m<sup>2</sup>), wordt de normale dosis om de 12 uur toegediend.

Te vroeg geboren en pasgeboren zuigelingen (tot 4 weken oud): Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma is niet geschikt voor de behandeling van te vroeg geboren of pasgeboren zuigelingen met nierinsufficiëntie.

#### Leverinsufficiëntie:

Het is niet nodig de dosis te verlagen, mits er geen sprake is van nierinsufficiëntie.

#### Speciale doseringen

*Bacteriële endocarditis:* Volwassenen krijgen 10-80 miljoen IE/dag, 6-48 g, 6000-48000 mg intraveneus toegediend in combinatie met aminoglycosiden.

*Meningitis:* Vanwege de toegenomen gevoeligheid voor toevallen en een Jarisch-Herxheimer-reactie mag niet meer dan 20-30 miljoen IE/dag, 12-18 g/dag, 12000-18000 mg/dag worden toegediend aan volwassenen en niet meer dan 12 miljoen IE/dag, 7,2 g/dag, 7200 mg/dag aan kinderen.

*Lyme-borreliose:* Bij volwassenen 20-30 miljoen IE/dag, 12-18 g/dag, 12000-18000 mg/dag intraveneus in 2-3 doses gedurende 14 dagen, en bij kinderen 0,5 miljoen IE/kg/dag, 0,3 g/kg/dag, 300 mg/kg/dag intraveneus in 2-3 doses gedurende 14 dagen.

#### Wijze van toediening

Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma kan **intraveneus** (injectie of kortdurende infusie van 10 miljoen IE/100 ml, 6 g/100 ml, 6000 mg/100 ml) of **intramusculair** worden toegediend.

#### Opmerkingen voor i.m. injectie:

Maximaal 10 miljoen IE (= ongeveer 6 g) 6 g, 6000 mg Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma, opgelost in 6-10 ml water voor injectie, wordt maximaal twee maal per dag toegediend als diepe intramusculaire injectie in het bovenste, buitenste kwadrant van de gluteus maximus of het ventrogluteale gebied (von Hochstetter-methode).

5 ml per injectieplaats dient te worden aangehouden als de bovenste tolerantiegrens. Herhaalde injecties dienen afwisselend links en rechts te worden toegediend. Hogere doses kunnen als intraveneuze infusie worden gegeven.

Ernstige lokale reacties kunnen optreden na intramusculaire toediening, met name bij zuigelingen. Indien mogelijk dient de behandeling intraveneus te worden gegeven.

**Let op:** Epileptische aanvallen en elektrolytstoornissen kunnen optreden als de infusie te snel wordt toegediend. Een snelheid van niet meer dan 500.000 IE/minuut, 0,3 g/minuut, 300 mg/minuut wordt aanbevolen voor intraveneuze doses hoger dan 2.000.000 IE, 1,2 g, 1200 mg. Zie rubriek 6.6 voor meer informatie over de bereiding.

#### Duur van de behandeling

De duur van de behandeling met Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma kan variëren met de specifieke indicatie en moet de aanbevelingen van de laatste bijgewerkte richtlijnen van de nationale autoriteiten volgen.

Volgens de aanbevelingen van de WHO dient een behandelperiode van ten minste 10 dagen te worden aangehouden bij ziekten die worden veroorzaakt door streptokokken.

#### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof
- Overgevoeligheid voor penicilline in de medische voorgeschiedenis
- Voorgeschiedenis van een ernstige, onmiddellijk optredende overgevoeligheidsreactie (bijv. anafylaxie) op een ander bèta-lactam antibioticum (bijv. cefalosporine, carbapenem of monobactam)

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

In geval van overgevoeligheid voor cefalosporine is kruisallergie mogelijk (frequentie volgens de literatuur: 5-10%).

Voorafgaand aan de behandeling dient een overgevoeligheidstest te worden gedaan. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over het mogelijke optreden van een overgevoeligheidsreactie. Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten met allergische diathese of astma bronchiale. Na toediening van de medicatie dienen patiënten 30 minuten onder observatie te blijven en er dient een adrenalineoplossing klaar te staan voor injectie in geval van een noodsituatie. Als er een allergische reactie optreedt, dient de behandeling te worden stopgezet en, indien noodzakelijk, een symptomatische behandeling te worden gestart.

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR), waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP) zijn gemeld bij patiënten die benzylpenicilline kregen (zie rubriek 4.8). Als er tekenen en symptomen optreden die op deze reacties wijzen, moet de behandeling met benzylpenicilline onmiddellijk worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

Benzylpenicilline is gecontra-indiceerd bij patiënten die overgevoelig zijn voor penicilline. Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor cefalosporines, penicillines of andere bètalactamantibiotica kunnen ook overgevoelig zijn voor benzylpenicilline (zie rubriek 4.3).

Benzylpenicilline moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van niet-ernstige overgevoeligheidsreacties op andere bètalactamanitibiotica (bijv. cefalosporines of carbapenems) en in het geheel niet bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheidsreacties. Als tijdens de behandeling met benzylpenicilline een ernstige allergische reactie of SCAR optreedt, moet de behandeling met het geneesmiddel worden gestaakt en moeten passende maatregelen genomen worden

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten met de volgende aandoeningen:

- allergische diathese (urticaria of hooikoorts) of astma (verhoogd risico op overgevoeligheidsreacties);
- ernstige hartaandoeningen of ernstige elektrolytstoornissen van enige andere origine (er dient bij deze patiëntgroep te worden gelet op de elektrolyteninname, met name de kaliuminname);
- nierinsufficiëntie (voor dosisaanpassing, zie rubriek 4.2);
- leverbeschadiging (voor dosisaanpassing, zie rubriek 4.2);
- epilepsie, oedeem in de hersenen of meningitis (toegenomen risico op toevallen, met name bij toediening van hoge doses (> 20 miljoen IE, 12 g, 12000 mg)) van Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma; zie rubriek 4.8);
- bestaande mononucleose (verhoogd risico op huiduitslag);
- bij de behandeling van co-infecties bij patiënten met acute lymfatische leukemie (verhoogd risico op huidreacties);
- dermatomycose (para-allergische reacties zijn mogelijk, aangezien er vaak sprake is van gemeenschappelijke antigeniteit tussen penicillines en dermatofyte metabolieten; zie rubriek 4.8)

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van een verlenging van de protrombinetijd bij patiënten die penicilline kregen. Bij gelijktijdige toediening van anticoagulantia dient zorgvuldige monitoring plaats te vinden. Aanpassing van de dosis orale anticoagulantia kan noodzakelijk zijn om de gewenste mate van antistolling te bereiken (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Er dient rekening mee te worden gehouden dat de absorptie van Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma vertraagd is na intramusculaire toediening aan patiënten met diabetes (zie rubriek 5.2).

Bij geslachtsziekten dient dark field-onderzoek plaats te vinden voordat met de behandeling wordt begonnen indien het vermoeden bestaat van gelijktijdige syfilis. Serologisch onderzoek voor monitoringdoeleinden dient eveneens te worden uitgevoerd gedurende ten minste 4 maanden.

Bij langdurige behandeling is waakzaamheid geboden voor het mogelijke optreden van overmatige groei van resistente organismen. Indien er secundaire infecties ontstaan, dienen gepaste maatregelen te worden genomen.

Indien ernstige, aanhoudende diarree optreedt, dient rekening te worden gehouden met aan antibiotica gerelateerde pseudomembraneuze colitis (mucohemorragische, waterige diarree, doffe, diffuse of koliekachtige buikpijn, koorts, soms tenesmus), die levensbedreigend kan zijn. In dit geval dient Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma daarom onmiddellijk te worden stopgezet en behandeling op basis van identificatie van het pathogeen te worden gestart. Bereidingen die deperistaltiek remmen zijn gecontra-indiceerd.

Bij de behandeling van Lyme-borreliose of syfilis kan een Jarisch-Herxheimer-reactie optreden als gevolg van de bacteriedodende werking van penicilline op het pathogeen. Deze reactie wordt gekenmerkt door koorts, koude rillingen, algemene symptomen en focale symptomen (meestal 2 tot 12 uur na de eerste dosis). Patiënten dienen te worden ingelicht dat dit een gebruikelijk gevolg van voorbijgaande aard is als gevolg van een antibioticumbehandeling. Voor de suppressie of verlichting van een Jarisch-Herxheimer-reactie (zie rubriek 4.8) dient een gepaste behandeling te worden ingesteld.

Voor aandoeningen als ernstige pneumonie, empyeem, sepsis, meningitis of peritonitis, waarbij hogere penicillineconcentraties in het serum vereist zijn, dient behandeling met het in water oplosbare alkalizout van benzylpenicilline te worden ingesteld.

Indien neurologische betrokkenheid niet kan worden uitgesloten bij patiënten met congenitale syfilis, dient een vorm van penicilline te worden gebruikt waarmee hogere concentraties in de cerebrospinale vloeistof kunnen worden bereikt.

Ernstige lokale reacties kunnen optreden na intramusculaire toediening bij zuigelingen. Indien mogelijk dient de behandeling intraveneus te worden gegeven.

Bij intraveneuze toediening van zeer hoge doses (meer dan 10 miljoen IE/dag, 6 g/dag, 6000 mg/dag) dient de toedieningsplaats om de dag te worden gewisseld om superinfecties en tromboflebitis te voorkomen.

Vanwege mogelijke verstoring van de elektrolytenbalans dient Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma langzaam te worden toegediend met infusies van meer dan 10 miljoen IE, 6 g, 6000 mg en, vanwege het risico op mogelijke toevallen, wanneer er meer dan 20 miljoen IE; 12 g; 12000 mg wordt toegediend (zie rubriek 4.8). Bij langdurige behandeling (meer dan 5 dagen) met hoge doses penicilline wordt monitoring van de elektrolytenbalans en het bloedbeeld aanbevolen, evenals nierfunctietests.

#### Effect op diagnostisch laboratoriumonderzoek:

- Een positieve Coombs-test ontstaat vaak ( $\geq 1\%$  tot  $< 10\%$ ) bij patiënten die 10 miljoen IE (equivalent aan 6 g) 6 g, 6000 mg benzylpenicilline of meer dan 10 miljoen IE per dag krijgen toegediend. Na het stopzetten van penicilline kan de directe antiglobulinetest nog gedurende 6 tot 8 weken positief blijven (zie rubriek 4.5 en 4.8).
- Bepaling van eiwit in de urine aan de hand van precipitatietechnieken (sulfosalicylzuur, trichloorazijnzuur), de Folin-Ciocalteu-Lowry-methode of de biureetreactie kunnen vals-positieve uitslagen opleveren. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het interpreteren van de uitslagen van dergelijke tests bij patiënten die worden behandeld met Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma. Eiwitbepaling met teststrips wordt niet beïnvloed.
- Ook de bepaling van aminozuur in de urine aan de hand van de ninhydrineproef kan vals-positieve uitslagen opleveren.
- Penicillines binden aan albumine. Wanneer elektroforese wordt toegepast om albumine te bepalen, kan hierdoor ten onrechte pseudo-bisalbuminemie worden gediagnosticeerd.
- Tijdens behandeling met Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma kunnen niet-enzymatische detectie van glucose in de urine en detectie van urobilinogeen vals-positieve uitslagen opleveren. Enzymatische glucosetests in urine dienen te worden uitgevoerd bij patiënten die worden behandeld met Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma, aangezien deze interactie niet optreedt bij deze tests.

- Bij de bepaling van 17-ketosteroiden (aan de hand van de Zimmermann-reactie) kunnen toegenomen waarden ontstaan tijdens behandeling met Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma. Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma bevat 386 mg natrium per flacon, overeenkomend met 19% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Gelijktijdige toediening van Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma wordt niet aanbevolen met:

Op basis van het algemene principe dat bactericide en bacteriostatische antibiotica niet moeten worden gecombineerd, dient Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma niet gelijktijdig te worden gebruikt met bacteriostatische antibiotica.

*Gemende injecties of infusies:* Om ongewenste chemische reacties te voorkomen dient toediening van gemengde injecties of infusies of aanvullende vermenging met oplossingen die koolhydraten bevatten zoals glucose, te worden vermeden (zie rubriek 6.2).

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij gelijktijdige toediening met:

*Probenecide:* De toediening van probenecide resulteert in de inhibitie van tubulaire secretie van benzylpenicilline, wat resulteert in een stijging van de serumconcentratie en verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd. Bovendien remt probenecide het transport van penicilline uit de cerebrospinale vloeistof, waardoor gelijktijdige toediening van probenecide de penetratie van benzylpenicilline in het hersenweefsel nog verder vermindert.

*Anti-inflammatoire middelen, antirheumatica en antipyretica:* Bij gelijktijdige toediening van Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma met anti-inflammatoire middelen, antirheumatica of antipyretica (met name indometacine, fenylbutazon, salicylaten in hoge doses), dient erop te worden gewezen dat de excretie competitief wordt geremd, wat resulteert in een stijging van de serumconcentratie en verlenging van de halfwaardetijd.

*Digoxine:* Bij patiënten die met digoxine worden behandeld, dient Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma uitsluitend met voorzichtigheid te worden gebruikt, aangezien het risico bestaat op bradycardie als gevolg van interacties.

*Methotrexaat:* Indien gelijktijdig toegediend met Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma, kan de uitscheiding van methotrexaat worden verminderd. Dit kan resulteren in toegenomen methotrexaattoxiciteit. Gelijktijdig gebruik van methotrexaat en penicilline dient indien mogelijk te worden vermeden. Indien gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, dient een verlaging van de dosis methotrexaat te worden overwogen en de methotrexaatconcentratie in serum dient regelmatig te worden gecontroleerd. De patiënt dient te worden gecontroleerd op mogelijke aanvullende bijwerkingen van methotrexaat, waaronder leukopenie, trombocytopenie en onderhuidse pusvorming.

*Orale anticoagulantia:* Gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia en penicilline-antibiotica zijn veelvuldig zonder interacties toegepast in de praktijk. In de literatuur is echter wel een toename gemeld van het aantal patiënten die bloedingen kregen wanneer ze gelijktijdig acenocoumarol of warfarine kregen voorgeschreven met penicilline. Indien gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, dienen de protrombinetijd of andere relevante stollingsparameters zorgvuldig te worden gecontroleerd wanneer penicilline gelijktijdig wordt toegediend of stopgezet. Bovendien kan het noodzakelijk zijn de dosis van het orale antistollingsmiddel aan te passen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Synergie tussen antibiotica:

Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma dient alleen in combinatie met andere antibiotica te worden gegeven als er een synergetisch of ten minste een additief effect wordt verwacht. Over het algemeen dienen de verschillende bestanddelen van een bepaalde combinatie in de meest effectieve dosis te worden gegeven (uitzondering: als synergie is bewezen, kan de dosis van het meer toxische bestanddeel worden verlaagd).

Indien geïndiceerd dient er in het bijzonder rekening mee te worden gehouden dat Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma kan worden gecombineerd met de volgende bacteriële antibiotica:

- isoxazolylpenicillines (bijv. flucloxacilline en andere smalspectrum- $\beta$ -lactamantibiotica)
- aminopenicillines
- aminoglycosides

De bovengenoemde penicillines worden toegediend via langzame intraveneuze injectie voorafgaand aan infusie met Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma. Indien mogelijk dienen aminoglycosides apart te worden toegediend via de intramusculaire weg.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Benzylpenicilline passeert de placenta. 1-2 uur na toediening worden concentraties in het foetale serum bereikt die overeenkomen met die in het maternale serum. Dierproeven wijzen niet op een direct of indirect schadelijk effect ten aanzien van reproductietoxiciteit.

Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt wanneer hier voldoende indicatie voor is en na zorgvuldige beoordeling van de voordelen en de risico's.

Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma is niet geïndiceerd voor de behandeling van syfilis tijdens de zwangerschap.

##### Borstvoeding

Kleine hoeveelheden penicilline kunnen in moedermelk worden uitgescheiden.

Hoewel er tot nu toe geen bijwerkingen zijn gemeld bij zuigelingen die borstvoeding kregen, dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van sensitiviteit of een ongewenst effect op de darmflora.

Bij zuigelingen die ook babyvoeding krijgen, dient de moeder de melk af te kolven en weg te gooien tijdens behandeling met Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma. Borstvoeding mag 24 uur na beëindiging van de behandeling worden hervat.

##### Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek verricht naar het effect van Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma op de vruchtbaarheid.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Over het algemeen heeft Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma geen invloed op het concentratie- en reactievermogen. Vanwege het mogelijke optreden van ernstige bijwerkingen (bijv. anafylactische shock met collaps en anafylactoïde reacties, zie ook rubriek 4.8) kan Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma van invloed zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De bijwerkingen zijn als volgt gerangschikt op basis van systeem/orgaanklasse en frequentie:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

##### ***Bloed- en lymfestelselaandoeningen***

*Zeer zelden:*

Eosinofilie, leukopenie, neutropenie, granulocytopenie, agranulocytose, pancytopenie, hemolytische anemie, stollingsstoornissen

*Niet bekend:*

Verlenging van de bloedingstijd en protrombinetijd (zie rubriek 4.4), trombocytopenie

##### ***Immuunsysteemaandoeningen***

*Soms:*

Allergische reacties: urticaria, erythema multiforme, dermatitis exfoliativa, koorts, artralgie, anafylaxie of anafylactoïde reacties (astma, purpura, maag-darmklachten). Bij patiënten met dermatomycose kunnen para-allergische reacties optreden, aangezien er vaak sprake is van antigeniteit tussen penicillines en dermatofyte metabolieten.

*Niet bekend:*

Serumziekte, Jarisch-Herxheimer-reactie in verband met spirocheetinfecties (syfilis en Lymeborreliose), agio-oedeem

##### ***Voedings- en stofwisselingsstoornissen***

*Zelden:*

Elektrolytstoornissen kunnen optreden na snelle infusie van meer dan 10 miljoen IE, 6 g, 6000 mg.

##### ***Zenuwstelselaandoeningen***

*Zelden:*

Neuropathie. Convulsieve reacties kunnen optreden na infusie van hoge doses (bij volwassenen, meer dan 20 miljoen IE, 12 g, 12000 mg)); hiermee dient in het bijzonder rekening te worden gehouden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, epilepsie, meningitis, oedeem van de hersenen of tijdens cardiopulmonale bypass.

*Niet bekend:*

Metabole encefalopathie

### **Maagdarmstelselaandoeningen**

*Soms:*

Stomatitis, glossitis, lingua villosa nigra, misselijkheid, braken

Indien er diarree optreedt tijdens de behandeling, dient de mogelijkheid van pseudomembraneuze colitis te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

*Zelden:*

Diarree veroorzaakt door *Clostridium difficile*

### **Lever- en galaandoeningen**

*Niet bekend:*

Hepatitis, cholestase

### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

*Niet bekend:* pemfigoïd.

Ernstige cutane bijwerkingen, waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP) zijn gemeld bij beta-lactam-antibiotica (zie rubriek 4.4).

### **Nier- en urinewegaandoeningen**

*Zelden:*

Nefropathie (na intraveneuze toediening van meer dan 10 miljoen IE, 6 g, 6000 mg Natriumbenzylpenicilline Euroco-Pharma), albuminurie, cylindrurie en hematurie

Oligurie of anurie, dat in zeldzame gevallen kan ontstaan tijdens behandeling met hoge doses penicilline, verdwijnt over het algemeen binnen 48 uur na het stopzetten van de behandeling.

Diurese kan ook worden gestimuleerd met 10% mannitoloplossing.

### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

*Zelden:*

Ernstige lokale reacties tijdens intramusculaire toediening bij zuigelingen.

### **Onderzoeken**

Vaak:

positieve directe Coombs-test

vals-positieve tests voor de bepaling van eiwit in de urine, waarbij gebruik wordt gemaakt van precipitatietechnieken (Folin-Ciocalteu-Lowry-methode, biureetreactie)

vals-positieve tests voor de bepaling van eiwit in urine (ninhydrineproef)

simulatie van pseudo-bisalbuminemie wanneer elektroforese-methoden worden gebruikt om de albumineconcentratie te bepalen

vals-positieve niet-enzymatische tests om glucose op te sporen in de urine, en urobilinogeen

gestegen concentraties bij de bepaling van 17-ketosteroiden in urine (door middel van de Zimmermann-reactie) (zie rubriek 4.5)

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Ernstige huidbijwerkingen SCAR's (Stevens-Johnson-syndroom toxische epidermale necrolyse, geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose) zijn gemeld met bètalactamantibiotica, waaronder penicillines (zie rubriek 4.4).

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden.



Op deze wijze kan de verhouding tussen de voordelen en de risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.  
Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

#### 4.9 Overdosering

Toegenomen neuromusculaire prikkelbaarheid en gevoeligheid voor epileptische aanvallen kunnen worden verwacht in geval van een overdosering. Tegenmaatregelen: stoppen met de behandeling, klinische observatie en symptomatische behandeling, indien noodzakelijk. Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma kan gehemodialyseerd worden.

### 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

#### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie

Benzylpenicilline (penicilline G) is een semisynthetisch, bèta-lactamase-gevoelig bèta-lactam antibioticum  
ATC-code: J01CE01

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van benzylpenicilline berust op remming van synthese van de celwand van bacteriën (tijdens de groeifase) door penicilline-bindende eiwitten, zoals transpeptidases, te blokkeren. Dit resulteert in een bactericide werking.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

De werkzaamheid hangt voornamelijk af van de duur van de periode waarin de concentratie van de werkzame stof hoger is dan de minimale remmende concentratie (MRC) van het pathoëen.

Resistentiemechanismen

Resistentie tegen benzylpenicilline kan worden veroorzaakt door de volgende mechanismen:

- Inactivatie door bèta-lactamasen: benzylpenicilline is gevoelig voor bèta-lactamase en heeft daardoor geen effect op bèta-lactamase-producerende bacteriën (bijv. stafylokokken of gonokokken).
- Verminderde affiniteit van penicilline-bindende eiwitten voor benzylpenicilline: de verworven resistentie tegen benzylpenicilline van pneumokokken en enkele andere streptokokken is het gevolg van modificaties van bestaande penicilline-bindende eiwitten die voortkomen uit mutatie. De vorming van een extra penicilline-bindend eiwit met verminderde affiniteit voor benzylpenicilline zorgt echter voor resistentie van methicilline (oxacilline)-resistente stafylokokken.
- Bij Gram-negatieve bacteriën kan inadequate penetratie van benzylpenicilline door de buitenste celwand resulteren in onvoldoende inhibitie van penicilline-bindende eiwitten.
- Benzylpenicilline kan actief worden getransporteerd vanuit de cel door effluxpompen. Benzylpenicilline is gedeeltelijk of volledig kruisresistent tegen andere penicillines en cefalosporines.

Breekpunten

Voor het testen van benzylpenicilline worden standaard verdunningsseries gebruikt. De uitslagen worden beoordeeld op basis van breekpunten voor benzylpenicilline. De onderstaande minimale inhibitieconcentraties zijn vastgesteld voor gevoelige en resistente ziektekiemen:

EUCAST-breekpunten (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

(versie 10.0)PATHOGEEN	GEVOELIG	RESISTENT
<b>Staphylococcus aureus.</b>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<b>Streptococcus spp.</b> (groep A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<b>Streptococcus pneumoniae</b> (indicaties anders dan meningitis)	≤ 0,06 mg/l	> 2 mg/l
<b>Streptococcus pneumoniae</b> (meningitis)	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l
<b>Streptokokken uit de 'Viridans'-groep</b>	≤ 0,25 mg/l	> 2 mg/l
<b>Neisseria gonorrhoeae</b>	≤ 0,06 mg/l	> 1 mg/l
<b>Neisseria meningitidis</b>	≤ 0,06 mg/l	> 0,25 mg/l
<b>Gram-positieve anaëroben</b>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<b>Gram-negatieve anaëroben</b>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 0,50 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Corynebacterium spp.</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola</i> en urine	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,03 mg/l	> 0,03 mg/l
<b>PK/PD (Niet aan species gerelateerde) breekpunten*</b>	≤ 0,25 mg/	> 2 mg/l

#### Prevalentie van verworven resistentie

De prevalentie van verworven resistentie in individuele species kan geografisch en na verloop van tijd variëren. Lokale informatie over resistentie is daarom vereist, met name met het oog op adequate behandeling van ernstige infecties. Als de werkzaamheid van benzylpenicilline twijfelachtig is, gezien de lokale resistentiestatus, dient deskundig therapeutisch advies te worden ingewonnen. Met name in geval van een ernstige infectie of onsuccesvolle behandeling dient een microbiologische diagnose te worden gesteld, waarbij het pathogeen en de gevoeligheid daarvan voor benzylpenicilline worden vastgesteld.

Prevalentie van verworven resistentie op basis van gegevens van de afgelopen 5 jaar uit nationale projecten en onderzoeken naar prevalentie aan de hand van monitoring (versie: april 2019):

<b>Vaak gevoelige species</b>
<b>Aerobe Gram-positieve micro-organismen</b>
<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> (groep-C- en -G-streptokokken)
Streptokokken uit de 'Viridans'-groep ° ^
<b>Aerobe Gram-negatieve micro-organismen</b>
<i>Borrelia burgdorferi</i> °
<i>Eikenella corrodens</i> ° \$
<i>Haemophilus influenzae</i> ° \$
<i>Neisseria meningitidis</i> °
<b>Anaerobe micro-organismen</b>
<i>Clostridium perfringens</i> °
<i>Clostridium tetani</i> °
<i>Fusobacterium spp.</i> °
<i>Peptoniphilus spp.</i> °
<i>Peptostreptococcus spp.</i> °
<i>Veillonella parvula</i> °
<b>Overige micro-organismen</b>
<i>Treponema pallidum</i> °
<b>Species waarbij verworven resistentie een probleem kan vormen tijdens gebruik</b>
<b>Aerobe Gram-positieve micro-organismen</b>
<i>Enterococcus faecalis</i> \$
<i>Staphylococcus aureus</i> +
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
<b>Aerobe Gram-negatieve micro-organismen</b>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> \$
<b>Van nature resistente species</b>
<b>Aerobe Gram-positieve micro-organismen</b>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
<b>Aerobe Gram-negatieve micro-organismen</b>
Alle Enterobacterales species

<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Anaerobe micro-organismen</b>
<i>Bacteroides</i> spp.
<b>Overige micro-organismen</b>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

° Ten tijde van publicatie van de tabel waren er geen recente gegevens beschikbaar.

Gevoeligheid wordt aangenomen in de primaire literatuur, standaardwerken en therapeutische aanbevelingen.

\$ De natuurlijke gevoeligheid van de meeste isolaten ligt binnen het middelbereik.

+ In ten minste één regio bedraagt de mate van resistentie meer dan 50%.

^ Collectieve naam voor een heterogene groep van streptokokken-species. De mate van resistentie kan variëren, afhankelijk van de aanwezige species streptokokken.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Benzylopenicilline is niet zuurstabiel en kan daarom alleen parenteraal worden toegediend. De alkalizouten van benzylopenicilline worden zeer snel en volledig geabsorbeerd na i.m. injectie.

Piekplasmaconcentraties van 150-200 IE/ml, 0,00009-0,00012 g/ml, 0,09-0,12 mg/ml worden bereikt binnen 15-30 min. na i.m. injectie van 10 miljoen IE, 6 g; 6000 mg Natriumbenzylopenicilline Eureco-Pharma. Na een korte infusie (30 min) kunnen piekconcentraties van maximaal 500 IE/ml, 0,0003 g/ml, 0,3 mg/ml worden bereikt. Ongeveer 55% van de toegediende dosis bindt aan plasma-eiwitten.

### Distributie

Bij toediening van hoge doses penicilline worden zelfs in slecht toegankelijk weefsel (bijv. hartkleppen, bot, cerebrospinale vloeistof of empyeem etc.) therapeutisch effectieve concentraties bereikt.

Benzylopenicilline passeert de placenta. 10-30% van de maternale plasmaconcentraties bevindt zich in de foetale bloedsomloop. Hoge concentraties worden ook verkregen in de amniotische vloeistof. Daarentegen wordt slechts een kleine hoeveelheid uitgescheiden in moedermelk. Het distributievolume is ongeveer 0,3-0,4 l/kg; bij kinderen ongeveer 0,75 l/kg. De binding aan plasma-eiwitten bedraagt ongeveer 55%.

### Biotransformatie en eliminatie

Eliminatie vindt voornamelijk (50-80%) plaats als onveranderde stof via de nieren (85-95%) en in mindere mate in actieve vorm met de gal (ongeveer 5%).

De halfwaardetijd in plasma bedraagt ongeveer 30 minuten bij volwassenen met gezonde nieren.

### Kinetiek van speciale patiëntgroepen

- *Diabetici*: Absorptie uit het intramusculaire depot is waarschijnlijk vertraagd bij diabetici.
- *Te vroeg en pasgeboren zuigelingen*: Vanwege de onvolgroeidheid van de nieren en de lever in deze fase kan de halfwaardetijd in serum wel drie uur (of meer) bedragen. Het doseringsinterval dient daarom niet kleiner te zijn dan 8-12 uur (afhankelijk van de volgroeidheid).
- *Ouderen*: Eliminatieprocessen kunnen ook zijn vertraagd vanwege een gevorderde leeftijd. De dosering dient daarom te worden aangepast aan de nierfunctie in elk individueel geval.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Voortplantingsonderzoek bij muizen, ratten en konijnen heeft geen negatieve effecten uitgewezen op de vruchtbaarheid of de foetus. Er is geen langetermijnonderzoek verricht bij proefdieren ten aanzien van carcinogenese, mutagenese of vruchtbaarheid.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

De inhoud van de flacon dient uitsluitend te worden gebruikt in een oplossing met water voor injecties, 5% glucose-oplossing of een 0,9% natriumchloride oplossing om gevallen van onverenigbaarheid te voorkomen.

Om ongewenste chemische reacties of ongewenste effecten te voorkomen dienen de reeds verdunde flacons niet te worden vermengd met andere gemengde injecties of infusies (bijv. Ringer-lactaatoplossing etc.).

Oxiderende en reducerende stoffen, alcohol, glycerol, macrogol en overige hydroxy-verbindingen kunnen benzylpenicilline inactiveren.

Benzylpenicilline-oplossingen zijn het stabielst binnen een pH-bereik van 6-7 (optimale pH 6,8).

Benzylpenicilline is niet compatibel in oplossing met de volgende middelen:

- cimetidine
- cytarabine
- chloorpromazine hydrochloride
- dopamine hydrochloride
- heparine
- hydroxyzine hydrochloride
- lactaat
- lincomycine hydrochloride
- metaraminol
- natriumwaterstofcarbonaat
- oxytetracycline
- pentobarbital
- tetracycline hydrochloride
- natriumthiopental
- vancomycine

Benzylpenicilline is niet compatibel met vitamine B-complex en ascorbinezuur in gemengde oplossingen.

### 6.3 Houdbaarheid

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum. Na openen onmiddellijk gebruiken en ongebruikte inhoud vernietigen.

Oplossingen die troebel zijn of neerslag vertonen niet gebruiken.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van het gereconstitueerde en verdunde product is gedurende 8 uur tussen 15°C -25°C aangetoond.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flacons van (kleurloos) glas type III.

Verpakkingsgrootten:

Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma 10.000.000 IE, poeder voor oplossing voor injectie of infusie: 10 flacons (met een nominaal volume van 30 ml)

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Om overgevoeligheidsreacties veroorzaakt door afbraakproducten te vermijden wordt aanbevolen om de injectie of infusie direct na bereiding te gebruiken. Toediening dient ten minste plaats te vinden binnen de maximale aanbevolen houdbaarheid bij gebruik (zie rubriek 6.3).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

#### Bereiding van een oplossing voor i.v. injectie of infusie:

Een oplossing voor intraveneus gebruik kan worden bereid met de volgende oplosmiddelen:

- water voor injecties (WVI)
- 5% glucoseoplossing
- 0,9% natriumchloride oplossing

De aanbevolen concentratie voor intraveneus gebruik is 100.000 IE/ml.

Als WVI als oplosmiddel wordt gebruikt, wordt een isotone oplossing verkregen (osmolariteit van 100.000 IE/ml in WVI is 337 mOsmol/l). Er moet rekening mee worden gehouden dat geconcentreerdere oplossingen en oplossingen in 5% glucose hypertoonisch zijn.

Voor Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma **10.000.000 IE**, poeder voor oplossing voor injectie of infusie is een tweestapsbereiding vereist, d.w.z. reconstitutie in de originele flacon, gevolgd door verdunning van de geconcentreerde oplossing in een andere container.

De inhoud van de flacon wordt met water voor injectie opgelost (20 ml). Vervolgens kan de oplossing verder verdund worden tot het gewenste volume voor de bovengenoemde isotone oplossing. Er kan in plaats van water voor injecties ook een overeenkomstige hoeveelheid 5% glucoseoplossing worden gebruikt.

Bereiding van een oplossing voor i.m. injectie:

Een oplossing voor intramusculair gebruik kan worden bereid met de volgende oplosmiddelen:

- water voor injecties (WVI)

Vanwege de geconcentreerde aard van een oplossing voor intramusculaire injectie is het aanbevolen oplosmiddel WVI om de toniciteit zo laag mogelijk te houden (elke oplossing van meer dan 100.000 IE/ml is hypertoonisch).

Het maximale volume voor intramusculaire toediening is 5 ml per injectieplaats en de maximale intramusculaire dosis is 10.000.000 IE. Hogere doses kunnen als intraveneuze infusie worden gegeven (zie rubriek 4.2).

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Registratiehouder/ompakker:

Eureco-Pharma B.V., Boelewerf 2, 2987 VD Ridderkerk

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma 10.000.000 IE, poeder voor oplossing voor injectie of infusie  
RVG 122017//120402 L.v.H.: Duitsland

**Deze informatie voor de beroepsgroep is voor het laatst goedgekeurd in juni 2024**