

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma 1.000.000 IE, poeder voor oplossing voor injectie of infusie natriumbenzylpenicilline

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel 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 of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel 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 middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. WAT IS NATRIUMBENZYLpenicilline EURECO-PHARMA EN WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma is een bacteriedodend geneesmiddel (antibioticum) dat wordt gebruikt voor de behandeling van bepaalde infectieziekten. Dit middel is geschikt voor de behandeling van volwassenen, adolescenten, kinderen, pasgeboren zuigelingen en te vroeg geboren zuigelingen.

Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma wordt gebruikt voor de volgende infecties:

- bloedvergiftiging (septikemie)
- huid- en wondinfecties
- difterie (een acute infectieziekte van de bovenste luchtwegen)
- longontsteking
- ophoping van pus in lichaamsholtes (empyeem)
- erysipelas (acute infectieziekte van de huid)
- ontsteking van het weefsel aan de binnenkant van het hart (bacteriële endocarditis)
- buikvliesontsteking (peritonitis)
- hersenvliesontsteking (meningitis)
- abscessen in de hersenen
- ontsteking van het beenmerg (osteomyelitis)
- bepaalde ontstekingen van de geslachtsorganen

Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma is ook effectief voor de behandeling van de volgende specifieke infecties:

- antrax
- tetanus
- gasgangreen
- listeriosis (een infectie die zich hoofdzakelijk verspreidt via bedorven voedsel)
- pasteurellose (een infectie die kan worden opgelopen door contact met besmette dieren of wordt veroorzaakt door bijten of krabben van een kat)
- rattenbeetziekte
- angina van Plaut-Vincent (een specifieke infectie die wordt veroorzaakt door zweertjes op de huid en de slijmvliezen)
- actinomycose (een infectie waarbij abscessen ontstaan, meestal op de kaak)
- complicaties van gonorrhoe en syfilis
- Lyme-borreliose ('ziekte van Lyme', een infectieziekte die wordt overgedragen door teken), vanaf het tweede stadium van de ziekte

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE

ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor benzylpenicilline.
- U bent eerder behandeld met penicilline en er traden overgevoelighedsreacties op (bijv. huiduitslag, jeuk, koorts, kortademigheid, bloeddrukverlaging). In dat geval mag u dit middel niet gebruiken, want er bestaat een risico op een levensbedreigende anafylactische shock.
- U heeft in het verleden een ernstige acute overgevoelighedsreactie (bijv. anafylaxie) gehad op een ander bèta-lactam antibioticum (o.a. cefalosporine, carbapenem of monobactam).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt

- als u vóór een behandeling met penicilline ooit last heeft gehad van verschijnselen van intolerantie na gebruik van andere antibiotica (bijv. cefalosporine). In dat geval besluit uw arts of u Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma mag gebruiken. Daarom dient er voorafgaand aan de behandeling een overgevoelighedsstest te worden gedaan
- als u gevoelig bent voor allergische reacties (bijv. galbulten of hooikoorts) of astma. In dat geval bestaat er een verhoogd risico op overgevoelighedsreacties
- als u een hartaandoening of een ernstige elektrolytstoornis (bijv. natrium, calcium, kalium, chloride) heeft: uw arts dient uw inname van elektrolyten, met name uw kaliuminname, te monitoren
- als uw lever- of nierfunctie verminderd is. In dat geval kan het zijn dat uw arts uw dosering of de tijd tussen twee doses in moet aanpassen (zie rubriek 3. 'Hoe gebruikt u dit middel?')
- goed in de gaten houden, want u loopt een verhoogd risico om een toeval te krijgen tijdens als u lijdt aan epilepsie of als u oedeem van de hersenen of meningitis heeft. Uw arts zal u de behandeling
- als u de ziekte van Pfeiffer (mononucleose) heeft. Er bestaat een verhoogd risico op huidreacties
- als u lijdt aan acute lymfatische leukemie (een vorm van bloedkanker). Er bestaat een verhoogd risico op huidreacties
- als u op dit moment lijdt aan een schimmelziekte van de huid (dermatomycose). U loopt een verhoogd risico om allergie-achtige reacties te ontwikkelen
- als u ook zogenaamde anticoagulantia (antistollingsmiddelen) krijgt. In zeldzame gevallen is melding gemaakt van een verlenging van de protrombinetijd bij patiënten die penicilline kregen. Er dient passende monitoring plaats te vinden. Aanpassing van de dosis orale anticoagulantia kan noodzakelijk zijn om de gewenste mate van antistolling te bereiken (zie 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?')
- als u diabetes heeft. In het geval van intramusculaire toediening kan de absorptie van Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma vertraagd zijn
- Bij patiënten met bestaande seksueel overdraagbare aandoeningen dient gelijktijdige aanwezigheid van syfilis te worden uitgesloten voordat met de behandeling wordt begonnen
- Bij patiënten die worden behandeld voor Lyme-borrelieose of complicaties van syfilis treedt vaak een tijdelijke reactie op (de zogenaamde Jarisch-Herxheimer-reactie) door het bacteriedodende effect van Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma op de pathogenen die bij deze patiënten aanwezig zijn. Deze reactie kan worden gekenmerkt door plotselinge koorts, koude rillingen, roodheid van de huid, hoofdpijn, spier- en gewrichtspijn, vermoeidheid en/of uitputting. De symptomen kunnen enkele dagen aanhouden. Vertel het uw arts zodat hij/zij u kan helpen deze tijdelijke symptomen te verlichten
- als u last heeft van ernstige, aanhoudende diarree tijdens de behandeling met dit middel, kan dit het gevolg zijn van aan antibioticum-gerelateerde colitis (ontsteking van het colon). Symptomen hiervan zijn bloederige/slijmerige, waterige diarree; doffe, diffuse tot koliekachtige buikpijn; koorts of, in sommige gevallen, een constante en pijnlijke behoefte tot ontlasting. Gebruik van Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma dient onmiddellijk te worden gestopt en een arts zal direct een passende behandeling starten
- tijdens langdurige behandeling (enkele weken) kunnen antibiotica overmatige groei van bepaalde niet-sensitieve ziektekiemen (bacteriën of gistachtige schimmels) veroorzaken. Daarom is het belangrijk dat u het uw arts vertelt als u last krijgt van diarree, een jeukende huiduitslag of kolonisatie van de slijmvliezen door gistachtige schimmels. Bovendien zal uw arts tijdens langdurige behandeling (meer dan 5 dagen) regelmatig bloedonderzoek laten uitvoeren (elektrolyten, nierfunctie, volledig bloedbeeld etc.)
- Bij zuigelingen kunnen ernstige lokale reacties ontstaan na intramusculaire toediening. Indien mogelijk dient de behandeling intraveneus te worden gegeven
- Bij intraveneuze toediening van zeer hoge doses (meer dan 10.000.000 IE/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 10.000.000 IE en, vanwege het risico op mogelijke toevallen, wanneer er meer dan 20.000.000 IE wordt toegediend (zie de rubriek 'Mogelijke

bijwerkingen').

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

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

Het is in het bijzonder belangrijk dat u het uw arts vertelt als u geneesmiddelen gebruikt met de volgende werkzame stoffen:

- probenecide (geneesmiddel voor de behandeling van jicht)
- indometacine, fenybutazon, azijnzuur, salicylaten (geneesmiddelen om koorts en ontsteking te verminderen, en voor het verlichten van reuma en overig pijn)

Deze werkzame stoffen kunnen leiden tot een verhoging van de concentratie Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma en een verlenging van de tijd dat het middel in het lichaam aanwezig blijft.

Andere antibiotica

Omdat penicillines alleen werkzaam zijn tegen bepaalde ziektekiemen, mag Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma alleen worden gecombineerd met bepaalde antibiotica. Uw arts beslist welke combinaties effectief zijn.

Digoxine (hartmedicatie)

Indien dit gelijktijdig wordt toegediend met Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma, kan de hartslag langzamer worden (bradycardie).

Methotrexaat (chemotherapiemiddel voor de behandeling van kanker)

Indien dit gecombineerd wordt met een behandeling met Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma, wordt de uitscheiding van methotrexaat verminderd. 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 moet de methotrexaatconcentratie in serum regelmatig worden gecontroleerd. De patiënt dient te worden gecontroleerd op mogelijke extra bijwerkingen van methotrexaat, waaronder leukopenie, trombocytopenie en ophoping van pus onder de huid.

Orale anticoagulantia

Orale anticoagulantia en penicilline-antibiotica zijn veelvuldig in de praktijk gebruikt zonder wisselwerkingen. In de literatuur is echter wel een toename van het aantal patiënten gemeld die acenocoumarol of warfarine gelijktijdig kregen voorgeschreven met penicilline. Indien gelijktijdig gebruik noodzakelijk is, dienen de protrombinetijd of andere relevante bloedstollingsparameters 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.

Effect op technisch laboratoriumonderzoek

Vertel het uw arts voordat er laboratoriumonderzoek plaatsvindt. De testen kunnen valse uitslagen opleveren tijdens behandeling met Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma (zie rubriek 'Mogelijke bijwerkingen').

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 geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Benzylpenicilline passeert de placenta en komt terecht in de bloedsomloop van het embryo of de foetus. Ervaring uit klinisch onderzoek met zwangere vrouwen en dieren heeft tot nu toe niet gewezen op schade aan het embryo of de foetus. Gebruik van Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma is mogelijk gedurende de hele zwangerschap als de arts van mening is dat hier een indicatie voor is.

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

Borstvoeding

Penicilline wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in moedermelk.

Hoewel er tot nu toe geen bijwerkingen zijn gemeld bij zuigelingen die borstvoeding kregen, dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van sensibilisering of een ongewenst effect op de darmflora van de zuigeling. Neem in geval van het optreden van diarree, candidose of huiduitslag bij het kind direct contact op met uw arts voor advies, want deze aandoeningen bij het kind kunnen worden veroorzaakt door

Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma.

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er zijn geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Vanwege het mogelijke optreden van ernstige bijwerkingen (bijv. anafylactische shock met collaps en anafylactoïde reacties, zie rubriek 4) kan Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma van invloed zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma bevat natrium

1.000.000 IE (= ongeveer 0,6 g) Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma bevat 1,68 mmol natrium; 10.000.000 IE is zodoende equivalent aan blootstelling aan natrium in een isotone zoutoplossing van 100 ml.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

Dit middel wordt meestal toegediend door een arts.

Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma heeft een brede doseringsmarge; uw arts bepaalt de toedieningsweg, de dosering en het doseringsinterval.

In het algemeen gelden de volgende richtlijnen ten aanzien van de dosering:

Leeftijdsgroep	Dosering		Doseringsinterval
Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder)	hoog (i.v.) normaal (i.m., i.v.)	10-40 miljoen IE/dag 1-5 miljoen IE/dag	verdeeld over 4-6 doses verdeeld over 4-6 doses
Kinderen (vanaf 1 maand tot hun 12e verjaardag)	hoog (i.v.) normaal (i.m., i.v.)	0,1-0,5 (-1,0) miljoen IE/kg/dag 0,03-0,1 miljoen IE/kg/dag	verdeeld over 4-6 doses verdeeld over 4-6 doses
Pasgeboren zuigelingen (2 tot 4 weken oud)	hoog (i.v.) normaal (i.m., i.v.)	0,2-0,5 (-1,0) miljoen IE/kg/dag 0,03-0,1 miljoen IE/kg/dag	in 3-4 enkelvoudige doses in 3-4 enkelvoudige doses
Premature en pasgeboren zuigelingen (tot 2 weken oud)	hoog (i.v.) normaal (i.m., i.v.)	0,2-0,5 (-1,0) miljoen IE/kg/dag 0,03-0,1 miljoen IE/kg/dag	in 2 enkelvoudige doses in 2 enkelvoudige doses

Speciale patiëntgroepen:

- Oudere patiënten (ouder dan 65 jaar)
- Patiënten met een verminderde nierfunctie
- Patiënten met een verminderde leverfunctie

Bij deze patiëntgroepen controleert de arts de nier- en leverfunctie voorafgaand aan de behandeling en regelmatig tijdens de behandeling. De arts past de dosis en het doseringsinterval per individuele patiënt aan.

Voor de volgende ziekten gelden speciale instructies voor de dosering:

- **Bacteriële endocarditis:** Volwassenen krijgen 10-80 miljoen IE/dag 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 worden toegediend aan volwassenen en niet meer dan 12 miljoen IE/dag aan kinderen. Toediening van de eerste dosis dient langzaam en onder zeer strikt toezicht plaats te vinden in geval van ernstige klinische uitingen, te beginnen met 1/4 van de enkelvoudige dosis.
- **Lyme-borreliose:** Bij volwassenen 20-30 miljoen IE/dag intraveneus in 2-3 doses verdeeld gedurende 14 dagen, en bij kinderen 0,5 miljoen IE/kg/dag intraveneus in 2-3 doses verdeeld gedurende 14 dagen.

Duur van de behandeling

De arts beslist hoelang de behandeling duurt. De gebruikelijke duur van de behandeling is 10 tot 14 dagen voor de meeste therapeutische indicaties. Dit hangt af van de ernst van de infectie, de respons van het pathogeen en de klinische symptomen van de patiënt, en kan variëren van enkele dagen tot een aantal weken. Behandeling met dit middel dient minimaal 2- 3 dagen te worden voortgezet nadat de klinische symptomen zijn verdwenen.

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

Wijze van toediening

Dit middel wordt meestal toegediend door een arts.

Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma kan in een spier (intramusculair) of in een ader (intraveneus) worden toegediend. Intraveneuze toediening kan als injectie worden gegeven (met behulp van een injectiespuit) of als een kortdurende infusie (bij gebruik van 10.000.000 IE/100 ml: als een langzamere injectie, meestal over een periode van 30 tot 60 minuten).

Opmerkingen voor de arts over intramusculaire injectie:

Maximaal 10.000.000 IE (= ongeveer 6 g) 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 kunnen optreden als de infusie te snel wordt toegediend.

In specifieke klinische situaties kan Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma ook worden toegediend via de intrapleurale weg (in de ruimte tussen de longen en de borst), de intra-articulaire weg (direct in een gewricht) of de intralumbale weg (in het ruggenmergkanaal).

In dat geval is de volgende informatie van toepassing:

- Intrapleurale instillatie: tot 0,2 miljoen IE (5.000 IE/ml)
- Intra-articulaire injectie: tot 0,1 miljoen IE (25.000 IE/ml)
- Intralumbale toediening:

Volwassenen, adolescenten (12 jaar en ouder): 10.000 tot maximaal 20.000 IE

Kinderen (van 6-12 jaar): 8.000 IE

Jonge kinderen (van 1-6 jaar): 5.000 IE

Baby's (van 1-23 maanden): 2.500 IE.

Na afname van een overeenkomstige hoeveelheid cerebrospinale vloeistof dient de steriele oplossing (niet meer dan 1.000 IE/ml) langzaam (1 ml/min) te worden geïnjecteerd op lichaamstemperatuur. Lokale behandeling dient altijd alleen te worden gegeven als aanvulling op systemische behandeling. Voor intralumbale instillatie dient de dosering voor systemische behandeling (i.v., i.m.) overeenkomstig te worden verlaagd.

Opmerking voor de arts: Onderaan deze bijsluiter vindt u informatie over gevallen van onverenigbaarheid en overige instructies voor de omgang met het geneesmiddel.

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

In geval van een overdosering zijn toegenomen neuromusculaire overprikkelbaarheid of gevoeligheid voor epileptische aanvallen te verwachten. Tegenmaatregelen door de arts: stoppen met het geneesmiddel, klinische observatie en symptomatische behandeling indien noodzakelijk. Dit middel is dialyseerbaar.

Is vergeten u dit middel toe te dienen?

Als u denkt dat u een dosis heeft gemist, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

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

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

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

De volgende frequenties worden meestal gebruikt ter beoordeling van de bijwerkingen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

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

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

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

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)
Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: Effecten op het bloed en bestanddelen van het bloed (eosinofilie, leukopenie, neutropenie, granulocytopenie, trombocytopenie, agranulocytose, pancytopenie), hemolytische anemie (een specifieke vorm van bloedarmoede), stollingsstoornissen

Niet bekend: verlenging van de bloedingstijd en protrombinetijd (zie rubriek 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?')

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: allergische reacties: galbulten met of zonder jeuk (urticaria); zwelling van de huid en slijmvliezen, met name van het gezicht, de mond, de keel en het strottenhoofd (angio-oedeem); ernstige huidreacties (erythema multiforme, dermatitis exfoliativa); koorts; gewrichtspijn; ernstige overgevoelighedsreacties (astma, bloeding van de huid, maagdarmsstelselaandoeningen)

Niet bekend: serumziekte (overgevoelighedsreacties zoals koorts, lymfklierzwelling, 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)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zelden: elektrolytstoornissen kunnen ontstaan na snelle infusie van hoge doses.

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden: zenuwaandoeningen. Convulsieve reacties kunnen optreden na infusie van hoge doses (bij volwassenen, meer dan 20.000.000 IE); hiermee dient in het bijzonder rekening te worden gehouden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, epilepsie, meningitis, oedeem van de hersenen of tijdens cardiopulmonale bypass.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Soms: ontsteking van de binnenkant van de mond (stomatitis), brandend gevoel van de tong (glossitis), zwarte, harige tong, misselijkheid, braken.

Indien er diarree optreedt tijdens de behandeling, dient de mogelijkheid van een darmontsteking (pseudomembraneuze colitis) te worden overwogen (zie rubriek 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?').

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend: ontsteking van de lever (hepatitis), ophoping van gal in de galblaas (cholestase)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend: huidaandoeningen met blaarvorming (pemfigoïd)

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: nierziekte, uitscheiding van eiwit of bloed in de urine, bezinsel in de urine (cylindrurie) verminderde urineloosing of uitblijven van urineloosing (meestal verdwijnt dit binnen 48 uur na het stoppen met de behandeling)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zelden: ernstige lokale reacties kunnen optreden na intramusculaire toediening bij zuigelingen.

Onderzoeken

Vaak: effect op de volgende technische laboratoriumonderzoeken:

- positieve directe Coombs-test
- Folin-Ciocalteu-Lowry-methode, biureetreactie om de hoeveelheid eiwit in de urine te bepalen
- ninhydrine-proef om de concentratie aminozuren te bepalen
- elektroforese om de concentratie albumine te bepalen
- niet-enzymatische detectie van glucose in de urine en van urobilinogeen
- Zimmermann-reacties om steroïden in de urine te bepalen

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 bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

Bewaren beneden 25 °C. Beschermen tegen licht.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel 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.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van het gereconstitueerde en verdunde product is concentratie- en temperatuurafhankelijk. De volgende bewaartijden tijdens gebruik zijn aangetoond:

	2°C tot 8°C	beneden 25°C
500,000 – 910,000 IE/ml (deze range bevat de aanbevolen concentratie voor i.m. injectie)	24 uur	8 uur
100,000 IE/ml (de aanbevolen concentratie voor i.v. injectie/infusie)	24 uur	4 uur

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 en dienen normaal gesproken niet langer te zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen 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 middel?

De werkzame stof in dit middel is benzylpenicilline als natriumzout.

Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma 1.000.000 IE, poeder voor oplossing voor injectie of infusie: Eén flacon bevat 1.000.000 IE (equivalent aan ongeveer 0,6 g) benzylpenicilline als natriumzout (= 1,68 mmol of 38,7 mg natrium).

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

Wit tot witachtig poeder voor oplossing voor injectie of infusie.

pH-waarde na reconstitutie: 5,5-7,5.

1.000.000 IE in injectieflacon (kleurloos glas type III), 15 ml met stop (chlorobutyl) en aluminium rand.

Verpakkingsgrootte:

Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma 1.000.000 IE, poeder voor oplossing voor injectie of infusie
10 flacons (met een nominaal volume van 15 ml)

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

Registratiehouder/ompakker:

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

Fabrikant

Panpharma
Z.I du Clairay
35133 Luitré

In het register ingeschreven onder:

Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma 1.000.000 IE, poeder voor oplossing voor injectie of infusie
RVG 125239//120400 L.v.H.: Frankrijk

Het product uit deze bijsluiter wordt in het land van herkomst op de markt gebracht onder de naam:
Penicillin G Sodium Panpharma 1 MUI

Deze bijsluiter is goedgekeurd in maart 2020

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 of 5% glucose-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 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 HCl
- dopamine HCl
- heparine
- hydroxyzine HCl
- lactaat
- lincomycine HCl
- metaraminol
- natriumwaterstofcarbonaat
- oxytetracycline
- pentobarbital
- tetracycline HCl
- 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 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 isotonische 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 of 0,9% natriumchloride hypertoonisch zijn en dat het gebruik van 0,9% natriumchloride oplossing zorgt voor toevoeging van een extra hoeveelheid elektrolyten

Voor Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma **1.000.000 IE**, **5.000.000 IE** en **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 instructies voor reconstitutie en verdunning in de tabel hieronder leiden tot een i.v. injectie / infusie van 100.000 IE/ml.

Instructies voor reconstitutie en verdunning voor i.v. injectie / infusie				
	Reconstitutiestap		Verdunningsstap	
<i>1 flacon</i>	<i>Aanbevolen hoeveelheid toe te voegen oplosmiddel voor reconstitutie</i>	<i>Verkregen (concentraat voor) oplossing voor i.v. injectie / infusie</i>	<i>Verdunning tot 10.000.000 IE/100 ml of 100.000 IE/ml)</i>	<i>Verkregen oplossing voor i.v. injectie / infusie</i>
Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma 1.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie of infusie (bevat ± 0,6 gram poeder)	4,6 ml	concentraat verdunnen voor gebruik 5 ml = 1.000.000 IE (200.000 IE/ml)	1 deel concentraat + 1 deel verdunningsmiddel bijv. voeg 5 ml concentraat toe aan 5 ml verdunningsmiddel	klaar voor gebruik 10 ml = 1.000.000 IE (100.000 IE/ml)

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 3).

Instructies voor de eenstapsbereiding in de originele flacon met de minimale hoeveelheden oplosmiddel worden beschreven in onderstaande tabel. Verdere verdunning is mogelijk, maar is afhankelijk van de combinatie van beoogde dosis en maximaal injectievolume van 5 ml per injectieplaats.

Instructies voor reconstitutie voor i.m. injectie		
<i>1 flacon</i>	<i>Aanbevolen hoeveelheid toe te voegen oplosmiddel voor reconstitutie</i>	<i>Verkregen oplossing voor i.m. injectie (maximaal 5 ml per injectieplaats)</i>
Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma 1.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie of infusie (bevat ± 0.6 gram poeder)	0,6-1 ml	
	bijv. 0,6 ml	1,1 ml = 1.000.000 IE (909.090 IE/ml)
	bijv. 1 ml	1,5 ml = 1.000.000 IE (666.667 IE/ml)

INFORMATIE VOOR DE MEDISCHE BEROEPSGROEPEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma 1.000.000 IE, poeder voor oplossing voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén flacon bevat 1.000.000 IE (equivalent aan ongeveer 0,6 g) benzylpenicilline als natriumzout (= 1,68 mmol of 38,7 mg natrium).

3. FARMACEUTISCHE VORM

Wit tot witachtig poeder voor oplossing voor injectie of infusie
pH-waarde na reconstitutie: 5,5-7,5

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):

- septikemie
- huid- en wondinfecties
- difterie (naast antitoxine)
- community-acquired pneumonia
- empyeem
- erysipelas
- bacteriële endocarditis
- peritonitis
- meningitis
- abscessen 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
- actinomyose

Daarnaast wordt Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma ook gebruikt voor complicaties van gonorrhoe en syfilis (bijv. gonorrhoeïsche endocarditis of artritis, congenitale syfilis). 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, equivalent aan ongeveer 1-5 miljoen IE per dag, verdeeld over 4-6 doses

Hoge dosering (intraveneus): 0,3 miljoen IE/kg/dag, equivalent aan ongeveer 10-40 miljoen IE 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, verdeeld over 4-6 doses

Hoge dosering (intraveneus): 0,1-0,5 (-1,0) miljoen IE/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 300 mg/minuut wordt aanbevolen voor intraveneuze doses van meer dan 1,2 g.

Pasgeboren zuigelingen (2-4 weken oud):

Normale dosering (intramusculair of intraveneus): 0,03-0,1 miljoen IE/kg/dag, verdeeld over 3-4 enkele doses

Hoge dosering (intraveneus): 0,2-0,5 (-1,0) miljoen IE/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, verdeeld over 2 enkele doses

Hoge dosering (intraveneus): 0,2-0,5 (-1,0) miljoen IE/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				
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/dag	10-20 miljoen IE	5-10 miljoen IE	2-5 miljoen IE

	<u>Boven de 60 jaar:</u> 10-40 miljoen IE			
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	0,02-0,06 miljoen IE/kg	0,01-0,4 miljoen IE/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 m²), 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 m²), 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 intraveneus toegediend in combinatie met aminoglycosiden.

Meningitis: Vanwege de toegenomen gevoeligheid voor toevallen en een Jarisch-Herxheimerreactie mag niet meer dan 20-30 miljoen IE/dag worden toegediend aan volwassenen en niet meer dan 12 miljoen IE/dag aan kinderen. Toediening van de eerste dosis dient langzaam en onder zeer strikt toezicht plaats te vinden in geval van ernstige klinische uitingen, te beginnen met 1/4 van de enkelvoudige dosis.

Lyme-borreliose: Bij volwassenen 20-30 miljoen IE/dag intraveneus in 2-3 doses gedurende 14 dagen, en bij kinderen 0,5 miljoen IE/kg/dag intraveneus in 2-3 doses gedurende 14 dagen.

Speciale klinische situaties: Indien noodzakelijk gezien de klinische situatie kan Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma ook als volgt worden toegediend:

- Intrapleurale instillatie: tot 0,2 miljoen IE (5.000 IE/ml)
- Intra-articulaire injectie: tot 0,1 miljoen IE (25.000 IE/ml)
- Intralumbale toediening:

Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder): 10.000 tot maximaal 20.000 IE

Kinderen (van 6-12 jaar): 8.000 IE

Jonge kinderen (van 1-6 jaar): 5.000 IE

Zuigelingen (van 1-23 maanden): 2.500 IE

Na afname van een overeenkomstige hoeveelheid cerebrospinale vloeistof dient de steriele oplossing (niet meer dan 1.000 IE/ml) langzaam (1 ml/min) te worden geïnjecteerd op lichaamstemperatuur. Lokale behandeling dient altijd alleen te worden gegeven als aanvulling op systemische behandeling. Voor intralumbale instillatie dient de dosering voor systemische behandeling (i.v., i.m.) overeenkomstig te worden verlaagd.

Wijze van toediening

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

Opmerkingen voor i.m. injectie:

Maximaal 10 miljoen IE (= ongeveer 6 g) 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 300 mg/min wordt aanbevolen voor intraveneuze doses hoger dan 1,2 g.

Zie rubriek 6.6 voor meer informatie over de bereiding.

Duur van de behandeling

De gebruikelijke duur van de behandeling is 10 tot 14 dagen voor de meeste therapeutische indicaties. De duur van de behandeling dient echter te worden aangepast aan de ernst van de infectie, de gevoeligheid van het pathogeen/de pathogenen en de klinische en bacteriologische toestand van de patiënt.

De behandeling dient ten minste 2-3 dagen nadat de klinische symptomen zijn verdwenen, te worden voortgezet.

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.

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) 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);
- dermatomyose (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 de peristaltiek 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) 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 en, vanwege het risico op mogelijke toevallen, wanneer er meer dan 20 miljoen IE 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) 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.

1 miljoen IE (= ongeveer 0,6 g) Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma bevat 1,68 mmol natrium; 10 miljoen IE is dus equivalent aan blootstelling aan natrium in een isotone zoutoplossing van 100 ml.

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, fenybutazon, 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-bèta-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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

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, trombocytopenie, agranulocytose, pancytopenie, hemolytische anemie, stollingsstoornissen

Niet bekend:

Verlenging van de bloedingstijd en protrombinetijd (zie rubriek 4.4)

Immuunsysteemaandoeningen

Soms:

Allergische reacties: urticaria, angio-oedeem, 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 gemeenschappelijke antigeniteit tussen penicillines en dermatofyte metabolieten.

Niet bekend:

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zelden:

Elektrolytstoornissen kunnen optreden na snelle infusie van meer dan 10 miljoen IE.

Zenuwstelselaandoeningen

Zelden:

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

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).

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend:

Hepatitis, cholestase

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend: pemfigoïd

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden:

Nefropathie (na intraveneuze toediening van meer dan 10 miljoen IE Natriumbenzylpenicilline Eureco-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)

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.

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 pathogeen.

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 verworvenresistentie 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)

PATHOGEEN	GEVOELIG	RESISTENT
Staphylococcus spp.	≤ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l
Streptococcus spp. (groep A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,06 mg/l	> 2 mg/l
Streptokokken uit de 'Viridans'-groep	≤ 0,25 mg/l	> 2 mg/l
Neisseria meningitidis	≤ 0,06 mg/l	> 0,25 mg/l

Neisseria gonorrhoeae	≤ 0,06 mg/l	> 1 mg/l
Gram-negatieve anaëroben	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Gram-positieve anaëroben	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Niet aan species gerelateerde breekpunten*	≤ 0,25 mg/l	> 2 mg/l

* Voornamelijk gebaseerd op serumfarmacokinetiek

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: januari 2015):

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

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobe micro-organismen
<i>Bacteroides spp.</i>
Overige micro-organismen
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydochila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>

° 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

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

Piekplasmaconcentraties van 150-200 IE/ml worden bereikt binnen 15-30 min. na i.m. injectie van 10 miljoen IE Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma. Na een korte infusie (30 min) kunnen piekconcentraties van maximaal 500 IE/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. Benzylpenicilline 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 HCl
- dopamine HCl
- heparine
- hydroxyzine HCl
- lactaat
- lincomycine HCl
- metaraminol
- natriumwaterstofcarbonaat
- oxytetracycline
- pentobarbital
- tetracycline HCl
- 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 en de doos na Exp. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van het gereconstitueerde en verdunde product is concentratie- en temperatuurafhankelijk. De volgende bewaartijden tijdens gebruik zijn aangetoond:

	2°C tot 8°C	beneden 25°C
500,000 – 910,000 IE/ml (deze range bevat de aanbevolen concentratie voor i.m. injectie)	24 uur	8 uur
100,000 IE/ml (de aanbevolen concentratie voor i.v. injectie/infusie)	24 uur	4 uur

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 en dienen normaal gesproken niet langer te zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij een temperatuur beneden 25 °C en beschermd tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

1.000.000 IE in injectieflacon (kleurloos glas type III), 15 ml met stop (chlorobutyl) en capsule (Aluminium).

Verpakkingsgrootte:

Natriumbenzylpenicilline Euroco-Pharma 1.000.000 IE, poeder voor oplossing voor injectie of infusie: 10 flacons (met een nominaal volume van 15 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 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 1.000.000 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 instructies voor reconstitutie en verdunning in de tabel hieronder leiden tot een i.v. injectie / infusie van 100.000 IE/ml.

Instructies voor reconstitutie en verdunning voor i.v. injectie / infusie				
	Reconstitutiestap		Verdunningsstap	
1 flacon	Aanbevolen hoeveelheid toe te voegen oplosmiddel voor reconstitutie	Verkregen (concentraat voor) oplossing voor i.v. injectie / infusie	Verdunning tot 10 miljoen IE/100 ml of 100.000 IE/ml)	Verkregen oplossing voor i.v. injectie / infusie
Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma 1.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie of infusie (bevat ± 0,6 gram poeder)	4,6 ml	concentraat verdunnen voor gebruik 5 ml = 1 miljoen IE (200.000 IE/ml)	1 deel concentraat + 1 deel verdunningsmiddel bijv. voeg 5 ml concentraat toe aan 5 ml verdunningsmiddel	klaar voor gebruik 10 ml = 1 miljoen IE (100.000 IE/ml)

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 hypertonisch).

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).

Instructies voor de eenstapsbereiding in de originele flacon met de minimale hoeveelheden oplosmiddel worden beschreven in onderstaande tabel. Verdere verdunning is mogelijk, maar is afhankelijk van de combinatie van beoogde dosis en maximaal injectievolume van 5 ml per injectieplaats.

Instructies voor reconstitutie voor i.m. injectie		
1 flacon	Aanbevolen hoeveelheid toe te voegen oplosmiddel voor reconstitutie	Verkregen oplossing voor i.m. injectie (maximaal 5 ml per injectieplaats)
Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma 1.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie of infusie (bevat ± 0.6 gram poeder)	0,6-1 ml	
	bijv. 0,6 ml	1,1 ml = 1 miljoen IE (909.090 IE/ml)
	bijv. 1 ml	1,5 ml = 1 miljoen IE (666.667 IE/ml)

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

In het register ingeschreven onder:

Natriumbenzylpenicilline Eureco-Pharma 1.000.000 IE, poeder voor oplossing voor injectie of infusie
RVG 125239//120400 L.v.H.: Frankrijk

Deze informatie voor de beroepsgroep is goedgekeurd in maart 2020