

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Natriumbenzylpenicilline Sandoz 500.000 IE, poeder voor oplossing voor injectie of infusie
Natriumbenzylpenicilline Sandoz 1.000.000 IE, poeder voor oplossing voor injectie of infusie
Natriumbenzylpenicilline Sandoz 5.000.000 IE, poeder voor oplossing voor injectie of infusie
Natriumbenzylpenicilline Sandoz 10.000.000 IE, poeder voor oplossing voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 500.000 IE (equivalent aan ongeveer 0,3 g) 0,3 g, 300 mg benzylpenicilline als natriumzout.

Elke flacon bevat 19,3 mg natrium.

Elke flacon bevat 1.000.000 IE (equivalent aan ongeveer 0,6 g) 0,6 g, 600 mg benzylpenicilline als natriumzout.

Elke flacon bevat 38,6 mg natrium.

Elke flacon bevat 5.000.000 IE (equivalent aan ongeveer 3 g) 3 g, 3000 mg benzylpenicilline als natriumzout.

Elke flacon bevat 193 mg natrium.

Elke 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

Poeder voor oplossing voor injectie / infusie

Wit tot gebroken wit poeder voor oplossing voor injectie of infusie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Natriumbenzylpenicilline Sandoz 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 Sandoz wordt ook gebruikt voor de behandeling van de volgende specifieke infecties:

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

Daarnaast wordt Natriumbenzylpenicilline Sandoz ook gebruikt voor complicaties van gonorrhoe en syfilis (bijv. gonorroïsche 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 Sandoz is niet geïndiceerd voor de behandeling van syfilis tijdens de zwangerschap.

Natriumbenzylpenicilline Sandoz 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 Sandoz aanbevolen vanaf het tweede stadium van de ziekte van Lyme om diaplacentaire infecties te voorkomen.

Bij gebruik van Natriumbenzylpenicilline Sandoz 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 Sandoz aan te passen aan de klaringswaarden in elk individueel geval:

Doseringen van Natriumbenzylpenicilline Sandoz voor volwassenen en adolescenten op basis van de creatinineklaring				
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				
Creatinineklaring	100-60	50-40	30-10	<10

in ml/min				
Serumcreatinine in mg %	0,8-1,5	1,5-2,0	2-8	15
Natriumbenzylpenicilline Sandoz (dagelijkse dosis)	<u>Onder de 60 jaar:</u> 40 (-60) miljoen IE; 24 (-36 g) 24000 (-36000 mg) <u>Boven de 60 jaar:</u> 10-40 miljoen IE 6-24 g 6000-24000 mg	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
Doseringsinterval	in 3-6 enkelvoudige doses	in 3 enkelvoudige doses	in 2-3 enkelvoudige doses	in 1-2 enkelvoudige doses

Doserings van Natriumbenzylpenicilline Sandoz 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 Sandoz (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 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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz, 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 Sandoz 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 exantheemateuze 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 overgevoelighedsreacties op andere bètalactamanitibiotica (bijv. cefalosporines of carbapenems) en in het geheel niet bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige overgevoelighedsreacties. 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 overgevoelighedsreacties);
- 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 Sandoz; 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 Sandoz 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 Sandoz 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, 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 Sandoz 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 Sandoz. 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 Sandoz 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 Sandoz, 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 Sandoz.

Natriumbenzylpenicilline Sandoz bevat natrium

[500.000 IE poeder voor oplossing voor injectie / infusie]

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

[1.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie / infusie]

Dit geneesmiddel bevat 38,6 mg natrium per flacon, overeenkomend met 1,9% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

[5.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie / infusie]

Dit geneesmiddel bevat 193 mg natrium per flacon, overeenkomend met 9,7% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

[10.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie / infusie]

Dit geneesmiddel bevat 386 mg natrium per flacon, overeenkomend met 19,3% 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 Sandoz wordt niet aanbevolen met:

Op basis van het algemene principe dat bactericide en bacteriostatische antibiotica niet moeten worden gecombineerd, dient Natriumbenzylpenicilline Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz uitsluitend met voorzichtigheid te worden gebruikt, aangezien het risico bestaat op bradycardie als gevolg van interacties.

Methotrexaat: Indien gelijktijdig toegediend met Natriumbenzylpenicilline Sandoz, kan de uitscheiding van methotrexaat worden verminderd. Dit kan resulteren in toegenomen methotrexaatotoxiciteit. 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 Sandoz 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 Sandoz kan worden gecombineerd met de volgende bacteriële antibiotica:

- isoxazolympenicillines (bijv. flucloxacilline en andere smalspectrum- β -lactamantibiotica)
- aminopenicillines
- aminoglycosides

De bovengenoemde penicillines worden toegediend via langzame intraveneuze injectie voorafgaand aan infusie met Natriumbenzylpenicilline Sandoz. 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 Sandoz kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt wanneer hier voldoende indicatie voor is en na zorgvuldige beoordeling van de voordelen en de risico's.

Natriumbenzylpenicilline Sandoz 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 Sandoz. Borstvoeding mag 24 uur na beëindiging van de behandeling worden hervat.

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek verricht naar het effect van Natriumbenzylpenicilline Sandoz op de vruchtbaarheid.

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

Over het algemeen heeft Natriumbenzylpenicilline Sandoz 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 Sandoz 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)

Systeem/ Orgaanklasse (MedDRA)	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelselaan doeningen</i>				Eosinofilie, leukopenie, neutropenie, granulocytopenie, agranulocytose, pancytopenie, hemolytische anemie, stollingsstoornissen	Verlenging van de bloedingstijd en protrombinetijd (zie rubriek 4.4), trombocytopenie
<i>Immuunsysteem maandoeningen</i>		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 metaboliëten.			Serumziekte, Jarisch- Herxheimer- reactie in verband met spirocheetinfec- ties (syfilis en Lyme- borreliose), agio-oedeem
<i>Voedings- en stofwisselingsst- oornissen</i>			Elektrolytstoornissen kunnen optreden na snelle infusie		

			van meer dan 10 miljoen IE, 6 g, 6000 mg.		
Zenuwstelselaandoeningen			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.		Metabole encefalopathie
Maagdarmselaandoeningen		Stomatitis, glossitis, lingua villosa nigra, misselijkheid, braken Indien er diarree optreedt tijdens de behandeling, dient de mogelijkheid van pseudomembraan colitis te worden overwogen (zie rubriek 4.4).	Diarree veroorzaakt door <i>Clostridium difficile</i>		

Lever- en galaandoeningen					Hepatitis, cholestase
Huid- en onderhuidsaandoeningen					Pemfigoïd. Ernstige cutane bijwerkingen, waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulosis (AGEP) zijn gemeld bij beta-lactam-antibiotica (zie rubriek 4.4).
Nier- en urinewegaandoeningen			Nefropathie (na intraveneuze toediening van meer dan 10 miljoen IE, 6 g, 6000 mg Natriumbenzylpenicilline Sandoz), 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.		
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>			Ernstige lokale reacties tijdens intramusculaire toediening bij zuigelingen.		
<i>Onderzoeken</i>	<ul style="list-style-type: none"> • positieve directe Coombs-test • vals-positieve tests voor de bepaling van eiwit in de urine, waarbij gebruik wordt gemaakt van precipitatie technieken (Folin-Ciocalteu-Lowry-methode, Biureetreactie) • vals-positieve tests voor de bepaling van eiwit in 				

	<p>urine (ninhydrinep roef)</p> <ul style="list-style-type: none">• simulatie van pseudo- bisalbumine mie wanneer elektroforese -methoden worden gebruikt om de albuminecon centratie te bepalen• vals- positieve niet- enzymatisch e tests om glucose op te sporen in de urine, en urobilinogee n• gestegen concentraties bij de bepaling van 17- ketosteroïde n in urine (door middel van de Zimmerman n-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.

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 Sandoz 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-lactamase: 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
Staphylococcus aureus.	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
Streptococcus spp. (groep A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
Streptococcus pneumoniae (indicaties anders dan meningitis)	≤ 0,06 mg/l	> 2 mg/l
Streptococcus pneumoniae (meningitis)	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l
Streptokokken uit de 'Viridans'- groep	≤ 0,25 mg/l	> 2 mg/l
Neisseria gonorrhoeae	≤ 0,06 mg/l	> 1 mg/l
Neisseria meningitidis	≤ 0,06 mg/l	> 0,25 mg/l
Gram-positieve anaëroben	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Gram-negatieve anaëroben	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Listeria monocytogenes	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Pasteurella multocida	≤ 0,50 mg/l	> 0,5 mg/l
Corynebacterium spp.	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
Aerococcus sanguinicola en urine	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
Kingella kingae	≤ 0,03 mg/l	> 0,03 mg/l
PK/PD (Niet aan species gerelateerde) breekpunten*	≤ 0,25 mg/l	> 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):

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)
Streptokokken uit de 'Viridans'-groep ° ^
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>Enterobacterales</i> species
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>

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

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, 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 Natriumbenzylpenicilline Sandoz. 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.

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 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

Ongeopende flacon

5 jaar

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; 0,3-0,546 g/ml, 300-546 mg/ml (deze range bevat de aanbevolen concentratie voor i.m. injectie)	48 uur	8 uur
100,000 IE/ml, 0,06 g/ml, 60 mg/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 beneden 25°C.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flacons van glas type III met een gehalogeneerde stop van butylrubber (infusiedop) en een dop met een aluminiumrand voorzien van een krimpverzegeling of met een flip-off-dop.

Verpakkingsgrootten

Natriumbenzylpenicilline Sandoz 500.000 IE, poeder voor oplossing voor injectie of infusie:
1 en 100 flacons (met een nominaal volume van 5 ml)

Natriumbenzylpenicilline Sandoz 1.000.000 IE, poeder voor oplossing voor injectie of infusie:
1, 10 en 100 flacons (met een nominaal volume van 5 ml)

Natriumbenzylpenicilline Sandoz 5.000.000 IE, poeder voor oplossing voor injectie of infusie:
1, 10, 25 en 50 flacons (met een nominaal volume van 15 en 30 ml)

Natriumbenzylpenicilline Sandoz 10.000.000 IE, poeder voor oplossing voor injectie of infusie:
1, 10 en 25 flacons (met een nominaal volume van 30 ml)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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.

Dit geneesmiddel is alleen voor eenmalig gebruik.

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 isotone 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 Sandoz **500.000 IE**, poeder voor oplossing voor injectie of infusie volstaat een eenstapsbereiding in de originele flacon.

Voor Natriumbenzylpenicilline Sandoz **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; 0,06 g/ml; 60 mg/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 miljoen IE/100 ml, 6 g/100 ml, 6000 mg/100 ml (of 100.000 IE/ml, 6 g/100 ml, 6000 mg/100 ml)</i>	<i>Verkregen oplossing voor i.v. injectie / infusie</i>
Natriumbenzylpenicilline Sandoz 500.000 IE poeder voor oplossing voor injectie of infusie (bevat ± 0,3 gram poeder)	4,8 ml	klaar voor gebruik 5 ml = 500.000 IE (100.000 IE/ml) 5 ml = 0,3 g (0,06 g/ml) 5 ml = 300 mg (60 mg/ml)	niet van toepassing	niet van toepassing
Natriumbenzylpenicilline Sandoz 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) 5 ml = 0,6 g (0,12 g/ml) 5 ml = 600 mg (120 mg/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) 10 ml = 0,6 g (0,06 g/ml) 10 ml = 600 mg (60 mg/ml)
Natriumbenzylpenicilline Sandoz 5.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie of infusie (bevat ± 3 gram poeder)	7,9 ml	concentraat verdunnen voor gebruik 10 ml = 5 miljoen IE (500.000 IE/ml) 10 ml = 3 g (0,3 g/ml) 10 ml = 3000 mg (300 mg/ml)	1 deel concentraat + 4 delen verdunningsmiddel bijv. voeg 10 ml concentraat toe aan 40 ml verdunningsmiddel	klaar voor gebruik 50 ml = 5 miljoen IE (100.000 IE/ml) 50 mg = 3 g (0,06 g/ml) 50 ml = 3000 mg (60 mg/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 miljoen IE/100 ml, 6 g/100 ml, 6000 mg/100 ml (of 100.000 IE/ml, 6 g/100 ml, 6000 mg/100 ml)</i>	<i>Verkregen oplossing voor i.v. injectie / infusie</i>
Natriumbenzylpenicilline Sandoz 10.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie of infusie (bevat ± 6 gram poeder)	15,8 ml	concentraat verdunnen voor gebruik 20 ml = 10 miljoen IE (500.000 IE/ml) 20 ml = 6 g (0,3 g/ml) 20 ml = 6000 mg (300 mg/ml)	1 deel concentraat + 4 delen verdunningsmiddel bijv. voeg 20 ml concentraat toe aan 80 ml verdunningsmiddel	klaar voor gebruik 100 ml = 10 miljoen IE (100.000 IE/ml) 100 ml = 6 g (0,06 g/ml) 100 ml = 6000 mg (60 mg/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		
<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 Sandoz 500.000 IE poeder voor oplossing voor injectie of infusie (bevat ± 0.3 gram poeder)	0,3-0,6 ml	
	bijv. 0,3 ml	0,55 ml = 0,5 miljoen IE, 0,3 g, 300 mg (909.090 IE/ml, 0,545 g/ml, 545 mg/ml)
	bijv. 0,6 ml	0,75 ml = 0,5 miljoen IE, 0,3 g, 300 mg

		(666.667 IE/ml, 0,400 g/ml, 400 mg/ml)
Natriumbenzylpenicilline Sandoz 1.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie of infusie (<i>bevat ± 0.6 gram poeder</i>)	0,6-1 ml	
	bijv. 0,6 ml	1,1 ml = 1 miljoen IE, 0,6 g, 600 mg (909.090 IE/ml, 0,545 g/ml, 545 mg/ml)
	bijv. 1 ml	1,5 ml = 1 miljoen IE, 0,6 g, 600 mg (666.667 IE/ml, 0,400 g/ml, 400 mg/ml)
Natriumbenzylpenicilline Sandoz 5.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie of infusie (<i>bevat ± 3 gram poeder</i>)	3-5 ml	
	bijv. 3 ml	5,5 ml = 5 miljoen IE, 3 g/ml, 3000 mg/ml (909.090 IE/ml, 0,545 g/ml, 545 mg/ml)
	bijv. 5 ml	7,5 ml = 5 miljoen IE, 3 g, 3000 mg (666.667 IE/ml, 0,400 g/ml, 400 mg/ml)
Natriumbenzylpenicilline Sandoz 10.000.000 IE poeder voor oplossing voor injectie of infusie (<i>bevat ± 6 gram poeder</i>)	6-10 ml	
	bijv. 6 ml	11 ml = 10 miljoen IE, 6 g, 6000 mg (909.090 IE/ml, 0,545 g/ml, 545 mg/ml)
	bijv. 10 ml	15 ml = 10 miljoen IE, 6 g, 6000 mg (666.667 IE/ml, 0,400 g/ml, 400 mg/ml)

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

In het register ingeschreven onder:
RVG 120396
RVG 120400
RVG 120401
RVG 120402

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 april 2017
Datum van verlenging van de vergunning: 1 december 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 23 oktober 2022