

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bensylpenicillin Noridem 0,6 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Bensylpenicillin Noridem 1,2 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Bensylpenicillin Noridem 3 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Bensylpenicillin Noridem 6 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 0,6 g (motsvarande cirka 1 000 000 IE) bensylpenicillinnatrium.

Varje injektionsflaska innehåller 38,7 mg natrium.

Varje injektionsflaska innehåller 1,2 g (motsvarande cirka 2 000 000 IE) bensylpenicillinnatrium.

Varje injektionsflaska innehåller 77,4 mg natrium.

Varje injektionsflaska innehåller 3 g (motsvarande cirka 5 000 000 IE) bensylpenicillinnatrium.

Varje injektionsflaska innehåller 193,5 mg natrium.

Varje injektionsflaska innehåller 6 g (motsvarande cirka 10 000 000 IE) bensylpenicillinnatrium.

Varje injektionsflaska innehåller 387 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning [pulver till injektions-/infusionsvätska].

Vitt eller nästan vitt, kristallint pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Bensylpenicillin Noridem är avsett för behandling av följande infektioner hos vuxna, ungdomar, barn, nyfödda och prematura spädbarn (se avsnitt 5.1):

- akuta bakteriella hud och mjukdelsinfektioner (ABSSSI)
- difteri (utöver antitoxin)
- samhällsförvärd lunginflammation
- empyem
- bakteriell endokardit
- peritonit
- meningit
- hjärnabscesser
- osteomyelit
- infektioner i könsorganen orsakade av fusobakterier

- komplicerad gonorré (endokardit eller artrit orsakad av gonokocker)
- syfilis (kongenital syfilis)
- borrelios (neuroborrelios, akrodermatit (ACA) borreliaartrit, borreliakardit).

Bensylpenicillin Noridem används också för behandling av följande infektioner:

- mjältbrand
- stelkramp
- gasgangrän
- listerios
- pasteurellos
- råttbetsfeber
- fusospiroketos
- aktinomykos

Hänsyn skall tas till officiella riktlinjer för ändamålsenlig användning av antibiotika.

4.2. Dosering och administreringssätt

För internationella enheter (IE) och massavärden gäller följande förhållanden:

1 mg bensylpenicillinnatrium motsvarar 1 670 IE bensylpenicillin.

1 miljon IE bensylpenicillin motsvarar 598,9 mg bensylpenicillinnatrium.

I allmänhet anses 600 mg bensylpenicillinnatrium motsvara 1 miljon IE bensylpenicillin.

Bensylpenicillin har en bred dosmarginal, som styrs av administreringssätt, dosnivå och doseringsintervall beroende på patogentyp och känslighet, infektionens svårighetsgrad samt patientens tillstånd.

Dosering

Vuxna och ungdomar (12 år och äldre):

Normaldos (intramuskulär eller intravenös): 18 mg/kg/dag, motsvarande cirka 0,6-3 g per dag, uppdelad på 4-6 doser.

Högdos (intravenös): 180 mg/kg/dag, motsvarande cirka 6-24 g per dag, uppdelat i 4-6 doser.

Spädbarn (1 månad och äldre) och barn (upp till 12 år):

Normaldos (intramuskulär eller intravenös): 18-60 mg/kg/dag, uppdelad på 4-6 doser.

Högdos (intravenös): 60-300 (-600) mg/kg/dag, uppdelad på 4-6 doser.

Varning: Krampanfall och elektrolytobalans kan uppstå om infusionerna ges för snabbt. En hastighet på högst 0,3 g/minut rekommenderas för intravenösa doser över 1,2 g.

Nyfödda spädbarn (2-4 veckors ålder):

Normaldos (intramuskulär eller intravenös): 18-60 mg/kg/dag, som 3-4 enkeldoser.

Högdos (intravenös): 120-300 mg (-600 mg)/kg/dag, som 3-4 enkeldoser.

Prematura och nyfödda spädbarn (upp till 2 veckors ålder):

Normaldos (intramuskulär eller intravenös): 18-60 mg/kg/dag, som 2 enkeldoser.

Högdos (intravenös): 120-300 mg (-600 mg)/kg/dag, som 2 enkeldoser.

Hos prematura och nyfödda spädbarn får doseringsintervallet inte vara mindre än 12 timmar på grund av omogenhet och minskad utsöndring av bensylpenicillin (se avsnitt 5.2).

Äldre

Elimineringsprocesser kan försenas med hög ålder. Dosen måste därför anpassas till njurfunktionen i varje enskilt fall (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Om njurfunktionen är allvarligt nedsatt kan nedbrytningen och utsöndringen av penicilliner försenas. Detta bör beaktas vid doseringen. Det rekommenderas därför att enkeldoserna och/eller doseringsintervallen för Bensylpenicillin Noridem justeras till clearancevärdena i varje enskilt fall:

Dosering av Bensylpenicillin Noridem för vuxna och ungdomar baserat på kreatininclearance Varning: relaterad till en normaliserad dos på 6-24 g per dag hos patienter med normal njurfunktion.				
Kreatininclearance i ml/min	100-60	50-40	30-10	< 10
Serumkreatinin i mg %	0,8-1,5	1,5-2,0	2-8	15
Bensylpenicillin Noridem (daglig dos)	Under 60 års ålder: 24 g (-36 g) Över 60 års ålder: 6-24 g	6-12 g	3-6 g	1,2-3 g
Doseringsintervall	som 3-6 enkel-doser	som 3 enkel-doser	som 2-3 enkel-doser	som 1-2 enkel-doser

Dosering av Bensylpenicillin Noridem för spädbarn (1 månad och äldre) och barn (upp till 12 års ålder) baserat på kreatininclearance			
Kreatininclearance i ml/min	100-60	50-10	< 10
Serumkreatinin i mg %	0,8-1,5	1,5-8,0	15
Bensylpenicillin Noridem (daglig dos)	18-60 mg/kg	12-36 mg/kg	6-24 mg/kg
Doseringsintervall	som 4-6 enkeldoser	som 2-3 enkeldoser	som 2 enkeldoser

Spädbarn (1 månad och äldre) och barn (upp till 12 år): Om njurfunktionen är måttligt till gravt nedsatt (glomerulär filtrationshastighet = 10-50 ml/minut/1,73 m²), administreras den normala dosen var 8-12:e timme. I mycket allvarliga fall av nedsatt njurfunktion eller njursvikt (glomerulär filtrationshastighet < 10 ml/minut/1,73 m²) ges den normala dosen var 12:e timme.

Prematura och nyfödda spädbarn (upp till 4 veckors ålder): Bensylpenicillin Noridem är inte lämplig för behandling av prematura och nyfödda barn med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion:

Ingen dosreduktion behövs förutsatt att njurfunktionen inte är nedsatt.

Särskilda doser

Bakteriell endokardit: Vuxna ges 6-48 g/dag intravenöst i kombination med aminoglykosider.

Meningit: På grund av ökad känslighet för anfall och Jarisch-Herxheimer-reaktioner bör högst 12-18 g/dag, ges till vuxna och högst 7,2 g/dag hos barn.

Borrelia: Hos vuxna, 12-18 g/dag intravenöst som 2-3 doser under 14 dagar och hos barn, 0,3 g/kg/dag intravenöst som 2-3 doser under 14 dagar.

Administreringssätt

Bensylpenicillin Noridem kan ges **intravenöst** (injektion eller kort infusion av 6 g/100 ml) eller **intramuskulärt**.

Anmärkingar för intramuskulär injektion:

Upp till maximalt 6 g Bensylpenicillin Noridem löst i 6-10 ml vatten för injektionsvätskor, ges upp till två gånger dagligen som en djup intramuskulär injektion i den övre, yttre kvadranten av gluteus maximus eller ventroglutealt, von Hochstetters ställe.

5 ml per injektionsställe är att betrakta som den övre gränsen för tolerabilitet. Upprepade injektioner ska ges på varannan sida. Högre doser kan ges som en intravenös infusion.

Allvarliga lokala reaktioner kan förekomma vid intramuskulär administrering, särskilt hos spädbarn. Om möjligt bör intravenös behandling utföras.

Varning: Krampanfall och elektrolytobalans kan uppstå om infusionerna ges för snabbt. En hastighet på högst 0,3 g/minut rekommenderas för intravenösa doser över 1,2 g.

Den rekonstituerade lösningen ska vara en klar, färglös till svagt gul lösning och praktiskt taget fri från synliga partiklar.

För ytterligare information om beredning, se avsnitt 6.6.

Behandlingstid

Behandlingstiden med Bensylpenicillin Noridem kan variera med den specifika indikationen och bör följa rekommendationerna i de senast uppdaterade riktlinjerna från nationella myndigheter.

Enligt WHO:s rekommendationer bör en behandlingsperiod på minst 10 dagar iaktas för streptokocksjukdomar.

4.3. Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen
- Tidigare överkänslighet mot penicillin
- Tidigare allvarlig omedelbar överkänslighetsreaktion (t.ex. anafylaxi) mot ett annat betalaktamantibiotika (t.ex. cefalosporin, karbapenem eller monobaktam)

4.4. Varningar och försiktighet

Vid fall av cefalosporinöverkänslighet är en korsallergi möjlig (frekvens enligt litteraturen: 5-10 %).

Före behandling bör ett överkänslighetstest utföras. Patienterna bör informeras om eventuell uppkomst av en överkänslighetsreaktion. Särskild försiktighet krävs hos patienter predisponerade för allergisk sjukdom eller bronkialastma.

Efter administrering av läkemedlet ska patienter observeras i 30 minuter och en adrenalinlösning ska vara redo för injektion i händelse av en nödsituation. Om en allergisk reaktion uppstår måste behandlingen avbrytas och vid behov symptomatisk behandling sättas in.

Allvarliga kutana biverkningar (SCAR), inklusive Stevens Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats i samband med betalaktam antibiotikabehandling (inklusive penicilliner) (se avsnitt 4.8).

Bensylpenicillin är kontraindicerat hos patienter som är överkänsliga mot penicillin. Patienter som har en historia av överkänslighet mot cefalosporiner, penicilliner eller andra betalaktamantibakterier kan också vara överkänsliga mot bensylpenicillin (se avsnitt 4.3).

Bensylpenicillin ska användas med försiktighet till patienter med tidigare icke-svåra överkänslighetsreaktioner mot andra betalaktamantibiotika (t.ex. cefalosporiner eller karbapenemer) och inte alls till patienter med anamnes på allvarliga överkänslighetsreaktioner. Om en allvarlig allergisk reaktion eller SCAR uppstår under behandling med bensylpenicillin, bör behandlingen med läkemedlet avbrytas och lämpliga åtgärder vidtas.

Försiktighet bör iaktas hos patienter med följande tillstånd:

- allergisk sjukdom (urtikaria eller hösnuva) eller astma (ökad risk för överkänslighetsreaktioner) allvarliga hjärtsjukdomar eller allvarliga elektrolytrubbningar av annat ursprung (uppmärksamhet bör ägnas åt elektrolyttintag hos denna patientgrupp, särskilt kaliumintag)
- njurinsufficiens (för dosjustering, se avsnitt 4.2)
- leverskada (för dosjustering, se avsnitt 4.2)
- epilepsi, hjärnödeme eller hjärnhinneinflammation (ökad risk för anfall, särskilt vid högdosbehandling (12 g) med Bensylpenicillin Noridem se avsnitt 4.8)
- befintlig mononukleos (ökad risk för hudutslag)
- vid behandling av samtidiga infektioner hos patienter med akut lymfatisk leukemi (ökad risk för hudreaktioner)
- dermatomykoser (paraallergiska reaktioner är möjliga, eftersom det kan finnas vanlig antigenicitet mellan penicilliner och metaboliska produkter från dermatofyter; se avsnitt 4.8).

I sällsynta fall har förlängning av Protrombintiden rapporterats hos patienter som får penicillin. Lämplig övervakning bör utföras när antikoagulantia ges samtidigt. Dosjustering av orala antikoagulantia kan vara nödvändig för att uppnå önskad grad av antikoagulering (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Det bör tas i beaktande att absorptionen av Bensylpenicillin Noridem är fördröjd efter intramuskulär administrering hos patienter med diabetes (se avsnitt 5.2).

Vid könssjukdomar bör mörkfältsundersökningar utföras före behandlingsstart om samtidig syfilis misstänks. Serologiska tester i övervakningssyfte bör också utföras i minst 4 månader.

Vid långtidsbehandling krävs vaksamhet för eventuell uppkomst av en överväxt av resistent organismer. Om sekundära infektioner inträffar bör lämpliga åtgärder vidtas.

Om allvarlig, ihållande diarré uppstår, bör antibiotikarelaterad pseudomembranös kolit övervägas (mukohemorragisk, vattnig diarré, dov, diffus till kolikaktig buksmärt, feber, ibland trängningar), vilket kan vara livshotande. I dessa fall måste Bensylpenicillin Noridem därför avbrytas omedelbart och behandling baserad på identifieringen av patogenen sättas in. Preparat som hämmar peristaltiken är kontraindicerade.

Vid behandling av borrelia eller syfilis kan en Jarisch-Herxheimer-reaktion uppstå som ett resultat av penicillins bakteriedödande verkan på patogenerna, vilket kännetecknas av feber, frossa, allmänna symtom och fokala symtom (oftast 2 till 12 timmar efter den initiala dosen). Patienterna bör informeras om att detta är en vanlig övergående följd av antibiotikabehandling. För att undertrycka eller lindra en Jarisch-Herxheimer-reaktion (se avsnitt 4.8) bör lämplig behandling påbörjas.

För tillstånd som svår lunginflammation, empyem, sepsis, meningit eller peritonit, som kräver högre penicillinnivåer i serum, bör behandling med det vattenlösliga alkalisaltet av bensylpenicillin sättas in.

Om neurologisk påverkan inte kan uteslutas hos patienter med medfödd syfilis, bör penicillinformer som når en högre nivå i cerebrospinalvätska användas.

Allvarliga lokala reaktioner kan förekomma vid intramuskulär administrering till spädbarn. Om möjligt bör intravenös behandling utföras.

Vid intravenös administrering av mycket höga doser (6 g/dag), bör administreringsstället växlas varannan dag för att undvika superinfektioner och tromboflebit.

På grund av möjliga elektrolytrubbningar bör Bensylpenicillin Noridem administreras långsamt med infusioner på mer än 6 g och, på grund av risken för anfallsreaktioner, vid administrering av mer än 12 g (se avsnitt 4.8).

Vid långvarig behandling (mer än 5 dagar) med höga penicillindoser rekommenderas övervakning av elektrolytbalansen, övervakning av blodvärden och njurfunktionstester.

Effekt på diagnostiska laboratorieprocedurer:

- Ett positivt direkt Coombs-test utvecklas ofta ($\geq 1\%$ till $< 10\%$) hos patienter som får 6 g bensylpenicillin eller mer per dag. Vid utsättning av penicillinet kan det direkta antiglobulintestet fortfarande vara positivt i 6 till 8 veckor (se avsnitt 4.5 och 4.8).
- Bestämning av urinprotein med användning av utfällningstekniker (sulfosalicylsyra, triklorättiksyra), Folin-Ciocalteu-Lowry-metoden eller Biuret-metoden kan leda till falskt positiva resultat. Försiktighet bör därför iaktas vid tolkning av resultaten av sådana tester hos patienter som får Bensylpenicillin Noridem. Proteinbestämning med teststickor påverkas inte.
- Likaså kan aminosyrabestämning i urin med ninhydrinmetoden leda till falskt positiva resultat.
- Penicilliner binder till albumin. I elektroforesmetoder för att bestämma albumin kan pseudobisalbuminemi därigenom simuleras.
- Under behandling med Bensylpenicillin Noridem kan icke-enzymatisk uringlukosdetektion och detektion av urobilinogen vara falskt positiva. Enzymatiska uringlukostester ska användas hos patienter som behandlas med Bensylpenicillin Noridem eftersom dessa inte påverkas av denna interaktion.
- Vid bestämning av 17-ketosteroider (med hjälp av Zimmermann-reaktionen) i urin kan ökade värden uppstå under behandling med Bensylpenicillin Noridem.

Bensylpenicillin Noridem innehåller natrium

[0,6 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning]

Detta läkemedel innehåller 38,7 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 1,9 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

[1,2 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning]

Detta läkemedel innehåller 77,4 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 3,9 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

[3 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning]

Detta läkemedel innehåller 193,5 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 9,7 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

[6 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning]

Detta läkemedel innehåller 387 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 19,3 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av Bensylpenicillin Noridem rekommenderas inte med:

Baserat på den allmänna principen att inte kombinera bakteriedödande och bakteriostatiska antibiotika ska Bensylpenicillin Noridem inte kombineras med bakteriostatiska antibiotika.

Blandade injektioner eller infusioner: För att undvika oönskade kemiska reaktioner bör administrering av blandade injektioner eller infusioner eller av blandningar med lösningar som innehåller kolhydrater såsom glukos undvikas (se avsnitt 6.2).

Försiktighet krävs vid samtidig administrering med:

Probenecid: Administrering av probenecid leder till en hämning av den tubulära sekretionen av bensylpenicillin, vilket resulterar i en ökning av serumkoncentrationen och förlängning av halveringstiden för eliminering. Dessutom hämmar probenecid penicillintransporten från cerebrospinalvätskan, så att samtidig administrering av probenecid minskar penetrationen av bensylpenicillin i hjärnvävnaden ytterligare.

Antiinflammatoriska, antireumatiska och febernedsättande medel: Vid samtidig administrering av Bensylpenicillin Noridem med antiinflammatoriska, antireumatiska eller febernedsättande medel (särskilt indometacin, fenylbutazon och salicylater i höga doser), bör det påpekas att utsöndringen är kompetitivt hämmad, vilket resulterar i ökad serumkoncentration och förlängning av halveringstiden för eliminering.

Digoxin: Hos patienter som behandlas med digoxin ska Bensylpenicillin Noridem endast användas med försiktighet, eftersom det finns risk för bradykardi till följd av interaktioner.

Metotrexat: Vid samtidigt intag med Bensylpenicillin Noridem minskar utsöndringen av metotrexat. Detta kan leda till ökad metotrexattoxicitet.

Samtidig användning av metotrexat och penicillin bör undvikas om möjligt. Om samtidig användning är oundviklig bör en minskning av metotrexatdosen övervägas och serumnivåerna av metotrexat bör övervakas. Patienten bör övervakas för eventuella ytterligare biverkningar av metotrexat, inklusive leukopeni, trombocytopeni och hudsuppuration.

Orala antikoagulantia: Orala antikoagulantia och penicillinantibiotika har använts i stor utsträckning i praktiken utan interaktioner. I litteraturen finns det dock rapporter om ett ökat antal patienter som fick en blödning när de ordinerades acenocoumarol eller warfarin samtidigt som penicillin. Om samtidig användning krävs bör protrombintiden eller andra lämpliga koagulationsparametrar övervakas noggrant vid samtidig administrering eller utsättning av penicillin. Dessutom kan en justering av den orala antikoagulantidosen vara nödvändig (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Synergi mellan antibiotika

Bensylpenicillin Noridem ska endast ges i kombination med andra antibiotika om en synergistisk eller åtminstone en additiv effekt förväntas. I allmänhet måste de enskilda komponenterna i en kombination ges i full effektiv dos (undantag: om synergi påvisas kan dosen av den mer toxiska komponenten sänkas).

Om det är vederbörligen indicerat bör man särskilt komma ihåg att Bensylpenicillin Noridem kan kombineras med följande bakteriedödande antibiotika:

- isoxazolympenicilliner (t.ex. flukloxacillin och andra smalspektrum-betalaktamer)
- aminopenicillier

– aminoglykosider

Ovannämnda penicilliner ges genom långsam intravenös injektion före infusion med Bensylpenicillin Noridem. Om möjligt ska aminoglykosider ges separat via intramuskulär väg.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Bensylpenicillin passerar placentan. 1-2 timmar efter administrering uppnås koncentrationer i fosterserum som motsvarande de i moderns serum. Djurstudier har inte visat några indikationer på direkta eller indirekta hälsoeffekter med avseende på reproduktionstoxicitet.

Bensylpenicillin Noridem kan användas under graviditet om det är vederbörligen indicerat och efter övervägande av fördelar och risker.

Amning

Små mängder penicillin förekommer i bröstmjölk.

Även om inga biverkningar hittills har rapporterats hos ammade spädbarn, måste möjligheten för sensibilisering eller en negativ effekt på tarmfloran ändå övervägas.

För spädbarn som också ges barnmat bör mödrar pumpa ut och kassera bröstmjölk under behandling med Bensylpenicillin Noridem. Amning kan återupptas 24 timmar efter avslutad behandling.

Fertilitet

Inga studier har utförts för att undersöka effekten av Bensylpenicillin Noridem på fertilitet.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Generellt sett har Bensylpenicillin Noridem ingen inverkan på koncentrations- och reaktionsförmågan. På grund av förekomsten av möjliga allvarliga biverkningar (t.ex. anafylaktisk chock med kollaps och anafylaktoida reaktioner, se även avsnitt 4.8), kan Bensylpenicillin Noridem påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8. Biverkningar

Biverkningar rangordnas efter organsystem och frekvens enligt följande klassificering:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				Eosinofili, leukopeni, neutropeni, granulocytopeni	Förlängd blödningstid och protrombintid

				, agranulocytos, pancytopeni, hemolytisk anemi, koagulationsrubbingar	(se avsnitt 4.4), trombocytopeni
Immunsystemet		Allergiska reaktioner: urtikaria, erythema multiforme, exfoliativ dermatit, feber, artralgi, anafylaxi eller anafylaktoida reaktioner (astma, purpura, gastrointestinala symtom). Paraallergiska reaktioner kan förekomma hos patienter med dermatomykos, eftersom det kan finnas allmän antigenicitet mellan penicilliner och metaboliska produkter av dermatofyter.			Serumsjuka, Jarisch-Herxheimers reaktion i samband med spiroketinfektioner (syfilis och borrelia), angioödem
Metabolism och nutrition			Elektrolyttrubbingar kan förekomma efter snabb infusion av mer än 6 g.		
Centrala och perifera nervsystemet			Neuropati. Konvulsiva reaktioner kan uppstå vid infusion av höga doser (hos vuxna, mer än 12 g). Detta bör särskilt beaktas hos patienter med allvarligt		Metabolisk encefalopati

			nedsatt njurfunktion, epilepsi, meningit, hjärnödem eller under hjärtlungbypass.		
Magtarmkanalen		Stomatit, glossit, lingua villosa nigra, illamående, kräkningar. Om diarré utvecklas under behandlingen, bör risken för pseudomembranös kolit övervägas (se avsnitt 4.4).	Diarré orsakad av <i>Clostridium difficile</i>		
Lever och gallvägar					Hepatit, kolestas
Hud och subkutan vävnad					Pemfigoid. Allvarliga hudbiverkningar, inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) samt akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), klåda, makulopapulära utslag, morbilliforma utslag, erytem.
Njurar och urinvägar			Nefropati (efter intravenös administrering		

			av mer än 6 g Bensylpenicillin Noridem), albuminuri, cylindruri och hematuri Oliguri eller anuri, som sällan kan uppstå under högdosbehandling med penicillin, försvinner vanligtvis inom 48 timmar efter avslutad behandling. Diures kan också stimuleras med 10 % mannitollösning .		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings stället			Allvarliga lokala reaktioner vid intramuskulär administrering till spädbarn.		
Undersökningar och provtagningar	• Positivt direkt Coombs test • falskt positiv urinproteinbestämning med hjälp av utfällningstekniker (Folin-Ciocalteu-Lowry-metoden, Biuret metoden) • falskt positiv bestämning				

	av aminosyra i urinen (ninhydrinm etoden) • falsk pseudobisal buminemi vid användning av elektrofores metoder för att bestämma albumin. • falskt positiv icke- enzymatisk uringlukosd etektion och urobilinoge n detektion • förhöjda värden vid bestämning av 17- ketosteroide r i urin (med hjälp av Zimmerman nreaktionen) (se avsnitt 4.5)				
--	--	--	--	--	--

Beskrivning av utvalda biverkningar

Allvarliga hudbiverkningar SCAR, (Stevens Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys , läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, akut generaliserad exantematös pustulos) har rapporterats i samband med behandling med betalaktamantibiotika, däribland penicilliner (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9. Överdoser

Ökad neuromuskulär hyperexcitabilitet eller känslighet för krampanfall kan förväntas vid en överdos.

Motåtgärder: utsättning, klinisk övervakning och symtomatisk behandling vid behov. Bensylpenicillin Noridem är hemodialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp

Bensylpenicillin (penicillin G) är ett halvsyntetiskt, betalaktamaskänsligt, betalaktamantibiotikum.

ATC-kod: J01CE01

Verkningsmekanism

För bensylpenicillin är verkningsmekanismen baserad på hämning av bakteriens cellväggssyntes (under tillväxtfasen) genom en blockad av penicillinbindande proteiner (PBP) såsom transpeptidaser. Detta resulterar i en bakteriedödande effekt.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Effektiviteten beror till stor del på hur länge nivån av den aktiva substansen förblir över patogenens MIC.

Resistensmekanismer

Resistens mot bensylpenicillin kan bero på följande mekanismer:

- Inaktivering av betalaktamaser: Bensylpenicillin är känsligt för betalaktamas och är därför inaktivt mot betalaktamasproducerande bakterier (t.ex. stafylokocker eller gonokocker).
- Minskad affinitet hos PBP för bensylpenicillin: Den förvärvade resistensen hos pneumokocker och några andra streptokocker mot bensylpenicillin beror på modifieringar av befintliga PBP till följd av en mutation. Bildandet av ytterligare ett PBP med minskad affinitet för bensylpenicillin är dock ansvarig för resistens hos meticillin (oxacillin)-resistenta stafylokocker.
- Hos gramnegativa bakterier kan otillräcklig penetration av bensylpenicillin genom den yttre cellväggen leda till en otillräcklig hämning av PBP.
- Bensylpenicillin kan aktivt transporteras från cellen med effluxpumpar.
- Bensylpenicillin är delvis eller helt korsresistent mot andra penicilliner och cefalosporiner.

Brytpunkter

Testning av bensylpenicillin utförs med standardutspädningsserien. Resultaten utvärderas baserat på brytpunkter för bensylpenicillin.

Brytpunkter för känslighetstestning

Minsta hämmande koncentration (MIC) brytpunkter fastställda av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) finns listade på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) webbplats: <https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterialinfections-scientific-guideline>, se avsnitt Minimum inhibitory concentration (MIC) breakpoints.

Prevalens av förvärvad resistens

Prevalensen av förvärvad resistens hos enskilda arter kan variera geografiskt och över tid. Därför krävs lokal information om resistenssituationen, särskilt för adekvat behandling av svåra infektioner. Om effekten av

bensylpenicillin är tveksam baserat på den lokala resistenssituationen bör expertråd sökas. Särskilt i fall av allvarlig infektion eller misslyckad behandling bör en mikrobiologisk diagnos sökas, med dess känslighet för bensylpenicillin.

Prevalens av förvärvad resistens baserat på data från de senaste 5 åren från nationella resistensövervakningsprojekt och studier (version: april 2019):

Vanligt känsliga arter
<i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i>
<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> (grupp C och G-streptokocker)
Streptococker som tillhör "Viridans"-gruppen ° ^
<i>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</i>
<i>Borrelia burgdorferi</i> °
<i>Eikenella corrodens</i> ° \$
<i>Haemophilus influenzae</i> ° \$
<i>Neisseria meningitidis</i> °
<i>Anaeroba mikroorganismer</i>
<i>Clostridium perfringens</i> °
<i>Clostridium tetani</i> °
<i>Fusobacterium</i> spp. °
<i>Peptoniphilus</i> spp. °
<i>Peptostreptococcus</i> spp. °
<i>Veillonella parvula</i> °
<i>Andra mikroorganismer</i>
<i>Treponema pallidum</i> °
Arter för vilka förvärvad resistens kan utgöra ett problem under användning
<i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i>
<i>Enterococcus faecalis</i> \$
<i>Staphylococcus aureus</i> +
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +

<i>Staphylococcus hominis</i> +
<i>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> §
Naturligt resistent arter
<i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
<i>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</i>
Alla arter av <i>Enterobacterales</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Anaeroba mikroorganismer</i>
<i>Bacteroides spp.</i>
Andra mikroorganismer
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>

° Vid tidpunkten för publiceringen av tabellen fanns inga aktuella uppgifter tillgängliga. Känslighet antas i den primära litteraturen, standardverk och behandlingsrekommendationer.

§ Den naturliga känsligheten för de flesta isolat ligger inom mellanintervallet.

+ I minst en region är resistensgraden över 50 %.

^ Samlingsnamn för en heterogen grupp av streptokockarter. Resistensgraden kan variera beroende på vilka streptokockarter som finns.

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Bensylpenicillin är inte syrastabilt och kan därför endast administreras parenteralt.

Alkalisalterna av bensylpenicillin absorberas snabbt och fullständigt efter intramuskulär injektion. Maximala plasmanivåer på 0,00009-0,00012 g/ml uppnås efter 15-30 min efter intramuskulär injektion av 6 g bensylpenicillinnatrium. Efter en kort infusion (30 min) kan toppnivåer på upp till 0,0003 g/ml uppnås. Ca 55 % av den administrerade dosen är bunden till plasmaproteiner.

Distribution

Vid administrering av högdos penicillinbehandling uppnås terapeutiskt effektiva koncentrationer även i dåligt tillgängliga vävnader såsom hjärtklaffar, ben, cerebrospinalvätska eller empyem, etc.

Bensylpenicillin passerar placentan. 10-30 % av moderns plasmakoncentrationer återfinns i fostrets cirkulation. Höga koncentrationer uppnås också i fostervattnet.

Å andra sidan är övergången till bröstmjölk låg. Distributionsvolymen är ca 0,3-0,4 l/kg; hos barn, ca 0,75 l/kg. Plasmaproteinbindningen är ca 55 %.

Biotransformation och eliminering

Eliminering sker till stor del (50-80 %) som oförändrad substans via njurarna (85-95 %) och i mindre grad i aktiv

form med gallan (ca 5 %).

Plasmahalveringstiden är ca 30 minuter hos vuxna med friska njurar.

Kinetik för speciella patientgrupper

- *Diabetiker:* Absorption från den intramuskulära depån är sannolikt försenad hos diabetiker.
- *Prematura och nyfödda spädbarn:* På grund av omogna njurar och lever vid denna ålder kan halveringstiden i serum vara upp till tre timmar (eller mer). Doseringsintervallet bör därför inte vara mindre än 8-12 timmar (beroende på mognad).
- *Äldre:* Likaså kan elimineringsprocesser försenas med hög ålder; dosen bör därför anpassas till njurfunktionen i varje enskilt fall.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionsstudier på möss, råttor och kaniner har inte visat några negativa effekter på fertiliteten eller på fostret. Det finns inga tillgängliga långtidsstudier på laboratoriedjur med avseende på karcinogenes, mutagenes eller fertilitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Inga

6.2. Inkompatibiliteter

Innehållet i injektionsflaskan ska endast användas i en lösning med vatten för injektionsvätskor, 5 % (50 mg/ml) glukoslösning eller 0,9 % (9 mg/ml) natriumklorid, för att undvika inkompatibiliteter.

För att undvika oönskade kemiska reaktioner eller oönskade effekter ska de redan upplösta injektionsflaskorna inte blandas med andra blandade injektioner eller infusioner (t.ex. Ringers laktatlösning).

Oxiderande och reducerande ämnen, alkohol, glycerol, makrogoler och andra hydroxiföreningar kan inaktivera bensylpenicillin.

Bensylpenicillinlösningar är mest stabila i pH-intervallet 6-7 (optimalt pH 6,8). Bensylpenicillin är oförenligt i lösning med följande:

- cimetidin
- cytarabin
- klorpromazinhydroklorid
- dopaminhydroklorid
- heparin
- hydroxizinhydroklorid
- laktat
- linkomycinhydroklorid
- metaraminol
- natriumvätekarbonat
- oxytetracyklin
- pentobarbital
- tetracyklinhydroklorid
- tiopentalnatrium
- vankomycin

Bensylpenicillin är inte kompatibelt med vitamin-B-komplex och askorbinsyra i blandade lösningar.

6.3. Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

3 år

Intramuskulär användning

Efter rekonstituering med vatten för injektionsvätskor i en slutlig koncentration på 400-545 mg/ml

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter spädning har visats för:

Slutlig koncentration 400 mg/ml eller 545 mg/ml

4 timmar vid 25 °C under artificiell belysning

24 timmar vid 2-8 °C skyddat från ljus

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C såvida inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Intravenös injektions/infusion

Efter rekonstituering med vatten för injektionsvätskor, natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos 50 mg/ml (5 %) i en slutlig koncentration på 60 mg/ml

2 timmar vid 25 °C under artificiell belysning

12 timmar vid 2-8 °C skyddat från ljus

Ur mikrobiologisk synvinkel, såvida inte metoden för öppning/rekonstituering/spädning utesluter risken för mikrobiell kontaminering, bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden under användning användarens ansvar.

Överbliven lösning ska kasseras.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Endast för engångsbruk. Kasta all överbliven lösning.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter rekonstituering/spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Bensylpenicillin Noridem 0,6 g, 1,2 g, 3 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning:

20 ml injektionsflaska av färglöst typ III-glas förseglad med en propp av klorbutylgummi och ett lock av aluminium, med en flip off-kapsyl av polypropen.

Bensylpenicillin Noridem 6 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning:

50 ml injektionsflaska av färglöst typ III-glas förseglad med en propp av klorbutylgummi och ett lock av

aluminium, med en flip off-kapsyl av polypropen.

Detta läkemedel levereras i kartongen med 1 eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

För att undvika överkänslighetsreaktioner orsakade av nedbrytningsprodukter rekommenderas att injektions- eller infusionslösningen används omedelbart efter beredning. Administreringen bör åtminstone ske inom den maximala rekommenderade hållbarheten vid användning (se avsnitt 6.3).

Eventuellt oanvänt läkemedel eller avfall ska kasseras i enlighet med lokala riktlinjer.

Den rekonstituerade lösningen ska vara en klar, färglös till svagt gul lösning och praktiskt taget fri från synliga partiklar.

Detta läkemedel är endast avsett för engångsbruk.

Beredning av en i.v. injektions-/infusionsvätska, lösning:

En lösning för intravenös användning kan beredas med följande vätskor:

- vatten för injektionsvätskor
- 5 % (50 mg/ml) glukoslösning
- 0,9 % (9 mg/ml) natriumkloridlösning

Den rekommenderade koncentrationen för intravenös användning är 0,06 g/ml.

En isoton lösning erhålls när vatten för injektionsvätskor används som spädningsvätska (osmolalitet för 0,06 g/ml i vatten för injektionsvätskor är 337 mOsmol/l). Hänsyn bör tas till att mer koncentrerade lösningar och lösningar i 5 % (50 mg/ml) glukos eller 0,9 % (9 mg/ml) natriumklorid är hyperton och att användningen av 0,9 % (9 mg/ml) natriumklorid leder till ytterligare tillförsel av elektrolyter.

Styrka	Erhållen i.v. injektions- /infusionsvätska, lösning	Lösning rekonstituerad och utspädd med vatten för injektionsvätskor	Lösning rekonstituerad och utspädd med NaCl 9 mg/ml (0,9 %)	Lösning rekonstituerad och utspädd med glukos 50 mg/ml (5 %)
Osmolalitet (mOsm/kg)				
0,6 g	0,06 g/ml	328	602	629
1,2 g	0,06 g/ml	337	614	643
3 g	0,06 g/ml	334	600	634

6 g	0,06 g/ml	333	599	634
------------	-----------	-----	-----	-----

Bensylpenicillin Noridem 3 g, 6 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning bereds i två steg, dvs. rekonstituering i den ursprungliga injektionsflaskan följt av spädning av den koncentrerade lösningen i en annan behållare.

Anvisningarna för rekonstituering och spädning i tabellen nedan resulterar i en intravenös injektions-/infusionsvätska på 0,06 g/ml.

Anvisningarna för rekonstituering och spädning för i.v. injektions-/infusionsvätska				
	Rekonstituering		Spädning	
<i>1 injektionsflaska</i>	<i>Rekommenderad volym vätska som ska tillföras vid rekonstituering</i>	<i>Erhållen (koncentrat till) intravenös injektions-/infusionsvätska, lösning</i>	<i>Spädning till 6 g/100 ml</i>	<i>Erhållen i.v. injektions-/infusionsvätska, lösning</i>
Bensylpenicillin Noridem 0,6 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning (<i>innehåller ± 1 000 000 IE pulver</i>)	9,6 ml	Bruksfärdig 10 ml = 0,6 g (0,06 g/ml)		
Bensylpenicillin Noridem 1,2 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning (<i>innehåller ± 2 000 000 IE pulver</i>)	19,2 ml	Bruksfärdig 20 ml = 1,2 g (0,06 g/ml)		
Bensylpenicillin Noridem 3 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning (<i>innehåller ± 5 000 000 IE pulver</i>)	7,9 ml	Koncentrat som ska spädas före användning 10 ml = 3 g (0,3 g/ml)	1 volymenhet koncentrat + 4 volymenheter spädningsvätska t.ex. tillsätt 10 ml koncentrat till 40 ml spädningsvätska	Bruksfärdig 50 ml = 3 g (0,06 g/ml)
Bensylpenicillin Noridem 6 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning (<i>innehåller ± 10 000 000 IE pulver</i>)	15,8 ml	Koncentrat som ska spädas före användning 20 ml = 6 g (0,3 g/ml)	1 volymenhet koncentrat + 4 volymenheter spädningsvätska t.ex. tillsätt 20 ml koncentrat till 80 ml spädningsvätska	Bruksfärdig 100 ml = 6 g (0,06 g/ml)

Beredning av en lösning för i.m. injektion:

En lösning för intramuskulär användning kan beredas med följande väskor:

- vatten för injektionsvätskor

På grund av den koncentrerade karaktären hos en lösning för intramuskulär injektion är den rekommenderade spädningsvätskan vatten för injektionsvätskor för att hålla toniciteten så låg som möjligt (alla vätskor som överstiger 0,06 g/ml är hypertona).

Den maximala volymen för intramuskulär administrering är 5 ml per injektionsställe och den maximala intramuskulära dosen är 6 g. Högre doser kan ges som intravenös infusion (se avsnitt 4.2).

Anvisningar för rekonstituering i ett steg i den ursprungliga injektionsflaskan med minsta mängd spädningsvätska beskrivs i tabellen nedan. Ytterligare utspädning är möjlig men beror på kombinationen av avsedd dos och en maximal injektionsvolym på 5 ml per injektionsställe.

Anvisningar för rekonstituering för i.m. injektion		
1 injektionsflaska	Rekommenderad volym vätska som ska tillföras vid rekonstituering	Erhållen lösning till i.m. injektion (högst 5 ml per injektionsställe)
Bensylpenicillin Noridem 0,6 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning (innehåller 1 000 000 IE pulver)	0,6 - 1 ml	
	t.ex. 0,6 ml	1,1 ml = 0,6 g (0,545 g/ml)
	t.ex. 1 ml	1,5 ml = 0,6 g (0,400 g/ml)
Bensylpenicillin Noridem 1,2 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning (innehåller 2 000 000 IE pulver)	1,2 - 2 ml	
	t.ex. 1,2 ml	2,2 ml = 1,2 g (1,2 g/ml)
	t.ex. 2 ml	3 ml = 1,2 g (0,400 g/ml)
Bensylpenicillin Noridem 3 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning (innehåller 5 000 000 IE pulver)	3 - 5 ml	
	t.ex. 3 ml	5,5 ml = 3 g (0,545 g/ml)
	t.ex. 5 ml	7,5 ml = 3 g (0,400 g/ml)
Bensylpenicillin Noridem 6 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning (innehåller 10 000 000 IE pulver)	6-10 ml	
	t.ex. 6 ml	11 ml = 6 g (0,545 g/ml)
	t.ex. 10 ml	15 ml = 6 g (0,400 g/ml)

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nicosia, Cypem

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,6 g: 65045

1,2 g: 65046

3 g: 65047

6 g: 65048

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-04-10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-08-13