SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

H A L M E D
10 - 07 - 2025
O D O B R E N O

NAZIV LIJEKA

Benzilpenicilinnatrij Noridem 1 MIU prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Benzilpenicilinnatrij Noridem 2 MIU prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Benzilpenicilinnatrij Noridem 5 MIU prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Benzilpenicilinnatrij Noridem 10 MIU prašak za otopinu za injekciju/infuziju

KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 1 MIU (što odgovara približno 600 mg) benzilpenicilinnatrija.
Svaka bočica sadrži 38,7 mg natrija.

Svaka bočica sadrži 2 MIU (što odgovara približno 1200 mg) benzilpenicilinnatrija.
Svaka bočica sadrži 77,4 mg natrija.

Svaka bočica sadrži 5 MIU (što odgovara približno 3000 mg) benzilpenicilinnatrija.
Svaka bočica sadrži 193,5 mg natrija.

Svaka bočica sadrži 10 MIU (što odgovara približno 6000 mg) benzilpenicilinnatrija.
Svaka bočica sadrži 387 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju [prašak za injekciju/infuziju].

Bijeli do gotovo bijeli kristalični prašak.

KLINIČKI PODACI

Terapijske indikacije

Benzilpenicilinnatrij Noridem indiciran je za liječenje sljedećih infekcija u odraslih, adolescenata, djece, novorođenčadi i nedonoščadi (vidjeti dio 5.1):
- akutne bakterijske infekcije kože i kožnih struktura (ABSSSI)
- difterije (uz antitoksin)
- vanbolničke upale pluća
- empiema
- bakterijskog endokarditisa
- peritonitisa
- meningitisa
- apscesa mozga
- osteomijelitisa

HALMED
10 - 07 - 2025
ODOBRENO

– infekcije ženskog spolnog sustava koje uzrokuje fusobakterija
– komplicirane gonoreje (endokarditis uslijed gonoreje ili artritis)
– sifilisa (kongenitalni sifilis)
– lajmske bolesti (meningo polineuropatija Garin-Bujadoux-Bannwarth, acrodermatitis chronica atrophicans, lajmski artritis, lajmski karditis).

Benzilpenicilinnatrij Noridem se također koristi za liječenje sljedećih specifičnih infekcija:
– antraksa
– tetanusa
– plinske gangrene
– listerioze
– pasteureloze
– bolesti štakorskog ugriza
– fuzospirohetoze
– acidomikoze

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih sredstava.

Doziranje i način primjene

Sljedeći omjeri se primjenjuju za međunarodne jedinice (IU) i masene vrijednosti:
1 mg benzilpenicilina je jednako 1670 IU benzilpenicilina.
1 milijun IU benzilpenicilina je jednako 598,9 mg benzilpenicilinanatrija.
Općenito govoreći, 600 mg benzilpenicilinanatrija smatra se jednakim 1 milijunu IU benzilpenicilina.

Benzilpenicilin ima široki raspon doziranja, koji je određen načinom primjene, visinom doze i intervalom doziranja prema vrsti i osjetljivosti patogena, težini infekcije i stanju bolesnika.

Doziranje
Odrasli i adolescenti (12 godina i stariji):
Normalno doziranje (intramuskularno ili intravensko): 0,03 milijuna IU/kg/dan(18 mg/kg/dan), što odgovara približno 1-5 milijuna IU dnevno (600-3000 mg dnevno), podijeljeno u 4-6 doza.
Visoko doziranje (intravensko): 0,3 milijuna IU/kg/dan (180 mg/kg/dan), jšto odgovara približno 10-40 milijuna IU dnevno (6000-24000 mg dnevno), podijeljeno u 4-6 doza.

Dojenčad (od 1 mjeseca starosti) i djeca (do 12 godina):
Normalno doziranje (intramuskularno ili intravensko): 0,03-0.1 milijun IU/kg/dan (18- 60 mg/kg/dan), podijeljeno u 4-6 doza.
Visoko doziranje (intravensko): 0,1-0,5 (-1,0) milijun IU/kg/dan, 60-300 (-600) mg/kg/dan, podijeljeno u 4-6 doza.

Oprez: Cerebralni napadaji i neravnoteža elektrolita mogući su ako se infuzija primjenjuje prebrzo. Brzina ne veća od 500 000 IU/minuti (300 mg/minuti) preporučena je za intravenske doze iznad 2 MIU (1200 mg).

HALMED
10 - 07 - 2025
ODOBRENO

Novorođenčad (2- 4 tjedna starosti):
Normalno doziranje (intramuskularno ili intravensko): 0,03-0,1 milijun IU/kg/dan (18-60 mg/kg/dan), u 3-4 pojedinačne doze.
Visoko doziranje (intravensko): 0,2-0,5 (-1,0) milijun IU/kg/dan 0,12-0,3 g (-0,6 g)/kg/dan 120-300 mg (-600 mg)/kg/dan, u 3-4 pojedinačne doze.

Nedonoščad i novorođenčad (do 2 tjedna starosti):
Normalno doziranje (intramuskularintramuskularno ili intravensko): 0,03-0,1 milijun IU/kg/dan, 0,018-0,06 g/kg/dan, 18-60 mg/kg/dan, u 2 pojedinačne doze.
Visoko doziranje (intravensko): 0,2-0,5 (-1,0) milijun IU/kg/dan, 120-300 mg (-600 mg)/kg/dan, u 2 pojedinačne doze.

Za nedonoščad i novorođenčad interval doziranja ne smije biti manji od 12 sati zbog nezrelosti i smanjenog izlučivanja benzilpenicilina (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe
Proces eliminacije može biti odložen zbog uznapredovale dobi. Stoga je potrebno doziranje prilagodili bubrežnoj funkciji za svaki pojedinačni slučaj (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrega
Ako je funkcija bubrega teško oštećena, raspad i izlučivanje penicilina mogu biti odloženi. To je potrebno uzeti u obzir za doziranje. Preporučuje se pojedinačne doze i/ili intervale doziranja Benzilpenicilinnatrij Noridem prilagoditi klirensu svakog pojedinog slučaja.

Doziranje lijeka Benzilpenicilinnatrij Noridem za odrasle i adolescente na temelju klirensa kreatinina CAVE: odnosi se na normaliziranu dozu od 40 milijuna IU na dan 6000-24000 mg na dan u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom.			
Klirens kreatinina u ml/min	100-60	50-40	30-10
Kreatinin u serumu u mg %	0,8-1,5	1,5-2,0	2-8
Benzilpenicilinnatrij Noridem (dnevna doza)	Ispod 60 godina starosti: 40 (-60) milijuna IU; 24 g (-36 g); 24000 mg (-36000 mg); Iznad 60 godina starosti: 10-40 milijuna IU; 6-24 g; 6000-24000 mg	10-20 milijuna IU; 6-12 g ; 6000-12000 mg	5-10 milijuna IU; 3-6 g; 3000-6000 mg
Interval doziranja	3-6 pojedinačnih doza	3 pojedinačne doze	2-3 pojedinačne doze

HALMED
10 - 07 - 2025
ODOBRENO

Doziranje lijeka Benzilpenicilinnatrij Noridem za dojenčad (od 1 mjeseca starosti) i djecu (do 12 godina) na temelju klirensa kreatinina		
Klirens kreatinina u ml/min	100-60	50-10
Kreatinin u serumu u mg %	0,8-1,5	1,5-8,0
Benzilpenicilinnatrij Noridem (dnevna doza)	0,03-0,1 milijuna IU/kg 0,018-0,06 g/kg 18-60 mg/kg	0,02-0,06 milijuna IU/kg 0,012-0,036 g/kg 12-36 mg/kg
Interval doziranja	4-6 pojedinačnih doza	2-3 pojedinačne doze

Dojenčad (od 1 mjeseca starosti) i djeca (do 12 godina): Ako je bubrežna funkcija umjereno do jako oštećena (stopa glomerularske filtracije = 10–50 ml/minuta/1,73 m^2), normalna se doza primjenjuje svakih 8 – 12 sati. U vrlo teškim slučajevima oštećene bubrežne funkcije ili zatajenja bubrega (stopa glomerularne filtracije<10 ml/minuta/1,73 m^2), normalna se doza primjenjuje svakih 12 sati.

Nedonoščad i novorođenčad (do 4 tjedna starosti): Lijek Benzilpenicilinnatrij Noridem nije prikladan za liječenje nedonoščadi i novorođenčadi s oštećenom bubrežnom funkcijom.

Oštećenja jetre:
Nije potrebno smanjenje doze pod uvjetom da bubrežna funkcija nije oštećena.

Posebno doziranje
Bakterijski endokarditis: Odrasle osobe primaju 10-80 milijuna IU/dan (6000-48000 mg/dan) intravenski u kombinaciji s aminoglikozidima.

Meningitis: Zbog povećane osjetljivosti na napadaje i Jarisch-Herxheimerove reakcije, u djece se ne smije primjenjivati više od 20-30 milijuna IU/dan(12000-18000 mg/dan) u odraslih i ne više od 12 milijuna IU/dan(7200 mg/dan).

Lajmska borelioza: U odraslih: 20-30 milijuna IU/dan (12000-18000 mg/dan) intravenski u 2-3 doze tijekom 14 dana. U djece: 0,5 milijuna IU/kg/dan 8300 mg/kg/dan) intravenski u 2-3 doze tijekom 14 dana.

Način primjene

Lijek Benzilpenicilinnatrij Noridem može se primijeniti **intravenski** (injekcija ili kratka infuzija 10 milijuna IU/100 ml, 6 g/100 ml, 6000 mg/100 ml) ili također i **intramuskularno**.

Napomene za intramuskularnu injekciju:
Do maksimalno 10 milijuna IU (= približno 6 g), 6 g, 6000 mg Lijek Benzilpenicilinnatrij Noridem treba rastopiti u 6 - 10 ml vode za injekcije i primjenjuje se do dva puta dnevno kao duboka intramuskularna injekcija u gornji vanjski kvadrant gluteusa maksimusa ili Hochstetterovo ventroglualno polje. Gornjom granicom podnošljivosti treba smatrati 5 ml po mjestu injektiranja. Ponovljene injekcije treba davati na drugim mjestima. Više doze se mogu dati kao intravenske infuzije.
Teške lokalne reakcije moguće su prilikom intramuskularne primjene, posebno kod dojenčadi. Ako je moguće, potrebno je primijeniti intravensko liječenje.

HALMED
10 - 07 - 2025
ODOBRENO

Oprez: Cerebralni napadaji i neravnoteža elektrolita mogući su ako se infuzija primjenjuje prebrzo. Brzina ne veća od 500 000 IU/minuti (300 mg/minuti) preporučena je za intravenske doze iznad 2 MIU (1200 mg).

Rekonstituirana otopina treba biti prozirna, bezbojna do blijedo žute boje i gotovo bez vidljivih čestica.

Za više informacija o pripremi vidjeti dio 6.6.

Trajanje primjene
Trajanje liječenja lijekom Benzilpenicilinnatrij Noridem može se razlikovati ovisno o specifičnoj indikaciji i potrebno je slijediti preporuke najnovijih ažuriranih smjernica nacionalnih nadležnih tijela. Prema preporukama SZO-a, kod streptokoknih bolesti potrebno je pridržavati se razdoblja liječenja od najmanje 10 dana.

Kontraindikacije

Hiperosjetljivost na djelatnu tvar
Povijest preosjetljivosti na penicilin
Povijest teške neposredne reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaksije) na drugi beta-laktamski antibiotik (npr. cefalosporin, karbapenem ili monobaktam)

Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U slučaju preosjetljivosti na cefalosporin, moguća je križna alergija (učestalost prema literaturi: 5-10 %). Prije liječenja potrebno je provesti testiranje preosjetljivosti. Bolesnike je potrebno obavijestiti o mogućoj pojavi reakcije preosjetljivosti. Potreban je poseban oprez u bolesnika s alergijskom dijatezom ili bronhalnomastmom.

Nakon primjene lijeka bolesnika treba motriti 30 minuta i potrebno je pripremiti otopinu adrenalina za injekciju za slučaj nužde. U slučaju pojave alergijske reakcije, liječenje valja prekinuti i,ako je potrebno, započeti simptomatsko liječenje.

Teške kožne nuspojave (SCAR), uključujući Stevens Johnson sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakcija na lijekove s eozinofilijom i sustavnim simptomima (DRESS) i akutna generalizirana pustuloza (AGEP) prijavljeni su u vezi s liječenjem beta-laktamskim antibioticima (uključujući penicilinima) (vidjeti dio 4.8).

Benzilpenicilin je kontraindiciran u bolesnika koji su preosjetljivi na peniciline. Bolesnici koji imaju povijest preosjetljivosti na cefalosporine, peniciline i druge beta-laktamske antibakterijske antibiotike mogu biti preosjetljivi na benzilpenicilin (vidjeti dio 4.3).
Benzilpenicilin treba s primjenjivati s oprezom u bolesnika s poviješću ne-teških reakcija preosjetljivosti na bilo koje druge beta-laktamske antibiotike (npr. cefalosporine ili karbapeneme), a nikako u bolesnika s poviješću teških reakcija preosjetljivosti. U slučaju teške alergijske reakcije ili SCAR reakcije za vrijeme liječenja benzilpenicilinom, liječenje treba prekinuti i poduzeti odgovarajuće mjere.

HALMED
10 - 07 - 2025
ODOBRENO

Oprez je potreban u bolesnika sa sljedećim stanjima:
- alergijskom dijatezom (urtikarija ili peludna groznica) ili astmom (povećani rizik od reakcija preosjetljivosti), teškim srčanim stanjima ili teškim poremećajima elektrolita bilo kojeg drugog podrijetla (obratiti pažnju na unos elektrolita za ovu skupinu bolesnika, posebno unos kalija)
- bubrežnom insuficijencijom (za prilagodbu doze vidjeti dio 4.2)
- oštećenjem jetre (za prilagodbu doze vidjeti dio 4.2)
- epilepsijom, cerebralni edemom ili meningitisom (povećan rizik od napadaja, posebno primjenom lijeka Benzilpenicilinnatrij Noridem u visokim dozama (> 20 milijuna IU, 12 g, 12000 mg), vidjeti dio 4.8)
- postojećom mononukleozom (povećan rizik od osipa kože)
- prilikom liječenja koinfekcije u bolesnika s akutnom limfocitnom leukemijom (povećan rizik od kožnih reakcija)
- dermatomikozom (moguće su par-alergijske reakcije jer može postojati zajednička antigenost između penicilina i metaboličkih proizvoda dermatofita; vidjeti dio 4.8).

U rijetkom slučajevima prijavljeno je produženo protrombinsko vrijeme u bolesnika koji primaju penicilin. Pri istodobnoj primjeni antikoagulansa potrebno je provoditi odgovarajuće praćenje. Može biti potrebna prilagodba doze oralnog antikoagulansa kako bi se postigao željeni stupanj antikoagulacije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Treba imati na umu da je apsorpcija lijeka Benzilpenicilinnatrij Noridem odgođena nakon intramuskularne primjene u bolesnika s dijabetesom (vidjeti dio 5.2).

U slučaju spolnih bolesti, preglede u tamnom polju potrebno je obaviti prije početka terapije ako se sumnja na istodobno postojanje sifilisa. Serološke pretrage u svrhu praćenja također treba provoditi najmanje 4 mjeseca.

Prilikom dugotrajnog liječenja potreban je oprez zbog moguće pojave prekomjernog rasta rezistentnih organizama. U slučaju pojave sekundarnih infekcija, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere.

Ako dođe do ozbiljnog, ustrajnog proljeva, treba razmotriti pseudomembranozni kolitis povezan s antibioticima (mukohemoragični, vodenasti proljev, tupa, difuzna do kolikasta bol u trbuhu, vrućica, povremeno tenezmi), koji može biti opasan po život. U tim slučajevima primjena lijeka Benzilpenicilinnatrij Noridem mora se odmah prekinuti i liječenje se treba zasnivati na identifikaciji patogena. Pripravci koji inhibiraju peristaltiku su kontraindicirani.

Pri liječenju lajmske borelioze ili sifilisa može se javiti Jarisch-Herxheimerova reakcija kao posljedica baktericidnog djelovanja penicilina na uzročnike, koju karakterizira vrućica, zimica, opći simptomi i žarišni simptomi (uglavnom 2 do 12 sati nakon početne doze). Bolesnike je potrebno informirati da je ovo uobičajena prolazna posljedica terapije antibiotikom. Za suzbijanje ili ublažavanje Jarisch-Herxheimerove reakcije (vidjeti dio 4.8) potrebno je uvesti odgovarajuću terapiju.

Za stanja kao što su teška upala pluća, empijem, sepsa, meningitis ili peritonitis, koja zahtijevaju više razine penicilina u serumu, potrebno je započeti liječenje alkalnom soli benzilpenicilina topljivom u vodi.

HALMED
10 - 07 - 2025
ODOBRENO

Ako se neurološka uključenost ne može isključiti u bolesnika s kongenitalnim sifilisom, treba koristiti oblike penicilina koji postižu višu razinu u cerebrospinalnoj tekućini.

Teške lokalne reakcije moguće su prilikom intramuskularne primjene kod dojenčadi. Ako je moguće, potrebno je primijeniti intravensko liječenje.

Kada se intravenski primjenjuju vrlo visoke doze (iznad 10 milijuna IU/dan 6 g/dan 6000 mg/dan), mjesto primjene potrebno je izmjenjivati svaki drugi dan kako bi se izbjegle superinfekcije i tromboflebitis.

Zbog mogućih poremećaja elektrolita, lijek Benzilpenicilinnatrij Noridem treba primijeniti polagano za infuzije veće od 10 milijuna IU, 6 g, 6000 mg, a zbog mogućnosti napadaja za infuzije veće od 20 milijuna IU, 12 g, 12000 mg (vidjeti dio 4.8).

Kod produljenog liječenja (duže od 5 dana) visokim dozama penicilina, preporučuje se praćenje ravnoteže elektrolita, krvne slike i testovi bubrežne funkcije.

<u>Učinak na dijagnostičke laboratorijske postupke:</u>

- Pozitivan izravni Coombsov test često se razvije (≥ 1 % do < 10 %) u bolesnika koji primaju 10 milijuna IU (ekvivalentno 6 g) 6 g 6000 mg benzilpenicilina ili više dnevno. Nakon prekida liječenja penicilinom, direktni antiglobulinski test može ostati pozitivan još 6 do 8 tjedana (vidjeti dio 4.5 i 4.8).
- Određivanje proteina u urinu pomoću tehnika precipitacije (sulfosalicilna kiselina, trikloroctena kiselina), Folin-Ciocalteu-Lowry metode ili Biuret metode može dovesti do lažno pozitivnih rezultata. Stoga je potreban oprez pri tumačenju rezultata takvih testova u bolesnika koji primaju lijek Benzilpenicilinnatrij Noridem.
  Navedeno ne utječe na utvrđivanje proteina test trakama.
- Također, utvrđivanje amino kiselina u urinu pomoću ninhidrin metode može dovesti do lažno pozitivnih rezultata.
- Penicilini se vežu na albumin. U metodama elektroforeze za utvrđivanje albumina može se stimulirati pseudobisalbuminemija.
- Za vrijeme liječenja lijekom Benzilpenicilinnatrij Noridem neenzimsko određivanje glukoze u mokraći i određivanje urobilinogena može biti lažno pozitivno. Enzimski testovi glukoze u krvi trebaju se koristiti za bolesnike koji se liječe lijekom Benzilpenicilinnatrij Noridem, jer na njih ne utječe ova interakcija.
- Prilikom utvrđivanja 17-ketosteroida (koristeći Zimmermannovu reakciju) u urinu, mogu se pojaviti povišene vrijednosti tijekom terapije lijekom Benzilpenicilinnatrij Noridem.

Benzilpenicilinnatrij Noridem sadržava natrij
[1 MIU prašak za otopinu za injekcij /infuziju]
Ovaj lijek sadrži 38,7 mg natrija po bočici, što odgovara 1,9 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu .

[2 MIU prašak za otopinu za injekciju/infuziju]

HALMED
10 - 07 - 2025
ODOBRENO

Ovaj lijek sadrži 77,4 mg natrija po bočici, što odgovara 3,9 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

[5 MIU prašak za otopinu za injekcij /infuziju]
Ovaj lijek sadrži 193,5 mg natrija po bočici, što odgovara 9,7 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

[10 MIU prašak za otopinu za injekciju infuziju]
Ovaj lijek sadrži 387 mg natrija po bočici, što odgovara 19,3 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Istovremena primjena lijeka Benzilpenicilinnatrij Noridem nije preporučena s:
Temeljem općeg principa ne kombiniranja baktericida i bakteriostatskih antibiotika, lijek Benzilpenicilinnatrij Noridem ne treba kombinirati s bakteriostatskim antibioticima.

Miješano injektiranje ili infuzije: Kako bi se izbjegle neželjene kemijske reakcije, primjenu miješanih injekcija ili infuzija ili mješavina koje sadrže ugljikohidrate kao što je glukoza, potrebno je izbjegavati (vidjeti dio 6.2).

Oprez je potreban u slučaju zajedničke primjene s:
Probenecidom: Primjena probenecida dovodi do inhibicije tubularne sekrecije benzilpenicilina, što rezultira povećanjem koncentracije u serumu i produljenjem poluvremena eliminacije. Osim toga, probenecid inhibira prijenos penicilina iz cerebrospinalnog likvora, pa istovremena primjena probenecida još više smanjuje prodiranje benzilpenicilina u moždano tkivo.

Protuupalni lijekovi, antireumatici i antipiretici Pri istovremenoj primjeni lijeka Benzilpenicilinnatrij Noridem s protuupalnim lijekovima, antireumaticima ili antipireticima (posebno indometacinom, fenilbutazonom, salicilatima u visokim dozama) treba napomenuti da je izlučivanje kompetitivno inhibirano, što rezultira povećanjem koncentracije u serumu i produljenjem poluvremena eliminacije.

Digoksin: U bolesnika koji se liječe digoksinom, lijek Benzilpenicilinnatrij Noridem treba primijeniti s oprezom jer postoji rizik od bradikardije kao rezultat interakcije.

Metotreksat: Kada se uzima istovremeno kada i lijek Benzilpenicilinnatrij Noridem, izlučivanje metotreksata je smanjeno. To može dovesti do povećane toksičnosti metotreksata.
Istovremenu primjenu metotreksata i penicilina treba izbjeći ako je moguće. Ako je istodobna primjena neizbježna, potrebno je razmotriti smanjenje doze metotreksata i pratiti razine metotreksata u serumu. Bolesnika je potrebno pratiti za moguće dodatne štetne reakcije metotreksata, uključujući leukopeniju, trombocitopeniju i perutanje kože.

Oralni antikoagulansi: Oralni antikoagulansi i penicilinski antibiotici opsežno su korišteni u praksi bez interakcija. Međutim, u literaturi postoje izvještaji u povećanom broju bolesnika sa slučajevima krvarenja kada im je bio propisan adenokumarol ili varfarin istovremeno kao i penicilin. Ako je potrebna istovremena primjena, potrebno je pažljivo nadzirati pri istovremenoj

HALMED
10 - 07 - 2025
ODOBRENO

primjeni ili prestanku liječenja penicilinom protrombinsko vrijeme ili druge odgovarajuće parametre koagulacije. Nadalje, možda je potrebna prilagodba doze oralnog antikoagulansa (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Sinergija između antibiotika
Lijek Benzilpenicilinnatrij Noridem treba primijeniti zajedno s drugim antibioticima samo ako se očekuje sinergijski ili zbrojni učinak. Općenito, pojedinačne komponente kombinacije moraju se davati u punoj učinkovitoj dozi (iznimka: ako se dokaže sinergizam, doza toksičnijeg partnera u kombinaciji može se smanjiti).

Ako je naznačeno, posebno treba imati na umu da se Benzilpenicilinnatrij Noridem može kombinirati sa sljedećim baktericidnim antibioticima:
- izoksazolilnim penicilinima (npr. flukoksacilin i drugi beta-laktami uskog spektra)
- aminopenicillinima
- aminoglikozidima

Navedeni penicilini se primjenjuju sporom intravenskom injekcijom prije infuzije lijeka Benzilpenicilinnatrij Noridem. Kada je moguće, aminoglikozidi se trebaju primijeniti pojedinačno i intramuskularno.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Benzilpenicilin prolazi u posteljicu. Koncentracije koje odgovaraju onima u majčinom serumu postižu se i u fetalnom serumu 1-2 sata nakon primjene lijeka. Ispitivanja na životinjama su pokazala indikacije izravnih ili neizravnih učinaka na zdravlje u pogledu reproduktivne toksičnosti.

Lijek Benzilpenicilinnatrij Noridem može se koristiti u trudnoći ako je tako indicirano i nakon uzimanja u obzir koristi i rizika.

Dojenje
Male količine penicilina pojavljuju se u majčinom mlijeku.
Iako do danas nisu prijavljene nuspojave u dojene djece, ipak se mora uzeti u obzir mogućnost pojave senzibilizacije ili štetnog učinka na crijevnu floru.

U beba koje se također hrane dječjom hranom, majke bi se trebale izdajati i baciti majčino mlijeko za vrijeme liječenja lijekom Benzilpenicilinnatrij Noridem. Dojenje se može nastaviti 24 sata nakon prestanka liječenja.

Plodnost
Nisu provedena istraživanja o učinku lijeka Benzilpenicilinnatrij Noridem na plodnost.

HALMED
10 - 07 - 2025
ODOBRENO

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Općenito, lijek Benzilpenicilinnatrij Noridem ne utječe na sposobnost koncentracije i mogućnost reakcije. Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava (npr. anafilaktički šok s kolapsom i anafilaktoidne reakcije, vidjeti dio 4.8) lijek Benzilpenicilinnatrij Noridem može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada strojevima.

4.8 Nuspojave

Nuspojave su rangirane prema tjelesnom sustavu i učestalosti prema sljedećoj klasifikaciji:

Vrlo često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)
Često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba)
Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)
Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 10000 osoba)
Vrlo rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba)
Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	**Često**	**Manje često**	**Rijetko**	**Vrlo rijetko**	**Nepoznato**
Poremećaji krvi i limfnog sustava				Eozinofilija, leukopenija, neutropenija, granulocitopenija, agranulocitoza, pancitopenija, hemolitička anemija, poremećaji zgrušavanja	Produljeno vrijeme krvarenja i protrombinsko vrijeme (vidjeti dio 4.4), trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava		Alergijske reakcije: urtikarija, eritema multiforme, eirtrodermija, vrućica, artralgija, anafilaksa ili anafilaktičke reakcije (astma, purpura, gastrointestinalni simptomi). Para-alergijske reakcije su moguće kod bolesnika s dermatomikozama jer može postojati zajednička antigenost između			Serumska bolest, Jarisch-Herxheimer reakcija u vezi sa infekcijama uzrokovanima spirohetama (sifilis i lajmska bolest), angioedem

HALMED
10 - 07 - 2025
ODOBRENO

		penicilina i metaboličkih proizvoda dermatofita.			
Poremećaji metabolizma i prehrane			Može doći do neravnoteže elektrolita zbog brze infuzije veće od 10 milijuna IU, 6 g, 6000 mg.		
Poremećaji živčanog sustava			Neuropatija. Konvulzijske reakcije su moguće prilikom infuzije visokih doza (u odraslih, veće od 20 milijuna IU, 12 g, 12000 mg); to posebno treba imati na umu za bolesnike s teškim oštećenjem bubrežne funkcije, epilepsijom, meningitisom, cerebralnim edemom ili za vrijeme kardiopulmonarne premosnice.		Metabolička encefalopatija
Poremećaji probavnog sustava		Stomatitis, glositis, crni dlakavi jezik, mučnina, povraćanje. U slučaju pojave proljeva za vrijeme liječenja, potrebno je uzeti u obzir mogućnost pseudomembranskog kolitisa (vidjeti dio 4.4).	Proljev uzrokovan bakterijom Clostridium difficile		
Poremećaji jetre i žuči					Hepatitis, kolestaza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva					Pemfigoid. Teške kožne nuspojave, uključujući Stevens Johnson sindrom (SJS), toksična epidermalna

HALMED
10 - 07 - 2025
ODOBRENO

					nekroliza (TEN), reakcija na lijekove s eozinofilijom i sustavnim simptomima (DRESS) i akutna generalizirana pustuloza (AGEP) pruritus, makulopapularni osip, ospice, eritem .
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Neuropatija (nakon intravenske primjene više od 10 milijuna IU, 6 g, 6000 mg lijeka Benzilpenicilinna trij Noridem), almuminurija, cilindrurija i hematurija oligurija ili anurija, koji se rijetko mogu pojaviti pri terapiji visokom dozom penicilina, uobičajeno nestaju u roku 48 sati nakon prestanka liječenja. Dijureza se može potaknuti 10 % otopinom manitola.		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			Ozbiljne lokalne reakcije prilikom intramuskularne primjene kod dojenčadi.		
Pretrage	• Pozitivni direktni Coombsov test • Lažno pozitivno određivanje proteina u mokraći precipitacijskim tehnikama				

HALMED
10 - 07 - 2025
ODOBRENO

	(Folin-Ciocalteu-Lowry metoda, Biuret metoda) • Lažno pozitivno određivanje aminokiselina u urinu (ninhidrinska metoda) • Lažni rezultati pseudo bisalbumine mije pri korištenju metoda elektroforeze za određivanje albumina • Lažno pozitivno neenzimsko određivanje glukoze u urinu i određivanje urobilinogena • Povišene vrijednosti prilikom utvrđivanja 17-ketosteroida u urinu (pomoću Zimmermann ove reakcije) (vidjeti dio 4.5)				

Opis odabranih nuspojava

Teške kožne nuspojave (SCAR) (Stevens Johnson sindrom, toksična epidermalna nekroliza, reakcija na lijekove s eozinofilijom i sustavnim simptomima, akutna generalizirana pustuloza) prijavljene su u vezi s liječenjem beta-laktamskim antibioticima, uključujući penicilinima (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

HALMED
10 - 07 - 2025
ODOBRENO

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja može se očekivati povećana neuromišićna hiperekscitabilnost na cerebralne napadaje. Protumjere: prekid liječenja, klinički nadzor i simptomatsko liječenje, ako je potrebno. Lijek Benzilpenicilinnatrij Noridem može se hemodijalizirati.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina
Benzilpenicilin (penicilin G) je polu sintetski, osjetljiv na beta-laktamaze, beta-laktamski antibiotik.
ATK oznaka: J01CE01

Mehanizam djelovanja
Mehanizam djelovanja benzilpenicilina temelji se na inhibiciji sinteze bakterijske stanične stijenke (tijekom faze rasta) kroz blokadu proteina koji vežu penicilin (PBP) kao što su transpeptidaze. To rezultira baktericidnim djelovanjem.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike
Učinkovitost uvelike ovisi o duljini vremena tijekom kojeg razina djelatne tvari ostaje iznad MIC-a patogena.

Mehanizmi rezistencije
Rezistenciju na benzilpenicilin mogu uzrokovati sljedeći mehanizmi:
- Inaktivacija beta-laktamaza: Benzilpenicilin je osjetljiv na beta-laktamazu i stoga je neaktivan protiv bakterija koje proizvode beta-laktamazu (npr. stafilokoka ili gonokoka).
- Smanjeni afinitet PBP-a za benzilpenicilin: Stečena rezistencija kod pneumokoka i nekoliko drugih streptokoka na benzilpenicilin posljedica je modifikacija postojećih PBP-a kao rezultat mutacije. Međutim, stvaranje dodatnih PBP-a sa smanjenim afinitetom za benzilpenicilin odgovorno je za rezistenciju kod stafilokoka otpornih na meticilin (oksacilin).
- Kod Gram-negativnih bakterija neadekvatan prodor benzilpenicilina kroz vanjsku stjenku stanice može dovesti do nedovoljne inhibicije PBP-a.
- Benzilpenicilin je moguće aktivno prenositi iz stanice efluksnim pumpama.
- Benzilpenicilin je djelomično ili potpuno križno otporan na druge peniciline i cefalosporine.

Prijelomne točke
Testiranje benzilpenicilina je provedeno pomoću standardnih serija razrjeđenja. Rezultati su procijenjeni na temelju graničnih točki za benzilpenicilin.

HALMED
10 - 07 - 2025
ODOBRENO

Prijelomne točke testiranja osjetljivosti
Prijelomne granične točke minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) koje je utvrdio Europski odbor za testiranje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (EUCAST) navedene su na web stranici Europske agencije za lijekove (EMA): https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections- scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-(mic)-breakpoints-section.

Prevalencija stečene otpornosti
Prevalencija stečene otpornosti u pojedinačnih vrsta može se razlikovati geografski i vremenski. Stoga su potrebne lokalne informacije o otpornosti, posebno za odgovarajuće liječenje teških infekcija. Ako je temeljem lokalne situacije otpornosti učinkovitost benzilpenicilin upitna, potrebno je potražiti stručni terapijski savjet. Osobito u slučajevima ozbiljne infekcije ili neuspješnog liječenja potrebno je tražiti mikrobiološku dijagnostiku uz detekciju uzročnika i njegovu osjetljivost na benzilpenicilin.

Prevalencija stečene otpornosti na temelju podataka iz posljednjih 5 godina iz nacionalnih projekata i studija praćenja rezistencije (verzija: travanj 2019.):

Uobičajene osjetljive vrste
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi
Actinomyces israelii °
Corynebacterium diphtheriae °
Erysipelothrix rhusiopathiae °
Gardnerella vaginalis °
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis (streptokoki grupa C i G)
Streptokoki grupe Viridans ° ^
Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi
Borrelia burgdorferi °
Eikenella corrodens ° $
Haemophilus influenzae ° $
Neisseria meningitidis °
Anaerobni mikroorganizmi
Clostridium perfringens °
Clostridium tetani °
Fusobacterium spp. °
Peptoniphilus spp. °
Peptostreptococcus spp. °

HALMED
10 - 07 - 2025
ODOBRENO

Veillonella parvula °
Drugi mikroorganizmi
Treponema pallidum °
Vrste za koje stečena otpornost može predstavljati problem za vrijeme primjene
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi
Enterococcus faecalis $
Staphylococcus aureus +
Staphylococcus epidermidis +
Staphylococcus haemolyticus +
Staphylococcus hominis +
Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi
Neisseria gonorrhoeae $
Prirodno otporne vrste
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi
Enterococcus faecium
Nocardia asteroides
Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi
Sve vrste enterobakterija
Legionella pneumophila
Moraxella catarrhalis
Pseudomonas aeruginosa
Anaerobni mikroorganizmi
Bacteroides spp.
Drugi mikroorganizmi
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.

U vrijeme objave ove tablice, aktualni podatci nisu bili dostupni. Osjetljivost se pretpostavlja u primarnoj literaturi, standardnim radovima i terapijskim preporukama.
$ Prirodna osjetljivost većine izolata je unutar srednjeg raspona.
+ U barem jednoj regiji stopa otpornosti je preko 50 %.
^ Zajednički naziv za heterogenu skupinu vrsta streptokoka. Stopa otpornosti može varirati ovisno o prisutnim vrstama streptokoka.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Benzilpenicilin nije stabilan u kiselini i stoga se može primijeniti samo parentalno.

HALMED
10 - 07 - 2025
ODOBRENO

Alkalne soli benzilpenicilina se brzo i u potpunosti upiju nakon intramuskularne injekcije. Najviše razine u plazmi od 150-200 IU/ml, 0,00009-0,00012 g/ml, 0,09-0,12 mg/ml postižu se 15 - 30 minuta nakon intramuskularne injekcije 10 milijuna IU, 6 g, 6000 mg benzilpenicilinnatrija. Nakon kratke infuzije (30 min.), najviše razine do 500 IU/ml, 0.0003 g/ml, 0,3 mg/ml mogu se postići. Gotovo 55% primijenjene doze veže se na proteine plazme.

Distribucija
Primjenom liječenja visokim dozama penicilina terapijski učinkovite koncentracije se postižu čak i u teško dostupnim tkivima kao što su srčani zalisci, kosti, cerebrospinalni likvor ili empijem itd. Benzilpenicilin prolazi u posteljicu. 10-30 % koncentracija u majčinoj plazni nalaze se i cirkulaciji fetusa. Visoke se koncentracije postižu i u amnionskoj tekućini.
S druge strane, prolaz u majčino mlijeko je nizak. Volumen distribucije je oko 0,3-0,4 l/kg u djece, oko 0,75 l/kg. Vezanje za proteine plazme je oko 55 %.

Biotransformacija i eliminacija
Eliminacija se većim dijelom (50 - 80 %) odvija kao nepromijenjena tvar putem bubrega (85 - 95 %) i, u manjoj mjeri, u aktivnom obliku sa žuči (oko 5 %).
Poluživot plazme je približno 30 minuta u odraslih sa zdravim bubrezima.

Kinetika posebnih grupa bolesnika
- *Dijabetičari:* Apsorpcija iz intramuskularnih zaliha će vjerojatno biti odgođena u dijabetičara.
- *Nedonoščad i novorođenčad:* Zbog nezrelosti bubrega i jetre u toj dobi, poluživot u serumu može biti do tri sata (ili više). Interval doziranja stoga ne treba biti kraći od 8 - 12 sati (ovisno o zrelosti).
- *Starije osobe:* Jednako tako, procesi eliminacije mogu biti odgođeni s odmaklom dobi, stoga dozu treba prilagoditi funkciji bubrega u svakom pojedinačnom slučaju.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti

Studije razmnožavanja na miševima, štakorima i kunićima nisu pokazale negativne učinke na plodnost ili na fetus. Nema dostupnih dugoročnih ispitivanja na laboratorijskim životinjama u pogledu karcinogeneze, mutegeneze ili plodnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema

6.2 Inkompatibilnosti

Sadržaj bočice smije se koristiti samo u otopini s vodom za injekcije, 5 % (50 mg/ml) otopinom glukoze ili 0,9 % (9 mg/ml) natrijevim kloridom, kako bi se izbjegle inkompatibilnosti.

Kako bi se izbjegle neželjene kemijske reakcije ili neželjeni učinci, već otopljene bočice ne smiju se miješati s drugim miješanim injekcijama ili infuzijama (npr. otopina Ringerovog laktata itd.).

HALMED
10 - 07 - 2025
ODOBRENO

Oksidirajuće i reducirajuće tvari, kao alkohol, glicerol, makrogoli i drugi hidroksi spojevi, mogu inaktivirati benzilpenicilin.
Otopine benzilpenicilina su najstabilnije u pH rasponu 6 - 7 (optimalno pH 6,8). Benzilpenicilin nije kompatibilan u otopini sa:

- cimetidinom
- citarabinom
- klorpromazinom
- dopamin hidrokloridom
- heparinom
- hidroksizin hidrokloridom
- laktatom
- linkomicin hidrokloridom
- metaraminolom
- natrijevim hidrogenkarbonatom
- oksitetraciklinom
- pentobarbitalom
- tetraciklin hidrokloridom
- natrijevim tiopentalom
- vankomicinom

Benzilpenicilin nije kompatibilan s kompleksom vitamina B i askorbinskom kiselinom u miješanim otopinama.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
36 mjeseci

Intramuskularna primjena

Nakon rekonstitucije s vodom za injekcije u konačnoj koncentraciji 400-545 mg/ml

Kemijska i fizikalna stabilnost u uporabi dokazana je za:

Konačnu koncentraciju 400 mg/ml ili 545 mg/ml:
4 sata na 25°C pod umjetnom svjetlosti
24 sata na 2-8°C zaštićeno od svjetlosti

S mikrobiološkog stajališta, proizvod je potrebno odmah upotrijebiti. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti skladištenja prije uporabe odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na 2 do 8 °C, osim ako je rekonstitucija/razrjeđivanje obavljeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Intravenska injekcija / infuzija

HALMED
10 - 07 - 2025
ODOBRENO

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja vodom za injekcije, natrijevim klorid om9 mg/ml (0,9 %) ili glukozom 5 % u konačnoj koncentraciji od 60 mg/ml

2 sata na 25°C pod umjetnom svjetlosti
12 sati na 2-8°C zaštićeno od svjetlosti

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda otvaranja/rekonstitucije/razrjeđivanja isključuje rizik od kontaminacije mikrobima, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se odmah ne upotrijebi, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka odgovornost su korisnika.

Neiskorištenu otopinu potrebno je zbrinuti.

6.4 Posebne mjere opreza za čuvanje

Ovaj lijek ne zahtjeva posebne mjere pri čuvanju.

Samo za jednokratnu uporabu. Potrebno je zbrinuti neiskorištenu otopinu.

Uvjete čuvanja lijeka nakon rekonstitucije/razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Benzilpenicilinnatrij Noridem 1 MIU, 2 MIU, 5 MIU prašak za otopinu za injekciju/infuziju:
staklena bezbojna bočica tip III od 20 ml zatvorena sklorobutilnim gumenim čepom i aluminijskim prstenom s polipropilenskim „flip-off“ poklopcem.

Benzilpenicilinnatrij Noridem 10 MIU prašak za otopinu za injekciju/infuziju:
staklena bezbojna bočica tip III od 50 ml zatvorena s klorobutilnim gumenim čepom i aluminijskim prstenom s polipropilenskim „flip-off„ poklopcem.

Ovaj lijek je dostupan u kutiji sa 1 ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere opreza za zbrinjavanje i drugo rukovanje

Kako bi se izbjegle reakcije preosjetljivosti uzrokovane razgradnjom proizvoda, preporučuje se otopinu primijeniti u injekciji ili infuziji odmah nakon pripremanja. Primjenu treba provesti barem unutar maksimalnog preporučenog roka valjanosti tijekom uporabe (vidjeti dio 6.3).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu s nacionalnim zahtjevima.

Rekonstituirana otopina treba biti prozirna, bezbojna do blijedo žute boje i gotovo bez vidljivih čestica.

Ovaj lijek je samo za jednokratnu primjenu.

HALMED
10 - 07 - 2025
ODOBRENO

Priprema otopine za intravenoznu injekciju ili infuziju:
Otopina za intravensku primjenu može se pripremiti sa sljedećim otapalima:
- voda za injekcije
- 5 % (50 mg/ml) glukozna otopina
- 0,9 % (9 mg/ml) otopina natrijevog klorida

Preporučena koncentracija za intravensku primjenu je 100 000 IU/ml (60 mg/ml).

Izotonična otopina dobiva se korištenjem vode za injekcije kao otapala (osmolalnost od 100 000 IU/ml, ,60 mg/ml, u vodi za injekcije je 337 mOsm/l). Treba uzeti u obzir da su koncentriranije otopine i otopine u 5 % (50 mg/ml) glukoze ili 0,9 % (9 mg/ml) natrijevog klorida hipertonične i da primjenom 0,9 % natrijevog klorida isporučuju se dodatni elektroliti.

Jačina	**Dobivena otopina za intravensku injekciju / infuziju**	**Rekonstituirana i razrijeđena otopina s vodom za injekcije**	**Rekonstituirana i razrijeđena otopina s 0,9 % NaCl**	**Rekonstituirana i razrijeđena otopina s 5 % dekstroze**
		Osmolalnost (mOsm/kg)		
1 MIU	100 000 IU/ml	328	602	629
2 MIU	100 000 IU/ml	337	614	643
5 MIU	100 000 IU/ml	334	600	634
10 MIU	100 000 IU/ml	333	599	634

Benzilpenicilinnatrij Noridem 5 MIU, 10 MIU prašak za otopinu za injekciju/infuziju - potrebna je priprema u dva koraka, tj. rekonstitucija u originalnoj bočici nakon koje se koncentrirana otopina razrjeđuje u drugom spremniku.

Upute za rekonstituciju i razrjeđivanje u tablici u nastavku rezultirat će intravenskom injekcijom / infuzijom od 100 000 IU/ml (60 mg/ml).

Rekonstitucija i upute za razrjeđivanje za intravensku injekciju / infuziju				
	Rekonstitucija		***Razrjeđivanje***	
1 bočica	*Preporučeni volumen otapala koji se dodaje za rekonstituciju*	*Dobivena (koncentrat za) otopina za injekciju / infuziju*	*Razrijediti do 10 milijuna IU/100 ml 6000 mg/100 ml (ili 100 000 IU/ml, 6000 mg/100 ml)*	*Dobivena otopina za injekciju / infuziju*

HALMED
10 - 07 - 2025
ODOBRENO

Benzilpenicilinnatrij Noridem **1 MIU** prašak za otopinu za injekciju/ infuziju (*sadrži ± 0,6 grama praška)*	9,6 ml	**Spremno za uporabu** 10 ml = 1 milijun IU (100 000 IU/ml) 10 ml = 0.6 g (0,06 g/ml) 10 ml = 600 mg (60 mg/ml)		
Benzilpenicilinnatrij Noridem **2 MIU** prašak za otopinu za injekciju/ infuziju (*sadrži ± 1,2 grama praška)*	19,2 ml	**Spremno za uporabu** 20 ml = 2 milijuna IU (100 000 IU/ml) 20 ml = 1.2 g (0,06 g/ml) 20 ml = 1200 mg (60 mg/ml)		
Benzilpenicilinnatrij Noridem **5 MIU** prašak za otopinu za injekciju/ infuziju (*sadrži ± 3 grama praška)*	7,9 ml	**Koncentrat se razrjeđuje prije uporabe** 10 ml = 5 milijuna IU (500 000 IU/ml) 10 ml = 3 g (0,3 g/ml) 10 ml = 3000 mg (300 mg/ml)	1 volumen koncentrata + 4 volumena sredstva za razrjeđivanje npr. dodati 10 ml koncentrata u 40 ml sredstva za razrjeđivanje	**Spremno za uporabu** 50 ml = 5 milijuna IU (100,000 IU/ml) 50 mg = 3 g (0,06 g/ml) 50 ml = 3000 mg (60 mg/ml)
Benzilpenicilinnatrij Noridem **10 MIU** prašak za otopinu za injekciju/ infuziju *(sadrži ± 6 grama praška)*	15,8 ml	**Koncentrat se razrjeđuje prije uporabe** 20 ml = 10 milijuna IU (500 000 IU/ml) 20 ml = 6 g (0,3 g/ml) 20 ml = 6000 mg (300 mg/ml)	1 volumen koncentrata + 4 volumena sredstva za razrjeđivanje npr. dodati 20 ml koncentrata u 80 ml sredstva za razrjeđivanje	**Spremno za uporabu** 100 ml = 10 milijuna IU (100,000 IU/ml) 100 ml = 6 g (0,06 g/ml) 100 ml = 6000 mg (60 mg/ml)

Priprema otopine za intramuskularnu injekciju:
Otopina za intramuskularnu primjenu može se pripremiti sa sljedećim otapalom:
– voda za injekcije

Zbog koncentrirane prirode otopine za intramuskularnu injekciju preporučeno otapalo je voda za injekcije kako bi se toničnost održala što nižom (svaka otopina koja prelazi 100 000 IU/ml, 60 mg/ml je hipertonična).

Maksimalni volumen za intramuskularnu primjenu je 5 ml po mjestu injektiranja i maksimalna intramuskularna doza je 10 MIU (6000 mg). Više doze se mogu primijeniti kao intravenske infuzije (vidjeti dio 4.2.).

HALMED
10 - 07 - 2025
ODOBRENO

Upute za rekonstituciju u jednom koraku u originalnoj bočici u minimalnoj količini otapala opisane su u donjoj tablici. Daljnje razrjeđivanje je moguće, ali ovisi o kombinaciji planirane doze i maksimalnog volumena injektiranja od 5 ml po mjestu injektiranja.

Upute za rekonstituciju za intramuskularno injektiranje		
1 bočica	*Preporučeni volumen otapala koji se dodaje za rekonstituciju*	*Dobivena otopina za intramuskularno injektiranje (maksimalno 5 ml po mjestu ubrizgavanja)*
Benzilpenicilinnatrij Noridem **1 MIU** prašak za otopinu za injekciju infuziju (*sadrži ± 0,6 grama praška)*	0,6 - 1 ml	
	npr. 0,6 ml	1,1 ml = 1 milijun IU 0,6 g 600 mg (909,090 IU/ml 0,545 g/ml, 545 mg/ml)
	npr. 1 ml	1,5 ml = 1 milijun IU 0,6 g 600 mg (666,667 IU/ml 0,400 g/ml 400 mg/ml)
Benzilpenicilinnatrij Noridem **2 MIU** prašak za otopinu za injekciju infuziju *(sadrži ± 1,2 grama praška)*	1,2 - 2 ml	
	npr. 1,2 ml	2.2 ml = 2 milijun IU 1,2 g 1200 mg (909,090 IU/ml 1,2 g/ml 545 mg/ml)
	npr. 2 ml	3 ml = 2 milijun IU, 1,2 g, 1200 mg (666,667 IU/ml 0,400 g/ml 400 mg/ml)
Benzilpenicilinnatrij Noridem **5 MIU** prašak za otopinu za injekciju infuziju *(sadrži ± 3 grama praška)*	3 - 5 ml	
	npr. 3 ml	5,5 ml = 5 milijun IU 3 g 3000 mg (909,090 IU/ml, 0,545 g/ml, 545 mg/ml)
	npr. 5 ml	7,5 ml = 5 milijun IU 3 g 3000 mg (666,667 IU/ml 0,400 g/ml 400 mg/ml)
Benzilpenicilinnatrij Noridem **10 MIU** prašak za otopinu za injekciju/infuziju *(sadrži ± 6 grama praška)*	6 - 10 ml	
	npr. 6 ml	11 ml = 10 milijun IU 6 g 6000 mg (909,090 IU/ml 0,545 g/ml 545 mg/ml)
	npr. 10 ml	15 ml = 10 milijun IU 6 g 6000 mg (666,667 IU/ml 0,400 g/ml 400 mg/ml)

HALMED
10 - 07 - 2025
ODOBRENO

NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Noridem Enterprises Ltd., Evagorou & Makariou 1,
Mitsi Building 3, Office 115, 1065 Nicosia, Cipar

BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Benzilpenicilinnatrij Noridem 1 MIU prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-092779073
Benzilpenicilinnatrij Noridem 2 MIU prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-616426757
Benzilpenicilinnatrij Noridem 5 MIU prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-910800258
Benzilpenicilinnatrij Noridem 10 MIU prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-737007785

DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

10. srpnja 2025. / -

DATUM REVIZIJE TEKSTA

-

H A L M E D
10 - 07 - 2025
O D O B R E N O