

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Benzathinebenzylpenicilline Sandoz 600.000 IE, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie
Benzathinebenzylpenicilline Sandoz 1.200.000 IE, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie
Benzathinebenzylpenicilline Sandoz 2.400.000 IE, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon Benzathinebenzylpenicilline Sandoz 600.000 IE, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie bevat: 600.000 IE benzathinebenzylpenicilline.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke injectieflacon bevat sporen van fosfolipiden uit sojabonen.
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis.

Eén injectieflacon Benzathinebenzylpenicilline Sandoz 1.200.000 IE, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie bevat: 1.200.000 IE benzathinebenzylpenicilline.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke injectieflacon bevat sporen van fosfolipiden uit sojabonen.
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis.

Eén injectieflacon Benzathinebenzylpenicilline Sandoz 2.400.000 IE, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie bevat: 2.400.000 IE benzathinebenzylpenicilline.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke injectieflacon bevat sporen van fosfolipiden uit sojabonen.
Bevat 1,745 mmol (40,1 mg) natrium per dosis.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie.
Wit tot crèmekleurig poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Benzathinebenzylpenicilline Sandoz is geïndiceerd bij volwassenen, adolescenten, kinderen en neonaten voor de behandeling en profylaxe van de volgende infecties veroorzaakt door pathogenen die gevoelig zijn voor penicilline (zie rubriek 5.1):

Voor de behandeling van:

- erysipelas
- syfilis: vroege syfilis (primair en secundair)
- latente syfilis (met uitzondering van neurosyfilis en de aanwezigheid van pathologische CSF-bevindingen)
- framboesia
- pinta

Voor de profylaxe van:

- reumatische koorts (chorea, reumatische carditis)
- poststreptokokkenglomerulonefritis
- erysipelas

Bij gebruik van Benzathinebenzylpenicilline Sandoz dienen de algemene richtlijnen voor juist gebruik van antibiotica in acht te worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De doseringsaanbevelingen zijn afhankelijk van de ernst en het type infectie, de leeftijd en de lever- en nierfunctie van de patiënt. Internationale richtlijnen dienen naast nationale of lokale richtlijnen in acht te worden genomen voor enkele specifieke indicaties (bijv. syfilis, profylaxe van reumatische koorts).

Dosering en duur van de behandeling

Algemene therapie:

| | |
|----------------------------------|---------------------------------|
| Volwassenen en adolescenten: | 1,2 miljoen IE eenmaal per week |
| Kinderen >30 kg lichaamsgewicht: | 1,2 miljoen IE eenmaal per week |
| Kinderen <30 kg lichaamsgewicht: | 600.000 IE eenmaal per week |
| Duur van de behandeling: | enkele dosis |

(Bij door streptokokken veroorzaakte ziekten dient een minimale behandelingsduur van 10 dagen te worden aangehouden om secundaire ziekten te voorkomen. Dit kan over het algemeen worden gewaarborgd met een enkele injectie van Benzathinebenzylpenicilline Sandoz 600.000 IE, Benzathinebenzylpenicilline Sandoz 1,2 miljoen IE of Benzathinebenzylpenicilline Sandoz 2,4 miljoen IE.)

Behandeling van syfilis:

• *Primair en secundair stadium*

| | |
|------------------------------|---|
| Volwassenen en adolescenten: | 1x2,4 miljoen IE |
| Kinderen: | 50.000 IE/kg lichaamsgewicht, maar niet meer dan 2,4 miljoen IE |

(Indien klinische symptomen opnieuw optreden of de uitslagen van laboratoriumonderzoek sterk positief blijven, dient de behandeling te worden herhaald.)

| | |
|--------------------------|--------------|
| Duur van de behandeling: | enkele dosis |
|--------------------------|--------------|

• *Syfilis in een laat stadium (latente seropositieve syfilis)*

| | |
|------------------------------|---|
| Volwassenen en adolescenten: | 2,4 miljoen IE eenmaal per week |
| Kinderen: | 50.000 IE/kg lichaamsgewicht, maar niet meer dan 2,4 miljoen IE |
| Duur van de behandeling: | 3 weken |

• *Behandeling van congenitale syfilis: zonder neurologische betrokkenheid*

Neonaten en zuigelingen: 1x50.000 IE/kg lichaamsgewicht
Duur van de behandeling: enkele dosis

Behandeling van framboesia, pinta:

Volwassenen en adolescenten: 1x1,2 miljoen IE
Kinderen >30 kg lichaamsgewicht: 1x1,2 miljoen IE
Kinderen <30 kg lichaamsgewicht: 1x600.000 IE
Duur van de behandeling: enkele dosis

Profylaxe van reumatische koorts, poststreptokokkenglomerulonefritis en erysipelas:

Volwassenen en adolescenten: 1x1,2 miljoen IE elke 3-4 weken
Kinderen >30 kg lichaamsgewicht: 1x1,2 miljoen IE elke 3-4 weken
Kinderen <30 kg lichaamsgewicht: 1x600.000 IE elke 3-4 weken

Duur van de behandeling:

- zonder cardiale betrokkenheid: ten minste 5 jaar of tot een leeftijd van 21 jaar
- voorbijgaande cardiale betrokkenheid: ten minste 10 jaar of tot een leeftijd van 21 jaar
- aanhoudende cardiale betrokkenheid: ten minste 10 jaar of tot een leeftijd van 40 jaar; levenslange profylaxe is soms noodzakelijk.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met nierinsufficiëntie

| Benzathinebenzylpenicilline Sandoz dosering voor volwassenen, adolescenten en kinderen 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 |
| Percentage van de normale dagelijkse dosis van Benzathinebenzylpenicilline Sandoz | 100% | 75% | 20-50% (1-3 miljoen IE/dag max.) |
| Doseringsinterval | één enkelvoudige toediening | één enkelvoudige toediening | 2-3 enkelvoudige toedieningen |

Hemodialysepatiënten

Benzathinebenzylpenicilline kan worden verwijderd door middel van hemodialyse. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de invloed van dialyse op de plasmaconcentraties van benzylpenicilline. De beslissing om patiënten die worden gedialyseerd te behandelen met Benzathinebenzylpenicilline Sandoz dient daarom per geval te worden genomen.

Patiënten met leverinsufficiëntie

In zeer ernstige gevallen van lever- en nierinsufficiëntie kan er een vertraging optreden in de degradatie en excretie van penicillines.

Wijze van toediening

De bereiding is uitsluitend bedoeld voor intramusculaire injectie (zie rubriek 4.4).

De injectie mag niet worden toegediend in weefsel met een verminderde doorbloeding (zie rubriek 4.4).

Benzathinebenzylpenicilline Sandoz dient te worden toegediend door middel van een diepe intramusculaire injectie in het bovenste buitenkwadrant van de gluteus maximus of het ventrogluteale gebied van Hochstetter, waarbij de naald naar de bekkenkam wijst of de von Hochstetter-methode wordt toegepast. Het inbrengen van de naald dient zo verticaal mogelijk ten opzichte van het huidoppervlak te gebeuren, en de injectie dient zo ver mogelijk verwijderd van grote bloedvaten te worden toegediend. In elk geval dient aspiratie te worden uitgevoerd voorafgaand aan de injectie. Indien er sprake is van aspiratie van bloed of pijn tijdens de injectie, dient deze onmiddellijk te worden stopgezet.

Bij kinderen worden de quadriceps femoris (mid-lateraal) aanbevolen als injectieplaats. De musculus deltoideus is alleen geschikt indien deze goed is gevormd; in dit geval dient de nervus radialis goed in de gaten te worden gehouden.

Bij baby's en jonge kinderen dient het perifere gebied van het bovenste buitenkwadrant van het gluteale gebied uitsluitend in uitzonderlijke gevallen (bijv. wijdverbreide brandwonden) te worden gebruikt voor de injectie om beschadiging van de heupzenuw te voorkomen.

Voor depotbereidingen is een totaal volume van 5 ml per injectieplaats bepaald als de tolerantiegrens. Daarom mag niet meer dan 5 ml van de bereide suspensie voor injectie worden toegediend op één injectieplaats.

De injectie dient zo langzaam mogelijk te worden gegeven en met slechts weinig druk. 'Wrijving' na de injectie dient te worden vermeden.

Er kunnen ernstige plaatselijke reacties optreden tijdens de intramusculaire toediening, met name bij jonge kinderen. Indien mogelijk, met inachtneming van de therapeutische indicaties, doseerschema's en een beoordeling van de verhouding tussen de voordelen en de risico's, dienen alternatieve behandelingen zoals intraveneuze behandeling met een geschikt penicillineproduct te worden overwogen (zie ook rubriek 4.4).

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Overgevoeligheid voor benzathinebenzylpenicilline of een van de penicillines, soja of pinda.

Voorgeschiedenis van een ernstige acute overgevoeligheidsreactie (bijv. anafylaxie) op een ander bèta-lactam antibioticum (bijv. cefalosporine, carbapenem of monobactam).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Benzathinebenzylpenicilline Sandoz dient niet te worden gebruikt in weefsel met een verminderde doorbloeding.

Voordat een behandeling met Benzathinebenzylpenicilline Sandoz wordt gestart, dient zorgvuldig te zijn nagegaan of er eerder overgevoelighedsreacties op penicillines, cefalosporines of andere bèta-lactam antibiotica zijn opgetreden (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Ernstige en in sommige gevallen fatale overgevoelighedsreacties zijn gerapporteerd bij patiënten die met penicilline werden behandeld. De kans op deze reacties is groter bij personen met een voorgeschiedenis van overgevoelighedsreactie voor penicilline en bij atopische personen. Indien er een allergische reactie optreedt, dient de behandeling met Benzathinebenzylpenicilline Sandoz te worden stopgezet en een geschikte therapie te worden gestart.

Ernstige huidreacties

Ernstige huidreacties ('severe cutaneous adverse reactions'; SCARs) zoals toxische epidermale necrolyse (TEN: ook wel bekend als het syndroom van Lyell), Stevens-Johnson-syndroom (SJS), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), zijn gemeld bij patiënten die benzathinebenzylpenicilline tot zich namen (zie rubriek 4.8). Op het moment van voorschrijven moeten patiënten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van ernstige huidreacties en nauwlettend worden gemonitord. Als er tekenen en symptomen optreden die op deze reacties duiden, moet benzathinebenzylpenicilline onmiddellijk worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden overwogen. Als de patiënt een ernstige reactie heeft ontwikkeld zoals SJS, TEN of DRESS bij het gebruik van benzathinebenzylpenicilline, mag de behandeling met benzathinebenzylpenicilline bij deze patiënt op geen enkel moment worden hervat.

Voorafgaand aan de behandeling dient er zo mogelijk een overgevoelighedsstest te worden gedaan. De patiënt dient erop te worden gewezen dat er allergische symptomen kunnen optreden en dat het van belang is dat deze worden gemeld.

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

- allergische diathese of bronchiaal astma (er is een verhoogd risico op een overgevoelighedsreactie);
- nierinsufficiëntie (voor dosisaanpassing zie rubriek 4.2);
- leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Op basis van een algemeen principe, met name bij bepaalde blootgestelde patiënten, dient de patiënt, indien mogelijk, gedurende ten minste een half uur na toediening van dit antibioticum onder observatie te blijven, want er kunnen zelfs na de eerste toediening ernstige acute allergische reacties optreden.

Bij de behandeling van syfilis kan een Jarisch-Herxheimer-reactie optreden als gevolg van de bactericide werking van penicilline op pathogenen. 2 tot 12 uur na toediening kunnen de volgende verschijnselen optreden: hoofdpijn, koorts, zweten, koude rillingen, myalgie, artralgie, misselijkheid, tachycardie, verhoogde bloeddruk gevolgd door hypotensie. Deze symptomen verdwijnen na 10 tot 12 uur. Patiënten dient te worden verteld dat dit gebruikelijke, voorbijgaande verschijnselen zijn van behandeling met een antibioticum. Er dient een geschikte therapie te worden gestart om een Jarisch-Herxheimer-reactie te onderdrukken of te verminderen (zie rubriek 4.8).

Bij langdurige behandeling (meer dan 5 dagen) wordt aanbevolen de bloedwaarden te monitoren en nierfunctietests uit te voeren.

Men dient alert te zijn op overmatige groei van resistente ziektekiemen. Bij het ontstaan van secundaire infecties dienen geschikte maatregelen te worden getroffen.

Bij ernstige en aanhoudende diarree dient rekening te worden gehouden met aan antibioticum gerelateerde colitis pseudomembranacea (bloederige/slijmerige, waterige diarree, doffe, diffuse tot koliekachtige buikpijn, koorts, soms tenesmus), wat levensbedreigend kan zijn. In deze gevallen dient de behandeling met Benzathinebenzylpenicilline Sandoz daarom onmiddellijk te worden stopgezet, en dient een therapie te worden gestart op basis van de uitslagen van onderzoek naar pathogenen. Antiperistaltische middelen zijn gecontra-indiceerd.

Indien neurologische betrokkenheid niet kan worden uitgesloten bij patiënten met congenitale syfilis, dienen penicillines te worden gebruikt waarmee een hogere concentratie in de cerebrospinale vloeistof kan worden bereikt.

Bij ziekten zoals ernstige pneumonie, empyeem, sepsis, meningitis of peritonitis, waarbij hogere penicillineconcentraties in het serum vereist zijn, dienen andere behandelingen te worden overwogen zoals het in water oplosbare alkalizout van benzylpenicilline.

Opmerkingen over het toedienen van Benzathinebenzylpenicilline Sandoz

Pijnlijke verharding kan ontstaan wanneer Benzathinebenzylpenicilline Sandoz per ongeluk subcutaan wordt toegediend. In dat geval bieden ijszakken verlichting.

In geval van onopzettelijke intravasculaire injectie kan het syndroom van Hoigné optreden (symptomen van shock met doodsangst, verwardheid, hallucinaties, mogelijke cyanose, tachycardie en motorische aandoeningen, hoewel geen collaps van de circulatie), dat wordt veroorzaakt door micro-embolieën van de suspensie. De symptomen nemen binnen een uur af. Indien de progressie ernstig is, is parenterale toediening van sedativa geïndiceerd.

In geval van onopzettelijke intra-arteriële injectie, met name bij kinderen, kunnen ernstige complicaties optreden, zoals vasculaire occlusie, trombose en gangreen. Initiële verschijnselen zijn bleke plekken op de huid in het gluteale gebied. Als gevolg van een hoge injectiedruk kan de geïnjecteerde vloeistof teruglopen in de arteria iliaca communis, aorta of vaten in het ruggenmerg.

Herhaalde injectie in een beperkt gebied van het spierweefsel, in verband met langdurige behandeling met depot-penicillines (bijvoorbeeld voor de behandeling van syfilis), kan weefselbeschadiging en toegenomen plaatselijke vascularisatie teweegbrengen. Daaropvolgende injecties vergroten de kans op penetratie van injectievloeistof in het bloed, ofwel door directe injectie in een bloedvat ofwel als gevolg van de injectiedruk zelf ofwel door 'wrijving' van het depot. Bij langdurige behandeling wordt daarom aanbevolen te zorgen voor een ruime afstand tussen twee opeenvolgende injecties.

Er dient rekening te worden gehouden met verminderde eliminatie van povidon in geval van nierinsufficiëntie. Vanwege de hoeveelheid povidon kan niet worden uitgesloten dat frequente of langdurige toediening in zeer zeldzame gevallen leidt tot accumulatie van povidon in het reticulo-endotheliale systeem (RES) of tot lokale afzetting en de vorming van granulomata die kunnen worden aangezien voor tumoren.

Effect op diagnostische laboratoriumprocedures:

- Bij patiënten die 10 miljoen IE (wat overeenkomt met 6 g) benzylpenicilline of meer per dag krijgen, ontstaat vaak een positieve directe antiglobulinetest ($\geq 1\%$ tot $< 10\%$). Na het staken van de penicilline kan de antiglobulinetest nog 6 tot 8 weken positief blijven (zie rubriek 4.8).
- Bepaling van eiwit in de urine op basis van precipitatie technieken (sulfanilzuur, trichloorazijnzuur), de Folin-Ciocalteu-Lowry-methode of de biureetreactie kan resulteren in vals-positieve uitslagen. Eiwit in de urine dient daarom door middel van andere methoden te worden bepaald.
- Bepaling van aminozuren in de urine op basis van de ninhydrineproef kan eveneens vals-positieve uitslagen opleveren.
- Penicillines binden aan albumine. Wanneer elektroforese wordt toegepast voor de bepaling van albumine, kan daarom pseudo-bisalbuminemie worden gesimuleerd.
- Tijdens behandeling met Benzathinebenzylpenicilline Sandoz kan detectie van niet-enzymatisch glucose in de urine en urobilinogeen vals-positief zijn.
- Bij de bepaling van 17-ketosteroiden (op basis van de Zimmermann-reactie) in de urine kunnen verhoogde waarden optreden tijdens behandeling met Benzathinebenzylpenicilline Sandoz.

Benzathinebenzylpenicilline Sandoz 600.000 IE/1.200.000 IE, 2.400.000 IE bevat fosfolipiden uit sojabonen. Voorzichtigheid is geboden ten aanzien van het risico op allergische reacties.

Benzathinebenzylpenicilline Sandoz 600.000 IE/1.200.000 IE bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen in wezen “natriumvrij”.

Benzathinebenzylpenicilline Sandoz 2.400.000 IE bevat 1,745 mmol (40,1 mg) natrium per dosis, equivalent aan 2,0% 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 benzathinebenzylpenicilline wordt niet aanbevolen met:

Op basis van het algemene principe dat bactericide en bacteriostatische antibiotica niet moeten worden gecombineerd, dient Benzathinebenzylpenicilline Sandoz niet gelijktijdig te worden gebruikt met bacteriostatische antibiotica.

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij gelijktijdige toediening van:

Probenecide: de toediening van probenecide leidt tot 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.

Methotrexaat: wanneer methotrexaat gelijktijdig wordt gebruikt met benzathinebenzylpenicilline, wordt de excretie van methotrexaat verminderd. Dit kan resulteren in toegenomen methotrexaattoxiciteit. De combinatie met methotrexaat wordt daarom niet aanbevolen.

Anticoagulantia: gelijktijdig gebruik van orale anticoagulantia kan het anti-vitamine K-effect en het bloedingsrisico vergroten. Het wordt aanbevolen de International Normalised Ratio (INR) regelmatig te controleren en de posologie van het anti-vitamine K-geneesmiddel daaraan aan te passen, zowel tijdens als na behandeling met Benzathinebenzylpenicilline Sandoz.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Benzathinebenzylpenicilline passeert de placenta. Dierproeven wijzen niet op een direct of indirect schadelijk effect ten aanzien van reproductietoxiciteit. Benzathinebenzylpenicilline Sandoz kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt wanneer hier voldoende indicatie voor is en na zorgvuldige beoordeling van de voordelen en de risico's.

Borstvoeding

Benzathinebenzylpenicilline wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in menselijke moedermelk. De concentratie in moedermelk kan 2 tot 15% van de serumconcentratie van de moeder bereiken.

Hoewel er tot dusver geen melding is gemaakt van bijwerkingen bij baby's die borstvoeding kregen, dient toch rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van ontwikkeling van gevoeligheid of interferentie met de darmflora. Borstvoeding dient te worden stopgezet indien er diarree, candidose of huiduitslag optreedt bij het kind.

De moeders van baby's die ook babyvoeding krijgen, dienen tijdens de behandeling met benzathinebenzylpenicilline hun melk af te kolven en weg te gooien. 24 uur na beëindiging van de behandeling kunnen ze de borstvoeding hervatten.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken naar vruchtbaarheid bij mensen uitgevoerd. Voortplantingsonderzoeken bij muizen, ratten en konijnen hebben geen negatieve effecten op de vruchtbaarheid aangetoond. Er zijn geen proefdieronderzoeken naar langetermijneffecten op de vruchtbaarheid beschikbaar.

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

Vanwege het mogelijke optreden van ernstige bijwerkingen (bijv. anafylactische shock met collaps en anafylactoïde reacties, zie rubriek 4.8) kan Benzathinebenzylpenicilline Sandoz een grote invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen zijn gerangschikt op basis van systeem/orgaanklasse en de frequenties worden als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak: $\geq 1/10$
Vaak: $\geq 1/100, < 1/10$

| | |
|--------------|---|
| Soms: | $\geq 1/1.000$, $< 1/100$ |
| Zelden: | $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$ |
| Zeer zelden: | $< 1/10.000$ |
| Niet bekend: | (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) |

Infecties en parasitaire aandoeningen

Vaak: candidiasis.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: hemolytische anemie, leukopenie, trombocytopenie, agranulocytose.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: allergische reacties: urticaria, angio-oedeem, erythema multiforme, dermatitis exfoliativa, koorts, artralgie, anafylactische shock met collaps en anafylactoïde reacties (astma, purpura, maagdarmklachten)

Niet bekend: serumziekte. Bij de behandeling van syfilis kan een Jarisch-Herxheimer-reactie optreden als gevolg van bacteriolyse, gekenmerkt door koorts, koude rillingen, algemene en focale symptomen. Bij patiënten met dermatomycose kunnen para-allergische reacties optreden, aangezien er sprake kan zijn van gemeenschappelijke antigeniciteit tussen penicillines en dermatofyte metabolieten.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: diarree, misselijkheid

Soms: stomatitis en glossitis, braken

Niet bekend: colitis pseudomembranacea (zie rubriek 4.4).

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend: hepatitis, cholestase.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend: ernstige cutane bijwerkingen, waaronder het Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) zijn gemeld bij beta-lactamantibiotica (zie rubriek 4.4). Fixed drug eruption (FDE).

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: nefropathie, interstitiële nefritis.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Niet bekend: pijn op de plaats van de injectie, infiltraten op de plaats van de injectie, syndroom van Hoigné; syndroom van Nicolau.

Onderzoeken

Vaak:

- positieve directe antiglobulinetest;
- vals-positieve tests voor de bepaling van eiwit in de urine bij gebruikmaking van precipitatie technieken (Folin-Ciocalteu-Lowry-methode, biureetreactie);

- vals-positieve tests voor de bepaling van eiwit in urine (ninhydrine-proef);
- simulatie van pseudo-bisalbuminemie wanneer elektroforese-methoden worden gebruikt om de albumineconcentratie te bepalen;
- vals-positieve niet-enzymatische tests om glucose op te sporen in de urine, en urobilinogeen;
- gestegen concentraties bij de bepaling van 17-ketosteroiden in de urine (door middel van de Zimmermann-reactie) (zie rubriek 4.4).

Bij baby's zijn plaatselijke reacties mogelijk.

Het kan niet worden uitgesloten dat, in zeer zeldzame gevallen en vanwege de hoeveelheid povidon in het middel, povidon zich ophoopt in het reticulo-endotheliale systeem (RES). Er kunnen eveneens plaatselijke afzetting en vreemdlichaamgranulomata ontstaan die kunnen worden aangezien voor tumoren.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en 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

In zeer hoge doses kunnen penicillines neuromusculaire prikkelbaarheid of epileptiforme toevallen teweegbrengen. Indien een overdosering wordt vermoed, zijn klinische monitoring en symptomatische maatregelen geïndiceerd.

Benzylpenicilline is dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie:

Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, bèta-lactamase-gevoelige penicillines.

ATC-code: J01CE08

Werkingsmechanisme

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

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

De werkzaamheid hangt voornamelijk af van de duur van de periode dat de concentratie van de werkzame stof hoger is dan de minimale inhibitieconcentratie (MIC) van de ziekteverwekker.

Resistentiemechanismen

Resistentie tegen benzathinebenzylpenicilline kan worden veroorzaakt door de volgende mechanismen:

- Inactivatie door bèta-lactamasen: benzathinebenzylpenicilline is niet bèta-lactamase-resistent en heeft daarom geen effect op bèta-lactamase-producerende bacteriën (bijv. stafylokokken of gonokokken).
- Verminderde affiniteit van penicilline-bindende eiwitten voor benzathinebenzylpenicilline: de verkregen resistentie tegen benzathinebenzylpenicilline 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 benzathinebenzylpenicilline zorgt echter voor resistentie van methicilline (oxacilline)-resistente stafylokokken.
- Bij Gram-negatieve bacteriën kan inadequate penetratie van benzathinebenzylpenicilline door de buitenste celwand resulteren in onvoldoende inhibitie van penicilline-bindende eiwitten.
- Benzathinebenzylpenicilline kan actief worden getransporteerd vanuit de cel door effluxpompen.
- Benzathinebenzylpenicilline is gedeeltelijk of volledig kruisresistent tegen andere penicillines en cefalosporines.

Breekpunten

Voor het testen van benzylpenicilline worden de standaard verdunningsserie 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)

| Pathoog | Gevoelig | Resistent |
|---|-----------------|------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> | ≤0,12 mg/l | >0,12 mg/l |
| <i>Streptococcus spp.</i> (groep A, B, C, G) | ≤0,25 mg/l | >0,25 mg/l |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> [#] | ≤0,06 mg/l | >2 mg/l |
| Streptokokken uit de 'Viridans'-groep | ≤0,25 mg/l | >2 mg/l |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | ≤0,06 mg/l | >0,25 mg/l |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | ≤0,06 mg/l | >1 mg/l |
| Gram-negatieve anaëroben | ≤0,25 mg/l | >0,5 mg/l |
| Gram-positieve anaëroben | ≤0,25 mg/l | >0,5 mg/l |
| Niet aan species gerelateerde breekpunten* | ≤0,25 mg/l | >2 mg/l |

* Voornamelijk gebaseerd op serumfarmacokinetiek

infecties behalve meningitis

Prevalentie van verworven resistentie

De prevalentie van verworven resistentie van individuele species kan geografisch en in de loop der tijd variëren. Daarom is plaatselijke informatie over de resistentiesituatie noodzakelijk, met name voor de adequate behandeling van ernstige infecties. Indien de werkzaamheid van benzylpenicilline op basis van de plaatselijke resistentiesituatie twijfelachtig is, dient therapeutisch advies van een expert te worden ingewonnen. Met name in geval van een ernstige infectie of niet-succesvolle behandeling dient een microbiologische diagnose te worden gesteld, waarbij het pathoog en zijn gevoeligheid voor benzylpenicilline worden gedetecteerd.

| |
|-------------------------------|
| Vaak gevoelige species |
|-------------------------------|

| |
|--|
| <i>Aerobe Gram-positieve micro-organismen</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 ^{° ^} |
| <i>Overige micro-organismen</i> |
| <i>Treponema pallidum</i> [°] |

[°] Informatie afkomstig uit gepubliceerde literatuur, klinische ervaring en therapeutische richtlijnen.

[^] Collectieve naam voor een heterogene groep van streptokokken. De mate van resistentie kan variëren, afhankelijk van de soort streptokok.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetische gegevens uit het oorspronkelijke Benzathinebenzylpenicilline Sandoz -dossier zijn oud en de informatie die hieruit kan worden verkregen, is beperkt. Gepubliceerde literatuur over benzathinebenzylpenicilline, klinische ervaring en therapeutische richtlijnen kan echter worden geraadpleegd.

Absorptie

Na intramusculaire toediening van Benzathinebenzylpenicilline Sandoz verloopt de absorptie van benzylpenicilline zeer traag. Benzathinebenzylpenicilline Sandoz is de depot-penicilline met de langste werkingsduur. Voor veel indicaties zijn 1-2 injecties per maand voldoende. Zo worden de frequentie van de injecties en het daaraan gerelateerde lokale trauma verminderd. Piekplasmaconcentraties worden 24 uur (kinderen) of 48 uur (volwassenen) na de injectie bereikt.

Distributie

Ongeveer 55% van de toegediende dosis bindt aan plasma-eiwitten. Wanneer penicilline in hoge doses wordt toegediend, worden therapeutische concentraties zelfs bereikt in slecht toegankelijk weefsel, zoals de hartkleppen en bot, evenals in de cerebrospinale vloeistof of in empyeem etc. Benzylpenicilline passeert de placenta. 10-30% van maternale plasmaconcentraties wordt in de bloedsomloop van de foetus aangetroffen. Ook in het vruchtwater worden hoge concentraties bereikt. Daarentegen komt er slechts weinig benzylpenicilline in moedermelk terecht. Het distributievolume bedraagt ongeveer 0,3-0,4 l/kg en ongeveer 0,75 l/kg bij kinderen. Het bindt voor ongeveer 55% aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie en eliminatie

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

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

Kinetiek bij speciale patiëntengroepen

- Te vroeg geboren en pasgeboren baby's: omdat de nieren en lever op deze leeftijd nog niet volgroeid zijn, kan de halfwaardetijd in serum wel drie uur (of meer) bedragen. Het interval tussen twee opeenvolgende doses dient daarom ten minste 8-12 uur te bedragen (afhankelijk van de mate van volgroeidheid).
- Ouderen: eliminatieprocessen kunnen ook vertraagd zijn op hogere leeftijd. De dosering dient daarom te worden aangepast aan de individuele nierfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Voortplantingsonderzoeken bij muizen, ratten en konijnen hebben geen negatieve effecten op de vruchtbaarheid of de foetussen aangetoond. Er zijn geen langetermijnonderzoeken bij proefdieren beschikbaar naar carcinogeniteit, mutageniteit en vruchtbaarheid.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Benzathinebenzylpenicilline Sandoz 600.000 IE – poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie:

Povidon

Simeticon

Natriumcitraat

Mannitol (E421)

1 injectieflacon oplosmiddel bevat: 5 ml water voor injecties

Bevat fosfolipiden uit sojabonen

Benzathinebenzylpenicilline Sandoz 1.200.000 IE – poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie:

Povidon

Simeticon

Natriumcitraat

Mannitol (E421).

1 injectieflacon oplosmiddel bevat: 5 ml water voor injecties

Bevat fosfolipiden uit sojabonen

Benzathinebenzylpenicilline Sandoz 2.400.000 IE – poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie:

Povidon

Simeticon

Natriumcitraat

Mannitol (E421).

1 injectieflacon oplosmiddel bevat: 5 ml water voor injecties

Bevat fosfolipiden uit sojabonen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Gegevens over verenigbaarheid zijn beschikbaar met water voor injecties.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

De aangetoonde chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik is 24 uur bij 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product direct te worden gebruikt. Indien het product niet direct wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en conditie voor toediening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Oplosmiddel: plastic injectieflacon van polyethyleen, nominale capaciteit van 5 ml.

Benzathinebenzylpenicilline Sandoz 600.000 IE, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie:
Injectieflacon van helder glas met een inhoud van 5 ml, type III (Ph.Eur.), afgesloten met een gehalogeneerde butylrubberen stop en aluminium dop.
Doosjes met 1x poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie.

Benzathinebenzylpenicilline Sandoz 1.200.000 IE, poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie:
Injectieflacon van helder glas met een inhoud van 5 ml, type III (Ph.Eur.), afgesloten met een gehalogeneerde butylrubberen stop en aluminium dop.
Doosjes met 1x of 100x poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie.

Benzathinebenzylpenicilline Sandoz 2.400.000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie:
Injectieflacon van helder glas met een inhoud van 15 ml, type III (Ph.Eur.), afgesloten met een gehalogeneerde butylrubberen stop en aluminium dop.
Doosjes met 1x of 50x poeder en oplosmiddel voor suspensie voor injectie.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Benzathinebenzylpenicilline Sandoz 600.000 IE

Suspendeer de inhoud van de injectieflacon in ten minste 2 ml water voor injectie om een intramusculaire injectie te bereiden. Deze suspensie dient gedurende ten minste 20 seconden goed te worden geschud tot deze homogeen gesuspendeerd is en dient direct te worden gebruikt. Indien de suspensie niet direct gebruikt wordt, schud dan opnieuw voor ten minste 20 seconden tot deze homogeen gesuspendeerd is. De maat van de naald dient ten minste 0,9 mm (naald nr. 1) te zijn. Gebruik alleen vers bereide suspensies voor eenmalige toediening. Voordat de injectie wordt gegeven, dient intravasculaire toediening te zijn uitgesloten op basis van aspiratie. De injectieplaats dient te worden afgewisseld bij herhaalde injectie.

Benzathinebenzylpenicilline Sandoz 1.200.000 IE

Suspendeer de inhoud van de injectieflacon in ten minste 3 ml water voor injectie om een intramusculaire injectie te bereiden. Deze suspensie dient gedurende ten minste 20 seconden goed te worden geschud tot deze homogeen gesuspendeerd is en dient direct te worden gebruikt. Indien de suspensie niet direct

gebruikt wordt, schud dan opnieuw voor ten minste 20 seconden tot deze homogeen gesuspenseerd is. De maat van de naald dient ten minste 0,9 mm (naald nr. 1) te zijn. Gebruik alleen vers bereide suspensies voor eenmalige toediening. Voordat de injectie wordt gegeven, dient intravasculaire toediening te zijn uitgesloten op basis van aspiratie. De injectieplaats dient te worden afgewisseld bij herhaalde injectie.

Benzathinebenzylpenicilline Sandoz 2.400.000 IE

Suspender de inhoud van de injectieflacon in ten minste 5 ml water voor injecties om een intramusculaire injectie te bereiden. Deze suspensie dient gedurende ten minste 20 seconden goed te worden geschud tot deze homogeen gesuspenseerd is en dient direct te worden gebruikt. Indien de suspensie niet direct gebruikt wordt, schud dan opnieuw voor ten minste 20 seconden tot deze homogeen gesuspenseerd is. De maat van de naald dient ten minste 0,9 mm (naald nr. 1) te zijn. Gebruik alleen vers bereide suspensies voor eenmalige toediening. Voordat de injectie wordt gegeven, dient intravasculaire toediening te zijn uitgesloten op basis van aspiratie. De injectieplaats dient te worden afgewisseld bij herhaalde injectie.

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

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

| | |
|---|------------|
| Benzathinebenzylpenicilline Sandoz 600.000 IE | RVG 118693 |
| Benzathinebenzylpenicilline Sandoz 1.200.000 IE | RVG 118694 |
| Benzathinebenzylpenicilline Sandoz 2.400.000 IE | RVG 118695 |

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 januari 2016
Datum van laatste verlenging: 30 oktober 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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