SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tarlidocin 1.200.000 IE/25 mg, poeder en oplossing voor suspensie voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 injectieflacon met poeder bevat 916,7 mg benzathinebenzylpenicilline (in de vorm van tetrahydraat), overeenkomend met 1.200.000 IE benzathinebenzylpenicilline.

1 ampul met 5 ml oplossing bevat 25 mg lidocaïnehydrochloridemonohydraat.

Hulpstoffen met bekend effect:
Bevat sporen van fosfolipiden uit de sojabonen.
Bevat 26,19 mg natrium en 25 mg povidon K17 per dosis van 1,2 miljoen IE.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplossing voor suspensie voor injectie
Wit tot crèmekleurig poeder
Heldere, kleurloze oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tarlidocin is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten, kinderen en zuigelingen 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 (vervolgbehandeling, wanneer stabiele apyrexie en verbetering van lokale tekenen en symptomen zijn vastgesteld met intraveneuze antibioticabehandeling)
- **vroege** syfilis (primaire, secundaire of latente syfilis met een infectieduur van niet meer dan een jaar) zonder CSF-afwijkingen
- syfilis met een infectieduur van meer dan een jaar (latente, cardiovasculaire of late goedaardige syfilis) behalve neurosyfilis en niet in aanwezigheid van CSF-afwijkingen
- framboesia
- pinta

Voor de profylaxe van:
- reumatische koorts (chorea, reumatische carditis)
- post-streptokokkenglomerulonefritis
- erysipelas

De officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen dienen te worden gevolgd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De doseringsadviezen zijn afhankelijk van de hevigheid en het type van de infectie, de leeftijd en de lever-nierfunctie van patiënten. Voor sommige specifieke indicaties (bijvoorbeeld syfilis, profylaxe van reumatische koorts) dienen naast nationale of lokale richtlijnen ook internationale richtlijnen in acht te worden genomen.

<u>*Dosering en duur van de behandeling*</u>

Algemene therapie (bijvoorbeeld vervolgbehandeling van erysipelas):
Volwassenen en adolescenten: 1,2 miljoen IE (1 injectieflacon) eenmaal per week
Kinderen > 30 kg lichaamsgewicht: 1,2 miljoen IE (1 injectieflacon) eenmaal per week
Kinderen 3,5 kg – 30 kg lichaamsgewicht: 600.000 IE (½ injectieflacon) eenmaal per week

Behandeling van syfilis:
Primair en secundair stadium
Volwassenen en adolescenten: 1 x 2,4 miljoen IE (2 injectieflacons)
Kinderen: 50.000 IE/kg lichaamsgewicht, maar niet meer dan 2,4 miljoen IE

Als de klinische symptomen terugkeren of de laboratoriumbevindingen sterk positief blijven, moet de behandeling 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 (2 injectieflacons)
Kinderen: 50.000 IE/kg lichaamsgewicht, maar niet meer dan 2,4 miljoen IE
Duur van de behandeling: 3 weken

Behandeling van aangeboren syfilis: zonder neurologische betrokkenheid
Zuigelingen: 1 x 50.000 IE/kg lichaamsgewicht
Duur van de behandeling: enkele dosis

Behandeling van framboesia, pinta:
Volwassenen en adolescenten: 1 x 1,2 miljoen IE (1 injectieflacon)
Kinderen > 30 kg lichaamsgewicht: 1 x 1,2 miljoen IE (1 injectieflacon)
Kinderen 3,5 kg – 30 kg lichaamsgewicht: 1 x 600.000 IE (½ injectieflacon)
Duur van de behandeling: enkele dosis

Profylaxe van reumatische koorts, post-streptokokkenglomerulonefritis en erysipelas:
Volwassenen en adolescenten: 1 x 1,2 miljoen IE (1 injectieflacon) elke 2 – 4 weken
Kinderen > 30 kg lichaamsgewicht: 1 x 1,2 miljoen IE (1 injectieflacon) elke 3 – 4 weken
Kinderen 3,5 kg – 30 kg lichaamsgewicht: 1 x 600.000 IE (½ injectieflacon) elke 3 – 4 weken

Duur van de behandeling:
a) zonder hartaandoening: minimaal 5 jaar, of tot een leeftijd van 21 jaar
b) bij hartaandoening van voorbijgaande aard: minimaal 10 jaar, of tot een leeftijd van 21 jaar
c) bij aanhoudende hartaandoening: minimaal 10 jaar, of tot een leeftijd van 40 jaar, soms is levenslange profylaxe nodig.

<u>*Speciale patiëntengroepen*</u>

Patiënten met nierinsufficiëntie

Dosering van benzathinebenzylpenicilline voor volwassenen, adolescenten en kinderen op basis van creatinineklaring			
Creatinineklaring in ml/min	100-60	50–10	< 10

Serumcreatinine in mg%	0,8-1,5	1,5-8,0	15
Proportie van de normale dagelijkse dosis benzathinebenzylpenicilline	100%	75%	20-50%
Doseringsinterval	in 1 enkele toediening	in 1 enkele toediening	in 2-3 enkele toedieningen

Hemodialysepatiënten
Benzathinebenzylpenicilline kan worden verwijderd door hemodialyse. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de invloed van dialyse op de plasmaspiegels van benzylpenicilline. De beslissing om dialysepatiënten te behandelen met benzathinebenzylpenicilline moet daarom van geval tot geval worden genomen.

Patiënten met leverinsufficiëntie
In zeer ernstige gevallen van lever- en nierinsufficiëntie kan er een vertraging optreden in de afbraak en uitscheiding van penicillines.

Patiënten met nier- en leverinsufficiëntie en patiënten met hartinsufficiëntie
Vanwege het lidocaïnegehalte in de oplossing moeten patiënten met nier- en leverinsufficiëntie evenals patiënten met hartinsufficiëntie worden gemonitord met speciale aandacht voor hart- en neurologische afwijkingen (zie rubriek 4.8) als gevolg van een verminderde metabolisatie en eliminatie van lidocaïne of de actieve metabolieten daarvan.

Pediatrische patiënten
Er zijn geen adequate doseringsgegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 1 maand. Tarlidocin mag niet worden gebruikt bij kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 3,5 kg om te voorkomen dat de maximale dosis voor lidocaïne wordt overschreden.

Bij kinderen jonger dan 4 jaar moet Tarlidocin met bijzondere voorzichtigheid worden gebruikt omdat het lidocaïne bevat.

Wijze van toediening
De bereiding is **uitsluitend bedoeld voor intramusculaire injectie** (zie rubriek 4.4). De injectie mag niet worden toegediend in weefsel met verminderde perfusie (zie rubriek 4.4).

Reconstitutie van de suspensie voor injectie
Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Injectie
Met behulp van een lange naald met een grote maat (canulediameter 0,90 mm) moet de injectie van Tarlidocin worden uitgevoerd door *diepe intramusculaire* injectie in het bovenste buitenste kwadrant van de gluteale musculatuur in de richting van de bekkenkam of met de techniek van von Hochstetter. De naald moet zo loodrecht mogelijk op het huidoppervlak worden ingebracht en de injectie moet zo ver mogelijk uit de buurt van grotere bloedvaten worden gedaan. Aspireer altijd voordat u injecteert. Als tijdens de injectie bloed wordt aangezogen of als de patiënt pijn ervaart, moet de injectie worden stopgezet.

Bij kinderen worden de mid-laterale dijspieren (m. quadriceps femoris) aanbevolen als injectieplaats. De deltaspier is alleen geschikt als deze goed gevormd is; in dit geval moet aandacht worden besteed aan de radiale zenuw.

Bij zuigelingen en jonge kinderen mag het perifere gebied van het bovenste buitenste kwadrant van de gluteale zone alleen in uitzonderlijke gevallen (bijvoorbeeld wijdverspreide brandwonden) als injectiegebied worden gebruikt om laesies van de heupzenuw te voorkomen.

De injectie mag niet worden toegediend in weefsels met een verminderde doorbloeding (zie ook rubriek 4.4). Bij herhaalde toediening moet de injectieplaats worden afgewisseld.

De injectie moet zo langzaam mogelijk gebeuren en onder de uitoefening van slechts weinig druk. "Wrijven" na de injectie moet worden vermeden.

Ernstige lokale reacties kunnen optreden tijdens intramusculaire toediening, met name bij jonge kinderen. Indien mogelijk en met name rekening houdend met de therapeutische indicaties en regimes en onder afweging van de baten-risicoverhouding, dienen alternatieve behandelingen zoals intraveneuze therapie met een geschikt penicillineproduct te worden overwogen (zie ook rubriek 4.4).

Tijdens langdurige behandeling met depotpenicillines (bijvoorbeeld voor de behandeling van syfilis), kunnen herhaalde injecties in een nauw begrensd gebied in spierweefsel leiden tot weefselschade en ingroei van bloedvaten, waardoor de kans bij elke volgende injectie groter wordt dat geïnjecteerd materiaal in de bloedsomloop terechtkomt, – hetzij door directe injectie in een bloedvat, of door materiaal in de bloedsomloop te persen als gevolg van de injectiedruk, of zelfs door het depot te verspreiden door te “wrijven”. Tijdens langdurige behandeling wordt daarom aanbevolen elke injectie zo ver mogelijk van de plaats van de vorige injectie toe te dienen.

N.B.
Wegens de mogelijke bijwerkingen (syndroom van Nicolau of syndroom van Hoigné in verband met het effect van lidocaïne), is het absoluut noodzakelijk om een intravasculaire naaldpositie uit te sluiten door een aspiratietest uit te voeren met een lege injectiespuit.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, soja, pinda's of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Benzathinebenzylpenicilline
Overgevoeligheid voor een van de penicillines, geschiedenis van een ernstige onmiddellijke overgevoeligheidsreactie op een ander bètalactam-middel (bijvoorbeeld cefalosporine, carbapenem of monobactam).

Lidocaïne
Overgevoeligheid voor lokale anesthetica van het amidetype.
Tarlidocin is gecontra-indiceerd bij pasgeborenen met aangeboren syfilis.
Tarlidocin is gecontra-indiceerd bij patiënten met een volledig hartblok.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Benzathinebenzylpenicilline
Benzathinebenzylpenicilline mag niet worden gebruikt in weefsels met verminderde perfusie.

Voordat een behandeling met benzathinebenzylpenicilline wordt gestart, moet zorgvuldig informatie worden ingewonnen over eerdere overgevoeligheidsreacties op penicillines, cefalosporines of andere bètalactam-middelen (zie rubrieken 4.3 en 4.8).

Ernstige en soms fatale overgevoeligheidsreacties zijn gemeld bij patiënten onder penicillinetherapie. Deze reacties komen vaker voor bij personen met een geschiedenis van overgevoeligheid voor penicilline en bij atopische personen. Als een allergische reactie optreedt, moet benzathinebenzylpenicilline worden stopgezet en moet een geschikte therapie worden ingesteld.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met de volgende aandoeningen:
- allergische diathese of bronchiale astma (er is een verhoogd risico op een overgevoeligheidsreactie):
- bij nierinsufficiëntie (voor dosisaanpassing, zie rubriek 4.2);
- bij leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2);

Bij gebruik van benzathinebenzylpenicilline moet worden gezorgd voor adequate monitoring na injectie en de beschikbaarheid van interventies voor shockbehandeling. Als er uit eerdere behandeling aanwijzingen zijn voor penicilline-allergie, worden voorschrijvers uitdrukkelijk gewaarschuwd voor het gebruik van depotproducten.

Medisch toezicht of aanwezigheid op afroep gedurende ten minste 1 uur moet worden gegarandeerd vanwege de mogelijkheid van ernstige allergische reacties van het onmiddellijke type, zelfs bij het eerste gebruik.

Bij de behandeling van syfilis kan een Jarisch-Herxheimer-reactie optreden als gevolg van de bacteriedodende werking van penicilline op pathogenen. 2 tot 12 uur na toediening kunnen hoofdpijn, koorts, zweten, rillingen, myalgie, artralgie, misselijkheid, tachycardie, verhoogde bloeddruk gevolgd door hypotensie optreden. Deze symptomen verdwijnen na 10 tot 12 uur. Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat dit een gebruikelijk, voorbijgaand gevolg is van antibioticumtherapie. Er moet een geschikte therapie worden ingesteld om een Jarisch-Herxheimer-reactie te onderdrukken of te verzachten (zie rubriek 4.8).

Bij langdurige behandeling worden monitoring van het bloedbeeld en nierfunctietesten aanbevolen.

Met antibiotica samenhangende colitis is gemeld bij bijna alle antibacteriële middelen, waaronder benzathinebenzylpenicilline, en kan in ernst variëren van licht tot levensbedreigend (zie rubriek 4.8). Daarom is het belangrijk om met deze diagnose rekening te houden bij patiënten die diarree krijgen tijdens of na de toediening van antibiotica. Indien met antibiotica samenhangende colitis optreedt, moet benzathinebenzylpenicilline onmiddellijk worden stopgezet, een arts worden geraadpleegd en een geschikte therapie worden gestart. Anti-peristaltische geneesmiddelen zijn in deze situatie gecontra-indiceerd.

Langdurig en herhaald gebruik kan leiden tot superinfecties met resistente bacteriën en gisten.

Als neurologische betrokkenheid niet kan worden uitgesloten bij patiënten met congenitale syfilis, moeten vormen van penicilline worden gebruikt die een hogere concentratie bereiken in de cerebrospinale vloeistof.

Bij patiënten met dermatomycose kunnen para-allergische reacties optreden wanneer benzathinebenzylpenicilline voor het eerst wordt toegediend vanwege gedeelde antigeniciteit tussen penicilline en dermatofyten.

Pijnlijke verharding kan optreden in geval van accidentele subcutane toediening. IJszakken helpen in dergelijke gevallen.

Accidenteel *intraveneus* injecteren van benzathinebenzylpenicilline kan het syndroom van Hoigné veroorzaken, dat wordt gekenmerkt door een gevoel van onheil, hallucinaties, visuele stoornissen, oorsuizen, duizeligheid, paresthesieën (bijvoorbeeld tintelingen, gevoelloosheid) of tachycardie (versnelde pols). Deze symptomen verdwijnen gewoonlijk volledig binnen 30 minuten, maar er zijn ook meldingen van overlijden.

Accidenteel *intra-arterieel* of *paravasculair* injecteren kan het syndroom van Nicolau veroorzaken. Afgezien van tekenen die verband houden met lokale ischemie zoals pijn, bleekheid, oedeem en blaarvorming gevolgd door necrose, ernstige vormen met shock en verspreide intravasculaire

coagulatie evenals verspreide ischemische en neurologische complicaties, waaronder hypesthesie, paraplegie en incompetentie van de sluitspier zijn mogelijk.

Lidocaïne:
Het syndroom van Hoigné en het syndroom van Nicolau kunnen worden verergerd door de lidocaïne in dit geneesmiddel.

Omdat het geneesmiddel lidocaïne bevat, moet Tarlidocin met bijzondere voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met

- nier- en/of leverziekte
- myasthenia gravis
- een verlaagde drempel voor insulten van het centrale zenuwstelsel (bijvoorbeeld bij epilepsie): ook lage doses lidocaïne kunnen een verhoogde neiging tot convulsies veroorzaken.
- hartinsufficiëntie
- hartimpulsgeleidingsstoornissen
- bradycardie
- onderdrukte ademhaling

Tarlidocin moet met bijzondere voorzichtigheid worden gebruikt bij ouderen en algemeen verzwakte patiënten.

Lidocaïne is porfyrinogeen gebleken bij dieren en dient te worden vermeden bij mensen met porfyrie.

Onbedoelde intravasculaire toediening of overdosering kan hoge lidocaïneconcentraties in bloed veroorzaken die verantwoordelijk zijn voor acute toxische symptomen van het centrale zenuwstelsel en hart en bloedvaten.

Symptomen veroorzaakt door lidocaïne kunnen optreden, vooral na accidentele intravasculaire toediening van Tarlidocin.

Onbedoelde intraveneuze toediening kan onmiddellijk (binnen enkele seconden tot enkele minuten) systemische reacties veroorzaken. In geval van overdosering begint de systemische toxiciteit later (15 tot 60 minuten na injectie) als gevolg van de tragere toename van de concentratie van het lokale anestheticum in het bloed.

Algemene waarschuwing:
Tarlidocin dient met bijzondere voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met coagulopathie of bij behandeling met anticoagulantia (bijvoorbeeld heparine), niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen of plasmasurrogaten, aangezien accidentele verwonding van bloedvaten tot ernstige bloedingen kan leiden.

Effect op diagnostische laboratoriumprocedures:

- Een positieve directe Coombs-test ontwikkelt zich vaak (≥ 1% tot < 10%) bij patiënten die 10 miljoen IE (overeenkomend met 6 g) benzylpenicilline of meer per dag krijgen. Na stopzetting van de penicilline kan de directe antiglobulinetest nog 6 tot 8 weken positief blijven (zie rubriek 4.8).
- Bepaling van eiwit in urine met behulp van precipitatietechnieken (sulfosalicylzuur, trichloorazijnzuur), de Folin-Ciocalteu-Lowry-methode of de biureetmethode kan leiden tot fout-positieve resultaten. Urine-eiwit moet daarom met andere methoden worden bepaald.
- De bepaling van aminozuren in de urine met behulp van de ninhydrinemethode kan eveneens tot fout-positieve resultaten leiden.
- Penicillines binden aan albumine. Bij elektroforesemethoden om albumine te bepalen, kan daarom pseudobisalbuminemie worden gesimuleerd.
- Niet-enzymatische detectie van glucose in de urine en detectie van urobilinogeen kunnen vals-positief blijken te zijn.

- Bij het bepalen van 17-ketosteroïden (met behulp van de Zimmermann-reactie) in de urine kunnen verhoogde waarden optreden.

Speciale voorzorgsmaatregelen
Bij patiënten met nierinsufficiëntie dient rekening te worden gehouden met een vertraagde uitscheiding van povidon.

Aangezien dit geneesmiddel povidon bevat, kan niet worden uitgesloten dat frequent of langdurig gebruik in zeer zeldzame gevallen kan leiden tot ophoping van povidon in het reticulo-endotheliale systeem (RES) of tot lokale afzettingen en de vorming van vreemdlichaam-granulomen die kunnen worden verward met tumoren.

In het geval van ernstige allergische symptomen na intramusculaire toediening van Tarlidocin moet worden overwogen het depotgebied chirurgisch te verwijderen.

Dit geneesmiddel bevat 26,19 mg natrium per dosis van 1,2 miljoen IE, overeenkomend met 1,3% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Pediatrische patiënten
De dosis van het bovengenoemde geneesmiddel moet worden verlaagd afhankelijk van het lichaamsgewicht en de leeftijd van het kind.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met benzathinebenzylpenicilline
Combinatietherapie met geschikte antibiotica zoals aminoglycosiden kan tot een synergetisch effect leiden. Benzathinebenzylpenicilline mag echter niet worden gebruikt in combinatie met bacteriostatische chemotherapeutische middelen zoals tetracyclines, chlooramfenicol of macroliden.

Gelijktijdige toediening van probenecide leidt tot remming van de tubulaire secretie van benzylpenicilline en daardoor tot verhoogde serumconcentraties en verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd van benzylpenicilline. Bovendien remt probenecide ook het transport van penicilline uit de cerebrospinale vloeistof, zodat de al slechte penetratie van benzylpenicilline in hersenweefsel verder wordt verminderd door gelijktijdige toediening van probenecide.

De eliminatiehalfwaardetijd van benzylpenicilline wordt ook in variabele mate verhoogd door salicylaten, fenylbutazon, indomethacine en sulfinpyrazon.

Benzylpenicilline kan de uitscheiding van methotrexaat verminderen, wat leidt tot verhoogde methotrexaatplasmaspiegels en verhoogde methotrexaattoxiciteit.

Gelijktijdig gebruik met orale anticoagulantia kan het anti-vitamine K-effect en het risico op bloedingen verhogen. Het wordt aanbevolen de International Normalised Ratio (INR) regelmatig te controleren en de dosering van het anti-vitamine K-geneesmiddel dienovereenkomstig aan te passen, zowel tijdens als na de behandeling met benzathinebenzylpenicilline.

Interacties met lidocaïne
Gelijktijdige toediening van lidocaïne en andere anti-aritmica van klasse I dient te worden vermeden vanwege het risico op ernstige cardiale bijwerkingen.

Als lidocaïne wordt gecombineerd met andere anti-aritmica zoals bètareceptorblokkers of calciumkanaalblokkers, kan het remmende effect op de atrioventriculaire en intraventriculaire geleiding en op de contractiliteit worden versterkt.

Combinatie van verschillende lokale anesthetica kan leiden tot additieve effecten op het cardiovasculaire systeem en het centrale zenuwstelsel.

Lidocaïne moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die medicatie met sedativa krijgen die ook de functie van het CZS beïnvloeden en bijgevolg de toxiciteit van lidocaïne kunnen veranderen. Er kan een additief effect zijn tussen het lokale anesthetische effect en sedativa of hypnotica.

Lidocaïne verlengt het effect van niet-depolariserende spierverslappers.

Aangezien lidocaïne zelf de insultdrempel kan verlagen, kan gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen die de insultdrempel verlagen (bijvoorbeeld tramadol of bupropion) het risico op insulten verhogen.

Gelijktijdig toegediende diazepam verhoogt de drempel voor lidocaïne om convulsies te veroorzaken. Hiermee moet rekening worden gehouden bij het monitoren van patiënten ter controle op tekenen van toxiciteit van lidocaïne.

Het aanvullende afzonderlijke gebruik van epinefrine of norepinefrine gelijktijdig met Tarlidocin kan het mogelijke systemische effect van de lidocaïne die dit geneesmiddel bevat, versterken.

Gelijktijdig gebruik van lidocaïne met substraten, remmers of inductoren van CYP3A4 en/of CYP1A2 kan de plasmaconcentraties van lidocaïne beïnvloeden. De klinische relevantie van deze interacties wordt als laag beschouwd vanwege het lage lidocaïnegehalte in Tarlidocin en de lage systemische biologische beschikbaarheid.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Benzylpenicilline en lidocaïne passeren de placenta.

Onderzoeken bij dieren en ervaringen tot nu toe met het gebruik van *benzylpenicilline* bij zwangere vrouwen hebben geen aanwijzingen voor teratogene effecten aan het licht gebracht. Benzathinebenzylpenicilline mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als dit absoluut noodzakelijk is.

Gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen zijn niet beschikbaar. Gegevens van een beperkt aantal blootgestelde zwangerschappen tonen geen aanwijzingen voor aangeboren effecten van lidocaïne. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Lidocaïne passeert de placenta snel. Bij pasgeborenen met hoge plasmaconcentraties kan lidocaïne CZS-depressie veroorzaken en daardoor de Apgar-score verlagen.

Borstvoeding
Benzylpenicilline en lidocaïne worden uitgescheiden in de moedermelk.

Benzylpenicilline wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in melk. De concentratie van benzylpenicilline in moedermelk kan 2% tot 15% van de serumconcentraties van de moeder bedragen. Hoewel er tot op heden geen ongewenste effecten zijn gemeld bij zuigelingen die met moedermelk werden gevoed, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van sensibilisatie of interferentie met de darmflora (zie ook rubriek 5.3).

De baby moet worden gecontroleerd op diarree en kolonisatie van mucosale gist.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken bij mensen uitgevoerd. Reproductie-onderzoeken bij muizen, ratten en konijnen hebben geen negatieve effecten op de vruchtbaarheid aangetoond. Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken op lange termijn bij laboratoriumdieren beschikbaar.

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

Aangezien dit geneesmiddel lidocaïne bevat, kan in individuele gevallen niet worden uitgesloten dat de rijvaardigheid, het bedienen van machines of het werken op hoogte gedurende korte tijd na de injectie kan zijn aangetast.

4.8 Bijwerkingen

a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Zowel benzathinebenzylpenicilline als lidocaïne zijn stoffen met een vastgesteld veiligheidsprofiel. De vaakst gemelde bijwerkingen die verband houden met intramusculaire injecties van benzathinebenzylpenicilline zijn infiltraten op de injectieplaats, koorts en allergische reacties, die voornamelijk bestaan uit lokale huidreacties zoals huiduitslag. Anafylactische reacties, waaronder levensbedreigende shock, zijn echter zeldzaam. De mogelijke bijwerkingen van lidocaïne zijn in wezen dezelfde die worden gemeld voor andere lokale anesthetica van het zuuramidetype. Systemische bijwerkingen kunnen optreden, bijvoorbeeld na een accidentele intraveneuze injectie. Zenuwstelselreacties kunnen bestaan uit duizeligheid, braken en licht gevoel in hoofd. Afgezien hiervan is een lichte stijging van de bloeddruk een van de meest voorkomende bijwerkingen.

b) Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

De gemelde frequenties van bijwerkingen zijn gebaseerd op de volgende categorieën:

Zeer vaak (≥ 1/10)
Vaak (≥ 1/100, < 1/10)
Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)
Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Zeer zelden (< 1/10.000)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Mogelijke bijwerkingen van benzathinebenzylpenicilline.

Systeem/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerking**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zelden	Pseudomembraneuze colitis (zie rubriek 4.4)
	Niet bekend	Infecties met resistente bacteriën en gisten
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Hemolytische anemie, leukopenie, trombocytopenie, agranulocytose
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Allergische reacties[1]
	Zelden	Anafylactische reacties waaronder shock (levensbedreigend)[1], serumziekte[1]
	Niet bekend	Allergisch oedeem, Jarisch-Herxheimer-reactie[1]
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	Arteriële bloedvatocclusies
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	Larynxoedeem, bronchospasmen, pulmonale eosinofilie
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms	Glossitis, stomatitis, zwarte haartong, misselijkheid, braken, diarree
Lever- en galaandoeningen	Zeer zelden	Hepatitis, cholestase
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag (morbilliform of scarlatiniform)
	Zeer zelden	Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse (Lyell-syndroom)
	Niet bekend	Eosinofilie, urticaria[1], angioneurotisch oedeem, leukocytoclastische vasculitis, erythema nodosum, Henoch-Schönlein-purpura
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	nefropathie, interstitiële nefritis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Infiltraten op de injectieplaats, koorts
	Niet bekend	Pijn op de injectieplaats[1], syndroom van Hoigné, syndroom van Nicolau
Onderzoeken	Vaak	Positieve directe Coombs-test, vals-positieve bepaling van eiwit in urine bij gebruik van precipitatietechnieken (Folin-Ciocalteu-Lowry-methode, biureet-methode), vals-positieve bepaling van urine-aminozuren (ninhydrine-methode), simulatie van pseudobisalbuminemie bij gebruik van elektroforesemethoden voor het bepalen van albumine, vals-positieve niet-enzymatische detectie van glucose in de urine en detectie van urobilinogeen, verhoogde niveaus bij het bepalen van 17-ketosteroïden in urine (wanneer de Zimmermann-reactie wordt gebruikt)

[1] zie ook rubriek 4.8 c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Neurotoxische reacties, die mogelijk zijn bij een behandeling met hoge doses penicilline, doen zich niet voor door de lage plasmaspiegels die worden bereikt met dit depotproduct.

Mogelijke bijwerkingen van lidocaïne:
Door het lage gehalte aan lidocaïne en de lage gebruiksfrequentie van Tarlidocin is het risico op dosisgerelateerde systemische bijwerkingen van lidocaïne laag wanneer dit product wordt gebruikt zoals bedoeld. Desalniettemin moeten patiënten ook worden gemonitord ter controle op bijwerkingen van lidocaïne. De mogelijke bijwerkingen zijn in wezen dezelfde die worden gemeld voor andere lokale anesthetica van het zuuramidetype. Systemische bijwerkingen kunnen optreden, bijvoorbeeld na een accidentele intraveneuze injectie; in dergelijke gevallen kunnen ze zeer ernstig zijn, met name in termen van hart- en neurologische functie.

De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens lichaamssysteem. De frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Systeem/orgaanklasse	**Frequentie**	**Bijwerking**
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Allergische reacties
Zenuwstelselaandoeningen	Niet bekend	Duizeligheid, licht gevoel in hoofd, insulten, circumorale paresthesie, gevoelloosheid van de tong, suf voelen
Hartaandoeningen	Niet bekend	Bradycardie, hartaritmieën, myocarddepressie, hartstilstand
Bloedvataandoeningen	Niet bekend	licht verhoogde bloeddruk, hypotensie, circulatoire shock
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	Onderdrukte ademhaling
Maagdarmstelselaandoeningen	Niet bekend	Misselijkheid, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Niet bekend	Huiduitslag, urticaria, oedeem

Voor mogelijke ernstige systemische bijwerkingen in geval van accidentele intravasculaire injectie, zie rubriek 4.4.

Dit product bevat fosfolipiden uit de sojaboon (3-sn-fosfatidylcholine), voorzichtigheid is geboden met betrekking tot het risico op allergische reacties.

Het kan niet worden uitgesloten dat in zeer zeldzame gevallen en wegens het gehalte aan povidon, povidon zich kan ophopen in het reticulo-endotheliale systeem (RES) of dat lokale afzettingen en granuloom van vreemde lichamen kunnen optreden, wat kan worden verward met tumoren.

c) Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Allergische reacties komen soms tot vaak voor, anafylactische reacties waaronder levensbedreigende shock komen zelden voor. De frequentie van veel individuele symptomen van allergische reacties kan met de beschikbare gegevens niet voldoende nauwkeurig worden bepaald. De gebruikelijke noodprocedures moeten worden ingesteld voor de behandeling van anafylactische reacties.

Serumziekte kan gepaard gaan met koorts, gezwollen gewrichten en allergische huiduitslag, maar deze lijst is niet beperkend.

De behandeling van spirocheetinfecties (bijvoorbeeld syfilis) kan (meestal 2–12 uur na de eerste dosis) in verband worden gebracht met de ontwikkeling van een Jarisch-Herxheimer-reactie, gekenmerkt door koorts, rigor, algemene en focale symptomen.

Elke onmiddellijke urticariële reactie moet altijd als een ernstig teken worden beschouwd en vereist strikt het staken van de behandeling.

Pijn op de injectieplaats kan optreden, zelfs bij gebruik van een juiste injectietechniek. De plaatselijke verdoving biedt verlichting van de initiële pijn. Eens het lokale pijnverlichtende effect is verdwenen, kan de pijn enige tijd aanhouden.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen van overdosering/misbruik
Bij extreem hoge doses kunnen penicillines neuromusculaire prikkelbaarheid of epileptische aanvallen veroorzaken. Als overdosering wordt vermoed, zijn klinische monitoring en symptomatische maatregelen aangewezen.
Benzylpenicilline kan worden gehemodialyseerd.

Lidocaïne-intoxicatie na onjuiste toediening van te veel lidocaïne vindt plaats in twee fasen. Aanvankelijk ervaren patiënten prikkelende centrale en cardiale symptomen: agitatie, onrust, duizeligheid, gehoor- en gezichtsveldstoornissen, periorale tintelingen, slepende spraak, misselijkheid, braken, rillingen en spiertrekkingen, wat tekenen kunnen zijn van een op handen zijnde insult. Cardiovasculaire symptomen kunnen aritmie, tachycardie, hypertensie en blozen zijn. Naarmate de intoxicatie voortschrijdt, ontwikkelen patiënten een depressie van de centrale functies en hartfuncties, wat resulteert in coma, adem- en circulatiestilstand. Een vaak voorkomend prodroom is hypotensie. Accidentele intravasculaire toediening van lidocaïne veroorzaakt niet altijd prikkelende symptomen. Acidose, hyperkaliëmie, hypocalciëmie en hypoxie versterken en verlengen de toxische effecten van lokale anesthetica.

Noodprocedures en tegengiffen
Bij de eerste tekenen van een overdosering van lidocaïne moet de toediening van Tarlidocin onmiddellijk worden gestopt. Toediening van zuurstof wordt aanbevolen. Aanvullende behandeling dient symptomatisch te zijn als reactie op de tekenen van intoxicatie: Een insult is een indicatie voor

intraveneuze toediening van diazepam, en adem- en circulatiestilstand moeten worden behandeld met de gebruikelijke procedures van cardiopulmonale reanimatie.
Centrale analeptica zijn gecontra-indiceerd bij intoxicatie met lokale anesthetica.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Benzathinebenzylpenicilline
Farmacotherapeutische categorie:
Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik; bèta-lactamase-gevoelige penicillines.
ATC-code: J01CE08

Werkingsmechanisme
Het werkingsmechanisme van benzylpenicilline is gebaseerd op remming van de synthese van bacteriële celwanden (in de groeifase) door blokkering van penicillinebindende eiwitten (PBP's) zoals transpeptidasen. Dit resulteert in bacteriedodende activiteit.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie
De activiteit hangt hoofdzakelijk af van de tijd dat de geneesmiddelconcentraties boven de MRC van de ziekteverwekker liggen.

Resistentiemechanismen
Resistentie tegen benzylpenicilline kan het gevolg zijn van de volgende mechanismen:
- Inactivering door bèta-lactamasen: Benzylpenicilline is niet-bèta-lactamase-resistent en is daarom inactief tegen bèta-lactamase-producerende bacteriën (bijvoorbeeld stafylokokken of gonokokken).
- Verminderde affiniteit van PBP's voor benzylpenicilline: De verworven resistentie van pneumokokken en enkele andere streptokokken tegen benzylpenicilline wordt veroorzaakt door modificaties van bestaande PBP's als gevolg van een mutatie. De resistentie van meticilline(oxacilline)-resistente stafylokokken is echter het gevolg van de vorming van een extra PBP met verminderde affiniteit voor benzylpenicilline.
- Bij gramnegatieve bacteriën kan onvoldoende penetratie van benzylpenicilline door de buitenste celwand ertoe leiden dat PBP's onvoldoende worden geremd.
- Effluxpompen kunnen benzylpenicilline actief uit de cel verwijderen.

Er bestaat gedeeltelijke of volledige kruisresistentie van benzylpenicilline met andere penicillines en cefalosporines.

Breekpunten
Bij het testen van de gevoeligheid voor benzylpenicilline worden de gebruikelijke verdunningsreeksen gebruikt. De interpretatie van de resultaten is gebaseerd op de breekpunten die zijn vastgesteld voor benzylpenicilline. De volgende minimale remmende concentraties zijn gedefinieerd voor gevoelige en resistente pathogenen:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)-breekpunten (klinische breekpuntentabel v.10.0, geldig vanaf 01-01-2020)

Gezien de verschillende indicaties van kortwerkende alkalizouten van benzylpenicilline en depot-benzathinebenzylpenicilline, bevatten de onderstaande tabellen alleen breekpunten voor indicatierelevante pathogenen. Verdere breekpunten zijn te vinden op www.eucast.org.

MRC-breekpunten (mg/l)

Micro-organisme	Gevoelig	Resistent
Streptococcus spp. (groepen A, B, C, G)	≤ 0,25	> 0,25

Streptokokken van de viridans-groep	≤ 0,25	> 2
PK-PD (niet-soortgerelateerde) breekpunten	≤ 0,25	> 2

Zonediameterbreekpunten (mm)

Micro-organisme	Gevoelig	Resistent
Streptococcus spp. (groepen A, B, C, G)	≥ 18	< 18
Streptokokken van de viridans-groep	≥ 18	< 12

De prevalentie van verworven resistentie van individuele soorten kan variëren afhankelijk van de regio en de tijd. Daarom is – vooral voor een adequate behandeling van ernstige infecties – lokale informatie over de resistentiesituatie vereist. Als er twijfel bestaat over de werkzaamheid van benzylpenicilline wegens de lokale resistentiesituatie, moet deskundig advies over de behandeling worden ingewonnen. Vooral in het geval van ernstige infecties of het mislukken van de behandeling, moet een microbiologische diagnose worden gesteld, inclusief identificatie van de ziekteverwekker en bepaling van de gevoeligheid van die ziekteverwekker voor benzylpenicilline.

Gewoonlijk gevoelige soorten
Aerobe grampositieve micro-organismen
Streptococcus pyogenes
Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis*° (streptokokken van groepen C en G)
Streptokokken van de viridans-groep° ^
Andere micro-organismen
Treponema pallidum°

° Er waren geen actuele gegevens beschikbaar op het moment dat de tabel werd gepubliceerd. De primaire literatuur, standaard referentiewerken en behandeladviezen gaan uit van gevoeligheid.

^ Verzamelnaam voor een heterogene groep *Streptococcus*-soorten. De mate van resistentie kan variëren afhankelijk van de *Streptococcus*-soort.

Lidocaïne
Farmacotherapeutische categorie: Anesthetica, lokaal; amiden,
ATC-code: N01BB02

Tarlidocin bevat lidocaïne om injectiepijn te verminderen.

Lidocaïne vermindert de permeabiliteit van celmembranen voor kationen, in het bijzonder natriumionen, bij hogere concentraties ook voor kaliumionen. Dit leidt, afhankelijk van de concentratie lidocaïne, tot een verminderde prikkelbaarheid van de zenuwvezels omdat de toename van de natriumpermeabiliteit die de actiepotentiaal produceert, wordt vertraagd. Van binnenuit de cel komt het lidocaïne-molecuul het open natriumkanaal binnen en blokkeert dit door te binden aan een specifieke receptor. Een direct effect van incorporatie van lidocaïne in de celmembraan is veel minder relevant.

Omdat lidocaïne, voordat het zijn werkingsplaats bereikt, de cel moet binnenkomen, hangt het effect ervan af van zijn pK_a en van de omgevings-pH, dat wil zeggen van het aandeel van de vrije base, het deel dat voornamelijk door de lipofiele membranen van zenuwvezels migreert.

In ontstoken weefsel wordt het lokale anesthetische effect verminderd door de lagere pH in dergelijke gebieden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De hieronder weergegeven farmacokinetische resultaten zijn gebaseerd op onderzoeken met enkelvoudige middelen waarin benzathinebenzylpenicilline of lidocaïne alleen werd toegediend. Lidocaïne heeft geen effect op de farmacokinetiek van benzathinebenzylpenicilline na intramusculaire toediening van Tarlidocin.

Algemene farmacokinetiek van benzathinebenzylpenicilline

Absorptie
Benzathinebenzylpenicilline mag alleen via de intramusculaire weg worden toegediend. Het is matig oplosbaar in water. Na IM injectie wordt het langzaam gehydrolyseerd tot benzylpenicilline in het weefseldepot en vervolgens geabsorbeerd. De tijd tot de maximale plasmaconcentratie na een enkele injectie van 1,2 miljoen IE bedraagt 13 tot 24 uur.

Na een enkele dosis van 1,2 miljoen IE zijn de gemiddelde plasmaspiegels 0,15 µg/ml op dag 1, 0,03 µg/ml na 2 weken en 0,003 µg/ml na 4 weken. Na een enkele dosis van 2,4 miljoen IE worden de gemiddelde plasmaspiegels van 0,12 µg/ml gedurende 2 weken gehandhaafd. Na wekelijkse injecties van dezelfde dosis gedurende 3 opeenvolgende weken, waren de gemeten piekwaarden 0,48 IE/ml, overeenkomend met 0,29 µg/ml, na 7 dagen; 0,48 IE/ml, overeenkomend met 0,29 µg/ml, na 14 dagen; en 0,52 IE/ml, overeenkomend met 0,31 µg/ml, na 3 weken.

Pasgeborenen die enkelvoudige doses van 50.000 IE/kg lichaamsgewicht kregen toegediend, vertoonden piekserumspiegels van 1,23 µg/ml binnen 13 tot 24 uur.

Terwijl de halfwaardetijd van benzylpenicilline 30 tot 60 minuten is, is de halfwaardetijd van benzathinebenzylpenicilline meer dan 24 uur.

Distributie
Het distributievolume van benzylpenicilline komt overeen met de extracellulaire ruimte. De plasma-eiwitbinding is ongeveer 50%.

Benzylpenicilline wordt gemakkelijk gedistribueerd naar weefsels, vooral de huid, longen, nierweefsel en lever, maar minder naar spier- en botweefsel. In de meeste weefsels bedragen de extracellulaire concentraties 25% tot 60% van de serumconcentraties.

Concentraties van meer dan 25% van de serumniveaus worden alleen in het pleurale, pericardiale en synoviale vocht bereikt in geval van ontsteking.

De benzylpenicillineconcentraties in foetale circulatie/vruchtwater en melk bedragen respectievelijk maximaal 50% en 10% van de maternale serumconcentratie.

Eliminatie
Benzylpenicilline wordt voor 85% tot 90% via de nieren uitgescheiden, waarbij tot 70% wordt teruggevonden als de actieve vorm en de rest als inactieve metabolieten, bijvoorbeeld penicilloïnezuur.

Pasgeborenen en zuigelingen hebben een lagere uitscheidingscapaciteit. De halfwaardetijd van benzylpenicilline is 3 uur in de eerste twee levensweken en 1,4 uur na de tweede levensweek.

Een klein deel van de benzylpenicilline wordt uitgescheiden via de gal. Uitscheiding in de levergal komt overeen met de serumconcentratie. Galblaasgal vertoont een 2- tot 3-voudige accumulatie.

Farmacokinetiek van lidocaïne
De eliminatiehalfwaardetijd van lidocaïne is 1,5 tot 2 uur bij volwassenen.

Het wordt snel gemetaboliseerd in de lever en uitgescheiden via de nieren.

Lidocaïne passeert de placenta door middel van eenvoudige diffusie en bereikt binnen enkele minuten na toediening de foetus. De foetale/maternale serumconcentratieverhouding na epidurale toediening is 0,5–0,7. Aanzienlijk hogere concentraties werden gemeten in navelstrengbloed na perineale infiltratie en paracervicaal blok. De eliminatiehalfwaardetijd van lidocaïne bij de pasgeborene na epidurale anesthesie bij de moeder is ongeveer drie uur, en lidocaïne was tot wel 48 uur na perineale infiltratie en paracervicaal blok detecteerbaar in de urine van de pasgeborene.

Pediatrische patiënten
Bij pasgeborenen zijn de α1-zuurglycoproteïneniveaus laag en kan de eiwitbinding verminderd zijn, wat tot een hogere vrije fractie kan leiden.

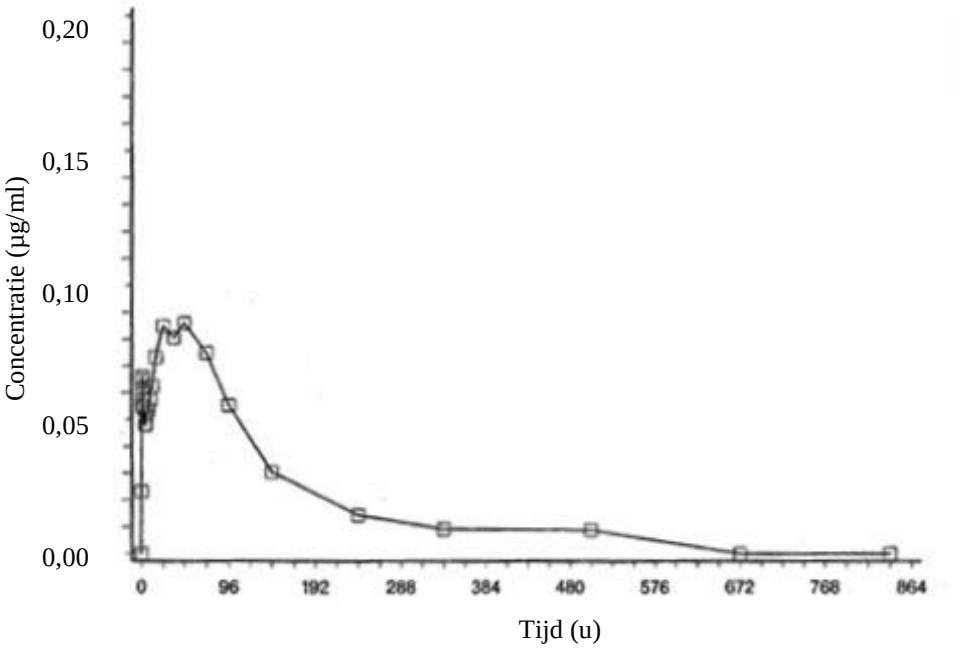
Farmacokinetiek van benzathinebenzylpenicilline

Biologische beschikbaarheid
Een cross-over-onderzoek uitgevoerd in 2000 naar relatieve biologische beschikbaarheid van een enkele intramusculaire dosis uit één injectieflacon van 1,2 miljoen IE benzathinebenzylpenicilline + 25 mg lidocaïne versus een intramusculaire dosis van 1,2 miljoen IE benzylpenicilline-natrium, gaf de volgende resultaten:

Benzylpenicillinespiegels uitgedrukt als gemiddelde en spreiding

	1,2 miljoen IE benzathinebenzylpenicilline + 25 mg lidocaïne	Benzylpenicilline-natrium 1,2 miljoen IE
Piekplasmaconcentratie (C_{max} [µg/ml])	0,089 ± 1,550	11,698 ± 1,267
Tijd tot piekplasmaconcentratie (t_{max} [u]):	42,43 ± 17,81	0,40 ± 0,17
Gebied onder de concentratie-tijdcurve ($AUC_{0\rightarrow\infty}$ [u x µg/ml]):	12,40 ± 1,610	19,09 ± 1,171

Gemiddeld benzylpenicilline-plasmaconcentratieprofiel gedurende 36 dagen na IM toediening van 1,2 miljoen IE benzathinebenzylpenicilline + 25 mg lidocaïne in een concentratie-tijdplot:



5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit
De toxiciteit van benzylpenicilline is erg laag. Dieronderzoek liet slechts geringe acute toxiciteitseffecten zien na parenterale toediening.

Er zijn talrijke onderzoeken naar de acute toxiciteit van lidocaïne bij een verscheidenheid aan diersoorten beschikbaar. Tekenen van toxiciteit waren symptomen van het CZS. Deze omvatten insulten met fatale afloop. De toxische (cardiovasculaire of CZS-symptomen, convulsies) plasmaconcentratie van lidocaïne bepaald bij mensen varieert volgens de meldingen van 5 µg/ml tot > 10 µg/ml bloedplasma.

Voor meer informatie over lidocaïne, zie rubriek 4.9.

Chronische toxiciteit
Er is geen dieronderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering van benzylpenicilline beschikbaar. Zie ook rubrieken 4.3 en 4.8.

Mutageen en tumorverwekkend potentieel
Benzylpenicilline is onvoldoende onderzocht op mutagene effecten. Verschillende bacteriële testen leverden geen aanwijzingen voor inductie van genmutaties. *In vitro* en *in vivo* testen voor de detectie van chromosoomafwijkingen zijn methodologisch ontoereikend, maar hebben geen relevante aanwijzingen opgeleverd die duiden op dergelijke effecten. Er is geen langetermijn-dieronderzoek naar het tumorverwekkende potentieel van benzylpenicilline beschikbaar.

Mutageniteitstesten van lidocaïne leverden negatieve resultaten op. Er zijn echter aanwijzingen dat 2,6-xylidine, een metaboliet van lidocaïne die bij de rat en mogelijk ook bij de mens wordt gevormd, mutagene effecten kan hebben. Deze aanwijzingen werden verkregen uit *in vitro* testen waarbij deze metaboliet in zeer hoge, bijna toxische concentraties werd gebruikt. Bovendien vertoonde 2,6-xylidine een tumorverwekkend potentieel in een carcinogeniteitsonderzoek bij ratten met transplacenta-blootstelling en postnatale behandeling van de dieren gedurende 2 jaar. In dit hooggevoelige testsysteem werden bij zeer hoge doses kwaadaardige en goedaardige tumoren, voornamelijk in de neusholte (ethmoturbinalia), waargenomen.

Aangezien de relevantie van deze bevindingen voor mensen niet met voldoende betrouwbaarheid kan worden uitgesloten, mag lidocaïne niet gedurende langere tijd in hoge doses worden gebruikt.

Reproductietoxiciteit
Benzylpenicilline passeert de placenta. De foetale serumconcentraties die 1 tot 2 uur na toediening worden bereikt, zijn vergelijkbaar met de maternale serumconcentraties. Ervaringen die tot nu toe zijn opgedaan bij zwangere vrouwen en onderzoeken bij ratten, konijnen en apen hebben geen aanwijzingen voor teratogeen potentieel opgeleverd.

De concentratie van benzylpenicilline in moedermelk kan 2% tot 15% van de serumconcentraties van de moeder bedragen.

Reproductietoxiciteitsonderzoeken van lidocaïne hebben geen aanwijzingen voor teratogene eigenschappen opgeleverd.

Het enige effect dat werd waargenomen, was een afname van het gewicht van de foetus. Van de nakomelingen van ratten die tijdens de dracht werden blootgesteld aan een dosis lidocaïne die bijna overeenkwam met de maximale aanbevolen dosis voor mensen, werd gemeld dat ze gedragsveranderingen vertoonden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Injectieflacon met poeder:
Povidon K17
Polysorbaat 80
Natriumcitraat, watervrij
Citroenzuur
Mannitol (E 421)
Simeticone
Sojabonenlecithine

Ampul met oplossing:
Natriumhydroxide
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Houdbaarheid na reconstitutie:
De suspensie voor injectie moet direct voor gebruik vers worden bereid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacons met poeder en glazen ampullen met oplossing voor suspensie voor injectie in een doos.

Doorzichtige glazen injectieflacon (type III-glas met broombutylrubberen stop en aluminium krimpdop) met het poeder
Doorzichtige glazen ampul (type I-glas) met 5 ml oplossing

Verpakkingsgrootten:
Doos met 1 injectieflacon en 1 ampul
Multiverpakking van 5 dozen met elk 1 injectieflacon en 1 ampul

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Reconstitutie van de suspensie voor intramusculaire injectie
Het poeder van één injectieflacon moet worden gereconstitueerd met de oplossing in de ampul.

De ampul met de oplossing moet worden geopend door de top eraf te draaien; om de glazen ampul te openen, moet de bovenkant worden afgebroken via een voorgedefinieerde breuk bij de ampulhals. De oplossing in de ampul moet volledig worden opgetrokken met een steriele injectiespuit met een naald.

Om de suspensie voor injectie te reconstitueren, moet de naald van de injectiespuit door de rubberen stop van de injectieflacon worden gestoken, zodat **het uiteinde van de naald zich uitsluitend in het bovenste gedeelte van de injectieflacon bevindt**.

Dan moet de oplossing volledig en **langzaam in de injectieflacon worden geïnjecteerd** en moet de injectieflacon worden rondgedraaid. Hevig schudden moet worden vermeden.

De hierboven beschreven procedure helpt te voorkomen dat de oplossing naar buiten spuit en schuimt.

Het gebruiksklare geneesmiddel is een melkwitte suspensie voor injectie. Na reconstitutie met de oplossing die in deze verpakking wordt geleverd, is het volume van de gebruiksklare suspensie voor injectie 6 ml.

Toediening van 1,2 miljoen IE (overeenkomend met 1 injectieflacon):
De inhoud van een injectieflacon moet volledig worden opgetrokken en vervolgens worden toegediend.

Toediening van lagere doses, bijvoorbeeld 600.000 IE (overeenkomend met ½ injectieflacon):
De inhoud van een injectieflacon moet volledig worden opgetrokken. De helft van de inhoud moet onmiddellijk worden weggegooid en de tweede helft van de inhoud moet worden toegediend.

De suspensie voor injectie is alleen bestemd voor eenmalig gebruik. Het product moet onmiddellijk worden gebruikt na opening van de ampul en reconstitutie van de suspensie voor injectie. Al het geneesmiddel dat overblijft na toediening van de enkelvoudige dosis moet worden weggegooid.

Voorafgaand aan de injectie dient intravasculaire toediening te worden uitgesloten door aspiratie. Bij herhaalde injecties moet de injectieplaats worden afgewisseld.

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

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Straße 1
64646 Heppenheim
Duitsland

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

RVG 122327

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 februari 2021
Datum van laatste verlenging: 29 oktober 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 24 maart 2025