

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

PENDEPON COMPOSITUM 1,2 MIU/0,3 MIU prášek pro injekční suspenzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje benzathini benzylpenicillinum 1,2 MIU a procaini benzylpenicillinum monohydricum 0,3 MIU.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční suspenzi (prášek pro injekci).

Bílý anebo téměř bílý mikrokrytalický prášek.

Rozpustnost: je velmi těžce rozpustný ve vodě, těžce rozpustný v lihu 95% a prakticky nerozpustný v chloroformu; je lehce rozpustný v dimethylformamidu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Prevence streptokokových nákaz osob ohrožených revmatickou horečkou, sanace bacilonosičů beta-hemolytického streptokoka, syfilis.

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení pro vhodné používání antibiotik.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Níže uvedené doporučené dávky jsou součtem jednotlivých složek přípravku.

K prevenci streptokokových nákaz a recidiv revmatické horečky se aplikuje vždy po 14-18 dnech dávka 1,5 MIU. Pokud v průběhu dlouhodobé prevence propukne akutní streptokokové onemocnění, je třeba ihned začít léčbu krátkodobými peniciliny trvající 7 dnů. Při sanaci bacilonosičů beta-hemolytického streptokoka se podá jedna injekce přípravku každých 14 dnů.

Syfilis: léčba časných stadií u dospělých (primární, sekundární a latentní fáze trvající méně než rok) jednorázově 3 MIU. Léčba pozdních stadií (latentní fáze trvající déle než rok, kardiovaskulární syfilis) 3 MIU týdně po dobu tří týdnů (celkem 9 MIU).

Způsob podání

Výhradně intramuskulárně.

Přípravek Pendepon compositum se aplikuje jako suspenze silnější intramuskulární jehlou hluboko intragluteálně do vnějšího horního kvadrantu *m. glutei maximi*. Dětem se podává do *m. femoris lateralis*. Je nutné před injekcí aspirací prověřit správné umístění jehly ve svalstvu.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Hypersenzitivita na jakýkoli penicilin, prokain, cefalosporiny.

Intravenózní a intraarteriální aplikace přípravku je kontraindikována!

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Přípravek se nehodí k léčbě akutních infekcí.

Opatrnost je potřebná při podávání přípravku pacientům s jakoukoliv alergií, polinózou, kopřivkou a při bronchiálním astmatu i v anamnéze.

Při anafylaktickém šoku je třeba především zvládnout selhání oběhu a případné poruchy dýchání dopaminem, epinefrinem, norepinefrinem, hydrokortisonem, podat antihistaminika a kalcium. Postupuje se podle zásad k zvládnutí těchto reakcí.

V souvislosti s léčbou beta-laktamovými antibiotiky (včetně penicilinu) byly zaznamenány závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR), včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), lékové reakce s eozinofilií a systémovými symptomy (DRESS) a akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP).

Benzylpenicilin je kontraindikován u pacientů, kteří jsou hypersenzitivní na penicilin. Pacienti, kteří mají v anamnéze hypersenzitivitu na cefalosporiny, peniciliny nebo jiná beta-laktamová antibiotika, mohou být také hypersenzitivní na benzylpenicilin (viz bod 4.3). Benzylpenicilin má být používán s opatrností u pacientů s anamnézou nezávažných hypersenzitivních reakcí na jakákoli jiná beta-laktamová antibiotika (např. cefalosporiny nebo karbapenemy) a vůbec nemá být používán u pacientů s anamnézou závažných hypersenzitivních reakcí. Pokud se během léčby benzylpenicilem objeví závažné alergické reakce nebo SCAR, léčba musí být přerušena a mají být přijata odpovídající opatření.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při současném podávání bakteriostatických antibiotik (tetracykliny, chloramfenikol, erythromycin a další) vzniká vzájemný antagonismus.

Pendepon compositum snižuje účinek perorálních antikoagulancií. Chlorpromazin snižuje účinek penicilinu. Hladinu penicilinu v krvi zvyšuje současná aplikace salicylátů, aminofenazonu a vitaminu C. K dosažení vysokých sérových koncentrací možno použít probenecid, jež redukuje tubulární sekreci penicilinu, a tím zvyšuje jeho plazmatickou hladinu.

Přípravek způsobuje falešně pozitivní testy na bílkoviny a cukr v moči.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Benzylpenicilin přechází placentou a hladina v séru plodu dosahuje hladiny blízké hladinám v séru matky. Dosavadní zkušenosti s podáváním těhotným ženám, a také testování na potkanech, králících a opicích, neprokázaly důkaz teratogenity. V běžných dávkách není přípravek kontraindikován. V prvním trimestru se však podává jen tehdy, pokud je to nevyhnutelné.

Kojení

Penicilin přechází do mateřského mléka, hladiny v mléce dosahují 2-15 % sérové koncentrace. To může být příčinou senzibilizace (alergické reakce), častěji však ovlivnění fyziologické flóry střeva.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pendepon compositum nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Alergické reakce se vyskytují podstatně častěji u osob s alergickou dispozicí. Nejtěžší je anafylaktická reakce, která se projeví 1-2 minuty po podání (někdy i do půl hodiny, i později) jako kolaps až kardiopulsační selhání, které může mít až letální konec. Dalšími alergickými projevy jsou kopřivka, horečka, bolesti kloubů, angioneurotický edém, Lyellův nebo Stevensův-Johnsonův syndrom. Vyskytuje se i nauzea, zvracení, průjem; hemoragie, hemolytická anémie, eozinofilie, trombocytopenie; ojediněle cholestatická žloutenka a lupus erythematodes. Při léčbě syfilidy vzniká až v 50 % případů Jarisch-Herxheimerova reakce, která se projevuje horečkou, pocením, bolestí hlavy až kolapsem (následek uvolnění endotoxinu). Při kardiovaskulární syfilidě může mít tato reakce velmi těžký průběh (primární atrofii n. optici, nervovou hluchotu) a může skončit až letálně. Pronikne-li při parenterálním podání suspenze benzathin-benzylpenicilinu do krve, může se objevit Hoigného syndrom, jenž má rychlý nástup, avšak benigní průběh. Projevuje se převážně psychickými symptomy (strach ze smrti, sluchové a zrakové barevné halucinace, zmatenost, dezorientace), závratěmi, poruchami chutě, tachykardií, palpitacemi. Komplikace obvykle zmizí do 30 minut a léčí se symptomaticky. Po intravazální injekci může u dětí vzniknout syndrom Nicolaua. Včasné symptomy: náhlá ischemie kůže distálně od místa vpichu, částečně s lividním zbarvením a bolestí. Pozdní symptomy: mírné ochrnutí, ischemické nekrózy, střevní a ledvinové krvácení. Vedle lokálních nálezů podmíněných ischemií (například bolesti, bledost, tvorba edému a puchýřů s následnou nekrotizací) nelze vyloučit těžší průběh projevující se šokem a koagulopatií. V tomto případě je nutno bezodkladně podat 300 IU/kg heparinu i.v., v případě nutnosti i.m. Neprodleně poukázat na specializované pracoviště na trombolytickou terapii. V prevenci obou syndromů se musí uplatňovat správná technika aplikace (střídání místa vpichu, jehla s dostatečně velkým lumenem, aspirace a fixace v místě vpichu). Pacient má po aplikaci zůstat nejméně 30 minut pod lékařským dohledem. Po intramuskulárním podání může vzniknout lokálně bolestivá reakce, nekróza svalu a absces.

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit):

MedDra třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	Eozinofilie Trombocytopenie Hemolytická anémie Syndrom Nicolaua
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy
	Není známo	Metabolická encefalopatie
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea, zvracení, průjem
	Vzácné	Průjem způsobený bakterií <i>Clostridium difficile</i>
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Exantém, pruritus
	Velmi vzácné	Lyellův nebo Stevensův-Johnsonův syndrom
	Není známo	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), pruritus, makulopapulární vyrážka, morbiliformní vyrážka, erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Vzácné	Bolesti kloubů
Cévní poruchy	Méně časté	Hemoragie
	Vzácné	Hoigného syndrom
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Příznaky podobné sérové nemoci: urtikarie, horečka, angioneurotický edém, intenzivní pruritus a respirační obtíže

	Vzácné	Závažné alergické reakce, např. anafylaktický šok
	Časté	Jarisch-Herxheimerova reakce
	Není známo	Angioedém
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné	Cholestatická žloutenka, lupus erythematosus

Popis vybraných nežádoucích účinků

V souvislosti s beta-laktamovými antibiotiky včetně penicilinu byly zaznamenány závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR) (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, léková reakce s eozinofilií a systémovými syndromy, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (viz bod 4.4)).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Benzathin-benzylpenicilin je depotní přípravek, po intramuskulárním podání je téměř vyloučeno dosažení toxické sérové hladiny (LD₅₀ benzylpenicilinu u myši a potkanů je vyšší než 5 000 mg/kg). Prokain je v přípravku obsažen v množství 120 mg, tudíž není pravděpodobné dosažení toxické hladiny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci

ATC kód: J01CE30

Mechanismus účinku

Směs málo a velmi málo rozpustné soli benzylpenicilinu s dlouhodobým účinkem. Penicilin kompetitivně inhibuje bakteriální aminotransferázy, které působí při stavbě buněčné stěny a inhibuje tak syntézu mureinu. Aktivuje autolytické enzymy s následnou lézí buněčné stěny, což má za následek usmrcení bakteriální buňky.

Antimikrobiální spektrum je shodné se spektrem benzylpenicilinu. Velmi dobře působí na pyogenní a ostatní hemolytické streptokoky, pneumokoky, gonokoky a meningokoky, korynebakteria, listerie, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Bacillus anthracis*, aktinomycety, *Clostridium tetani* i anaerobních traumatóz, moraxely, *Treponema pallidum* a na většinu kmenů leptospir.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Směs dvou depotních penicilinů s různou kinetikou uvolňování.

Benzathin-benzylpenicilin je v kyselém prostředí žaludku stabilní. Jeho absorpce z GIT je však nepravidelná a nespolehlivá. Proto se benzathin-benzylpenicilin podává pouze intramuskulárně. Po i.m. podání se z depa vytvořeného ve svalu pomalu absorbuje. Hydrolýzou molekuly benzathin-benzylpenicilinu se uvolní benzylpenicilin. Kinetika uvolňování se blíží kinetice nultého řádu. Benzathin-benzylpenicilin zajišťuje po podání dávky 0,6 MIU více než týden terapeuticky účinnou hladinu. Maximální sérové hladiny se dosahují u dospělých za 13 až 24 hodin, u malých dětí a u

novorozenců později. Po jednorázovém podání dávky 0,6 MIU dospělým dosahovaly 12. den hladiny 0,02 µg/ml. Po dávce 1,2 MIU byly průměrné hladiny 0,15 µg/ml 1. den, 0,03 µg/ml 14. den a 0,003 µg/ml 32. den. U novorozenců po dávce 0,05 MIU/kg byly hladiny 0,38 - 2,1 µg/ml po 24 hod a 0,07 - 0,09 µg/ml po 12 dnech. Po podání 0,6 MIU dětem (27 kg) po 24 hod. dosahovaly hladiny 0,11 - 0,21 µg/ml.

Prokain-penicilin je v kyselém prostředí žaludku nestabilní, dochází k hydrolyze beta-laktamového kruhu. Absorpce z gastrointestinálního traktu je nepravidelná, proto se podává výlučně intramuskulárně. Po intramuskulární aplikaci se ze svalu vstřebává pomalu a maximální plazmatickou hladinu dosahuje asi za 2 hodiny (1-4), poté tato zvolna klesá. Účinnou hladinu možno dokázat ještě 24 hodin po podání.

Distribuce

Po aplikaci se z prokain-penicilinu uvolňuje benzylpenicilin. Distribuuje se do celého organismu, proniká do perikardiální a pleurální dutiny, žluči a slin. Přechází placentární bariérou a do mateřského mléka. Penetruje přednostně do míst, kde probíhají zánětlivé procesy a dosahuje tam vyšších koncentrací než v místech bez zánětu. Při meningitidě dosahuje vysoké koncentrace v mozku. Nezanícenými meningami prochází jen málo, k dosažení terapeutické koncentrace v cerebrospinálním likvoru při léčbě syfilidy se proto kombinuje s probenecidem. Neproniká do kostí. Nedostatečně proniká do abscesů, do ischemických oblastí a nekrotických tkání. Prokain-benzylpenicilin není rozpustný v lipidech, proto nevstupuje do buněk. Na plazmatické bílkoviny se váže z 50-65 %.

Biotransformace

V játrech se penicilin biotransformuje přibližně z 20 % na inaktivní metabolit.

Eliminace

Z organismu se vylučuje ledvinami převážně tubulární sekrecí, avšak mnohem pomaleji než draselná sůl benzylpenicilinu. Inhibitor tubulární sekrece probenecid prodlužuje poločas a zvyšuje plazmatickou hladinu, což lékař také terapeuticky využívá. V menší míře je vylučován také žlučí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Lék se v klinické praxi používá více než třicet let. Během celé doby byly sledovány nežádoucí účinky a vedlejší reakce, které vznikaly při používání léku v experimentálních podmínkách i v podmínkách klinické praxe.

Penicilin a jeho deriváty jsou relativně netoxické i ve vysokých dávkách. Nežádoucí účinky společné pro všechny peniciliny můžeme rozdělit do dvou základních skupin:

1. Nealergické nežádoucí reakce vznikající po náhodném intravazálním podání souvisejí s jejich fyzikálně-chemickými vlastnostmi a jejich následky se liší dle toho, jestli suspenze vnikla do arterie, nebo vény.
2. Alergické nežádoucí účinky již byly uvedeny v předchozích bodech,

Bezpečnost léku byla ověřena dlouholetou farmakoterapeutickou praxí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polysorbát 80, lecithin.

6.2 Inkompatibility

V injekčních roztocích je inkompatibilní s prokainem, thiopentalem, amobarbitalem, vitaminem C, promethazinem, oxytetracyklinem, tetracyklinem, chloramfenikolem, vankomycinem a sulfadiazinem. Přípravek způsobuje falešně pozitivní testy na bílkoviny a cukr v moči.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Chemická a fyzikální stabilita po otevření a následném naředění před použitím byla prokázána na dobu 7 dní při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při 2 - 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Prášek je možné ředit pouze vodou pro injekci.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla (III. hydrolytické třídy), chlorbutylová pryžová zátka, hliníkový kryt s bílým plastovým odtrhovacím víčkem (flip-off), krabička.

Velikost balení: 1 a 10 injekčních lahviček po 1,2/0,3 MIU.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Přípravek se před podáním musí rekonstituovat.

Obsah injekční lahvičky se sklepe na boční stěnu lahvičky, poté se vstříkne do lahvičky 4,5 ml vody pro injekci a mírným kruhovým pohybem se připraví suspenze, která obsahuje v 1 ml přibližně 0,3 MIU. Homogenita se dosáhne za 2-3 minuty. Lahvičkou se nemá třepat, protože zpěněná suspenze se těžko aplikuje. Připravená suspenze se podává hluboko intragluteálně do vnějšího horního kvadrantu *m. glutei maximi*, u dětí do *m. femoris lateralis* silnější jehlou k intramuskulární aplikaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BB Pharma, a.s., Durychova 101/66, 142 00 Praha 4 - Lhotka, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/155/69-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 9. 1969

Datum posledního prodloužení registrace: 12. 5. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 12. 2021