

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Benzylpenicillin-Benzathin/Lidocain Infectopharm  
1,2 Millionen I.E./25 mg  
Pulver und Lösung zur Herstellung einer Injektionssuspension

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche mit Pulver enthält 916,7 mg Benzylpenicillin-Benzathin (als Tetrahydrat),  
entsprechend 1.200.000 I.E. Benzylpenicillin-Benzathin.

1 Ampulle mit 5 ml Lösung enthält 25 mg Lidocainhydrochlorid-Monohydrat.

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Enthält Spuren von Phospholipiden aus Sojabohnen.

Enthält 26,19 mg Natrium und 25 mg Povidon K17 pro Dosis von 1,2 Millionen I.E.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösung zur Herstellung einer Injektionssuspension  
Weißes bis cremefarbenes Pulver  
Klare, farblose Lösung

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Benzylpenicillin-Benzathin/Lidocain Infectopharm ist angezeigt bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen zur Behandlung und Prophylaxe der folgenden durch penicillin-empfindliche Erreger verursachten Infektionen (siehe Abschnitt 5.1):

Zur Behandlung von:

- Erysipel (Folgebehandlung, wenn mit einer intravenösen Antibiotikatherapie eine stabile Apyrexie und eine Besserung lokaler Zeichen und Symptome erreicht wurde)
- **Frühstadium** der Syphilis (primäre, sekundäre oder latente Syphilis bei maximal einjähriger Infektionsdauer) ohne pathologische Liquorbefunde
- Syphilis mit mehr als einjähriger Infektionsdauer (latente, kardiovaskuläre oder späte benigne Syphilis) mit Ausnahme der Neurosyphilis und nicht bei Vorliegen pathologischer Liquorbefunde
- Frambösie
- Pinta

Zur Prophylaxe von:

- rheumatischem Fieber (Chorea, rheumatische Karditis)
- Poststreptokokken-Glomerulonephritis
- Erysipel

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

Die empfohlene Dosierung ist abhängig von Schweregrad und Typ der Infektion, Alter sowie Leber- und Nierenfunktion des jeweiligen Patienten. Bei bestimmten spezifischen Anwendungsgebieten (z. B. Syphilis, Prophylaxe von rheumatischem Fieber) sind zusätzlich zu nationalen oder lokalen Richtlinien auch internationale Leitlinien zu beachten.

### Dosierung und Dauer der Behandlung

#### *Allgemeine Therapie (z. B. Folgebehandlung bei Erysipel):*

Erwachsene und Jugendliche:	1,2 Millionen I.E. (1 Durchstechflasche) einmal wöchentlich
Kinder > 30 kg Körpergewicht:	1,2 Millionen I.E. (1 Durchstechflasche) einmal wöchentlich
Kinder 3,5 kg–30 kg Körpergewicht:	600.000 I.E. (½ Durchstechflasche) einmal wöchentlich

#### *Behandlung von Syphilis:*

##### Primäres und sekundäres Stadium

Erwachsene und Jugendliche:	1 x 2,4 Millionen I.E. (2 Durchstechflaschen)
Kinder:	50.000 I.E./kg Körpergewicht, aber nicht mehr als 2,4 Millionen I.E.

Wenn erneut klinische Symptome auftreten oder Laborbefunde stark positiv bleiben, sollte die Behandlung wiederholt werden.

Dauer der Behandlung: Einmaldosis

#### *Spätstadium von Syphilis (latente seropositive Syphilis)*

Erwachsene und Jugendliche:	2,4 Millionen I.E. (2 Durchstechflaschen) einmal wöchentlich
Kinder:	50.000 I.E./kg Körpergewicht, aber nicht mehr als 2,4 Millionen I.E.
Dauer der Behandlung:	3 Wochen

#### *Behandlung von kongenitaler Syphilis: ohne neurologische Beteiligung*

Säuglinge:	1 x 50.000 I.E./kg Körpergewicht
Dauer der Behandlung:	Einmaldosis

#### *Behandlung von Frambösie, Pinta:*

Erwachsene und Jugendliche:	1 x 1,2 Millionen I.E. (1 Durchstechflasche)
Kinder > 30 kg Körpergewicht:	1 x 1,2 Millionen I.E. (1 Durchstechflasche)
Kinder 3,5 kg–30 kg Körpergewicht:	1 x 600.000 I.E. (½ Durchstechflasche)
Dauer der Behandlung:	Einmaldosis

#### *Prophylaxe von rheumatischem Fieber, Poststreptokokken-Glomerulonephritis und Erysipel:*

Erwachsene und Jugendliche:	1 x 1,2 Millionen I.E. (1 Durchstechflasche) alle 2–4 Wochen
Kinder > 30 kg Körpergewicht:	1 x 1,2 Millionen I.E. (1 Durchstechflasche) alle 3–4 Wochen
Kinder 3,5 kg–30 kg Körpergewicht:	1 x 600.000 I.E. (½ Durchstechflasche) alle 3–4 Wochen

Dauer der Behandlung:

- ohne kardiale Beteiligung: mindestens 5 Jahre, oder bis zum Alter von 21 Jahren
- vorübergehende kardiale Beteiligung: mindestens 10 Jahre, oder bis zum Alter von 21 Jahren
- anhaltende kardiale Beteiligung: mindestens 10 Jahre, oder bis zum Alter von 40 Jahren; manchmal ist eine lebenslange Prophylaxe erforderlich.

## Besondere Patientengruppen

### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Dosierung von Benzylpenicillin-Benzathin für Erwachsene, Jugendliche und Kinder auf Grundlage der Kreatininclearance			
Kreatininclearance in ml/min	100–60	50–10	< 10
Serumkreatinin in mg%	0,8–1,5	1,5–8,0	15
Anteil der normalen Tagesdosis Benzylpenicillin-Benzathin	100 %	75 %	20–50 %
Dosierungsintervall	in 1 Einzelgabe	in 1 Einzelgabe	in 2–3 Einzelgaben

### Hämodialysepatienten

Benzylpenicillin-Benzathin ist hämodialysierbar. Es liegen keine Daten zum Einfluss einer Dialyse auf die Plasmaspiegel von Benzylpenicillin vor. Die Entscheidung, Dialysepatienten mit Benzylpenicillin-Benzathin zu behandeln, muss daher im Einzelfall getroffen werden.

### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

In sehr schweren Fällen von eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion kann der Abbau und die Ausscheidung von Penicillinen verzögert sein.

### Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion und Patienten mit Herzinsuffizienz

Aufgrund des Lidocaingehalts der Lösung sind Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion sowie Patienten mit Herzinsuffizienz wegen der verzögerten Metabolisierung und Elimination von Lidocain oder seiner aktiven Metaboliten besonders auf kardiale und neurologische Auffälligkeiten zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).

### Kinder und Jugendliche

Für Kinder im Alter von unter 1 Monat liegen keine ausreichenden Daten zur Dosierung vor. Benzylpenicillin-Benzathin/Lidocain Infectopharm soll bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 3,5 kg nicht angewendet werden, um ein Überschreiten der Höchstdosis von Lidocain zu vermeiden.

Bei Kindern unter 4 Jahren ist Benzylpenicillin-Benzathin/Lidocain Infectopharm aufgrund des Lidocaingehalts nur mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

### Art der Anwendung

Intramuskuläre Anwendung.

Das Präparat ist **ausschließlich zur intramuskulären Injektion** bestimmt (siehe Abschnitt 4.4). Die Injektion darf nicht in Gewebe mit verminderter Durchblutung erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

### Rekonstitution der Injektionssuspension

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### Injektion

Die Injektion von Benzylpenicillin-Benzathin/Lidocain Infectopharm muss mit einer langen, großvolumigen Kanüle (Kanüldurchmesser 0,90 mm) als *tiefe intramuskuläre* Injektion in den oberen äußeren Quadranten der Glutealmuskulatur in Richtung Beckenkamm oder nach der Von Hochstetter-Methode erfolgen. Der Einstich soll möglichst senkrecht zur Hautoberfläche und die Injektion soweit wie möglich entfernt von größeren Gefäßen erfolgen. Vor der Injektion muss immer aspiriert werden. Bei Aspiration von Blut oder bei Schmerzen während der Injektion muss die Injektion abgebrochen werden.

Bei Kindern wird als Injektionsstelle die mittlere seitliche Oberschenkelmuskulatur (M. quadriceps femoris) empfohlen. Der M. deltoideus ist nur geeignet, wenn er gut ausgebildet ist; in diesem Fall muss auf den Nervus radialis geachtet werden.

Bei Säuglingen und Kleinkindern soll der periphere Bereich des oberen äußeren Quadranten der Glutealregion nur in Ausnahmefällen als Injektionsstelle gewählt werden (z. B. bei ausgedehnten Verbrennungen), um Läsionen des Ischiasnervs zu vermeiden.

Die Injektion darf nicht in Gewebe mit verminderter Durchblutung erfolgen (siehe auch Abschnitt 4.4). Bei wiederholter Verabreichung muss die Injektionsstelle gewechselt werden.

Die Injektion soll möglichst langsam und nur mit schwachem Druck erfolgen. Ein Verreiben nach der Injektion ist zu vermeiden.

Bei einer intramuskulären Injektion können schwere lokale Reaktionen auftreten, insbesondere bei Kleinkindern. Falls möglich, sind unter besonderer Berücksichtigung der Anwendungsgebiete und Dosierungspläne sowie unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses alternative Behandlungen wie eine intravenöse Therapie mit einem geeigneten Penicillinpräparat in Betracht zu ziehen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei der Langzeitbehandlung mit Depot-Penicillinen (z. B. zur Behandlung der Syphilis) kann es nach wiederholten Injektionen in ein eng begrenztes Areal im Muskelgewebe zu Gewebeschädigung und zum Einwachsen von Blutgefäßen kommen. Dadurch erhöht sich mit jeder weiteren Injektion die Wahrscheinlichkeit, dass Injektionsgut in die Blutbahn gelangt, – sei es durch direkte Injektion in ein Blutgefäß, durch Einpressen infolge des Injektionsdrucks oder sogar durch Verreiben des Depots. Es wird daher empfohlen, bei der Langzeitbehandlung jede Injektion möglichst weit entfernt von der Stelle der vorhergehenden Injektion vorzunehmen.

#### Hinweis

Wegen der möglichen Nebenwirkungen (Nicolau- oder Hoigné-Syndrom in Verbindung mit der Wirkung von Lidocain) muss eine intravasale Lage der Kanüle unbedingt ausgeschlossen werden, indem ein Aspirationstest mit leerer Injektionsspritze durchgeführt wird.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Soja, Erdnüsse oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### Benzylpenicillin-Benzathin

Überempfindlichkeit gegen eines der Penicilline, frühere schwere allergische Reaktionen vom Soforttyp gegen ein anderes Betalactam-Antibiotikum (z. B. Cephalosporin, Carbapenem oder Monobactam).

#### Lidocain

Überempfindlichkeit gegen Lokalanästhetika vom Amidtyp.

Benzylpenicillin-Benzathin/Lidocain Infectopharm ist bei Neugeborenen mit kongenitaler Syphilis kontraindiziert.

Benzylpenicillin-Benzathin/Lidocain Infectopharm ist bei Patienten mit komplettem Herzblock kontraindiziert.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Benzylpenicillin-Benzathin

Benzylpenicillin-Benzathin soll nicht in Gewebe mit verminderter Durchblutung verabreicht werden.

Vor Beginn einer Therapie mit Benzylpenicillin-Benzathin/Lidocain Infectopharm Benzylpenicillin-Benzathin muss eine sorgfältige Abklärung bezüglich vorangegangener Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline, Cephalosporine oder andere Betalaktam-Antibiotika durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Es wurde von schwerwiegenden, mitunter tödlichen Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten mit Penicillintherapie berichtet. Diese Reaktionen treten mit höherer Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit Penicillin-Überempfindlichkeit in der Vorgeschichte und Atopikern auf. Bei Auftreten einer allergischen Reaktion ist die Therapie abzubrechen und eine geeignete symptomatische Therapie einzuleiten.

Bei Patienten mit folgenden Erkrankungen ist Vorsicht geboten:

- allergische Diathese oder Bronchialasthma (erhöhtes Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion)
- Niereninsuffizienz (für Dosisanpassung siehe Abschnitt 4.2)
- eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2)

Bei jeder Anwendung von Benzylpenicillin-Benzathin soll eine geeignete Überwachung nach der Injektion erfolgen und die Verfügbarkeit von Maßnahmen zur Schockbehandlung muss sichergestellt sein. Falls Hinweise auf eine Penicillinallergie bei einer früheren Behandlung vorliegen, werden die verordnenden Ärzte ausdrücklich vor der Anwendung von Depotpräparaten gewarnt.

Eine ärztliche Überwachung oder Rufbereitschaft für mindestens 1 Stunde muss sichergestellt werden, da selbst bei der Erstanwendung die Möglichkeit schwerer allergischer Reaktionen vom Soforttyp besteht.

Bei der Behandlung von Syphilis kann es infolge der bakteriziden Wirkung von Penicillin auf die Erreger zu einer Jarisch-Herxheimer-Reaktion kommen. Innerhalb von 2 bis 12 Stunden nach der Anwendung können Kopfschmerzen, Fieber, Schwitzen, Zittern, Myalgie, Arthralgie, Übelkeit, Tachykardie und erhöhter Blutdruck gefolgt von Hypotonie auftreten. Diese Symptome klingen nach 10 bis 12 Stunden ab. Die Patienten sind darüber zu informieren, dass dies eine übliche, vorübergehende Folgeerscheinung bei einer Antibiotikatherapie ist. Zur Vermeidung oder Abschwächung einer Jarisch-Herxheimer-Reaktion ist eine geeignete Therapie einzuleiten (siehe Abschnitt 4.8).

Bei einer Langzeitbehandlung werden Blutbildkontrollen und Nierenfunktionstests empfohlen.

Über eine antibiotika-assoziierte Kolitis wurde für fast alle antibakteriellen Wirkstoffe einschließlich Benzylpenicillin-Benzathin berichtet; ihr Schweregrad kann von leicht bis lebensbedrohlich reichen (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist es wichtig, an diese Diagnose bei Patienten zu denken, bei denen während oder nach der Verabreichung von Antibiotika eine Diarrhö auftritt. Bei Auftreten einer antibiotika-assoziierten Kolitis muss die Verabreichung von Benzylpenicillin-Benzathin umgehend abgebrochen, ein Arzt konsultiert und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Antiperistaltika sind in dieser Situation kontraindiziert.

Die Langzeit- und wiederholte Anwendung kann zu Superinfektionen mit resistenten Bakterien und Hefen führen.

Wenn bei Patienten mit kongenitaler Syphilis eine neurologische Beteiligung nicht ausgeschlossen werden kann, sind Darreichungsformen von Penicillin anzuwenden, die im Liquor einen höheren Spiegel erreichen.

Bei Patienten mit Dermatomykose sind bereits bei der Erstanwendung von Benzylpenicillin-Benzathin wegen der Antigengemeinschaft zwischen Penicillin und Dermatophyten paraallergische Reaktionen möglich.

Bei versehentlicher subkutaner Verabreichung kann es zu einer schmerzhaften Induration kommen. In solchen Fällen sind Eispackungen hilfreich.

Eine versehentliche *intravenöse* Injektion von Benzylpenicillin-Benzathin kann ein Hoigné-Syndrom hervorrufen, charakterisiert durch Vernichtungsgefühl, Halluzinationen, Sehstörungen, Tinnitus, Schwindelgefühl, Parästhesien (z. B. Kribbeln, Taubheitsgefühl) oder Tachykardie (beschleunigter Puls). Diese Symptome klingen gewöhnlich innerhalb 30 Minuten vollständig ab, es wurde jedoch auch über Todesfälle berichtet.

Eine versehentliche *intraarterielle* oder *paravasale* Injektion kann ein Nicolau-Syndrom hervorrufen. Abgesehen von Anzeichen einer lokalen Ischämie wie Schmerzen, Blässe, Ödem und Blasenbildung gefolgt von Nekrose sind auch schwere Formen von Schock und disseminierter intravasaler Gerinnung sowie disseminierte ischämische und neurologische Komplikationen einschließlich Hypästhesie, Paraplegie und Sphinkterinkontinenz möglich.

#### Lidocain:

Das Hoigné- und das Nicolau-Syndrom können durch das in diesem Arzneimittel enthaltene Lidocain verstärkt werden.

Da das Arzneimittel Lidocain enthält, ist Benzylpenicillin-Benzathin/Lidocain Infectopharm mit besonderer Vorsicht anzuwenden bei Patienten mit

- Nieren- und/oder Lebererkrankung
- Myasthenia gravis
- herabgesetzter Krampfschwelle des Zentralnervensystems (z. B. bei Epilepsie): Auch niedrige Lidocaindosen können eine erhöhte Krampfbereitschaft verursachen.
- Herzinsuffizienz
- kardialen Reizleitungsstörungen
- Bradykardie
- Atemdepression

Benzylpenicillin-Benzathin/Lidocain Infectopharm ist bei älteren und allgemein geschwächten Patienten mit besonderer Vorsicht anzuwenden.

Es wurde gezeigt, dass Lidocain bei Tieren porphyrinogen ist. Es ist daher bei Menschen mit Porphyrie zu vermeiden.

Eine versehentliche intravasale Verabreichung oder Überdosierungen können zu hohen Lidocain-Blutspiegeln führen, die für akute zentralnervöse und kardiovaskuläre toxische Symptome verantwortlich sind.

Durch Lidocain verursachte Symptome können insbesondere nach versehentlicher intravasaler Verabreichung von Benzylpenicillin-Benzathin/Lidocain Infectopharm auftreten.

Eine versehentliche intravenöse Verabreichung kann sofort systemische Reaktionen auslösen (innerhalb von Sekunden bis wenigen Minuten). Bei einer Überdosis tritt die systemische Toxizität infolge des langsameren Anstiegs der Konzentration des Lokalanästhetikums im Blut später ein (15 bis 60 Minuten nach Injektion).

#### Allgemeiner Warnhinweis:

Benzylpenicillin-Benzathin/Lidocain Infectopharm ist bei Patienten mit Koagulopathie oder Behandlung mit Antikoagulanzen (z. B. Heparin), nicht-steroidalen Antiphlogistika oder Plasmaersatzmitteln mit besonderer Vorsicht anzuwenden, da eine versehentliche Verletzung von Blutgefäßen zu schwerwiegenden Blutungen führen könnte.

#### *Auswirkung auf labordiagnostische Untersuchungen:*

- Ein positiver direkter Coombs-Test entwickelt sich häufig ( $\geq 1\%$  bis  $< 10\%$ ) bei Patienten, die 10 Millionen I.E. (entsprechend 6 g) Benzylpenicillin oder mehr pro Tag erhalten. Nach Absetzen des Penicillins kann der direkte Antiglobulin-Test noch für 6 bis 8 Wochen positiv ausfallen (siehe Abschnitt 4.8).
- Die Eiweißbestimmung im Urin mittels Präzipitationsverfahren (Sulfosalicylsäure, Trichloressigsäure), der Folin-Ciocalteu-Lowry-Methode oder der Biuret-Methode kann zu falsch-positiven Ergebnissen führen. Die Eiweißbestimmung im Urin ist daher mit anderen Methoden durchzuführen.
- Ebenfalls zu falsch-positiven Ergebnissen kann die Aminosäurebestimmung im Urin mittels der Ninhydrin-Methode führen.
- Penicilline binden an Albumin. In elektrophoretischen Methoden zur Albuminbestimmung kann dadurch eine Pseudobisalbuminämie vorgetäuscht werden.
- Der nicht-enzymatische Harnzuckernachweis und der Urobilirubinnachweis können falsch positiv ausfallen.
- Bei der Bestimmung von 17-Ketosteroiden (mit der Zimmermann-Reaktion) im Urin können erhöhte Werte auftreten.

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die verzögerte Ausscheidung von Povidon zu beachten.

Da dieses Arzneimittel Povidon enthält, ist nicht auszuschließen, dass die häufige oder längere Anwendung in sehr seltenen Fällen zur Anreicherung von Povidon im retikuloendothelialen System (RES) oder zu lokalen Ablagerungen und zur Bildung von Fremdkörpergranulomen führen kann, die mit Tumoren verwechselt werden könnten.

Bei schweren allergischen Symptomen nach intramuskulärer Verabreichung von Benzylpenicillin-Benzathin/Lidocain Infectopharm ist eine chirurgische Entfernung des Depotareals in Erwägung zu ziehen.

Dieses Arzneimittel enthält 26,19 mg Natrium pro Dosis von 1,2 Millionen I.E., entsprechend 1,3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g Natrium.

#### Kinder und Jugendliche

Die Dosis ist je nach Körpergewicht und Alter des Kindes zu reduzieren.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Wechselwirkungen mit Benzylpenicillin-Benzathin

Die Kombinationstherapie mit geeigneten Antibiotika wie z. B. Aminoglykosiden kann zu einem synergistischen Effekt führen. Jedoch soll Benzylpenicillin-Benzathin nicht in Kombination mit bakteriostatisch wirkenden Chemotherapeutika wie Tetracyclinen, Chloramphenicol oder Macroliden verwendet werden.

Die gleichzeitige Gabe von Probenecid führt durch Hemmung der tubulären Sekretion von Benzylpenicillin zu erhöhten Serumkonzentrationen und zu einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit von Benzylpenicillin. Darüber hinaus hemmt Probenecid auch den Penicillintransport aus dem Liquor, so dass die bereits schlechte Penetration von Benzylpenicillin in das Gehirngewebe bei gleichzeitiger Gabe von Probenecid noch weiter verringert wird.

Die Eliminationshalbwertszeit von Benzylpenicillin wird auch durch Salicylate, Phenylbutazon, Indometacin und Sulfapyrazon in unterschiedlichem Ausmaß verlängert.

Benzylpenicillin kann die Ausscheidung von Methotrexat verringern, wodurch es zu einer Erhöhung der Methotrexat-Plasmaspiegel und zu einer Verstärkung der Toxizität von Methotrexat kommt.

Die gleichzeitige Anwendung oraler Antikoagulanzen kann den Vitamin-K-antagonistischen Effekt verstärken und dadurch das Blutungsrisiko erhöhen. Es wird empfohlen, sowohl während als auch nach einer Behandlung mit Benzylpenicillin-Benzathin den INR-Wert (International Normalised Ratio) häufig zu kontrollieren und die Dosierung des Vitamin-K-Antagonisten entsprechend anzupassen.

#### Wechselwirkungen mit Lidocain

Die gleichzeitige Anwendung von Lidocain und anderen Antiarrhythmika der Klasse I ist wegen des Risikos schwerwiegender unerwünschter kardialer Wirkungen zu vermeiden.

Wenn Lidocain mit anderen Antiarrhythmika wie Betablockern oder Kalziumantagonisten kombiniert wird, kann der Hemmeffekt auf die atrioventrikuläre und intraventrikuläre Reizleitung und auf die Kontraktilität verstärkt werden.

Die Kombination verschiedener Lokalanästhetika kann zu additiven Effekten auf das Herz-Kreislauf- und das Zentralnervensystem führen.

Bei Patienten, die mit Sedativa behandelt werden, welche sich ebenfalls auf die ZNS-Funktion auswirken und daher die Toxizität von Lidocain beeinflussen, sollte Lidocain mit gebotener Vorsicht angewendet werden. Es kann ein additiver Effekt zwischen der Wirkung des Lokalanästhetikums und der Wirkung von Sedativa oder Hypnotika auftreten.

Lidocain verlängert die Wirkung nicht-depolarisierender Muskelrelaxanzien.

Da Lidocain selbst die Krampfschwelle senken kann, kann die gleichzeitige Gabe anderer Arzneimittel, die die Krampfschwelle erniedrigen (z. B. Tramadol oder Bupropion), das Anfallsrisiko erhöhen.

Die gleichzeitige Anwendung von Diazepam erhöht die Krampfschwelle von Lidocain. Dies muss berücksichtigt werden, wenn Patienten auf Anzeichen einer Toxizität von Lidocain überwacht werden.

Die zusätzliche separate Anwendung von Adrenalin oder Noradrenalin gleichzeitig mit Benzylpenicillin-Benzathin/Lidocain Infectopharm kann den möglichen systemischen Effekt des in diesem Arzneimittel enthaltenen Lidocains verstärken.

Die gleichzeitige Gabe von Lidocain mit Substraten, Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 und/oder CYP1A2 kann die Plasmakonzentrationen von Lidocain beeinflussen. Die klinische Relevanz dieser Interaktionen wird wegen des niedrigen Lidocaingehalts in Benzylpenicillin-Benzathin/Lidocain Infectopharm und der geringen systemischen Bioverfügbarkeit für gering erachtet.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Benzylpenicillin und Lidocain sind placentagängig.

Aus tierexperimentellen Untersuchungen und den bisherigen Erfahrungen mit der Anwendung von *Benzylpenicillin* bei Schwangeren haben sich keine Hinweise auf teratogene Wirkungen ergeben. Benzylpenicillin-Benzathin wird während der Schwangerschaft nur bei absoluter Notwendigkeit empfohlen.

Es liegen keine kontrollierten Studien bei Schwangeren vor. Daten von einer begrenzten Anzahl exponierter Schwangerschaften ergaben keine Hinweise auf kongenitale Wirkungen von Lidocain. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Lidocain

passiert schnell die Placenta. Bei Neugeborenen mit hohen Plasmakonzentrationen kann Lidocain eine ZNS-Depression hervorrufen und daher den Apgar-Score erniedrigen.

#### Stillzeit

Benzylpenicillin und Lidocain werden in die Muttermilch ausgeschieden.

Benzylpenicillin wird in geringen Mengen in die Milch ausgeschieden. Die Benzylpenicillin-Konzentration in der Muttermilch kann 2 % bis 15 % der mütterlichen Serumspiegel betragen. Obwohl bislang bei gestillten Säuglingen keine Nebenwirkungen berichtet wurden, muss die Möglichkeit einer Sensibilisierung oder einer Beeinträchtigung der Darmflora in Betracht gezogen werden (siehe auch 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

Bei Säuglingen ist auf Diarrhö und Hefepilzbesiedlung der Schleimhäute zu achten.

#### Fertilität

Es wurden keine Studien zur Erfassung der Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. Reproduktionsstudien bei Mäusen, Ratten und Kaninchen ergaben keine negativen Effekte auf die Fertilität. Es liegen keine Langzeitstudien zur Fertilität bei Labortieren vor.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Da dieses Arzneimittel Lidocain enthält, ist in Einzelfällen nicht auszuschließen, dass kurze Zeit nach der Injektion die Verkehrstüchtigkeit, die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten in Höhen beeinträchtigt sein kann.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Sowohl Benzylpenicillin-Benzathin als auch Lidocain sind Wirkstoffe mit etabliertem Sicherheitsprofil. Die am häufigsten angegebenen Nebenwirkungen bei intramuskulärer Injektion von Benzylpenicillin-Benzathin sind Infiltrate an der Injektionsstelle, Fieber und allergische Reaktionen, zu denen in erster Linie lokale Hautreaktionen wie Ausschlag zählen. Anaphylaktische Reaktionen einschließlich lebensbedrohlichem Schock sind jedoch selten. Die möglichen Nebenwirkungen von Lidocain sind im Wesentlichen diejenigen, die für andere Lokalanästhetika vom Säureamidtyp angegeben werden. Systemische Nebenwirkungen können auftreten, z. B. nach versehentlicher intravenöser Injektion. Nebenwirkungen am Nervensystem können Schwindelgefühl, Erbrechen und Benommenheit sein. Abgesehen davon ist eine der häufigsten Nebenwirkungen ein leichter Blutdruckanstieg.

#### b) Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Den Angaben zur Häufigkeit der Nebenwirkungen sind folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	( $\geq 1/10$ )
Häufig	( $\geq 1/100, < 1/10$ )
Gelegentlich	( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )
Selten	( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

#### Mögliche Nebenwirkungen von Benzylpenicillin-Benzathin.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Selten	Pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
	Nicht bekannt	Infektionen mit resistenten Bakterien und Hefen

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Sehr selten	Hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Agranulozytose
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Häufig	Allergische Reaktionen <sup>1</sup>
	Selten	Anaphylaktische Reaktionen einschließlich Schock (lebensbedrohlich) <sup>1</sup> , Serumkrankheit <sup>1</sup>
	Nicht bekannt	Allergisches Ödem, Jarisch-Herxheimer-Reaktion <sup>1</sup>
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Nicht bekannt	Arterielle Gefäßverschlüsse
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Nicht bekannt	Kehlkopfödem, Bronchospasmus, pulmonale Eosinophilie
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Gelegentlich	Glossitis, Stomatitis, schwarze Haarzunge, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Sehr selten	Hepatitis, Cholestase
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Häufig	Hautausschlag (morbilliform oder scarlatiniform)
	Sehr selten	Stevens-Johnson-Syndrom, Epidermolysis acuta toxica (Lyell-Syndrom)
	Nicht bekannt	Eosinophilie, Urtikaria <sup>1</sup> , Angioödem, leukozytoklastische Vaskulitis, Erythema nodosum, Henoch-Schönlein-Purpura
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Selten	Nephropathie, interstitielle Nephritis
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Häufig	Infiltrate an der Injektionsstelle, Fieber
	Nicht bekannt	Schmerzen an der Injektionsstelle <sup>1</sup> , Hoigné-, Nicolau-Syndrom
<b>Untersuchungen</b>	Häufig	Positiver direkter Coombs-Test, falsch-positiver Proteinnachweis im Urin bei Verwendung von Präzipitationsmethoden (Folin-Ciocalteu-Lowry-Methode, Biuret-Methode), falsch-positiver Aminosäurenachweis im Urin (Ninhydrin-Methode), Vortäuschung einer Pseudobisalbuminämie bei Verwendung von Elektrophorese-Methoden zur Albuminbestimmung, falsch-positiver nichtenzymatischer Harnzuckernachweis und Urobilinogennachweis, erhöhte Spiegel bei der Bestimmung von 17-Ketosteroiden im Urin (bei Verwendung der Zimmermann-Reaktion)

<sup>1</sup> siehe auch Abschnitt 4.8 c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neurotoxische Reaktionen, die bei einer hochdosierten Penicillintherapie möglich sind, treten wegen der mit diesem Depotpräparat erreichten niedrigen Plasmaspiegel nicht auf.

#### Mögliche Nebenwirkungen von Lidocain:

Wegen des niedrigen Lidocaingehalts und der geringen Häufigkeit der Anwendung von Benzylpenicillin-Benzathin/Lidocain Infectopharm ist das Risiko dosisabhängiger systemischer Nebenwirkungen von Lidocain bei bestimmungsgemäßem Gebrauch dieses Arzneimittels niedrig. Dennoch sind die Patienten auch auf Nebenwirkungen von Lidocain zu überwachen. Die möglichen Nebenwirkungen sind im Wesentlichen diejenigen, die für andere Lokalanästhetika vom Säureamidtyp

angegeben werden. Systemische Nebenwirkungen können z. B. nach versehentlicher intravenöser Injektion auftreten. Sie können in solchen Fällen sehr schwerwiegend sein, insbesondere im Hinblick auf kardiale und neurologische Funktionen.

Die Nebenwirkungen sind nach Körpersystem aufgeführt. Die Häufigkeit ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Selten	Allergische Reaktionen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Nicht bekannt	Schwindelgefühl, Benommenheit, Krampfanfälle, periorale Parästhesie, Taubheit der Zunge, Schläfrigkeit
<b>Herzkrankungen</b>	Nicht bekannt	Bradykardie, Herzrhythmusstörungen, Myokarddepression, Herzstillstand
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Nicht bekannt	leichter Blutdruckanstieg, Hypotonie, Kreislaufchock
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Nicht bekannt	Atemdepression
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Nicht bekannt	Übelkeit, Erbrechen
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Nicht bekannt	Ausschlag, Urtikaria, Ödem

Mögliche schwerwiegende systemische Nebenwirkungen bei versehentlicher intravasaler Injektion, siehe Abschnitt 4.4.

Dieses Arzneimittel enthält Phospholipide aus Sojabohnen ((3-sn-Phosphatidyl)cholin), wegen des Risikos allergischer Reaktionen ist Vorsicht geboten.

Da dieses Arzneimittel Povidon enthält, ist nicht auszuschließen, dass sich Povidon in sehr seltenen Fällen im retikuloendothelialen System (RES) anreichern kann oder lokale Ablagerungen und Fremdkörpergranulome auftreten können, die mit Tumoren verwechselt werden könnten.

#### c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Allergische Reaktionen treten gelegentlich bis häufig auf, anaphylaktische Reaktionen einschließlich lebensbedrohlichem Schock sind selten. Die Häufigkeit vieler Einzelsymptome allergischer Reaktionen kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht mit ausreichender Genauigkeit abgeschätzt werden. Zur Behandlung anaphylaktischer Reaktionen sind die üblichen Notfallmaßnahmen einzuleiten.

Eine Serumkrankheit kann sich unter anderem durch Fieber, Gelenkschwellung und allergischem Ausschlag äußern.

Die Behandlung von Spirochäten-Infektionen (z. B. Syphilis) kann (meist 2–12 Stunden nach der ersten Dosis) mit der Entwicklung einer Jarisch-Herxheimer-Reaktion einhergehen, charakterisiert durch Fieber, Schüttelfrost, Allgemein- und Herdsymptome.

Eine urtikarielle Sofortreaktion muss immer als schwerwiegendes Anzeichen betrachtet werden und erfordert unbedingt das Absetzen der Therapie.

Schmerzen an der Injektionsstelle können selbst bei geeigneter Injektionstechnik auftreten. Das Lokalanästhetikum bewirkt eine anfängliche Schmerzlinderung. Sobald der Effekt des Lokalanästhetikums nachlässt, können die Schmerzen für eine gewisse Zeit anhalten.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome einer Überdosierung/Fehlanwendung

Penicilline können in extrem hohen Dosen neuromuskuläre Erregbarkeit oder epileptiforme Krampfanfälle induzieren. Bei Verdacht auf eine Überdosis sind eine klinische Überwachung und symptomatische Maßnahmen angezeigt.

Benzylpenicillin ist hämodialysierbar.

Eine Lidocainintoxikation nach unsachgemäßer Verabreichung von zu viel Lidocain verläuft in zwei Phasen. Zunächst zeigen die Patienten exzitatorische zentrale und kardiale Symptome: Agitiertheit, Unruhe, Schwindelgefühl, Hör- und Sehstörungen, periorales Kribbeln, verwaschene Sprache, Übelkeit, Erbrechen, Zittern und Muskelzuckungen als Vorzeichen eines drohenden Krampfanfalls. Mögliche kardiovaskuläre Symptome sind Arrhythmie, Tachykardie, Hypertonie und Hautrötung. Bei fortschreitender Intoxikation entwickelt sich bei den Patienten eine Depression zentraler und kardialer Funktionen, die zu Koma, Atem- und Kreislaufstillstand führt. Ein häufiges Frühsymptom ist eine Hypotonie. Bei versehentlicher intravasaler Verabreichung von Lidocain können exzitatorische Symptome fehlen. Azidose, Hyperkaliämie, Hypokalzämie und Hypoxie verstärken und verlängern die toxischen Wirkungen von Lokalanästhetika.

### Notfallmaßnahmen und Gegenmittel

Bei den ersten Anzeichen einer Überdosierung von Lidocain muss die Gabe von Benzylpenicillin-Benzathin/Lidocain Infectopharm sofort abgebrochen werden. Die Verabreichung von Sauerstoff wird empfohlen. Die weitere Behandlung soll symptomatisch entsprechend der Intoxikationszeichen erfolgen: Ein Krampfanfall ist eine Indikation für die intravenöse Gabe von Diazepam; bei einem Atem- und Kreislaufstillstand sind die üblichen Maßnahmen zur kardiopulmonalen Reanimation durchzuführen.

Zentral wirkende Analeptika sind bei einer Intoxikation durch Lokalanästhetika kontraindiziert.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

#### Benzylpenicillin-Benzathin

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Antibiotika zur systemischen Anwendung; Beta-Lactamase-sensitive Penicilline.

ATC-Code: J01CE08

#### Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Benzylpenicillin beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade penicillin-bindender Proteine (PBPs) wie z. B. der Transpeptidasen. Hieraus resultiert eine bakterizide Wirkung.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Wirkungen Die Aktivität hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der die Wirkstoffspiegel oberhalb der MHK des Erregers liegen.

#### Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegen Benzylpenicillin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalactamasen: Benzylpenicillin ist nicht Betalactamase-resistent und wirkt daher nicht gegen Betalactamase-bildende Bakterien (z. B. Staphylokokken oder Gonokokken).
- Reduzierte Affinität von PBPs für Benzylpenicillin: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und einigen anderen Streptokokken gegen Benzylpenicillin beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Staphylokokken ist hingegen die Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität zu Benzylpenicillin verantwortlich.
- Bei Gram-negativen Bakterien kann eine inadäquate Penetration von Benzylpenicillin durch die äußere Zellwand dazu führen, dass PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Benzylpenicillin aktiv aus der Zelle transportiert werden.

Eine partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Benzylpenicillin besteht mit anderen Penicillinen und Cephalosporinen.

#### Grenzwerte

Die Testung der Empfindlichkeit von Benzylpenicillin erfolgt unter Verwendung der üblichen Verdünnungsreihe. Die Interpretation der Ergebnisse basiert auf den für Benzylpenicillin festgelegten Grenzwerten. Die folgenden minimalen Hemmkonzentrationen wurden für empfindliche und resistente Keime definiert:

#### **EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)-Grenzwerte (Tabelle für klinische Grenzwerte V. 10.0, gültig ab 2020-01-01)**

Aufgrund der unterschiedlichen Anwendungsgebiete für kurzwirksame Alkalisalze von Benzylpenicillin und Depot-Benzylpenicillin-Benzathin sind in den folgenden Tabellen nur Grenzwerte für indikationsrelevante Keime aufgeführt. Weitere Grenzwerte können unter [www.eucast.org](http://www.eucast.org) eingesehen werden.

#### MHK-Grenzwerte (mg/l)

Mikroorganismus	Empfindlich	Resistent
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,25	> 0,25
Streptokokken der Viridans-Gruppe	≤ 0,25	> 2
PK-PD (nicht speziesspezifische) Grenzwerte	≤ 0,25	> 2

#### Zonendurchmesser-Grenzwerte (mm)

Mikroorganismus	Empfindlich	Resistent
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) <sup>1</sup>	≥ 18	< 18
Streptokokken der Viridans-Gruppe	≥ 18	< 12

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Benzylpenicillin in Frage gestellt ist, soll eine Therapieberatung durch Experten erfolgen. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Benzylpenicillin anzustreben.

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<b><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i></b>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> <sup>°</sup> (Streptokokken der Gruppen C & G)
Streptokokken der Viridans-Gruppe <sup>° ^</sup>
<b><i>Andere Mikroorganismen</i></b>
<i>Treponema pallidum</i> <sup>°</sup>

- ° Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, in Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
- ^ Sammelbezeichnung für eine heterogene Gruppe von Streptokokken-Spezies. Die Resistenzrate kann je nach Streptokokken-Spezies variieren.

### Lidocain

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokalanästhetika, Amide  
 ATC-Code: N01BB02

Benzylpenicillin-Benzathin/Lidocain Infectopharm enthält Lidocain zur Reduktion von Schmerzen bei der Injektion.

Lidocain verringert die Permeabilität der Zellmembranen für Kationen, insbesondere Natriumionen, und in höheren Konzentrationen auch für Kaliumionen. Dies führt in Abhängigkeit von der Lidocainkonzentration zu einer herabgesetzten Erregbarkeit der Nervenfasern, weil der Anstieg der Natriumpermeabilität, der das Aktionspotenzial auslöst, verlangsamt ist. Das Lidocainmolekül erreicht vom Zellinneren aus den offenen Natriumkanal und blockiert diesen durch Bindung an einen spezifischen Rezeptor. Ein direkter Effekt der Inkorporation von Lidocain in die Zellmembran ist weit weniger relevant.

Da Lidocain, bevor es seinen Wirkungsort erreicht, in die Zelle gelangen muss, hängt seine Wirkung von seinem  $pK_a$  und dem pH in der Umgebung ab, d.h. vom Anteil der freien Base, der funktionellen Gruppe, die vorwiegend durch die lipophilen Membranen von Nervenfasern migriert.

In entzündetem Gewebe ist die lokalanästhetische Wirkung aufgrund des niedrigeren pH-Werts in solchen Regionen verringert.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die im Folgenden dargestellten pharmakokinetischen Ergebnisse basieren auf Studien mit Einzelsubstanzen, in denen Benzylpenicillin-Benzathin oder Lidocain allein verabreicht wurden. Lidocain hat nach intramuskulärer Verabreichung von Benzylpenicillin-Benzathin/Lidocain Infectopharm keinen Effekt auf die Pharmakokinetik von Benzylpenicillin-Benzathin.

### Allgemeine Pharmakokinetik von Benzylpenicillin-Benzathin

#### Resorption

Benzylpenicillin-Benzathin darf nur intramuskulär verabreicht werden. Es ist in Wasser nur gering löslich. Nach i.m. Injektion wird es im Gewebedepot langsam zu Benzylpenicillin hydrolysiert und anschließend resorbiert. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration nach einer Einmalinjektion von 1,2 Millionen I.E. beträgt 13 bis 24 Stunden.

Nach einer Einmaldosis von 1,2 Millionen I.E. betragen die mittleren Plasmaspiegel 0,15 µg/ml an Tag 1, 0,03 µg/ml nach 2 Wochen und 0,003 µg/ml nach 4 Wochen. Nach einer Einmaldosis von 2,4 Millionen I.E. werden für 2 Wochen mittlere Plasmaspiegel von 0,12 µg/ml aufrechterhalten. Nach wöchentlichen Injektionen der gleichen Dosis für 3 aufeinanderfolgende Wochen wurden maximale

Spiegel von 0,48 I.E./ml, entsprechend 0,29 µg/ml, nach 7 Tagen gemessen; nach 14 Tagen waren dies 0,48 I.E./ml, entsprechend 0,29 µg/ml, und nach 3 Wochen 0,52 I.E./ml, entsprechend 0,31 µg/ml.

Bei Neugeborenen, die Einmaldosen von 50.000 I.E./kg Körpergewicht erhielten, wurden nach 13 bis 24 Stunden maximale Serumspiegel von 1,23 µg/ml gemessen.

Während die Halbwertszeit von Benzylpenicillin 30 bis 60 Minuten beträgt, ist die Halbwertszeit von Benzylpenicillin-Benzathin länger als 24 Stunden.

#### Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Benzylpenicillin entspricht dem Extrazellularraum. Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 50 %.

Benzylpenicillin verteilt sich gut im Gewebe, insbesondere in Haut, Lungen, Nierengewebe und Leber, weniger gut dagegen in Muskel- und Knochengewebe. In den meisten Geweben betragen die extrazellulären Konzentrationen 25 % bis 60 % der Serumspiegel.

Konzentrationen von mehr als 25 % der Serumspiegel werden in der Pleura-, Perikard- und Synovialflüssigkeit nur bei Vorliegen einer Entzündung erreicht.

Die Benzylpenicillin-Konzentrationen im fetalen Kreislauf/Fruchtwasser und in der Milch betragen bis zu 50 % bzw. 10 % der mütterlichen Serumkonzentration.

#### Elimination

Benzylpenicillin wird zu 85 % bis 90 % über die Nieren ausgeschieden, wobei bis zu 70 % als aktive Form und der Rest in Form inaktiver Metaboliten, z. B. als Penicilloinsäure, wiedergefunden werden.

Bei Neugeborenen und Säuglingen ist die Ausscheidungskapazität geringer. In den ersten beiden Lebenswochen beträgt die Halbwertszeit von Benzylpenicillin 3 Stunden und nach der zweiten Lebenswoche 1,4 Stunden.

Ein kleiner Anteil von Benzylpenicillin wird biliär ausgeschieden. Die Exkretion in die Lebergalle entspricht der Serumkonzentration. In der Blasengalle erfolgt eine Anreicherung auf das 2- bis 3-Fache.

#### Pharmakokinetik von Lidocain

Die Eliminationshalbwertszeit von Lidocain beträgt bei Erwachsenen 1,5 bis 2 Stunden.

Es wird in der Leber schnell abgebaut und über die Nieren ausgeschieden.

Lidocain passiert die Placenta mittels einfacher Diffusion und erreicht den Fötus innerhalb von Minuten nach der Verabreichung. Der Quotient der fetalen/maternalen Serumkonzentration nach epiduraler Gabe beträgt 0,5–0,7. Im Nabelschnurblut wurden nach perinealer Infiltration und nach parazervikaler Blockade weit höhere Konzentrationen gemessen. Die Eliminationshalbwertszeit von Lidocain bei Neugeborenen nach Epiduralanästhesie bei der Mutter beträgt etwa 3 Stunden. Lidocain war im Urin von Neugeborenen noch 48 Stunden nach perinealer Infiltration und parazervikaler Blockade nachweisbar.

#### Kinder und Jugendliche

Bei Neugeborenen sind die Spiegel von  $\alpha$ 1-saurem Glycoprotein niedrig und die Proteinbindung kann reduziert sein, wodurch die freie Fraktion zunehmen könnte.

#### Pharmakokinetik von Benzylpenicillin-Benzathin

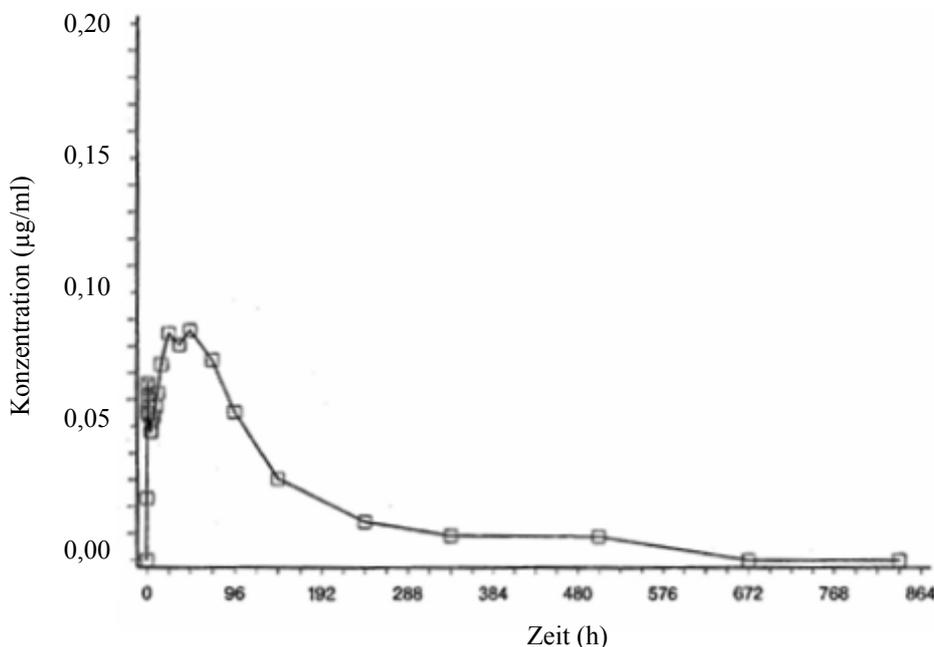
### Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 2000 durchgeführte Crossover-Studie zur relativen Bioverfügbarkeit nach einer intramuskulären Einmaldosis aus einer Durchstechflasche mit 1,2 Millionen I.E. Benzylpenicillin-Benzathin + 25 mg Lidocain im Vergleich zu einer intramuskulären Dosis von 1,2 Millionen I.E. Benzylpenicillin-Natrium kam zu folgenden Ergebnissen:

Benzylpenicillin-Spiegel angegeben als Mittelwert und Streubreite

	1,2 Millionen I.E. Benzylpenicillin-Benzathin + 25 mg Lidocain	Benzylpenicillin-Natrium 1,2 Millionen I.E.
Maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ [ $\mu\text{g/ml}$ ])	0,089 $\pm 1,550$	11,698 $\pm 1,267$
Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ( $t_{max}$ [h]):	42,43 $\pm 17,81$	0,40 $\pm 0,17$
Fläche unter der Konzentrations-Zeit- Kurve ( $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ [h x $\mu\text{g/ml}$ ]):	12,40 $\pm 1,610$	19,09 $\pm 1,171$

Verlauf der mittleren Plasmakonzentration von Benzylpenicillin über 36 Tage nach i.m. Verabreichung von 1,2 Millionen I.E. Benzylpenicillin-Benzathin + 25 mg Lidocain im Konzentrations-Zeit-Diagramm:



### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### *Akute Toxizität*

Die Toxizität von Benzylpenicillin ist sehr gering. In tierexperimentellen Untersuchungen fanden sich nach parenteraler Gabe nur geringe akut toxische Wirkungen.

Zur akuten Toxizität von Lidocain bei einer Reihe von Tierspezies liegen zahlreiche Untersuchungen vor. Anzeichen einer Toxizität waren zentralnervöse Symptome. Dazu zählten auch Krampfanfälle mit tödlichem Ausgang. Die beim Menschen ermittelte toxische (kardiovaskuläre oder zentralnervöse

Symptome, Konvulsionen) Plasmakonzentration von Lidocain wird mit 5 µg/ml bis > 10 µg/ml im Blutplasma angegeben.

Weitere Angaben zu Lidocain siehe Abschnitt 4.9 „Überdosierung“.

#### *Chronische Toxizität*

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Toxizität von Benzylpenicillin nach wiederholter Gabe liegen nicht vor. Siehe auch 4.3 „Gegenanzeigen“ und 4.8 „Nebenwirkungen“.

#### *Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial*

Benzylpenicillin wurde nur unzureichend auf mutagene Wirkungen untersucht. Mehrere bakterielle Tests ergaben keine Hinweise auf eine Induktion von Genmutationen. *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests zum Nachweis von Chromosomenaberrationen sind methodisch unzulänglich, ergaben aber keine relevanten Hinweise auf solche Wirkungen. Tierexperimentelle Langzeituntersuchungen zum tumorerzeugenden Potenzial von Benzylpenicillin liegen nicht vor.

Tests auf Mutagenität von Lidocain fielen negativ aus. Jedoch gibt es Hinweise darauf, dass 2,6-Xylidin, ein bei der Ratte und möglicherweise auch beim Menschen gebildeter Metabolit von Lidocain, mutagene Wirkungen haben könnte. Diese Hinweise ergaben sich aus *In-vitro*-Tests, in denen dieser Metabolit in sehr hohen, fast toxischen Konzentrationen verwendet wurde. Zudem zeigte 2,6-Xylidin in einer Studie zur Kanzerogenität bei Ratten mit transplazentärer Exposition und postnataler Behandlung der Tiere über 2 Jahre ein tumorerzeugendes Potenzial. In diesem hochempfindlichen Testsystem wurden bei sehr hohen Dosierungen maligne und benigne Tumoren, vor allem in der Nasenhöhle (Ethmoturbinalia), beobachtet.

Da die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, soll Lidocain nicht über längere Zeit in hohen Dosen angewendet werden.

#### *Reproduktionstoxizität*

Benzylpenicillin ist placentagängig. Die 1 bis 2 Stunden nach Gabe im fetalen Serum erreichten Konzentrationen sind ähnlich wie die Serumspiegel bei der Mutter. Bisherige Erfahrungen mit Schwangeren sowie Untersuchungen bei Ratten, Kaninchen und Affen haben keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial ergeben.

Die Benzylpenicillin-Konzentration in der Muttermilch kann 2 % bis 15 % der mütterlichen Serumspiegel betragen.

Studien zur Reproduktionstoxizität von Lidocain haben keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften ergeben.

Der einzige beobachtete Effekt war eine Verringerung des Fetalgewichts. Es wurde berichtet, dass die Nachkommen von Ratten, die während der Trächtigkeit Lidocain in einer Dosis erhielten, die fast der für den Menschen empfohlenen Höchstdosis entsprach, Verhaltensänderungen zeigten.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Durchstechflasche mit Pulver:

Povidon K17

Polysorbat 80

Natriumcitrat, wasserfrei

Citronensäure

Mannitol (E 421)

Simeticon

Sojabohnenlecithin

Ampulle mit Lösung:

Natriumhydroxid

Wasser für Injektionszwecke

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Dauer der Haltbarkeit nach Rekonstitution:

Die Injektionssuspension ist unmittelbar vor der Anwendung frisch zuzubereiten.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Durchstechflaschen mit Pulver und Glasampullen mit Lösung zur Herstellung einer Injektionssuspension in einer Faltschachtel.

Durchstechflasche aus farblosem Glas (Glasart III mit Brombutyl-Gummistopfen und Aluminium-Bördelkappe), die das Pulver enthält

Ampulle aus farblosem Glas (Glasart I), die 5 ml Lösung enthält

Packungsgrößen:

Faltschachtel mit 1 Durchstechflasche und 1 Ampulle

Bündelpackung mit 5 Faltschachteln mit je 1 Durchstechflasche und 1 Ampulle

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Rekonstitution der Suspension zur intramuskulären Injektion

Das Pulver einer Durchstechflasche ist mit der Lösung in der Ampulle zu rekonstituieren.

Die Ampulle mit der Lösung durch Abdrehen des Oberteils öffnen; die Glasampulle ist durch definiertes Abbrechen des Ampullenhalses zu öffnen. Die in der Ampulle enthaltene Lösung mittels einer sterilen Spritze mit einer Kanüle vollständig aufziehen.

Für die Rekonstitution der Injektionssuspension die Kanüle durch den Gummistopfen der Durchstechflasche so einstecken, dass sich **das Ende der Kanüle ausschließlich im oberen Bereich der Durchstechflasche** befindet.

Danach die Lösung **vollständig und langsam in die Durchstechflasche einspritzen** und die Durchstechflasche schwenken. Starkes Schütteln vermeiden.

Durch die oben beschriebene Vorgehensweise lässt sich Herausspritzen und Schäumen der Lösung vermeiden.

Das gebrauchsfertige Arzneimittel ist eine milchig-weiße Injektionssuspension. Nach Rekonstitution mit der in dieser Packung enthaltenen Lösung beträgt das Volumen der gebrauchsfertigen Injektionssuspension 6 ml.

Verabreichung von 1,2 Millionen I.E. (entsprechend 1 Durchstechflasche):

Den Inhalt einer Durchstechflasche vollständig aufziehen und dann verabreichen.

Verabreichung niedrigerer Dosen, z. B. 600.000 I.E. (entsprechend ½ Durchstechflasche):

Den Inhalt einer Durchstechflasche vollständig aufziehen. Die Hälfte des Inhalts sofort verwerfen und die zweite Hälfte des Inhalts verabreichen.

Die Injektionssuspension ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Das Arzneimittel muss unmittelbar nach Öffnen der Ampulle und Rekonstitution der Injektionssuspension verwendet werden. Restliches Arzneimittel nach Gabe der Einzeldosis verwerfen.

Vor der Injektion ist eine intravasale Verabreichung durch Aspiration auszuschließen. Bei wiederholter Verabreichung muss die Injektionsstelle gewechselt werden.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH  
Von-Humboldt-Str. 1  
64646 Heppenheim  
Deutschland  
Telefon: +49 (0) 62 52/95 70 00  
Telefax +49 (0) 62 52/95 88 44  
E-Mail: kontakt@infectopharm.com

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.-Nr.:

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

## **10. STAND DER INFORMATION**

10/2020

## **REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.