

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pendysin® 1,2 Mio I.E.
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Benzylpenicillin-Benzathin

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension enthält:

Benzylpenicillin-Benzathin 916,7 mg, entsprechend 1.200.000 I.E.

1 Kunststoff- oder Glasampulle mit 5 ml Lidocain-haltigem Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lidocainhydrochlorid 1 H₂O (25 mg), Povidon K17 (25 mg), (3-sn-Phosphatidyl)cholin (Sojalecithin), Natriumcitrat, Natriumhydroxid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Rezidivprophylaxe des rheumatischen Fiebers (Prophylaxe der Neuinfektion durch Streptococcus pyogenes)
- Frühsyphilis (primäre, sekundäre oder latente Syphilis bei maximal einjähriger Infektionsdauer) ohne pathologische Liquorbefunde
- Syphilis mit einer mehr als einjährigen Infektionsdauer (latente, kardiovaskuläre oder späte benigne Syphilis) mit Ausnahme der Neurosyphilis und nicht beim Vorliegen pathologischer Liquorbefunde

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Rezidivprophylaxe des rheumatischen Fiebers

Soweit nicht anders verordnet, erhalten Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 27 kg Körpergewicht zur Rezidivprophylaxe des rheumatischen Fiebers (1)–2-mal pro Monat 1 Flasche Pendysin 1,2 Mio I.E. (entsprechend 1,2 Mio. Einheiten). Vor allem bei älteren Jugendlichen und Erwachsenen sollte eine 2-malige Applikation pro Monat erfolgen.

Kinder und Jugendliche unter 27 kg Körpergewicht

Für Kinder zwischen 3,5 kg und 27 kg Körpergewicht wird eine geringere Einzeldosis von ½ Flasche (3 ml Suspension) Pendysin 1,2 Mio I.E. (entsprechend 0,6 Mio. Einheiten) je Behandlung empfohlen.

Zur Dosierung für Kinder unter 1 Monat liegen keine ausreichenden Daten vor. Bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 3,5 kg sollte Pendysin 1,2 Mio I.E. nicht angewendet werden, um eine Maximaldosis von Lidocainhydrochlorid nicht zu überschreiten.

Bei Kindern unter 4 Jahren sollte die Therapie mit Pendysin 1,2 Mio I.E. aufgrund des Gehalts an Lidocainhydrochlorid unter besonderer Vorsicht erfolgen.

Therapie der Syphilis bei Erwachsenen und Jugendlichen

Bei erworbener Lues (Lues I und II sowie bei nicht länger als einem Jahr bestehender Lues latens) können 2,4 Mio. Einheiten Benzylpenicillin-Benzathin (entsprechend der Suspension von zwei Durchstechflaschen Pendysin 1,2 Mio I.E.) einmalig injiziert werden, und zwar je 1,2 Mio. Einheiten an zwei verschiedenen Injektionsorten.

Bei einer Lues latens, die länger als ein Jahr besteht oder deren Dauer unbekannt ist, sollten drei intramuskuläre Injektionen von je 2,4 Mio. Einheiten Benzylpenicillin-Benzathin in Abständen von einer Woche verabreicht werden.

Zur Dosierung bei Lues liegen für Kinder unter 12 Jahren keine ausreichenden Daten vor.

Dosierung bei Nieren- und Leberinsuffizienz

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Art der Anwendung

Intramuskuläre Injektion

Herstellung der Injektionssuspension

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

Injektion

Pendysin 1,2 Mio I.E. wird *tief intramuskulär* mit langer, dicker Nadel (Kanülendurchmesser 0,90 mm) in den oberen äußeren Quadranten der Gesäßmuskulatur in Stichrichtung auf den Darmbeinkamm oder nach der Methode von Von Hochstetter injiziert. Der Einstich sollte möglichst senkrecht zur Hautoberfläche, die Injektion möglichst fern von größeren Gefäßen erfolgen. In jedem Fall muss vor der Injektion aspiriert werden. Bei der Aspiration von Blut oder bei Schmerzen unter der Injektion muss diese abgebrochen werden.

Die Injektion darf nicht in Gewebe mit verminderter Durchblutung erfolgen (siehe auch Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen). Bei wiederholter Anwendung ist die Injektionsstelle zu wechseln.

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

Bei der Langzeitbehandlung mit Depot-Penicillinen (z. B. bei der Lues-Behandlung) kann es nach wiederholten Injektionen in ein engbegrenztes Areal im Muskelgewebe zu einer Gewebsschädigung sowie Durchwachsung mit Blutgefäßen kommen, wodurch bei jeder weiteren Injektion die Möglichkeit des Eindringens von Injektionsgut in die Blutbahn – sei es durch direkte Injektion in ein Blutgefäß, sei es durch Einpressen infolge des Injektionsdruckes oder gar durch Verreiben des Depots – vergrößert wird. Es empfiehlt sich daher, bei der Langzeitbehandlung jede Injektion möglichst weit entfernt vom Ort der letzten Injektion vorzunehmen.

Hinweis

Wegen der möglichen Nebenwirkungen (Nicolau- oder Hoigné-Syndrom zusammen mit der Lidocain-Wirkung) ist es dringend geboten, durch einen Aspirationsversuch mit leerer Injektionsspritze die intravasale Lage der Kanüle auszuschließen.

Dauer der Anwendung

Wenn die therapeutische Entscheidung für eine vorbeugende Behandlung des rheumatischen Fiebers getroffen wurde, ist eine Langzeitbehandlung durchzuführen, die sich in der Regel über einen Zeitraum von mehreren Jahren erstreckt. Die genaue Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt in Abhängigkeit von den klinischen Befunden.

Die Behandlungsdauer bei Syphilis ist vom Ansprechen der Erreger bzw. dem klinischen Erscheinungsbild abhängig.

4.3 Gegenanzeigen

Wegen der Gefahr eines anaphylaktischen Schocks darf Pendysin 1,2 Mio I.E. bei Patienten mit erwiesener Überempfindlichkeit gegen Benzylpenicillin-Benzathin sowie gegen Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ, Soja, Erdnuss oder einen der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels nicht angewendet werden.

Bei einer Überempfindlichkeit gegen andere Betalactam-Antibiotika (z. B. Cephalosporine, Imipenem), ausgenommen Monobactame (Aztreonam), kann eine Kreuzallergie bestehen.

Pendysin 1,2 Mio I.E. darf weiterhin nicht angewendet werden bei der Behandlung von Neugeborenen mit konnataler Syphilis.

Pendysin 1,2 Mio I.E. darf ebenfalls nicht angewendet werden in Geweben mit verminderter Durchblutung.

Wegen des Gehaltes an Lidocainhydrochlorid 1 H₂O darf Pendysin 1,2 Mio I.E. bei schweren Störungen des Herz-Reizleitungssystems und akut dekompensierter Herzinsuffizienz nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit Verdacht auf Penicillin-Überempfindlichkeit oder allergischer Reaktionsbereitschaft (z. B. Asthma bronchiale, Heuschnupfen, Urtikaria) ist wegen der Depotwirkung besondere Vorsicht bei der Anwendung von Pendysin 1,2 Mio I.E. geboten.

Bei jeder Anwendung von Pendysin 1,2 Mio I.E. sollten eine ausreichende Nachbeobachtung und Möglichkeiten zur Schockbekämpfung gewährleistet sein. Bei anamnestischen Hinweisen auf eine Penicillin-Allergie muss vor der Anwendung von Depot-Präparaten ausdrücklich gewarnt werden.

Da schwere allergische Sofortreaktionen auch bei Erstanwendung möglich sind, sollte eine ärztliche Überwachung bzw. Erreichbarkeit über mindestens 1 Stunde gewährleistet sein.

Beim Auftreten von schweren, wässrigen Durchfällen während oder nach der Therapie, die mit Fieber oder Bauchschmerzen einhergehen können, ist an eine antibiotikabedingte pseudomembranöse Enterokolitis zu denken, die lebensbedrohlich sein kann. In diesen seltenen Fällen ist Pendysin 1,2 Mio I.E. sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie einzuleiten, z. B. Vancomycin oral, 4 x 250 mg täglich. Peristaltik hemmende Mittel sind kontraindiziert.

Langfristige und wiederholte Anwendung kann zu Superinfektionen mit resistenten Bakterien und Sprosspilzen führen.

Bei Diabetikern ist mit einer verzögerten Resorption aus dem intramuskulären Depot zu rechnen.

Bei Patienten mit Dermatomykosen sind aufgrund einer Antigengemeinschaft zwischen Penicillin und Dermatophyten bereits bei erstmaliger Gabe von Pendysin 1,2 Mio I.E. parallergische Reaktionen möglich.

Pendysin 1,2 Mio I.E. sollte wegen des Gehaltes an Lidocainhydrochlorid 1 H₂O mit besonderer Vorsicht bei erniedrigter Krampfschwelle des Zentralnervensystems (z. B. bei Epilepsie), bei Herzinsuffizienz sowie Reizleitungsstörungen des Herzens angewendet werden.

Pendysin 1,2 Mio I.E. enthält 26,19 mg Natrium pro Dosis von 1,2 Mio. Einheiten, entsprechend 1,3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Besonderer Hinweis

Bei Nierenfunktionsstörungen ist die verlangsamte Ausscheidung von Povidon zu beachten. Auf Grund des Povidongehaltes kann nicht ausgeschlossen werden, dass es nach häufiger oder längerdauernder Anwendung in sehr seltenen Fällen zu einer Speicherung von Povidon im retikuloendothelialen System (RES) oder zu örtlichen Ablagerungen und Fremdkörpergranulomen kommen kann, die zur Verwechslung mit Geschwülsten Anlass geben können.

Therapie des anaphylaktischen Schocks:

Neben anderen gebräuchlichen Notfallmaßnahmen (Atemwege freihalten!)

Medikamentöse Sofortmaßnahmen:

Sofort: Epinephrin (Adrenalin) i. v.;

Nach Verdünnen von 1 ml der handelsüblichen Lösung (1:1000) auf 10 ml oder unter Verwendung einer Epinephrin-Fertigspritze (1:10 000) wird zunächst davon 1 ml (= 0,1 mg Epinephrin) unter Puls- und Blutdruckkontrolle langsam intravenös injiziert (cave: Herzrhythmusstörungen!). Die Epinephrin-Gabe kann wiederholt werden (beachte 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

danach: Antihistaminika; Volumensubstitution i. v., z. B. Plasmaexpander, Humanalbumin, Vollelektrolyt-Lösung

anschließend: Glucocorticoide i. v.

z. B. 250 bis 1 000 mg Prednisolon (oder äquivalente Menge eines Derivats). Die Glucocorticoid-Gabe kann wiederholt werden.

Weitere Therapiemaßnahmen sind zu erwägen, z. B. künstliche Beatmung, Sauerstoffinhalation.

Eine sorgfältige Überwachung des Patienten ist erforderlich, da die Symptome rezidivieren können.

Wenn nach intramuskulärer Gabe von Pendysin 1,2 Mio I.E. schwere allergische Symptome auftreten, muss die chirurgische Entfernung des Depotareals in Erwägung gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern ist die Dosierung der genannten Präparate dem Körpergewicht bzw. dem Alter entsprechend zu reduzieren.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Kombinationstherapie mit geeigneten Antibiotika wie Aminoglykosiden kann zu einem synergistischen Effekt führen. Pendysin 1,2 Mio I.E. sollte jedoch nicht mit bakteriostatisch wirkenden Chemotherapeutika wie Tetracyclinen, Chloramphenicol, Makroliden und Sulfonamiden kombiniert werden.

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

Die Eliminationshalbwertszeit von Benzylpenicillin wird gleichfalls unterschiedlich verlängert durch Salicylate, Phenylbutazon, Indometacin und Sulfinpyrazon.

Treten Durchfälle auf, so kann die Resorption anderer oral verabreichter Arzneimittel gestört und somit deren Wirkung beeinträchtigt werden.

Bei zusätzlicher getrennter Anwendung von Epinephrin oder Norepinephrin gleichzeitig mit Pendysin 1,2 Mio I.E. kann es zu einer Verstärkung der möglichen systemischen Wirkung des darin enthaltenen Lidocainhydrochlorid 1 H₂O kommen.

Beeinflussung labordiagnostischer Untersuchungen

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 Harn sollte daher mit anderen Methoden durchgeführt werden.

Ebenfalls zu falsch positiven Ergebnissen kann die Aminosäurebestimmung im Urin mittels der Ninhydrin-Methode führen.

Penicilline binden an Albumin. In elektrophoretischen Methoden zur Albumin-Bestimmung kann dadurch eine Pseudobisalbuminämie vorgetäuscht werden.

Unter der Therapie mit Pendysin 1,2 Mio I.E. können der nichtenzymatische Harnzuckernachweis und der Urobilinogennachweis falsch positiv ausfallen.

Bei der Bestimmung von 17-Ketosteroiden (mittels der Zimmermann-Reaktion) im Urin können unter der Therapie mit Pendysin 1,2 Mio I.E. erhöhte Werte auftreten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Benzylpenicillin und Lidocain sind plazentagängig.

Aus tierexperimentellen Untersuchungen und den bisherigen Erfahrungen mit der Anwendung von *Benzylpenicillin* bei Schwangeren haben sich keine Anhaltspunkte für fruchtschädigende Wirkungen ergeben. Eine Anwendung von Pendysin 1,2 Mio I.E. während der Schwangerschaft soll nur erfolgen, wenn es unbedingt erforderlich ist.

Kontrollierte Untersuchungen an Schwangeren liegen nicht vor. Daten über eine begrenzte Anzahl von exponierten Schwangeren geben keinen Hinweis auf kongenitale Effekte durch Lidocain. Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 5.3). Lidocain passiert die Plazenta rasch. Bei Neugeborenen mit hohen Plasmakonzentrationen kann Lidocain eine Dämpfung des ZNS und damit eine Senkung des Apgar-Scores bewirken.

Stillzeit

Benzylpenicillin und Lidocain werden mit der Muttermilch ausgeschieden.

Die Milchgängigkeit von Benzylpenicillin ist gering. Die Konzentration in der Muttermilch kann 2 bis 15 % der mütterlichen Serumwerte erreichen. Obwohl bislang bei mit Muttermilch ernährten Säuglingen keine Nebenwirkungen berichtet wurden, muss die Möglichkeit einer Sensibilisierung oder einer Beeinträchtigung der Darmflora in Betracht gezogen werden (s. a. 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

Auf Durchfälle und Sprosspilzbesiedlung der Schleimhäute sollte beim Säugling geachtet werden.

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

Da das Arzneimittel Lidocainhydrochlorid 1 H₂O enthält, kann im Einzelfall nicht ausgeschlossen werden, dass kurze Zeit nach der Injektion die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
		Pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)		Infektionen mit resistenten Bakterien und Sprosspilzen
Erkrankungen des Immunsystems				
Allergische Reaktionen ¹		Anaphylaktische Reaktionen inkl. Schock (lebensbedrohlich) ² , Serumkrankheit ³		Allergische Ödeme, Jarisch-Herxheimer-Reaktion ⁴
Gefäßerkrankungen				
				Arterielle Gefäßverschlüsse
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
				Larynxödem, Bronchospasmus, Pulmonale Eosinophilie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
	Glossitis, Stomatitis, Lingua villosa nigra,			

	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall			
Leber- und Gallenerkrankungen				
			Hepatitis, Cholestase	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
Exanthem (morbilli- oder scarlatiniform)			Stevens-Johnson- Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell- Syndrom)	Eosinophilie, Urtikaria ⁵ , Angioneurotisches Ödem, leukozytoklasti- sche Vaskulitis, Erythema nodosum, Purpura Schönlein-Henoch
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Infiltrate an der Injektionsstelle, Fieber				Schmerzen an der Injektionsstelle ⁶

- ¹ Allergische Reaktionen treten gelegentlich bis häufig, anaphylaktische Reaktionen einschließlich des lebensbedrohlichen Schocks selten auf. Die Häufigkeit vieler Einzelsymptome allergischer Reaktionen ist auf der Basis der vorhandenen Daten nicht hinreichend genau abschätzbar.
- ² Zur Behandlung der anaphylaktischen Reaktionen sind die gebräuchlichen Notfallmaßnahmen zu ergreifen (siehe Abschnitt 4.4).
- ³ Die Serumkrankheit kann u. a. mit Fieber, Gelenkschwellungen und einem allergischen Exanthem einhergehen.
- ⁴ Bei der Behandlung von Spirochäteninfektionen (z. B. Lues) kann es (meist 2–12 Stunden nach der ersten Dosis) zum Auftreten einer Jarisch-Herxheimer-Reaktion kommen, die durch Fieber, Schüttelfrost, Allgemein- und Herdsymptome gekennzeichnet ist.
- ⁵ Eine urtikarielle Sofortreaktion muss immer als bedrohliches Zeichen angesehen werden und zwingt strikt zum Therapieabbruch.
- ⁶ Schmerzen an der Injektionsstelle sind auch bei sachgerechter Ausführung möglich. Durch das Lokalanästhetikum wird der Anfangsschmerz gelindert. Nach Abklingen der lokalanästhetischen Wirkung können die Schmerzen noch für einige Zeit anhalten.

Die bei der hoch dosierten Penicillin-Therapie möglichen neurotoxischen Reaktionen treten aufgrund der niedrigen Plasmaspiegel dieses Depotpräparates nicht auf.

Trotz des nur geringen Lidocainhydrochlorid 1 H₂O-Gehaltes ist auch auf Lidocain-Nebenwirkungen zu achten. Systemische Reaktionen sind z. B. nach versehentlicher intravenöser Injektion möglich. Sie bestehen bezüglich des Nervensystems in Schwindel, Erbrechen und Benommenheit, in extremen Einzelfällen bis hin zu zerebralen Krämpfen. Am Herz-Kreislauf-System ist auf bradykarde und andere Herzrhythmusstörungen zu achten. Diese können sich auch in einer Verschlimmerung bereits bestehender Herzrhythmusstörungen auswirken und bis zum Kammerflimmern führen. Im Extremfall sind Kreislauf-Schock und Atemlähmungen möglich.

Wegen des niedrigen Lidocainhydrochlorid 1 H₂O-Gehaltes und der geringen Anwendungshäufigkeit von Pendysin 1,2 Mio I.E. ist das Risiko dosisabhängiger systemischer Nebenwirkungen von Lidocain bei bestimmungsgemäßem Gebrauch gering. Neben den in der Tabelle gelisteten allergischen Reaktionen zählt ein leichter Blutdruckanstieg infolge der positiven inotropen und chronotropen Wirkung von Lidocain zu den häufigsten Nebenwirkungen.

Zu den möglichen schwerwiegenden systemischen Nebenwirkungen bei versehentlicher intravasaler Injektion siehe Abschnitt 4.9.

(3-sn-Phosphatidyl)cholin (Sojalecithin) kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung/Fehlanwendung

Bei versehentlicher *intravenöser* Injektion von Pendysin 1,2 Mio I.E. kann ein Hoigné-Syndrom auftreten, das durch Todesangst, Halluzinationen, Sehstörungen, Ohrensausen, Schwindel, Parästhesien (z. B. Kribbeln, Taubheitsgefühl) oder Tachykardien (beschleunigter Puls) gekennzeichnet ist. In der Regel verschwinden diese Symptome innerhalb von 30 Minuten vollständig, jedoch sind auch Todesfälle bekannt.

Nach versehentlicher *intraarterieller* oder *paravasaler* Injektion kann ein Nicolau-Syndrom auftreten. Neben den örtlich ischämisch bedingten Befunden, wie z. B. Schmerzen, Blässe, Ödem- und Blasenbildung mit anschließender Nekrotisierung, sind schwere Verlaufsformen mit Schock und Verbrauchskoagulopathie möglich.

Ein Hoigné- und Nicolau-Syndrom kann durch das in diesem Arzneimittel enthaltene Lidocainhydrochlorid 1 H₂O verstärkt werden.

Vor allem bei versehentlicher intravasaler Gabe von Pendysin 1,2 Mio I.E. können Symptome auftreten, die auf Lidocain zurückzuführen sind.

Eine unbeabsichtigte intravenöse Applikation kann sofort (innerhalb von Sekunden bis zu wenigen Minuten) systemische Reaktionen auslösen. Im Falle einer Überdosierung tritt die systemische Toxizität später auf (15 bis 60 Minuten nach Injektion), was auf den langsameren Anstieg der Konzentration des Lokalanästhetikums im Blut zurückzuführen ist.

Bei unsachgemäßer Anwendung einer zu großen Menge von Lidocain verläuft die Intoxikation in zwei Phasen. Zunächst kommt es zu exzitatorischen zentralen und kardialen Symptomen: Erregung, Unruhe, Schwindel, akustische und visuelle Störungen, periorales Kribbeln, verwaschene Sprache, Nausea, Erbrechen, Zittern und Muskelzuckungen als Vorzeichen eines Krampfanfalls. An kardiovaskulären Symptomen können Rhythmusstörungen, Tachykardie, Hypertension und eine Hautrötung auftreten. Bei fortschreitender Intoxikation kommt es zu einer Depression zentraler und kardialer Funktionen mit Koma, Atem- und Kreislaufstillstand. Erstes Symptom ist dabei häufig die Hypotension. Bei versehentlicher intravasaler Anwendung von Lidocain können exzitatorische Symptome fehlen. Azidose, Hyperkaliämie, Hypokalzämie und Hypoxie verstärken und verlängern die toxischen Effekte von Lokalanästhetika.

Notfallmaßnahmen und Gegenmittel

Bei Anzeichen einer Lidocain-Überdosierung muss die Zufuhr von Pendysin 1,2 Mio I.E. sofort unterbrochen werden. Die Applikation von Sauerstoff wird empfohlen. Die weitere Therapie erfolgt je nach Ausprägung der Intoxikation symptomatisch: Bei Krampfanfall ist die intravenöse Gabe von Diazepam angezeigt, bei Atem- und Kreislaufstillstand sind die allgemeinen Maßnahmen der kardiopulmonalen Reanimation durchzuführen.

Zentral wirkende Analeptika sind kontraindiziert bei Intoxikation durch Lokalanästhetika!

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Benzylpenicillin (Penicillin G) ist ein halbsynthetisches, nicht Betalaktamase-festes Betalaktam-Antibiotikum.

ATC-Code

J01CE08

Wirkungsmechanismus

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

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der MHK des Erregers liegt.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Benzylpenicillin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Benzylpenicillin ist nicht Betalaktamase-fest und wirkt daher nicht gegen Betalaktamase-bildende Bakterien (z. B. Staphylokokken oder Gonokokken).
- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Benzylpenicillin: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und einigen anderen Streptokokken gegenüber Benzylpenicillin beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Benzylpenicillin verantwortlich.
- Unzureichende Penetration von Benzylpenicillin durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die 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 von Benzylpenicillin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Die Beurteilung der Ergebnisse erfolgt auf der Basis der Grenzwerte für Benzylpenicillin. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe	≤ 0,25 mg/l	> 2 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte* ¹⁾	≤ 0,25 mg/l ¹⁾	> 2 mg/l ¹⁾

- * Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik
- ¹ Grenzwerte basieren auf einer Dosis von 600 mg x 4 (2,4 g/Tag)

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

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 auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Benzylpenicillin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Benzylpenicillin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Dezember 2013):

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

- [°] Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
- [^] Sammelbezeichnung für eine heterogene Gruppe von Streptokokken-Spezies. Resistenzrate kann in Abhängigkeit von der vorliegenden Streptokokken-Spezies variieren.

Pendysin 1,2 Mio I.E. enthält das Lokalanästhetikum Lidocainhydrochlorid 1 H₂O zur Reduzierung des Injektionsschmerzes.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Benzylpenicillin-Benzathin

Resorption

Benzylpenicillin-Benzathin darf nur intramuskulär appliziert werden. Es ist nur gering wasserlöslich. Nach einer i.m. Injektion wird es im Gewebsdepot nur langsam zu Benzylpenicillin hydrolysiert und dann resorbiert. Nach einer einmaligen Injektion von 1,2 Mio. I.E. werden innerhalb von 13 bis 24 Stunden maximale Plasmaspiegel erreicht.

Nach einmaliger Gabe von 1,2 Mio. I.E. kommt es zu durchschnittlichen Plasmaspiegeln am 1. Tag von 0,15 µg/ml, nach 2 Wochen zu 0,03 µg/ml und nach 4 Wochen von 0,003 µg/ml. Nach einmaliger Gabe von 2,4 Mio. I.E. werden für 2 Wochen durchschnittliche Plasmaspiegel von 0,12 µg/ml erreicht. Nach wöchentlichen Injektionen der gleichen Dosis für 3 aufeinanderfolgende Wochen betrugen die Maximalspiegel nach 7 Tagen 0,48 I.E./ml entsprechend 0,29 µg/ml, nach 14 Tagen ebenfalls 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 werden nach Einzeldosen von 50 000 I.E./kg Körpergewicht innerhalb von 13 bis 24 Stunden maximale Serumspiegel von 1,23 µg/ml gefunden.

Während die Halbwertszeit von Benzylpenicillin bei 30 bis 60 Minuten liegt, beträgt diese für Benzylpenicillin-Benzathin mehr als 24 Stunden.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Benzylpenicillin entspricht dem Extrazellularraum. Die Plasmaeiweißbindung beträgt rund 50 %.

Benzylpenicillin ist gut gewebebegängig. Das betrifft vor allem die Haut, die Lunge, das Nierengewebe und die Leber, weniger die Muskulatur und das Knochengewebe. In den meisten Geweben betragen die extrazellulären Konzentrationen 25 bis 60 % der Serumspiegel.

In der Pleura-, Perikard- und Synovialflüssigkeit werden nur unter Entzündungsbedingungen Konzentrationen von mehr als 25 % der Serumwerte erreicht.

Im fetalen Kreislauf und im Fruchtwasser beträgt die Konzentration von Benzylpenicillin bis zu 50 % und in der Milch bis zu 10 % der mütterlichen Serumkonzentrationen.

Elimination

Die Ausscheidung von Benzylpenicillin erfolgt zu 85 bis 90 % über die Nieren, davon bis zu 70 % in aktiver Form, der Rest als inaktive Metaboliten, z. B. als Penicilloinsäure.

Neugeborene und Kleinkinder verfügen über eine geringere Ausscheidungskapazität. Innerhalb der ersten Lebenswochen beträgt die Halbwertszeit 3 Stunden, nach der 2. Lebenswoche 1,4 Stunden.

Ein geringer Teil 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.

Lidocainhydrochlorid 1 H₂O

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

Es wird in der Leber rasch metabolisiert und renal eliminiert.

Lidocain passiert die Placenta mittels einfacher Diffusion und erreicht wenige Minuten nach Applikation den Feten. Das Verhältnis der fetalen zur maternalen Serumkonzentration liegt nach epiduraler Applikation bei 0,5–0,7. Nach Infiltration des Perineums und paracervicaler Blockade wurden deutlich höhere Konzentrationen im Nabelschnurblut gemessen. Die Eliminationshalbwertszeit von Lidocain beim Neugeborenen nach Epiduralanästhesie der Mutter beträgt ungefähr drei Stunden, nach Infiltration des Perineums und paracervikaler Blockade war Lidocain noch über 48 Stunden im Urin der Neugeborenen nachweisbar.

Bioverfügbarkeit

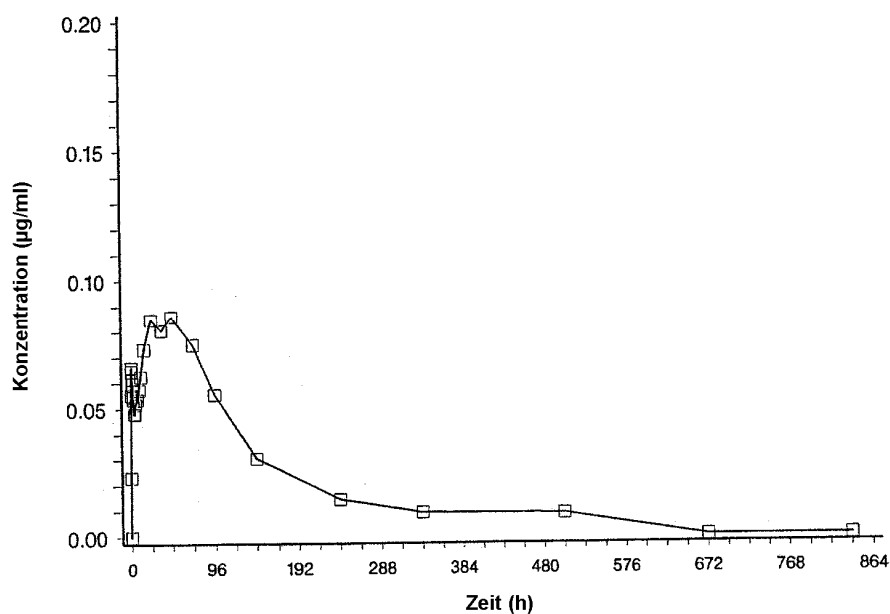
Eine im Jahr 2000 durchgeführte relative Bioverfügbarkeitsstudie mit einer einmaligen intramuskulär verabreichten Dosis aus einer Durchstechflasche Pendysin 1,2 Mio I.E. (entsprechend 1,2 Millionen I.E. Benzylpenicillin) ergab im Vergleich zu intramuskulär verabreichten 1,2 Millionen I.E. Benzylpenicillin-Natrium im Cross-Over-Design:

Angabe der Benzylpenicillin-Werte als Mittelwerte und Streubreite

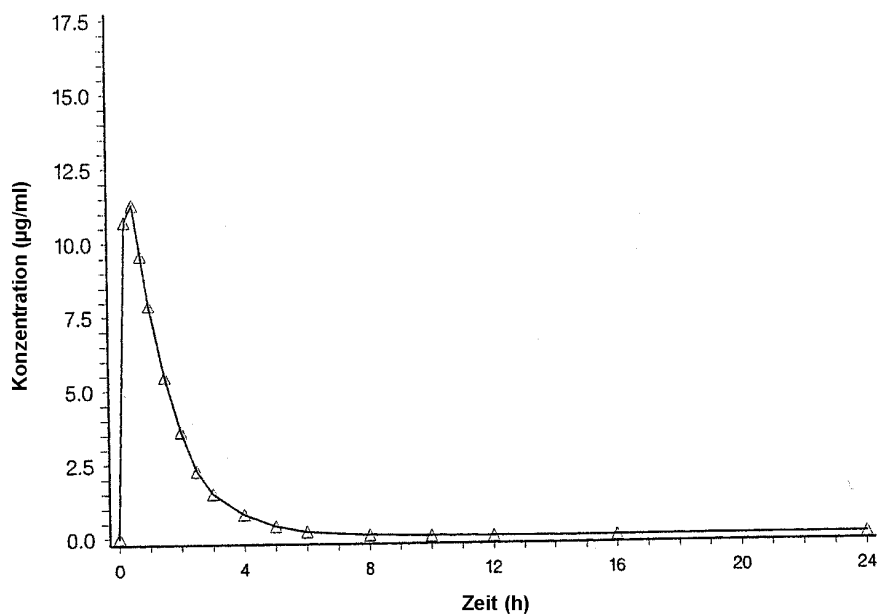
	Pendysin 1,2 Mio I.E.	Benzylpenicillin-Natrium 1,2 Mio. I.E.
maximale Plasmakonzentration (C _{max} [µg/ml])	0,096 ± 0,033	11,999 ± 2,813
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration	42,43 ± 17,81	0,40 ± 0,17

(t _{max} [h]):		
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC _{0→∞} [h x µg/ml]):	16,78 ± 7,09	19,34 ± 3,06

Mittlerer Benzylpenicillin-Plasmaspiegelverlauf über 36 Tage nach i. m. Applikation von Pendysin 1,2 Mio I.E. im Konzentrations-Zeit-Diagramm:



Mittlerer Benzylpenicillin-Plasmaspiegelverlauf über 24 Stunden nach i. m. Applikation von 1,2 Millionen I.E. Benzylpenicillin-Natrium 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.

Es liegen zahlreiche Untersuchungen an unterschiedlichen Tierarten zur akuten Toxizität von Lidocain vor. Anzeichen einer Toxizität waren ZNS-Symptome. Dazu zählten auch Krampfanfälle mit tödlichem Ausgang. Die beim Menschen ermittelte toxische (kardiovaskuläre oder zentralnervöse Symptome, Krämpfe) Plasmakonzentration von Lidocain wird mit 5 µg/ml bis > 10 µg/ml Blutplasma angegeben.

Weitere Angaben zu Lidocain siehe 4.9 „Überdosierung/Symptome einer Überdosierung“.

Chronische Toxizität

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

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Benzylpenicillin wurde nur unzureichend auf mutagene Wirkungen untersucht. Mehrere bakterielle Tests ergaben keine Hinweise auf eine Induktion von Gen-Mutationen. In-vitro- und In-vivo-Tests zum Nachweis von Chromosomenaberrationen sind methodisch unzulänglich, ergeben aber keine relevanten Verdachtsmomente.

Mutagenitätsuntersuchungen mit Lidocain verliefen negativ. Dagegen gibt es Hinweise, dass ein bei der Ratte, möglicherweise auch beim Menschen, aus Lidocain entstehendes Stoffwechselprodukt, 2,6-Xylidin, mutagene Wirkungen haben könnte. Diese Hinweise ergeben sich aus In-vitro-Tests, in denen dieser Metabolit in sehr hohen, fast toxischen Konzentrationen eingesetzt wurde. Darüber hinaus zeigte 2,6-Xylidin in einer Kanzerogenitätsstudie an Ratten mit transplazentarer Exposition und nachgeburtlicher Behandlung der Tiere über 2 Jahre ein tumorigenes Potenzial. In diesem hochempfindlichen Testsystem wurden bei sehr hohen Dosierungen bösartige und gutartige Tumoren vor allem in der Nasenhöhle (Ethmoturbinalia) beobachtet.

Da eine Relevanz dieser Befunde für den Menschen nicht hinreichend sicher auszuschließen ist, sollte Lidocain nicht über längere Zeit in hohen Dosen verabreicht werden.

Langzeituntersuchungen von Benzylpenicillin am Tier auf ein tumorerzeugendes Potenzial liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Benzylpenicillin ist plazentagängig. 1 bis 2 Stunden post applicationem werden im fetalen Serum den mütterlichen Serumwerten entsprechende Konzentrationen erreicht. Bisherige Erfahrungen mit Schwangeren sowie Untersuchungen an Ratten, Kaninchen und Affen haben keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial ergeben.

Die Konzentration in der Muttermilch kann 2 bis 15 % der mütterlichen Serumwerte betragen.

Studien zur Reproduktionstoxizität von Lidocain ergaben keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften.

Allein eine Reduzierung des Fetalgewichts wurde beobachtet. Bei Nachkommen von Ratten, die während der Trächtigkeit eine Dosis Lidocain erhielten, die fast der für den Menschen empfohlenen Maximaldosis entspricht, wurde von Verhaltensänderungen berichtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektionssuspension enthält:

25 mg Povidon K 17; (3-sn-Phosphatidyl)cholin (Sojalecithin), Polysorbat 80 (pflanzlich), Natriumcitrat, Citronensäure, Mannitol (Ph. Eur.), Simeticon

1 Ampulle mit 5 ml Lösungsmittel enthält:

25 mg Lidocainhydrochlorid 1 H₂O; Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die Injektionssuspension von Pendysin 1,2 Mio I.E. ist unmittelbar vor der Anwendung frisch zuzubereiten

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Ampullen mit dem Lösungsmittel im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen!

Nicht über 25 °C lagern.

Lagerungsbedingungen der rekonstituierten Darreichungsform siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen mit Pulver und Kunststoff- oder Glasampullen mit Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension in Faltschachtel

Packung mit

1 Durchstechflasche und

1 Kunststoff- oder Glasampulle mit Lösungsmittel

Packung (Bündelpackung) mit

5 x 1 Durchstechflasche und

5 x 1 Kunststoff- oder Glasampulle mit Lösungsmittel

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

Rekonstitution der Injektionssuspension

Das Suspendieren des Inhalts einer Durchstechflasche Pendysin 1,2 Mio I.E. sollte mit dem beigegebenen Lösungsmittel erfolgen.

Die Ampulle mit dem Lösungsmittel zur Herstellung der Injektionssuspension wird durch kurzes kräftiges Drehen des Oberteils geöffnet, die entsprechende Glasampulle ist durch definiertes Abbrechen des Ampullenhalses zu öffnen.

Beim nachfolgenden Herstellen der Injektionssuspension wird die Spritzenkanüle so durch den Gummistopfen der Durchstechflasche geführt, dass sich **das Ende der Kanüle ausschließlich im oberen Bereich der Durchstechflasche** befindet.

Danach wird das Lösungsmittel **langsam in die Durchstechflasche eingespritzt** und anschließend die Flasche geschwenkt. Dabei ist starkes Schütteln zu vermeiden.

Durch die beschriebene Vorgehensweise werden ein Herausspritzen der Lösung sowie eine Schaumbildung vermieden.

Das gebrauchsfertige Arzneimittel ist eine milchig-weiße Injektionssuspension. Nach Zubereitung mit dem beigegebenen Lösungsmittel beträgt das Volumen der fertigen Injektionssuspension 6 ml.

Die Injektionssuspension ist nur zur einmaligen Entnahme vorgesehen. Die Anwendung muss unmittelbar nach Öffnung der Ampulle und der Herstellung der Injektionssuspension erfolgen. Nicht verbrauchte Reste sind zu verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

INFECTOPHARM Arzneimittel
und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Straße 1
64646 Heppenheim
Tel. 0 62 52 / 95 70 00
Fax 0 62 52 / 95 88 44
Internet: www.infectopharm.com
E-Mail: kontakt@infectopharm.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

3000368.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

24.05.2005/24.05.2005

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig