

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TARDOCILLIN® 1200

Injektionssuspension 1,2 Mio. Einheiten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Benzylpenicillin-Benzathin

1 Flasche mit 4 ml Injektionssuspension enthält 1,2 Mio. Einheiten (= 996,3 mg) Benzylpenicillin-Benzathin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lidocainhydrochlorid 1 H<sub>2</sub>O (35 mg), Natriumverbindungen, (3-sn-Phosphatidyl) cholin (Sojalecithin).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension

Weißliche Suspension

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene, Jugendliche und Kinder:

- Langzeitbehandlung von chronischen Streptokokkeninfektionen (z. B. rheumatisches Fieber) als Rezidivprophylaxe, um insbesondere eine rheumatische Karditis zu verhindern.

Erwachsene und Jugendliche zusätzlich:

- 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.

Zur Linderung des Anfangsschmerzes ist ein Lokalanästhetikum (Lidocainhydrochlorid 1 H<sub>2</sub>O) enthalten.

Nationale und internationale Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind bei der Anwendung von TARDOCILLIN 1200 zu berücksichtigen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Langzeitbehandlung von chronischen Streptokokkeninfektionen

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 27 kg Körpergewicht

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 TARDOCILLIN 1200 (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 TARDOCILLIN 1200 (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 TARDOCILLIN 1200 nicht angewendet werden, um eine Maximaldosis von Lidocainhydrochlorid von 5 mg pro kg Körpergewicht nicht zu überschreiten.

Bei Kindern unter 4 Jahren sollte die Therapie mit TARDOCILLIN 1200 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 TARDOCILLIN 1200) 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

Die Suspension muss vor der Entnahme aus der Flasche zur besseren Verteilung der suspendierten Teilchen ca. eine Minute lang kräftig geschüttelt werden. Es ist darauf zu achten, dass kein Bodensatz am Flaschenboden oder an der Flaschenwand vorhanden ist (siehe auch Abschnitt 6.6). Zur Entnahme und zur Injektion sind lediglich Injektionsnadeln mit weitem Lumen (0,8 bzw. 0,9 mm Außendurchmesser = Nr. 2 bzw. Nr. 1 = 21 G bzw. 20 G) geeignet.

Die Injektion muss stets tief i. m. in den oberen äußeren Quadranten der Gesäßmuskulatur mit Stichrichtung auf den Darmbeinkamm oder gemäß der Methode nach von Hochstetter erfolgen. 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 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 eng begrenztes 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.

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. Bei der Aspiration von Blut oder Schmerzen unter der Injektion muss diese abgebrochen werden.

TARDOCILLIN 1200 ist **nicht** zur subkutanen, intravenösen oder intralumbalen Injektion geeignet.

#### 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.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Penicillin, Lokalanästhetika vom Säureamid-Typ, Soja, Erdnuss oder einem der sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels.

Bei Hinweisen auf eine Penicillinüberempfindlichkeit aufgrund einer früheren Behandlung muss vor der Anwendung von TARDOCILLIN 1200 ausdrücklich gewarnt werden.

Bei Überempfindlichkeit gegen andere β-Lactam-Antibiotika, z. B. Cephalosporine, sollte eine mögliche Kreuzallergie beachtet werden.

TARDOCILLIN 1200 darf nicht angewendet werden in Geweben mit verminderter Durchblutung.

Wegen des Gehaltes an Lidocain darf TARDOCILLIN 1200 bei schweren Störungen des Herz-Reizleitungssystems, bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz und bei kardiogenem oder hypovolämischen Schock nicht angewendet werden.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit Verdacht auf Penicillinüberempfindlichkeit oder allergischer Reaktionsbereitschaft, z. B. Asthma bronchiale,

Heuschnupfen, Nesselsucht (Urtikaria), ist wegen der Depot-Wirkung besondere Vorsicht bei der Anwendung von TARDOCILLIN 1200 geboten.

Zwischen Penicillinen und Stoffwechselprodukten von Pilzen kann eine Antigengemeinschaft bestehen, so dass bei Patienten mit Dermatomykosen bereits bei erstmaliger Gabe von TARDOCILLIN 1200 allergische Reaktionen auftreten können.

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 TARDOCILLIN 1200 sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie einzuleiten, z. B. Vancomycin oral, 4 x 250 mg täglich. Peristaltikhemmende Mittel sind kontraindiziert.

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

Ist eine Allergie gegen Lidocain bekannt, so muss mit einer Kreuzallergie gegen andere Säureamid-Lokalanästhetika gerechnet werden.

TARDOCILLIN 1200 darf wegen des Gehaltes an Lidocain nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei

- Myasthenia gravis
- Injektion in ein entzündetes (infiziertes) Gebiet
- Schwangerschaft (s. Abschnitt 4.6)

TARDOCILLIN 1200 sollte wegen des Gehaltes an Lidocain mit besonderer Vorsicht bei erniedrigter Krampfschwelle des Zentralnervensystems (z. B. bei Epilepsie), bei Herzinsuffizienz sowie Reizleitungsstörungen des Herzens angewendet werden. Bei gleichzeitiger Gabe von Lidocain-haltigen Arzneimitteln und Antiarrhythmika der Klasse III, z. B. Amiodaron, sollten die Patienten genau beobachtet und ggf. ein EKG aufgezeichnet werden, da die kardialen Wirkungen additiv sein können (siehe Abschnitt 4.5).

Zur Vermeidung einer versehentlichen intravasalen Injektion siehe Punkt 4.9, Überdosierung und Punkt 4.2, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung. Vor allem bei versehentlicher intravasaler Gabe von TARDOCILLIN 1200 können Symptome auftreten, die auf Lidocain zurückzuführen sind.

### Therapie von schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen

In diesem Fall müssen die üblichen ärztlichen Notfallmaßnahmen unverzüglich eingeleitet werden (z. B. Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroiden, Sympathomimetika und ggf. Beatmung). Bei dem Auftreten schwerer allergischer Reaktionen kommt die chirurgische Entfernung des TARDOCILLIN-1200-Depots in Frage.

TARDOCILLIN 1200 enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

#### Effekte anderer Arzneimittel auf TARDOCILLIN 1200:

Die Kombinationstherapie mit geeigneten Antibiotika kann zu einem synergistischen Effekt führen. Die gleichzeitige Gabe von Probenecid führt zu höheren Konzentrationen und einer längeren Verweildauer von Benzylpenicillin-Benzathin im Serum. In gleicher Weise wirkt die gleichzeitige Verabreichung von Indometacin, Phenylbutazon, Salicylaten und Sulfipyrazon.

#### Effekte von TARDOCILLIN 1200 auf andere Arzneimittel:

Benzylpenicillin kann die Ausscheidung von Methotrexat vermindern und dadurch zu höheren Methotrexat-Plasmaspiegeln und gesteigerter Methotrexat-Toxizität führen.

#### Nachfolgend genannte Wechselwirkungen sind für die Injektion von Lidocain-HCl bekannt und möglicherweise auch für die Anwendung von TARDOCILLIN 1200 von Bedeutung:

Bei zusätzlich getrennter Anwendung von Epinephrin oder Norepinephrin gleichzeitig mit TARDOCILLIN 1200 kann es zu einer Verstärkung der möglichen systemischen Lidocain-Wirkung kommen.

Obwohl spezifische Interaktionsstudien für die gleichzeitige Gabe von Lidocain und Antiarrhythmika der Klasse III, z. B. Amiodaron, nicht durchgeführt wurden, ist hier ebenfalls Vorsicht angebracht (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei gleichzeitiger Gabe von Lidocain und Secale-Alkaloiden (wie z. B. Ergotamin) oder Epinephrin kann ein ausgeprägter Blutdruckabfall auftreten.

Vorsicht ist geboten bei Einsatz von Sedativa, die ebenfalls die Funktion des zentralen Nervensystems beeinflussen und die toxische Wirkung von Lokalanästhetika verändern können. Es besteht ein Antagonismus zwischen Lokalanästhetika einerseits und Sedativa und Hypnotika andererseits. Die beiden letztgenannten Medikamentengruppen heben die Krampfschwelle des Zentralnervensystems an.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Aprindin und Lidocain ist eine Summation der Nebenwirkungen möglich. Aprindin hat aufgrund der chemischen Strukturähnlichkeit mit Lokalanästhetika ähnliche Nebenwirkungen.

Kombinationen verschiedener Lokalanästhetika rufen additive Wirkungen an kardiovaskulärem System und Zentralen Nervensystem hervor.

Die Wirkung nicht depolarisierender Muskelrelaxantien wird durch Lidocain verlangsamt.

#### Sonstige Wechselwirkungen:

Die nicht-enzymatischen Harnzuckerreaktionen und der Urobilinogennachweis im Harn können unter der TARDOCILLIN 1200-Behandlung falsch positiv ausfallen. Eine Erhöhung der 17-Ketosteroide im Urin ist möglich.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Benzylpenicillin und Lidocain sind plazentagängig. Aus bisherigen, unzureichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Benzylpenicillin bei Schwangeren und aus tierexperimentellen Untersuchungen haben sich keine Anhaltspunkte für fruchtschädigende Wirkungen ergeben. Eine Anwendung von Lidocain 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. In Tierstudien mit Lidocain zeigten sich eine Reduzierung des Fetalgewichtes und Hinweise auf neurologische Verhaltensänderungen, jedoch keine embryotoxischen oder teratogenen Effekte (vgl. Abschnitt 5.3). Lidocain passiert die Placenta rasch. Bei Neugeborenen mit hohen Plasmakonzentrationen kann Lidocain eine Dämpfung des ZNS und damit eine Senkung des Apgar-Scores bewirken.

Schwangere sollten nur nach strenger Indikationsstellung mit TARDOCILLIN 1200 behandelt werden.

#### Stillzeit

Benzylpenicillin und Lidocain gehen in die Muttermilch über. Die Konzentration von Benzylpenicillin in der Muttermilch kann 2–15 % der mütterlichen Serumwerte erreichen. TARDOCILLIN 1200 sollte in der Stillzeit nur nach sorgfältiger Nutzen-/Risikoabwägung angewendet werden, wobei die möglichen Nachteile für den Säugling (Einfluss auf die Darmflora mit möglicher Sprosspilzbesiedlung und Sensibilisierung) berücksichtigt werden müssen. Lidocain geht in geringer Menge in die Muttermilch über. Eine Gefahr für den Säugling erscheint bei bestimmungsgemäßer Anwendung von TARDOCILLIN 1200 unwahrscheinlich.

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 H<sub>2</sub>O 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  |
|--|---|---|--|---|
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums   |   |   |  |   |
|  |   |   |  | Larynxödem, Bronchospasmus, Pulmonale Eosinophilie  |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                      |   |   |  |   |
|  | Glossitis, Stomatitis, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall |   |  |   |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes           |   |   |  |   |
| Exanthem (morbilli- oder scarlatiniform)                     |   |   | Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) | Eosinophilie, Urtikaria <sup>1</sup> , Angioneurotisches Ödem, leukozytoklastische Vaskulitis, Erythema nodosum, Purpura Schönlein-Henoch |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                      |   |   |  |   |
|  |   | Pseudomembranöse Kolitis  |  | Infektionen mit resistenten Bakterien und Sprosspilzen  |
| Erkrankungen des Immunsystems                                |   |   |  |   |
| Allergische Reaktionen <sup>2</sup>                          |   | Anaphylaktische Reaktionen inkl. Schock (lebensbedrohlich) <sup>3</sup> , Serumkrankheit <sup>4</sup> |  | Allergische Ödeme, Jarisch-Herxheimer-Reaktion <sup>5</sup>   |
| Gefäßerkrankungen  |   |   |  |   |
|  |   |   |  | Arterielle Gefäßverschlüsse   |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort |   |   |  |   |
| Infiltrate an der Injektionsstelle, Fieber                   |   |   |  | Schmerzen an der Injektionsstelle <sup>6</sup>  |
| Leber- und Gallenerkrankungen                                |   |   |  |   |
|  |   |   | Hepatitis, Cholestase  |   |

- <sup>1</sup> Eine urtikarielle Sofortreaktion muss immer als bedrohliches Zeichen angesehen werden und zwingt strikt zum Therapieabbruch.
- <sup>2</sup> 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.
- <sup>3</sup> Zur Behandlung der anaphylaktischen Reaktionen sind die gebräuchlichen Notfallmaßnahmen zu ergreifen (siehe Abschnitt 4.4).
- <sup>4</sup> Die Serumkrankheit kann u. a. mit Fieber, Gelenkschwellungen und einem allergischen Exanthem einhergehen.
- <sup>5</sup> 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.
- <sup>6</sup> 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.

Siehe obige Tabelle

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 H<sub>2</sub>O-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 H<sub>2</sub>O-Gehaltes und der geringen Anwendungshäufigkeit von TARDOCILLIN 1200 ist das Risiko dosisabhängiger systemischer Nebenwirkungen von Lidocain bei bestimmungsgemäßem Gebrauch gering. Neben den in der Tabelle gelisteten allergi-

schen 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: www.bfarm.de, anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

##### Symptome einer Überdosierung/Fehlanwendung

Bei versehentlicher *intravenöser* Injektion von TARDOCILLIN 1200 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 H<sub>2</sub>O verstärkt werden.

Vor allem bei versehentlicher intravasaler Gabe von TARDOCILLIN 1200 können Symptome auftreten, die auf Lidocain zu-



rückzuführen sind. Von Seiten des Zentralen Nervensystems kommt es zunächst zu Schwindel, Erbrechen, Benommenheit, Schläfrigkeit, Euphorie, Unruhe, zerebralen Krämpfen und schließlich zu Dyspnoe, Sehstörungen, Muskelfaszikulieren und Atemlähmung.

Toxische Wirkungen auf das Herz sind seltener und betreffen vorwiegend Leitungsstörungen bei vorgeschädigten AV- und Purkinje-Fasern. Auf bradykarde und andere Herzrhythmusstörungen ist 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.

Hierbei ist ein tödlicher Verlauf nicht auszuschließen.

#### Notfallmaßnahmen und Gegenmittel

Spezielle Maßnahmen bei Überdosierung durch Benzathin-Benzylpenicillin, außer dem Absetzen des Medikaments, sind nicht erforderlich.

Benzylpenicillin ist hämodialysierbar.

Treten bei intravasaler Gabe von hohen Dosen Lidocain Krämpfe, Bradykardie und Hypotension auf, ist eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich. Krämpfe werden mit kleinen, wiederholt verabreichten Dosen ultrakurz-wirkender Barbiturate (z. B. Thiopental-Natrium 25 bis 50 mg) oder mit Diazepam 5 bis 10 mg i. v. behandelt. Dabei werden die Dosen fraktioniert bis zum Zeitpunkt der sicheren Kontrolle verabreicht. Blutdruckabfall kann durch entsprechende Lagerung und Sympathomimetika aufgehoben werden. Bradykardie kann mit einem Parasympatholytikum (z. B. Atropin) behandelt werden, gegebenenfalls ist eine Schrittmachertherapie notwendig. Zentral wirkende Analeptika sind kontraindiziert bei Intoxikation durch Lokalanästhetika

Die Symptome einer Lidocain-Intoxikation bei Eindringen von Injektionssuspension in die Blutbahn klingen im Allgemeinen aufgrund der kurzen Plasmahalbwertszeit rasch ab.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

#### Pharmakotherapeutische Gruppe:

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

#### ATC-Code:

J01CE08

#### Benzylpenicillin-Benzathin

#### Wirkungsweise

Der Wirkmechanismus 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.

#### Resistenzmechanismus

Eine Resistenz gegenüber Benzylpenicillin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Benzylpenicillin ist nicht Betalaktamasefest 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 auf Empfindlichkeit gegenüber Benzylpenicillin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. 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            | ≤ 0,06 mg/l | > 2 mg/l    |
| Nicht spezies-spezifische Grenzwerte*          | ≤ 0,25 mg/l | > 2 mg/l    |

\* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

#### 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 Nach-

weis 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 2012):

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

<sup>o</sup> 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.

#### Lidocainhydrochlorid 1 H<sub>2</sub>O

Lidocainhydrochlorid 1 H<sub>2</sub>O ist ein Lokalanästhetikum vom Säureamid-Typ. Die Base hemmt die Funktionen erregbarer Strukturen, wie sensorische, motorische und autonome Nervenfasern sowie die Erregungsleitung des Herzens. Lidocain hebt reversibel und örtlich begrenzt das Leitungsvermögen der sensiblen Nervenfasern auf. Nach der Schmerzempfindung wird in dieser fallenden Reihenfolge die Empfindung für Kälte bzw. Wärme, für Berührung und Druck herabgesetzt.

Lidocain wirkt außerdem antiarrhythmisch. Es zeigt zusätzlich eine schwache antihistaminerge und parasympatholytische Wirkung. Im Gegensatz zu den meisten anderen Lokalanästhetika besitzt Lidocain keine gefäßerweiternde Wirkung.

Lidocain setzt die Membranpermeabilität für Kationen, insbesondere für Natriumionen, in höheren Konzentrationen auch für Kaliumionen, herab. Dies führt konzentrationsabhängig zu einer verminderten Erregbarkeit der Nervenfasern, da der zur Ausbildung des Aktionspotentials notwendige, plötzliche Anstieg der Natriumpermeabilität verringert ist. Lidocain dringt vom Zellinneren in den geöffneten Na-Kanal der Zellmembran ein und blockiert durch Besetzung einer spezifischen Bindungsstelle dessen Leitfähigkeit. Eine direkte Wirkung des in die Zellmembran eingelagerten Lidocain ist demgegenüber von untergeordneter Bedeutung. Da Lidocain jedoch, um an seinen Wirkort zu gelangen, zunächst in die Zellen eindringen muss, ist die Wirkung vom pK<sub>a</sub>-Wert der Substanz und vom pH-Wert des Milieus abhängig, also vom Anteil an ungeladener Base, die besser als die Kationen in die lipophile Nervenmembran permeieren kann. Im entzündeten Gewebe

ist die Wirkung aufgrund des dort vorliegenden sauren pH-Werts herabgesetzt. Die Wirkdauer beträgt ca. 30 Minuten.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Benzylpenicillin-Benzathin

Benzylpenicillin-Benzathin ist nur intramuskulär anzuwenden. Das Depotpenicillin gewährleistet nach einer Dosis von 1,2 Mio. Einheiten Serumspiegel von ungefähr 10 µg/l für ca. 2 Wochen, bei einigen Patienten auch darüber hinaus. Maximale Serumspiegel resultieren bei Erwachsenen 3–6 Stunden, bei Kindern 2–24 Stunden und bei Neugeborenen 12–24 Stunden nach Injektion. Die maximalen Serumspiegel erreichen näherungsweise 1–2% der Werte, die nach Applikation einer wässrigen Benzylpenicillin-Formulierung in entsprechender Dosis erhalten werden.

Die weiteren Angaben zur Pharmakokinetik entsprechen denen von Benzylpenicillin:

Benzylpenicillin ist gut gewebebegänglich, in den meisten Organen und Körperflüssigkeiten werden therapeutisch wirksame Konzentrationen erreicht. Die Elimination von Benzylpenicillin erfolgt renal und zu einem geringen Teil auch biliär. Benzylpenicillin wird zu etwa 20% in der Leber zu inaktiven Derivaten metabolisiert, die Serumhalbwertszeit beträgt im Mittel 30–40 Minuten.

### Lidocainhydrochlorid 1 H<sub>2</sub>O

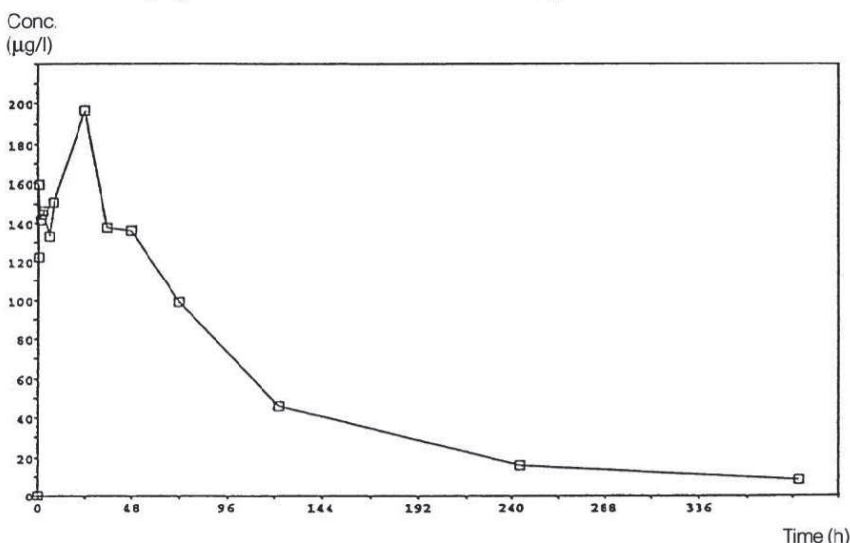
Nach intramuskulärer Injektion von 400 mg Lidocainhydrochlorid 1 H<sub>2</sub>O (Interkostalblock) wurde die C<sub>max</sub> im Plasma mit 6,48 µg Lidocain/ml bestimmt. Die t<sub>max</sub> nach intramuskulärer Applikation wurde zu 5 bis 15 min ermittelt, bei Dauerinfusion wird der Steady-state-Plasmaspiegel erst nach 6 h (Bereich 5 bis 7 h) erreicht. Therapeutische Wirkspiegel stellen sich aber bereits nach 15 bis 60 min ein.

Das Verteilungsvolumen beträgt bei Gesunden 1,5 l/kg (Bereich 1,3 bis 1,7 l/kg), ist bei Herzinsuffizienz erniedrigt auf 0,8 bis 1,0 l/kg und bei Leberinsuffizienz erhöht auf etwa 2,3 l/kg. Bei Neugeborenen liegt VD bei 2,7 l/kg.

Lidocain und sein Metabolit Monoethylglycinyldid passieren langsam die Blut-Hirn-Schranke. Lidocain wird an alpha1-saures Glycoprotein gebunden (60 bis 80%).

Lidocain wird in der Leber durch Monoxygenasen rasch metabolisiert. Haupttrichtung der Biotransformation sind die oxydative Entalkylierung, Ringhydroxylierung und Amidhydrolyse. Hydroxyderivate werden konjugiert. Insgesamt werden etwa 90% der verabreichten Dosis zu 4-Hydroxy-2,6-xylylidin, 4-Hydroxy-2,6-xylylidinlucuronid und in geringerem Maß zu den noch wirksamen Metaboliten Monoethylglycinyldid und Glycinyldid metabolisiert, die aufgrund ihrer längeren Halbwertszeit besonders bei längerdauernden Infusionen und bei Niereninsuffizienz kumulieren können. Bei Lebererkrankungen kann die Metabolisierungsrate auf 10 bis 50% des Normalwerts abfallen.

Mittlere Plasmaspiegelverläufe in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm



Die Abbildung veranschaulicht die geometrischen Mittel der Benzylpenicillin-Konzentration im Plasma nach i.m. Injektion von 1,2 Mio. I.E. Tardocillin 1200.

Lidocain und seine Metaboliten werden renal eliminiert. Der Anteil an unveränderter Substanz beträgt etwa 5 bis 10%.

Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 1,5 bis 2 h bei Erwachsenen bzw. 3 h bei Neugeborenen. Sie kann bei schwerer Herzinsuffizienz auf 4 bis 10 (bis 12) h, bei chronisch alkoholgeschädigter Leber auf 4,5 bis 6 h verlängert sein. Die Halbwertszeiten der beiden noch wirksamen Metaboliten Monoethylglycinyldid und Glycinyldid liegen bei 2 bzw. 10 h. Die Halbwertszeiten von Lidocain und Monoethylglycinyldid verlängern sich bei Patienten mit Myokardinfarkt, ebenso die Halbwertszeit von Glycinyldid bei Herzinsuffizienz nach einem Herzinfarkt.

Bei Niereninsuffizienz wurden Plasmahalbwertszeiten für Glycinyldid von etwa 10 h, für Lidocain von 2 bis 3 h gemessen. Bei wiederholter intravenöser Applikation von Lidocain besteht in den genannten Fällen die Gefahr einer Kumulation. Die Eliminationsgeschwindigkeit ist pH-abhängig und wird durch Ansäuern des Harns erhöht. Die Clearance liegt bei 0,95 l/min.

### Bioverfügbarkeit

Eine im Jahre 1996 durchgeführte Pharmakokinetikstudie an 16 Probanden ergab nach i.m. Applikation von 1,2 Mio. Einheiten TARDOCILLIN 1200 folgende pharmakokinetische Parameter (Angabe der Werte als geometrisches Mittel):

- max. Plasmakonzentration (C<sub>max</sub>): 201 µg/l
- Zeit bis zum Erreichen der max. Plasmakonz. (t<sub>max</sub>): 24 h
- Halbwertszeit (t<sub>1/2, λz</sub>): 241 h
- Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC): 24 mg · h/l

Siehe auch Abbildung

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### a) Akute Toxizität

Durch die Depotwirkung ist das Erreichen toxischer Serumspiegel von Benzylpenicillin (Penicillin G) ausgeschlossen. Die LD<sub>50</sub> von Lidocain bei Mäusen liegt nach sub-

kutaner Injektion bei 550 mg/kg Körpergewicht (siehe auch Abschnitt 4.4).

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.

### b) Chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität am Tier liegen nicht vor. Siehe auch Punkt 4.3, Gegenanzeigen und Punkt 4.8, Nebenwirkungen.

### c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Benzylpenicillin wurde nur unzureichend auf mutagene Wirkung untersucht. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential liegen nicht vor. Mehrere bakterielle Tests ergaben keine Hinweise auf eine Induktion von 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-Xylylidin, 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-Xylylidin in einer Kanzerogenitätsstudie an Ratten mit transplazentärer Exposition und nachgeburtlicher Behandlung der Tiere über 2 Jahre ein tumorigenes Potential. 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.

#### d) Reproduktionstoxizität

Benzylpenicillin ist placentagängig. 1–2 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 Potential ergeben. Die Konzentration in der Muttermilch kann 2–15% der mütterlichen Serumwerte betragen. Beim gestillten Säugling sind eine Sensibilisierung und eine Beeinflussung der physiologischen Darmflora nicht auszuschließen.

Studien zur Reproduktionstoxizität von Lidocain ergaben keine Hinweise auf teratogene Eigenschaften. Allein eine Reduzierung des Fetalgewichtes 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

Lidocainhydrochlorid 1 H<sub>2</sub>O (35 mg)  
 Carmellose-Natrium  
 (3-sn-Phosphatidyl)cholin (Sojalecithin)  
 Natriumcitrat 2 H<sub>2</sub>O  
 Polysorbat 40  
 Polysorbat 80  
 Sorbitanpalmitat  
 Wasser für Injektionszwecke.

##### 6.2 Inkompatibilitäten

Keine Mischinjektion durchführen!

##### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit des originalverpackten Fertigarzneimittels beträgt 48 Monate.

##### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bei 2–8 °C lagern; nicht einfrieren.  
 Zur Einmalentnahme.  
 Rest verwerfen.

##### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 1 Flasche, 2 × 1 Flasche, 6 × 1 Flasche und 10 × 1 Flasche zu je 4 ml Injektionssuspension entsprechend 1,2 Mio. Einheiten Benzylpenicillin-Benzathin (= 996,3 mg).

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

Für die Beseitigung des Arzneimittels gelten keine besonderen Anforderungen.

Hinweis zur Handhabung: Flasche vor der Entnahme der Suspension ca. eine Minute lang kräftig schütteln. Inhalt nicht verwenden, wenn am Flaschenboden oder an der Flaschenwand ein Bodensatz verbleibt, der nicht aufschüttelbar ist.

#### 7. INHABER DER ZULASSUNG

INFECTOPHARM Arzneimittel  
 und Consilium GmbH  
 Von-Humboldt-Straße 1  
 D-64646 Heppenheim  
 Telefon: (0 62 52) 95-70 00  
 Telefax: (0 62 52) 95-88 44  
 Internet: www.infectopharm.com  
 E-Mail: kontakt@infectopharm.com

#### 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6070615.00.00

#### 9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27.05.2003

#### 10. STAND DER INFORMATION

10/2013

#### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt