

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

INFECTOCILLIN® parenteral 1 Mega

1 Million I.E., Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

INFECTOCILLIN® parenteral 5 Mega

5 Millionen I.E., Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

INFECTOCILLIN® parenteral 10 Mega

10 Millionen I.E., Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Benzylpenicillin-Natrium

INFECTOCILLIN parenteral 1 Mega

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung enthält:

Benzylpenicillin-Natrium 0,599 g entsprechend 1 Million Internationale Einheiten (I.E.) Benzylpenicillin

INFECTOCILLIN parenteral 5 Mega

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung enthält:

Benzylpenicillin-Natrium 2,994 g entsprechend 5 Millionen Internationale Einheiten (I.E.) Benzylpenicillin

INFECTOCILLIN parenteral 10 Mega

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung enthält:

Benzylpenicillin-Natrium 5,988 g entsprechend 10 Millionen Internationale Einheiten (I.E.) Benzylpenicillin

INFECTOCILLIN parenteral enthält keine sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). Beachten Sie jedoch die Hinweise zum Natriumgehalt in Abschnitt 4.4.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver (in Durchstechflasche) zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Systemische und/oder lokale Infektionen, die durch Benzylpenicillin-empfindliche Erreger verursacht sind, insbesondere solche durch Streptokokken, Pneumokokken, Gonokokken, Meningokokken und Spirochäten (siehe Abschnitt 5.1),

- Akute bakterielle Sinusitis
- Akute bakterielle Otitis media
- Tonsillitis
- Ambulant erworbene Pneumonie
- Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis
- Infektionen des gynäkologischen Bereiches
- Aktinomykose
- Diphtherie
- Endokarditis und Endoplastitis
- Erysipel
- Gasbrand
- Meningitis und Hirnabszess
- Osteomyelitis
- Peritonitis
- Septikämien
- Tetanus
- Wundinfektionen.

Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min)	Serum-Creatinin (mg/100 ml)	Einzelosis Mill. I. E. Benzylpenicillin (mg Benzylpenicillin-Natrium)	Dosierungsintervall (h)
120	0,8	5 (3.000)	6
45	2,0	5 (3.000)	8
18	3,5	4 (2.400)	8
8	6,0	5 (3.000)	12
2	15,5	3 (1.800)	12
unter 2	-	2 (1.200)	12

Gegebenenfalls ist die Kombination mit einem weiteren geeigneten Antibiotikum angezeigt.

Bei überwiegend durch Staphylokokken verursachten Infektionen wie Osteomyelitis und Wundinfektionen muss heute von Benzylpenicillin-resistenten Staphylokokken ausgegangen werden. Eine Therapie mit INFECTOCILLIN parenteral ist nur nach Resistenzprüfung indiziert.

INFECTOCILLIN parenteral sollte bei schweren Infektionen durch unbekannte Erreger nicht in Monotherapie angewendet werden.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von INFECTOCILLIN parenteral zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Der Internationale Biologische Referenzstandard für Benzylpenicillin wurde 1968 abgeschafft, nachdem die Substanz vollständig durch analytische Prüfmethode charakterisiert werden konnte. Für die quantitative Angabe der Dosierung bevorzugt man jedoch noch die (biologischen) Internationalen Einheiten.

Für Internationale Einheiten (I.E.) und Masseangaben gelten folgende Beziehungen:

1 mg Benzylpenicillin-Natrium entspricht 1.670 I.E. Benzylpenicillin.

1 Million I.E. Benzylpenicillin entsprechen 598,9 mg Benzylpenicillin-Natrium.

Im Allgemeinen betrachtet man 600 mg Benzylpenicillin-Natrium als äquivalent zu 1 Million I.E. Benzylpenicillin.

Dosierung

Benzylpenicillin hat einen breiten Dosierungsspielraum, wobei sich die Art der Anwendung, die Höhe der Dosis und das Dosierungsintervall nach Art und Empfindlichkeit des Erregers, der Schwere der Infektion und dem Zustand des Patienten richten.

Bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahre

wird bei normal empfindlichen Keimen eine Tagesdosis von 1 bis 5 Millionen I.E. Benzylpenicillin (entsprechend 600 bis 3.000 mg Benzylpenicillin-Natrium), verteilt auf 4 bis 6 Einzelgaben, empfohlen. Bei schweren Infektionen, wie z.B. bei bakterieller Endokarditis oder Meningitis, sollten die Tagesdosen auf 20 bis 60 Millionen I.E. Benzylpenicillin (entsprechend 12.000 bis 36.000 mg Benzylpenicillin-Natrium) erhöht werden.

Kinder (1. bis 12. Lebensjahr)

0,05 bis 0,5 Millionen I.E. Benzylpenicillin (entsprechend 30 bis 300 mg Benzylpeni-

illin-Natrium)/kg Körpergewicht (KG) und Tag in 4 bis 6 Einzelgaben.

Säuglinge (1. bis 12. Lebensmonat)

0,05 bis 1,0 Million I.E. Benzylpenicillin (entsprechend 30 bis 600 mg Benzylpenicillin-Natrium)/kg KG und Tag in 3 bis 4 Einzelgaben.

Cave: Bei zu rascher Infusion kann es zu zerebralen Krämpfen kommen.

Neugeborene (bis 4. Lebenswoche)

0,05 bis 0,1 (bis 0,5) Millionen I.E. Benzylpenicillin (entsprechend 30 bis 60 [bis 300] mg Benzylpenicillin-Natrium)/kg KG und Tag in 2 Einzelgaben.

Bei Früh- und Neugeborenen sollte wegen der Leberunreife und der verminderten Exkretion von Benzylpenicillin ein Dosierungsintervall von 12 Stunden nicht unterschritten werden.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Initialdosis gleich der bei Nierengesunden.

Die Erhaltungsdosis sollte jedoch reduziert bzw. das Dosierungsintervall verlängert werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion werden folgende Dosierungen (bezogen auf eine Normdosis bei normaler Nierenfunktion von 20 Mill. I.E./Tag und ein Körpergewicht von 70 kg) empfohlen:

Siehe oben stehende Tabelle

Art der Anwendung

INFECTOCILLIN parenteral wird intravenös injiziert oder infundiert oder intramuskulär verabreicht.

INFECTOCILLIN parenteral kann in Ausnahmefällen auch intrathekal angewendet werden.

Zur Herstellung der Injektions- bzw. Infusionslösung sollte das Benzylpenicillin-Pulver in Wasser für Injektionszwecke gelöst werden. Als Lösungsmittel kann auch 5%ige Glucose-Lösung verwendet werden.

Die Durchstechflaschen sind nicht zur Mehrfachentnahme geeignet.

Die Injektions- bzw. Infusionslösungen von INFECTOCILLIN parenteral sind vor der Gabe stets frisch zuzubereiten und auf Klarheit zu prüfen. Lösungen mit Trübungen oder Ausfällungen sind nicht anzuwenden.

Intravenöse Injektion und Infusion

Bei der intravenösen Injektion oder Infusion sollten isotonische Lösungen angestrebt werden.

Isotonische Lösungen enthalten ca. 100.000 I.E. Benzylpenicillin (entsprechend 60 mg Benzylpenicillin-Natrium)/ml Wasser

für Injektionszwecke, entsprechend einem Volumen von:

- 10 ml für INFECTOCILLIN parenteral 1 Mega,
- 50 ml für INFECTOCILLIN parenteral 5 Mega und
- 100 ml für INFECTOCILLIN parenteral 10 Mega.

Dosen über 2 Millionen I.E. Benzylpenicillin (entsprechend 1.200 mg Benzylpenicillin-Natrium) sollten langsam (höchstens 0,5 Millionen I.E. bzw. 300 mg/min) verabreicht werden, um zentralnervöse Störungen zu vermeiden.

Intramuskuläre Injektion

Lösungen, die bis zu 100.000 I.E. Benzylpenicillin (entsprechend 60 mg Benzylpenicillin-Natrium)/ml Wasser für Injektionszwecke enthalten, werden am besten toleriert.

Die intramuskuläre Gabe höher konzentrierter Lösungen, z. B. 0,5 bis 1,0 Million I.E. Benzylpenicillin (entsprechend 300 bis 600 mg Benzylpenicillin-Natrium)/ml Wasser für Injektionszwecke, ist möglich, sie ist jedoch aufgrund der Hypertonie der Lösung nicht ganz schmerzfrei. Letzteres trifft in verstärktem Maße für Lösungen von Benzylpenicillin in isotonomischer Natriumchlorid-Lösung zu.

Es empfiehlt sich nicht, Einzeldosen von mehr als 10 Millionen I.E. Benzylpenicillin (entsprechend 6.000 mg Benzylpenicillin-Natrium), gelöst in 10 bis 20 ml Wasser für Injektionszwecke, intramuskulär zu verabreichen.

Intrathekale Anwendung

INFECTOCILLIN parenteral sollte nur in Ausnahmefällen intrathekal angewendet werden, wobei eine Tagesdosis von 5.000 I.E. Benzylpenicillin (entsprechend 3 mg Benzylpenicillin-Natrium) nicht überschritten werden sollte.

Die frisch zubereitete, auf 37 °C erwärmte Lösung ist sehr langsam zu injizieren, nachdem die Menge des Injektionsvolumens zuvor an Liquor abpunktiert wurde.

Dauer der Anwendung

Die Behandlungsdauer ist vom Ansprechen der Erreger bzw. dem klinischen Erscheinungsbild abhängig, sie sollte mindestens 3 Tage über die Entfieberung hinaus fortgeführt werden.

Sollte nach 3 bis 4 Tagen ein Therapieeffekt nicht erkennbar sein, ist die Behandlung mit INFECTOCILLIN parenteral zu überdenken.

Hinweis:

Bei hoch dosierter und langer Anwendung empfiehlt sich eine engmaschige Kontrolle des Elektrolythaushaltes des Patienten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Wegen der Gefahr eines anaphylaktischen Schocks darf INFECTOCILLIN parenteral bei Patienten mit erwiesener Penicillin-Überempfindlichkeit nicht angewendet werden.

Bei einer Überempfindlichkeit gegen andere Betalaktam-Antibiotika (z. B. Cephalosporine, Imipenem), ausgenommen Monobac-

tame (Aztreonam), kann eine Kreuzallergie bestehen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

INFECTOCILLIN parenteral ist nicht Mittel der Wahl zur Behandlung der Otitis media und der akuten Exazerbation einer chronischen Bronchitis, da diese häufig auch durch Erreger verursacht werden, die häufig (*Staphylococcus aureus*) oder stets (*Moraxella catarrhalis*, Chlamydien, Mycoplasmen, Legionellen) gegen Benzylpenicillin resistent sind bzw. gegen die Benzylpenicillin nur bedingt wirksam ist (*Haemophilus influenzae*). Deshalb sollte bei den genannten Erkrankungen vor Therapiebeginn mit INFECTOCILLIN parenteral der verursachende Erreger identifiziert und dessen Empfindlichkeit ggf. nachgewiesen werden. Bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie mit zusätzlichen Risikofaktoren (z. B. strukturelle Lungenveränderung, antibiotische Vortherapie) ist eine empirische Therapie mit Benzylpenicillin aufgrund des zu erwartenden Erregerspektrums nicht zu befürworten.

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen

Beim Auftreten eines anaphylaktischen Schocks müssen sofort die entsprechenden Notfallmaßnahmen eingeleitet werden. Eine sorgfältige Überwachung des Patienten ist erforderlich, da die Symptome rezidivieren können.

Eine urtikarielle Sofortreaktion muss immer als bedrohliches Zeichen angesehen werden und zwingt strikt zum Therapieabbruch.

Jarisch-Herxheimer-Reaktion

Bei der Behandlung von Spirochäteninfektionen (Lues, Borreliose) kann es (meist 2 bis 12 Stunden nach der ersten Dosis) zum Auftreten einer Jarisch-Herxheimer-Reaktion kommen, die durch Fieber, Schüttelfrost, Allgemein- und Herdsymptome gekennzeichnet ist (siehe Abschnitt 4.8).

Wirkungen auf das Blut und das Lymphsystem

Nach längerer, hochdosierter Benzylpenicillin-Therapie kann es zum Auftreten einer dosisabhängigen Neutropenie kommen. Bei Totaldosen von über 200 Millionen I.E. (entsprechend 120 g) Benzylpenicillin wird diese Nebenwirkung häufig ($\geq 1\%$ bis $< 10\%$) bis sehr häufig ($\geq 10\%$) beobachtet, unterhalb dieser Dosis ist diese sehr selten. Nach Absetzen der Therapie kommt es in 90 % der Fälle innerhalb von 2 bis 8 Tagen zu einer raschen Erholung. Bei Weiterführung der Therapie kann es zur vollständigen Agranulozytose kommen.

Blutgerinnungsstörungen infolge Hemmung der Thrombozytenaggregation unter der Therapie mit Benzylpenicillin sind ebenfalls dosisabhängig. Eine relevante Verlängerung der Blutungszeit tritt bei Nierengesunden oberhalb einer Tagesdosis von 20 Millionen I.E. (entsprechend 12 g) Benzylpenicillin ein. Die Störung tritt innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Therapie ein und persistiert bis zu 4 Tage nach Absetzen von Benzylpenicillin. Bei höheren Konzentrationen können zusätzlich Störungen der plasmatischen Gerinnung auftreten, und zwar durch

Störung der Fibrinpolymerisation, einer erhöhten Antithrombin-III-Aktivität und einer Hemmung der Faktor-Xa-Aktivierung.

Ein geringer Prozentsatz von Patienten, die eine längerdauernde, hochdosierte Therapie erhalten, entwickeln eine immunvermittelte hämolytische Anämie. Als mittlere Totaldosis wurden 411 Millionen I.E. (entsprechend 246,6 g) Benzylpenicillin errechnet, die während einer mittleren Behandlungszeit von 20 Tagen gegeben wurden. Andere allergische Manifestationen sind gewöhnlich nicht vorhanden. Nach Absetzen des Penicillins kann die Hämolyse noch 6 bis 8 Wochen anhalten (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

Wirkungen auf das Nervensystem

Im Rahmen einer hochdosierten Benzylpenicillin-Therapie sind, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Krampfbereitschaft (Epilepsie), neurotoxische Reaktionen möglich (siehe Abschnitt 4.8). Letztere können in fokale, später generalisierte Krampfanfälle und komatöse Zustände übergehen. In wenigen dieser Fälle wurde über einen letalen Verlauf berichtet. Bei cerebralen Krämpfen ist eine geeignete Behandlung angezeigt.

Neurotoxische Reaktionen wurden bei Benzylpenicillin-Tagesdosen von 40 bis 60 Millionen I.E. (entsprechend 24 bis 36 g) bei Nierengesunden, von 20 Millionen I.E. (entsprechend 12 g) bei Patienten mit leicht- bis mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion und von 10 Millionen I.E. (entsprechend 6 g) bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz beobachtet.

Besondere Dispositionen sind auch gegeben bei Säuglingen und alten Menschen, bei Patienten mit Krampfbereitschaft, Sepsiskämien durch gramnegative Erreger, Endokarditis oder herzchirurgischen Eingriffen mit Herz-Lungen-Maschinen.

Bei neurotoxischen Reaktionen, die meist 12 bis 72 Stunden nach Beginn der Therapie auftreten, sollte INFECTOCILLIN parenteral sofort abgesetzt oder gegebenenfalls die Dosis reduziert werden.

Wirkungen auf den Magen-Darm-Trakt

Beim Auftreten von schweren, wässrigen Durchfällen während oder nach der Therapie, die mit Fieber oder Bauchschmerzen einhergehen können, ist an eine antibiotikabedingte pseudomembranöse Enterokolitis (siehe Abschnitt 4.8) zu denken, die lebensbedrohlich sein kann. In diesen seltenen Fällen ($\geq 0,01\%$ bis $< 0,1\%$) ist INFECTOCILLIN parenteral sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie einzuleiten. Peristaltikhemmende Mittel sind kontraindiziert.

Wirkungen auf die Niere

Gelegentlich ($\geq 0,1\%$ bis $< 1\%$) wurde nach hochdosierter, längerdauernder Therapie mit Benzylpenicillin über das Auftreten einer interstitiellen Nephritis berichtet. Die tägliche Benzylpenicillin-Dosis variierte zwischen 12 und 60 Millionen I.E. bzw. 7,2 und 36 g (im Mittel 28 Millionen I.E. bzw. 16,8 g), die Therapiedauer betrug 7 bis 42 Tage (im Mittel 17 Tage). Neben Proteinurie und Hämaturie bestehen meist Fieber, Eosinophilie und Exantheme. Es kann sich aber auch eine schwere Niereninsuffizienz mit Anurie

einstellen. Ebenfalls beschrieben wurden angiotische und glomerulonephritische Läsionen sowie ein akutes Nierenversagen mit vollständiger Anurie nach einer einzigen Benzylpenicillin-Injektion.

Wirkungen auf das Elektrolytgleichgewicht

Natriumintoxikationen (Hypokaliämie, metabolische Alkalose) wurden nach Gabe von 100 Millionen I. E. (entsprechend 60 g) Benzylpenicillin-Natrium/Tag beobachtet.

Vorsichtsmaßnahmen bei Risikogruppen

- Bei Patienten mit Herzerkrankungen oder schweren Elektrolytstörungen anderer Genese sollte auf die Elektrolytzufuhr geachtet werden, insbesondere auf die Kaliumzufuhr.
- Bei Diabetikern ist mit einer verzögerten Resorption aus dem intramuskulären Depot zu rechnen.
- Bei Patienten mit Dermatomykosen sind bereits bei erstmaliger Gabe von INFECTOCILLIN parenteral paraallergische Reaktionen möglich, da zwischen Penicillinen und Stoffwechselprodukten von Dermatophyten eine Antigengemeinschaft bestehen kann.
- Dosierungsanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, siehe Abschnitt 4.2.
- Dosierung bei Früh- und Neugeborenen, siehe Abschnitt 4.2.

Hinweis für notwendige Überwachungsmaßnahmen

Bei länger andauernder Therapie, insbesondere hoher Dosierung, sollte in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle des Blutbildes, der Nierenfunktion und der Serum-elektrolyte durchgeführt werden.

Hinweis zur topischen Anwendung

Benzylpenicillin sollte, wie alle anderen Penicilline, nicht topisch, z. B. in Form von Salben, Pudern oder Tropfen, eingesetzt werden, da die allergisierende Potenz bei topischer Anwendung besonders groß ist.

Hinweise zur langfristigen und wiederholten Anwendung

Die langfristige und wiederholte Anwendung von INFECTOCILLIN parenteral kann zu Superinfektionen mit resistenten Bakterien und Sprosspilzen führen.

Beeinflussung labordiagnostischer 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 während 6 bis 8 Wochen positiv bleiben (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 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 Benzylpenicillin können der nicht-enzymatische Harnzuckernachweis und der Urobilinogennachweis falsch positiv ausfallen.

Bei der Bestimmung von 17-Ketosteroiden (mittels der Zimmermann-Reaktion) im Urin können unter der Therapie mit Benzylpenicillin erhöhte Werte auftreten.

Hinweise zu bestimmten sonstigen Bestandteilen

Bei Patienten, die auf eine natriumarme (kochsalzarme) Diät achten müssen, ist bei Tagesdosen über 5 Millionen Internationalen Einheiten Benzylpenicillin (entsprechend 3.000 mg Benzylpenicillin-Natrium) der Natriumgehalt des Arzneimittels zu berücksichtigen.

INFECTOCILLIN parenteral 1 Mega

Eine Durchstechflasche enthält 1,68 mmol (38,6 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

INFECTOCILLIN parenteral 5 Mega

Eine Durchstechflasche enthält 8,40 mmol (193,2 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

INFECTOCILLIN parenteral 10 Mega

Eine Durchstechflasche enthält 16,80 mmol (386,3 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Kombinationstherapie mit geeigneten Antibiotika kann zu einem synergistischen Effekt führen. INFECTOCILLIN parenteral 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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 INFECTOCILLIN parenteral während der gesamten Schwangerschaft ist bei entsprechender Indikationsstellung möglich.

Stillzeit

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 (siehe auch Abschnitt 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

Nach bisherigen Erfahrungen hat INFECTOCILLIN parenteral im Allgemeinen keinen Einfluss auf die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit. Durch das Auftreten von Nebenwirkungen kann jedoch ggf. das Reaktionsvermögen verändert werden und dadurch die aktive Teilnahme am Straßenverkehr und das Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden (siehe auch Abschnitt 4.8. „Nebenwirkungen“).

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden beobachtet:

Siehe Tabelle auf Seite 4

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

Spezielle Maßnahmen bei Überdosierung durch INFECTOCILLIN parenteral, außer dem Absetzen des Medikamentes, sind nicht erforderlich.

Benzylpenicillin ist hämodialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

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

ATC-Code

J01CE01

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
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
				Superinfektion mit resistenten Keimen oder Sprosspilzen (s. Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
			Leukopenie, Granulozytopenie, Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Eosinophilie, hämolytische Anämie, Blutgerinnungsstörungen (s. Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Immunsystems				
Gelegentlich bis häufig allergische Reaktionen (s. Abschnitt 4.4), z. B. allergische Vaskulitis, angioneurotisches Ödem, Bronchospasmus, Larynxödem, eosinophile pulmonale Infiltrate, Serumkrankheits-Syndrom, polymorphes (morbilli- oder scarlatiniformes) Exanthem mit und ohne Eosinophilie, Urtikaria, ödematöse Hauterscheinungen, Erythema nodosum, allergische Purpura	Anaphylaktischer Schock (sehr selten lebensbedrohlich; s. Abschnitt 4.4)	Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom	Jarisch-Herxheimer-Reaktion (s. Abschnitt 4.4)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
				Unter hochdosierter Therapie: Hypokaliämie, und metabolische Azidose infolge Natrium-Intoxikation (s. Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen				
				Unter hochdosierter Therapie: Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems				
Unter hochdosierter Therapie: neurotoxische Effekte wie z. B. Benommenheit, Hyperreflexie und Myoklonien (s. Abschnitt 4.4)				Unter hochdosierter Therapie: Koma, Krampfanfälle (s. Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen				
				Arterielle Gefäßverschlüsse
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
	Glossitis, Stomatitis, Lingua villosa nigra, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall	Pseudomembranöse Enterokolitis (s. Abschnitt 4.4)		
Leber- und Gallenerkrankungen				
			Akute Hepatitis, Cholestase	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				
			Exfoliative Dermatitis	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				
	Interstitielle Nephritis (s. Abschnitt 4.4)			Akutes Nierenversagen mit Anurie (s. Abschnitt 4.4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Arzneimittelfieber, bei i. m. Gabe Schmerzen an der Injektionsstelle, bei i. v. Gabe Reizungen der Venenwand, Thrombophlebitis				
Untersuchungen				
Positiver direkter Coombs-Test (s. Abschnitt 4.4)				

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Benzylpenicillin beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (in der Wachstumsphase) durch Blockade der Penicillinbindenden 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 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 Ben-

zylpenicillin 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>Staphylococcus aureus</i>	≤ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Infektionen außer Meningitis)	≤ 0,06 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Meningitis)	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe	≤ 0,25 mg/l	> 2 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,06 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,06 mg/l	> 1 mg/l
Gram-negative Anaerobier	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Gram-positive Anaerobier	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Nicht spezies-spezifische 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 × 4 (2,4 g/Tag) und 2,4 g × 6 (14,4 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: Januar 2016):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Actinomyces israelii</i> °
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> °
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> °
<i>Gardnerella vaginalis</i> °
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> °
(Streptokokken der Gruppen C & G)
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ° ^
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Borrelia burgdorferi</i> °
<i>Eikenella corrodens</i> ° §
<i>Haemophilus influenzae</i> §
<i>Neisseria meningitidis</i> °
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Clostridium perfringens</i> °
<i>Clostridium tetani</i> °
<i>Fusobacterium</i> spp. °
<i>Peptoniphilus</i> spp. °
<i>Peptostreptococcus</i> spp. °
<i>Veillonella parvula</i> °
Andere Mikroorganismen
<i>Treponema pallidum</i> °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecalis</i> §
<i>Staphylococcus aureus</i> +
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> §
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Alle <i>Enterobacteriaceae</i> -Spezies
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides</i> spp.
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydomyces</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

- ° Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
- § Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.
- + In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.
- ^ Sammelbezeichnung für eine heterogene Gruppe von Streptokokken-Spezies. Resistenzrate kann in Abhängigkeit von der vorliegenden Streptokokken-Spezies variieren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Benzylpenicillin ist nicht säurestabil und daher nur parenteral anwendbar.

Die Alkalisalze von Benzylpenicillin werden nach i. m. Injektion rasch und nahezu vollständig resorbiert.

Nach intramuskulärer Injektion von 0,2; 0,5; 1 bzw. 5 Millionen I. E. (entsprechend 120, 300, 600 bzw. 3.000 mg) Benzylpenicillin-Natrium werden nach einer Stunde Plasmakonzentrationen von 1,7; 4,8; 12 bzw. 42 mg/l gemessen.

Nach intravenöser Injektion von 1 bzw. 5 Millionen I. E. (entsprechend 600 bzw. 3.000 mg) Benzylpenicillin-Natrium betragen die maximalen Plasmakonzentrationen 45 bzw. 234 mg/l.

Nach 1-stündiger Kurzinfusion von 1; 5 bzw. 10 Millionen I. E. (entsprechend 600, 3.000 bzw. 6.000 mg) Benzylpenicillin-Natrium werden maximale Plasmakonzentrationen von ca. 15; 78 bzw. 240 mg/l erreicht.

Verteilung:

Benzylpenicillin ist gut gewebebegänglich, in den meisten Organen und Körperflüssigkeiten werden therapeutisch wirksame Konzentrationen erreicht. Die Diffusion in Muskulatur, Knochen, Nervengewebe und Gehirn ist schlecht. Die Liquorgängigkeit ist gering, bei entzündeten Meningen allerdings deutlich erhöht, so dass im Liquorraum bis zu 50 % der Serumspiegel erreicht werden. Benzylpenicillin ist plazentagängig. Im fetalen Kreislauf findet man 10 bis 30 % der mütterlichen Plasmakonzentrationen. Hohe Konzentrationen werden auch im Fruchtwasser erreicht.

Dagegen ist der Übergang in die Milch gering (2 bis 15 % der mütterlichen Plasmawerte).

Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,3 bis 0,4 l/kg, bei Kindern etwa 0,75 l/kg.

Benzylpenicillin bindet zu ca. 45 bis 65 % an Plasmaproteine.

Elimination:

Benzylpenicillin wird fast ausschließlich renal ausgeschieden, und zwar zu 90 % durch tubuläre Sekretion und zu 10 % durch glomeruläre Filtration. Ein geringer Teil wird biliär ausgeschieden.

Bei i. v. Gabe werden 50 bis 70 % der Dosis in antibakteriell aktiver Form renal eliminiert, weitere 20 % in Form von inaktiven Zerfallsprodukten, von denen Penicilloinsäure den Hauptanteil bildet.

Die Plasmahalbwertszeit beträgt im Mittel 30 bis 40 Minuten bei Nierengesunden. Sie verlängert sich im Alter bis 1,5 Stunden, bei Kindern bis 2 Stunden und bei Säuglingen bis 3 Stunden.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Halbwertszeit ebenfalls verlängert, bei Anurie kann sie 10 Stunden betragen.

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.

Chronische Toxizität

Tierexperimentelle Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe von Benzylpenicillin liegen nicht vor.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

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.

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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

INFECTOCILLIN parenteral enthält keine sonstigen Bestandteile. Beachten Sie jedoch die Hinweise zum Natriumgehalt in Abschnitt 4.4.

6.2 Inkompatibilitäten

Benzylpenicillin-Lösungen sind am stabilsten im pH-Bereich 6 bis 7 (Optimum pH 6,8).

Benzylpenicillin ist in Lösung u. a. inkompatibel mit Vancomycin, Chlorpromazinhydrochlorid, Heparin-Natrium, Hydroxyzinhydrochlorid, Lincomycinhydrochlorid, Oxytetracyclinhydrochlorid, Prochlorperazinmesylat, Tetracyclinhydrochlorid, Thiopental-Natrium.

Benzylpenicillin ist nicht kompatibel mit Vitamin-B-Komplex und Ascorbinsäure in gemeinsamer Lösung.

Benzylpenicillin darf auch nicht gemischt werden mit Metaraminoltartrat, Pentobarbital, Hydrogencarbonaten oder Lactaten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Die Injektions- bzw. Infusionslösung von INFECTOCILLIN parenteral ist unmittelbar vor der Anwendung frisch zuzubereiten.

Die chemische und physikalische Stabilität der zubereiteten Lösung wurde für 8 Stunden bei Raumtemperatur (15 bis 25 °C) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete Lösung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern!

Die Durchstechflasche in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung in Faltschachtel

Packung mit
1 x 10 Durchstechflaschen mit Pulver

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution und Verdünnung von Injektions- bzw. Infusionslösungen:
Der Inhalt einer Durchstechflasche INFECTOCILLIN parenteral wird zunächst in Wasser für Injektionszwecke gelöst (2–4 ml für 1 Mega; 20 ml für 5 bzw. 10 Mega). Die Lösung ist unmittelbar nach der Rekonstitution auf das Zielvolumen einer isotonischen Lösung (siehe Abschnitt 4.2) weiter zu verdünnen:

- 10 ml für INFECTOCILLIN parenteral 1 Mega,
- 50 ml für INFECTOCILLIN parenteral 5 Mega und
- 100 ml für INFECTOCILLIN parenteral 10 Mega.

Anstelle von Wasser für Injektionszwecke kann auch eine entsprechende Menge 5%iger Glucose-Lösung verwendet werden. Dabei sind die Anwendungshinweise des jeweiligen Herstellers zu beachten. Hinweise zur Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Lösung beachten (s. Abschnitt 6.3)!

7. INHABER DER ZULASSUNG

INFECTOPHARM Arzneimittel
und Consilium GmbH
Von-Humboldt-Str. 1
64646 Heppenheim

Tel.: 06252/95-7000
Fax: 06252/95-8844
E-Mail: kontakt@infectopharm.com
Internet: www.infectopharm.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

INFECTOCILLIN parenteral 1 Mega:
3000333.03.00
INFECTOCILLIN parenteral 5 Mega:
42702.01.00
INFECTOCILLIN parenteral 10 Mega:
3000333.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
INFECTOCILLIN parenteral 1 Mega:
25.03.1999
INFECTOCILLIN parenteral 5 Mega:
03.05.1999
INFECTOCILLIN parenteral 10 Mega:
03.08.1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
INFECTOCILLIN parenteral 1 Mega:
09.04.2013
INFECTOCILLIN parenteral 5 Mega:
25.02.2004
INFECTOCILLIN parenteral 10 Mega:
09.04.2013

10. STAND DER INFORMATION

August 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt