

Übersetzung der portugiesischen Fachinformation:

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Lentocilin S 1200, 1 200 000 UI/4 ml, Pó e veículo para suspensão injetável

Lentocilin S 2400, 2 400 000 UI/6,5 ml, Pó e veículo para suspensão injetável

Benzilpenicilina benzatínica

Zur Verfügung gestellt von:

Pädia GmbH, Heppenheim (Mai 2026)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lentocilin S 1200, 1.200.000 I.E./4 ml, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

Lentocilin S 2400, 2.400.000 I.E./6,5 ml, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lentocilin S 1200

Jede Durchstechflasche enthält 1.200.000 I.E. Benzathin-Benzylpenicillin-Tetrahydrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Lidocainhydrochlorid – jede Ampulle enthält 60 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Lentocilin S 2400

Jede Durchstechflasche enthält 2.400.000 I.E. Benzathin-Benzylpenicillin-Tetrahydrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Lidocainhydrochlorid – jede Ampulle enthält 100 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

Pulver: weißes oder fast weißes Pulver

Lösungsmittel: klare und nahezu farblose Flüssigkeit

pH-Wert der rekonstituierten Suspension: 5,0–7,5

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lentocilin S ist zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern über 1 Monat indiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1):

- Infektionen der oberen Atemwege, insbesondere Streptokokkeninfektionen der Gruppe A
- Primäre und sekundäre Syphilis
- Latente Syphilis
- Tertiäre Syphilis (bei Erwachsenen)
- Kongenitale Syphilis (bei Kindern)
- Frambösie
- Bejel
- Pinta.

Lentocilin S ist auch prophylaktisch in folgenden Situationen indiziert:

- Rheumatisches Fieber
- Diphtherie (einschließlich Beseitigung des asymptomatischen Trägerzustands).

Die offiziellen Leitlinien für den angemessenen Einsatz von antimikrobiellen Wirkstoffen sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Lentocilin-S-Injektionssuspension darf AUSSCHLIEßLICH als TIEFE INTRAMUSKULÄRE (i.m.) Injektion verabreicht werden. Die tiefe intramuskuläre (i.m.) Injektion erfordert eine äußerst sichere Technik und darf daher nur von erfahrenen medizinischen Fachkräften und an Orten verabreicht werden, die für die Notfallbehandlung einer möglichen anaphylaktischen Reaktion vorbereitet sind.

Dosierung

Erwachsene

Streptokokkeninfektionen der Gruppe A – Infektionen der oberen Atemwege:
1.200.000 I.E. als Einzeldosis.

Primäre, sekundäre und frühe latente Syphilis:

2.400.000 I.E. als Einzeldosis (Injektion an zwei verschiedenen Stellen).

Späte latente Syphilis oder Syphilis mit unbekannter Dauer:

2.400.000 I.E. (Injektion an zwei verschiedenen Stellen) wöchentlich über 3 aufeinanderfolgende Wochen.

Tertiäre Syphilis:

2.400.000 I.E. (Injektion an zwei verschiedenen Stellen) wöchentlich über 3 aufeinanderfolgende Wochen.

Frambösie, Bejel und Pinta:

1.200.000 I.E. als Einzeldosis.

Prophylaxe des rheumatischen Fiebers:

1.200.000 I.E. alle 4 Wochen. Bei Hochrisikopatienten wird eine Verabreichung alle 3 Wochen empfohlen.

Diphtherieprophylaxe, einschließlich Beseitigung des asymptomatischen Trägerzustands:

1.200.000 I.E. als Einzeldosis.

Neugeborene im Alter von ≥ 1 Monat

Asymptomatische kongenitale Syphilis:

50.000 I.E./kg als Einzeldosis (maximale Dosis: 2.400.000 I.E./Dosis).

Benzathin-Benzylpenicillin wird bei Neugeborenen mit nachgewiesener oder hochwahrscheinlicher kongenitaler Syphilis nicht empfohlen.

Kinder

Streptokokkeninfektionen der Gruppe A – Infektionen der oberen Atemwege:

25.000–50.000 I.E./kg als Einzeldosis (maximale Dosis 1.200.000 I.E./Dosis) oder

Gewicht < 27 kg: 300.000–600.000 I.E. als Einzeldosis

Gewicht ≥ 27 kg: 1.200.000 I.E. als Einzeldosis.

- Primäre, sekundäre und frühe latente Syphilis:

- 50.000 I.E./kg (maximale Dosis 2.400.000 I.E./Dosis) in einer Einzeldosis.

- Späte latente Syphilis oder latente Syphilis unbekannter Dauer:

- 50.000 I.E./kg (maximale Dosis 2.400.000 I.E./Dosis), wöchentlich über 3 Wochen

- Frambösie, Bejel und Pinta:

- 300.000 I.E. als Einzeldosis bei Kindern unter 6 Jahren oder 1.200.000 I.E. als Einzeldosis bei Kindern ab 6 Jahren.

Prophylaxe des rheumatischen Fiebers:

25.000–50.000 I.E./kg als Einzeldosis (maximale Dosis 1.200.000 I.E./Dosis) oder

Gewicht < 27 kg: 300.000–600.000 I.E. als Einzeldosis

Gewicht ≥ 27 kg: 1.200.000 I.E. als Einzeldosis.

Diphtherieprophylaxe (einschließlich Beseitigung des asymptomatischen Trägerzustands):

- Kinder unter 6 Jahren (oder mit einem Körpergewicht < 30 kg): 600.000 I.E. als Einzeldosis.

- Kinder ab 6 Jahren (oder mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg): 1.200.000 I.E. als Einzeldosis.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Da ältere Patienten jedoch häufiger eine verminderte Nierenfunktion aufweisen, sollte dies bei der Wahl des Dosierungsschemas berücksichtigt werden, und es kann sinnvoll sein, die Nierenfunktion zu überwachen.

Niereninsuffizienz

Bei Verabreichung der üblichen empfohlenen Dosis sind keine toxischen Konzentrationen von Benzylpenicillin zu erwarten.

Leberinsuffizienz

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Art der Anwendung

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

Die Suspension muss unmittelbar nach der Rekonstitution verabreicht werden.

Die Lentocilin S Injektionssuspension darf NUR INTRAMUSKULÄR verabreicht werden. Um Verletzungen zu vermeiden, darf die Lentocilin S Suspension nicht intravenös, intraarteriell, subkutan, in die Fettschicht, in einen peripheren Nerv oder ein Blutgefäß oder in die Nähe davon verabreicht werden.

Vor der Injektion der Suspension muss die Position der Nadel durch Aspiration überprüft werden. Wenn Blut in der Spritze zu sehen ist, muss die Nadel entfernt und an einer anderen Stelle injiziert werden.

Lentocilin S 1200/2400, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

Die Lentocilin S Suspension darf AUSSCHLIEßLICH als TIEFE INTRAMUSKULÄRE INJEKTION in den oberen äußeren Quadranten des Gesäßes oder im Ventroglutealbereich verabreicht werden. Bei Kindern und Säuglingen sollten intramuskuläre (i.m.) Injektionen des Arzneimittels vorzugsweise in die Mitte der äußeren Oberschenkelseite erfolgen. Bei Kindern unter 2 Jahren kann die Dosis bei Bedarf aufgeteilt und an zwei verschiedenen Stellen verabreicht werden. Bei wiederholten Dosen sollte die intramuskuläre (i.m.) Injektionsstelle gewechselt werden.

Die tiefe intramuskuläre Injektion erfordert eine äußerst sichere Technik und sollte nur von erfahrenen medizinischen Fachkräften und an Orten durchgeführt werden, die für die Notfallbehandlung einer möglichen anaphylaktischen Reaktion vorbereitet sind.

Die zur Verabreichung der Lentocilin S Injektionssuspensionen zu verwendende Nadel sollte einen Innendurchmesser von 0,8 mm (18 Gauge) haben.

Die tiefe intramuskuläre (i.m.) Injektion sollte langsam und gleichmäßig verabreicht werden, um ein Verstopfen der Nadel zu vermeiden. Sollte die verwendete Nadel durch die Suspension verstopft werden, ersetzen Sie sie durch eine neue Nadel.

Die tiefe intramuskuläre Injektion sollte unterbrochen werden, wenn Anzeichen oder Symptome einer sofortigen akuten Schmerzreaktion auftreten, insbesondere bei Kindern und Säuglingen.

4.3 Gegenanzeigen

Hypersensibilität gegenüber dem Wirkstoff, gegenüber irgendeinem Penicillin oder gegenüber einem der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).

Hypersensibilität gegenüber Lidocain oder Lokalanästhetika vom Amidtyp.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Beginn der Therapie mit Benzylpenicillin sollte sorgfältig geprüft werden, ob in der Vorgeschichte Hypersensibilitätsreaktionen auf Penicilline, Cephalosporine oder andere Beta-Lactam-Antibiotika aufgetreten sind (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Bei Patienten, die mit Penicillin behandelt wurden, wurden schwerwiegende Hypersensibilitätsreaktionen (anaphylaktische Reaktionen) berichtet, die in einigen Fällen tödlich verliefen. Diese Reaktionen treten mit größerer Wahrscheinlichkeit bei Personen mit einer Hypersensibilität gegenüber Penicillin in der Vorgeschichte und bei atopischen Personen auf. Im Falle einer allergischen Reaktion muss die Behandlung mit Lentocilin S sofort abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Bei einer schweren anaphylaktischen Reaktion ist eine sofortige Notfallbehandlung erforderlich (einschließlich Adrenalin, Kortikosteroide, Aufrechterhaltung der Atmung, Sauerstoff).

Normalerweise ist subkutan oder intravenöses Adrenalin die Behandlung der Wahl bei einer sofortigen oder beschleunigten Hypersensibilitätsreaktion auf ein Penicillin.

Aufgrund der Möglichkeit einer Hautsensibilisierung sollte Kontakt mit dem Penicillin bei der Handhabung des Arzneimittels vermieden werden.

Um die Entwicklung resistenter Bakterien zu minimieren und die Wirksamkeit des Benzylpenicillins aufrechtzuerhalten, sollte dieses Arzneimittel nur zur Behandlung von Infektionen angewendet werden, die nachweislich durch empfindliche Bakterien verursacht werden. Die Therapie sollte auf bakteriologischen Untersuchungen (einschließlich Empfindlichkeitstests) sowie dem klinischen Ansprechen des Patienten basieren.

Längere Verabreichung von Lentocilin S kann gelegentlich zu starkem Wachstum unempfindlicher Mikroorganismen führen, insbesondere *Candida*, *Enterobacter* oder *Pseudomonas*.

Die Behandlung mit Antibiotika verändert die kommensale Flora des Dickdarms und ermöglicht das Wachstum von *Clostridioides difficile*. Dieser Mikroorganismus produziert Toxine, die für ein mit der Antibiotikatherapie verbundenes diarrhöisches Krankheitsbild verantwortlich sind, das von leichtem Durchfall bis zu tödlicher Kolitis reichen kann. Patienten mit Durchfall während oder sogar bis zu zwei Monate nach der Antibiotikatherapie sollten einer Untersuchung und Differentialdiagnose unterzogen werden. Bei Bestätigung einer pseudomembranösen Kolitis sollte die Behandlung abgebrochen und, falls erforderlich, auf Maßnahmen zur Unterstützung des Elektrolythaushalts, empfohlene Antibiotikatherapie und Proteinergänzung zurückgegriffen werden.

Aufgrund des Risikos einer Neurotoxizität wird besondere Vorsicht bei der Verabreichung hoher Dosen von Benzylpenicillin an Niereninsuffiziente empfohlen.

Während einer Langzeitbehandlung mit hohen Dosen von Benzylpenicillin wird eine Überwachung der Nieren- und Blutfunktionen empfohlen. Die Anwendung von Benzylpenicillin über einen Zeitraum von mehr als 2 Wochen kann mit einem erhöhten Risiko für Neutropenie sowie für das Auftreten einer selbstlimitierenden Immunkomplexreaktion verbunden sein.

Es sind alle besonderen Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um eine intravenöse oder intraarterielle Verabreichung oder Injektion in einen größeren peripheren Nerv oder ein Blutgefäß oder in die Nähe davon zu vermeiden, da solche Injektionen zu schweren und/oder dauerhaften neurovaskulären Schäden führen können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Bei Anzeichen einer Durchblutungsstörung an der Injektionsstelle – proximal oder distal – sollte unverzüglich ein Facharzt hinzugezogen werden.

Bei der Behandlung von Patienten mit Spirochäteninfektionen, insbesondere Syphilis, ist besondere Vorsicht geboten, da die Möglichkeit einer Jarisch-Herxheimer-Reaktion besteht. Es handelt sich dabei um eine sehr häufige Reaktion, wenn Benzylpenicillin zur Behandlung von Syphilis eingesetzt wird. Sie tritt bei 50 % der behandelten Patienten mit primärer Syphilis, bei 75 % mit sekundärer Syphilis und bei 30 % mit Neurosyphilis auf. Diese Reaktion tritt in der Regel 2–12 Stunden nach Beginn der Penicillintherapie auf und ist gekennzeichnet durch Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Schweißausbrüche, Halsschmerzen, Myalgie, Arthralgie,

Lentocilin S 1200/2400, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

Unwohlsein, erhöhte Herzfrequenz und Anstieg des Blutdrucks, gefolgt von einem Abfall.

Diese Reaktion ist wahrscheinlich auf die Freisetzung von Endotoxinen aus den Treponemen zurückzuführen und sollte nicht mit einer Hypersensibilitätsreaktion verwechselt werden. Die Reaktion kann bei kardiovaskulärer Syphilis oder bei ernsthaftem Risiko einer lokalen Läsionsvergrößerung, wie z. B. bei Optikusatrophie, gefährlich sein.

Es wird empfohlen, bei der Untersuchung des Urins auf Glukose während der Therapie mit Benzylpenicillin oxidative enzymatische Methoden zu verwenden. Bei Verwendung nicht-enzymatischer Methoden können falsch-positive Ergebnisse auftreten.

Benzylpenicillin kann auch andere diagnostische Tests beeinträchtigen, wie den Coombs-Test, Tests zur Bestimmung von Proteinen im Plasma und Urin sowie den Test zur Bestimmung des Harnsäurespiegels im Plasma (Kupferchelat-Methode).

Aufgrund des Gehalts an Lidocain (in der Ampulle) sollte Lentocilin S in den folgenden Situationen mit Vorsicht angewendet werden:

- bei Herz-, Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, Entzündungen und/oder Infektionen an der Injektionsstelle oder Empfindlichkeit gegenüber Lokalanästhetika vom Amidtyp,
- bei Kindern, älteren Menschen und Patienten mit akuten Erkrankungen oder geschwächten Patienten,
- bei Patienten, die gleichzeitig mit zentral dämpfenden Arzneimitteln behandelt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bakteriostatische Antibiotika

Bakteriostatische Antibiotika wie Tetracyclin, Erythromycin oder Chloramphenicol können die bakterizide Wirkung von Benzylpenicillin verringern, da sie das für die Wirkung von Benzylpenicillin erforderliche aktive Bakterienwachstum beeinträchtigen.

Orale Kontrazeptiva

Die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva kann bei gleichzeitiger Therapie mit Benzylpenicillin beeinträchtigt sein, was zu einer ungewollten Schwangerschaft führen kann.

Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, sollten auf diese Situation hingewiesen und über die Notwendigkeit alternativer Verhütungsmethoden informiert werden (siehe Abschnitt 4.6).

Methotrexat

Penicilline können die renale Ausscheidung von Methotrexat verringern, was zu einer potenziellen Erhöhung seiner Toxizität führen kann.

Probenecid

Probenecid verringert die renale tubuläre Sekretion von Benzylpenicillin. Gleichzeitige Anwendung mit Benzylpenicillin kann zu einer Verlängerung der Benzylpenicillin-Spiegel im Blut führen. Probenecid kann zu diesem Zweck therapeutisch eingesetzt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung

Benzylpenicillin beeinträchtigt die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva, daher sollten Frauen, die diese Verhütungsmethode anwenden, alternative Verhütungsmethoden wählen (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung von Benzylpenicillin während der Schwangerschaft wurde nicht eindeutig nachgewiesen. Es liegen keine ausreichenden und kontrollierten Studien zur Anwendung von Benzylpenicillin während der Schwangerschaft vor. Die Erfahrungen mit Penicillinen während der Schwangerschaft beim Menschen ebenso wie die Exposition von Mäusen, Ratten und Kaninchen mit Benzylpenicillin haben weder Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit noch Schädigungen des Fötus gezeigt. Die Anwendung von Lentocilin S sollte wie die aller Arzneimittel während der Schwangerschaft vermieden werden, es sei denn, der Arzt hält die Verschreibung für unerlässlich.

Stillzeit

Benzylpenicillin wird in die Muttermilch ausgeschieden, daher sollte das Arzneimittel während der Stillzeit mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

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

Lentocilin S hat keine oder nur unerhebliche Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von Benzylpenicillin sind Hypersensibilitätsreaktionen, insbesondere Hautausschläge. Gelegentlich traten anaphylaktische Reaktionen auf, die manchmal tödlich verliefen. Die Gesamtinzidenz allergischer Reaktionen auf Penicillin liegt zwischen 1 und 10 %. Anaphylaktische Reaktionen treten bei etwa 0,05 % der Patienten auf, in der Regel nach parenteraler Verabreichung.

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden bei Benzylpenicillin beobachtet:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Eosinophilie und hämolytische Anämie (beide immunologisch bedingt), Leukopenie und Thrombozytopenie. Diese Wirkungen sind in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel.

Erkrankungen des Immunsystems

Hypersensibilitätsreaktionen auf Penicillin verursachen eine Vielzahl von klinischen Syndromen.

Zu den sofortigen Reaktionen gehören Anaphylaxie, Kehlkopfödem, Angioödem, Urtikaria und makulopapulöse Exantheme. Zu den Spätreaktionen zählen hämolytische Anämie und selbstlimitierende Immunkomplexreaktionen, die durch Fieber, Unwohlsein, Urtikaria, Arthralgie, Myalgie, Lymphadenopathie und Splenomegalie gekennzeichnet sind. Um festzustellen, welche Patienten am ehesten schwere allergische Reaktionen entwickeln, können Hauttests auf Hypersensibilität durchgeführt werden.

Jarisch-Herxheimer-Reaktion (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Nervensystems

Benzylpenicillin wirkt stark reizend auf das zentrale und periphere Nervensystem. Zu den neurotoxischen Reaktionen gehören Angstzustände, Asthenie, Schlaganfall, Verwirrtheit, Schwindel, Euphorie, Nervosität, Halluzinationen, Kopfschmerzen, Neuropathie, neurovaskuläre Läsionen, lokalisierte oder generalisierte Konvulsionen, Koma, Tremor und Vasospasmen an der Verabreichungsstelle; sie treten nach parenteraler Verabreichung von Benzylpenicillin-Kalium auf. Diese Reaktionen treten häufiger auf, wenn Benzylpenicillin täglich in Dosen von mehr als 20.000.000 I.E. intravenös (i.v.) an Patienten mit Niereninsuffizienz verabreicht wird.

Versehentliche Injektion von Benzylpenicillin-Präparaten in oder in die Nähe von Nerven kann zu neurologischen Schäden führen, die in seltenen Fällen dauerhaft sein können.

In seltenen Fällen führt versehentliche intravaskuläre Verabreichung von Benzathin-Benzylpenicillin oder Procain-Benzylpenicillin, einschließlich der direkten Verabreichung in eine Arterie oder in deren Nähe, zu Okklusion, Thrombose und schweren neurovaskulären Schäden, insbesondere bei Kindern.

Eine tiefe Injektion in das Gesäß kann zu Lähmungen, Funktionsstörungen und schmerzhaften Reizungen des Ischiasnervs führen.

In seltenen Fällen hat die wiederholte intramuskuläre Injektion von Benzylpenicillin-Präparaten in den vorderen seitlichen Bereich des Oberschenkels von Neugeborenen zu generalisierten Muskelkontraktionen sowie zu Atrophie und Fibrose des Quadrizeps femoris geführt.

Nach intramuskulärer Verabreichung von Benzathin-Benzylpenicillin kann das Hoigné-Syndrom auftreten, das durch starke Unruhe begleitet von Symptomen wie Todesangst und visuellen und akustischen Halluzinationen gekennzeichnet ist. Nach Injektionen in die Gesäß-, Oberschenkel- und Deltamuskelbereiche sind transversale Myelitis mit dauerhafter Lähmung, Gangrän, die eine Amputation der Finger und der proximalsten Bereiche der Extremitäten erforderlich macht, Nekrose und die Bildung von Druckgeschwüren um die Injektionsstelle herum aufgetreten.

Augenerkrankungen

Verschwommenes Sehen und vorübergehende Erblindung.

Herzkrankungen

Hypotonie, Herzklopfen, Synkope, Tachykardie, Vasodilatation und vasovagales Syndrom, gekennzeichnet durch Angstzustände, Schweißausbrüche, Hypotonie, Vasodilatation der peripheren Arterien und Bradykardie.

Herz-Kreislauf-Stillstand und Tod aufgrund einer versehentlichen intravenösen Verabreichung.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Apnoe, Dyspnoe, Hypoxie, Lungenembolie und pulmonale Hypertonie.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Darmnekrose, Meläna, Übelkeit, Erbrechen und pseudomembranöse Kolitis, die während oder nach der Behandlung auftreten kann (siehe Abschnitt 4.4).

Leber- und Gallenerkrankungen

Vorübergehende Erhöhungen der AST, Hepatitis und cholestatische Gelbsucht.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Diaphoresis, Pruritus und Urtikaria

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Arthritis, Arthropathie, Myoglobinurie, Periostitis und Rhabdomyolyse.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Hämaturie, neurogene Blase, akutes Nierenversagen, Proteinurie und erhöhte Serumharnstoff- und -kreatininwerte.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Impotenz und Priapismus

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Die parenterale Verabreichung von Benzylpenicillinpräparaten kann zu Reaktionen an der Injektionsstelle führen, die dosisabhängig und auf eine direkte toxische Wirkung des Arzneimittels zurückzuführen sind. Intramuskuläre Verabreichung hoher Dosen von

Benzathin-Benzylpenicillin (insbesondere mehr als 600.000 I.E. Benzylpenicillin) an einer einzigen Injektionsstelle kann zu schmerzhaften Schwellungen und einer Schädigung des Endothels an dieser Stelle führen. Intramuskuläre Verabreichung von Benzylpenicillin wurde mit folgenden Nebenwirkungen an der Verabreichungsstelle in Verbindung gebracht: Entzündung, Schmerzen, Abszess, Ödem, Blutung, Zellulitis, Atrophie und Hautgeschwür. Es wurden auch Fälle von Fieber und Müdigkeit im Zusammenhang mit der Anwendung von Benzylpenicillin berichtet.

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

Es wurden keine Fälle von Überdosierung beschrieben. Penicilline können jedoch neuromuskuläre Übererregbarkeit oder Krampfanfälle verursachen.

Im Falle einer Überdosierung ist sofort der Arzt zu konsultieren. Da es kein Gegenmittel gibt, sollte die Behandlung symptomatisch und unterstützend erfolgen.

Benzylpenicillin wird durch Hämodialyse entfernt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: 1.1.1.1 Antiinfektiva. Antibiotika.

Penicilline. Benzylpenicilline und Phenoxymethylpenicillin, ATC-Code: J01C E08

Wirkmechanismus

Benzylpenicillin ist ein Beta-Lactam-Antibiotikum, das ein oder mehrere Enzyme (in der Literatur als penicillinbindende Proteine, PBPs, bezeichnet) im Stoffwechselweg der bakteriellen Peptidoglykansynthese hemmt. Dieser Biopolymer ist ein struktureller Bestandteil der bakteriellen Zellwand, dessen Funktion mit der Aufrechterhaltung der Zellform und -integrität zusammenhängt. Hemmung der Peptidoglykansynthese führt zu Schwächung der Struktur, worauf in der Regel Zellyse und Tod der Bakterien folgt.

Die bakterizide Wirkung von Benzylpenicillin scheint während der logarithmischen Wachstumsphase der empfindlichen Mikroorganismen am stärksten zu sein.

Die Wirkung von Benzylpenicillin kann durch Penicillinasen und andere Beta-Lactamasen gehemmt werden, die während des Wachstums bestimmter Mikroorganismen gebildet werden.

Pharmakokinetik/Pharmakodynamik (PK/PD)

Der Zeitraum, in dem die Konzentration des Arzneimittels über der MHK bleibt ($T > MHK$), gilt als einer der wichtigsten Faktoren für die Wirksamkeit von Beta-Lactam-Antibiotika.

Resistenzmechanismen

Die wichtigsten Mechanismen der Resistenz gegen Benzylpenicillin sind:

- Inaktivierung durch Beta-Lactamasen,
- Veränderung der PBPs, die die Affinität des antibakteriellen Wirkstoffs zu seinem Zielmolekül verringern.
- Undurchdringlichkeit der Bakterien oder Effluxmechanismen, die eine bakterielle Resistenz verursachen oder dazu beitragen können, insbesondere bei gramnegativen Bakterien.

Grenzwerte (Breakpoints)

Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) für Benzylpenicillin sind die von der Europäischen Kommission im Test zur antimikrobiellen Empfindlichkeit (EUCAST) festgelegten Werte.

Organismus	Grenzwerte (µg/ml)	
	Empfindlich	Resistent
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	0,125	0,125
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	0,125	0,125
Andere Staphylokokken	Anmerkung 2	Anmerkung 2
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G (bei Indikationen, die keine Meningitis umfassen) ³	0,25	0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (bei Indikationen, die keine Meningitis umfassen) ⁴	0,06	2
<i>Streptococcus viridans</i> -Gruppe	0,25	2
<i>Listeria monocytogenes</i> (bei Indikationen, die keine Meningitis umfassen)	1	1
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0,001	1

Lentocilin S 1200/2400, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

	Grenzwerte (µg/ml)
1. Die meisten Isolate von <i>S. aureus</i> produzieren Penicillinasen, und einige sind gegen Methicillin resistent. Jeder dieser Mechanismen macht sie resistent gegen Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Ampicillin, Amoxicillin, Piperacillin und Ticarcillin. Isolate, die gegen- über Benzylpenicillin und Cefoxitin empfindlich sind, können als empfindlich gegenüber allen Penicillinen angesehen werden. Isolate, die gegen Benzylpenicillin resistent, aber gegen Cefoxitin empfindlich sind, sind empfindlich gegenüber Kombinationen von Beta-Lacta- men und Beta- Lactamase-Hemmern, gegenüber Isoxazolylpenicillinen (Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin und Flucloxacillin) und gegenüber Nafcillin. Isolate, die gegen Cefoxitin resistent sind, sind gegen alle Penicilline resistent. 2. Die meisten Staphylokokken produzieren Penicillinasen, und einige sind gegen Methicillin resistent. Jeder dieser Mechanismen macht sie resistent gegen Benzylpenicillin, Phenoxymethyl-penicillin, Ampicillin, Amoxicillin, Pipe- racillin und Ticarcillin. Derzeit gibt es keine Methode, mit der die Penicillinase-Produktion bei allen Staphylokokken-Arten genau nachgewiesen werden kann, aber Methicillin-Resistenz kann, wie beschrieben, mit Cefoxitin nachgewiesen werden. 3. Resistente Stämme sind selten oder wurden bisher noch nicht beschrieben. Die Identifizierung und die Tests zur antimikrobiellen Empfindlichkeit jedes Isolats dieser Art müssen wiederholt werden, und wenn das Ergebnis bestätigt wird, muss das Isolat an ein Referenzlabor geschickt werden. 4. Bei Lungenentzündung sollten die folgenden Stämme als empfindlich gegenüber Penicillin angesehen werden: Stämme mit einer MHK $\leq 0,5$ mg/l, wenn Dosen von 1,2 g (2 Mio. I.E.) 4-mal täglich verabreicht werden; Stämme mit einer MHK ≤ 1 mg/l, wenn Dosen von 2,4 g (4 Mio. I.E.) 4-mal täglich oder 1,2 g (2 Mio. I.E.) 6-mal täglich verabreicht werden, und Stämme mit einer MHK ≤ 2 mg/l, wenn Dosen von 2,4 g (4 Mio. I.E.) 6-mal täglich verabreicht werden.	

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbeson- dere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Benzylpenicillin in Fra- ge gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden.

Empfindliche Mikroorganismen
Grampositive aerobe Mikroorganismen
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>
Streptokokken der Gruppen C und G
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus viridans</i> -Gruppe
Gramnegative aerobe Mikroorganismen
<i>Pasteurella multocida</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Actinomyces israelii</i>
<i>Clostridium tetani</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Peptococcus</i> spp.
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
Andere Mikroorganismen
<i>Borrelia</i> spp.
Spirochäten
<i>Leptospira</i> spp.
<i>Treponema</i> spp. einschließlich <i>Treponema pallidum</i>
Mikroorganismen, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem darstellen können
Grampositive aerobe Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
Gramnegative aerobe Mikroorganismen
<i>Haemophilus influenzae</i>
Mikroorganismen mit inhärenter Resistenz

Grampositive aerobe Mikroorganismen*Enterococcus* spp.

Koagulase-negative Staphylokokken

Staphylococcus aureus (penicillinasebildend)**Gramnegative aerobe Mikroorganismen***Acinetobacter* spp.*Bordetella pertussis**Brucella* spp.Enterobacterales (einschließlich *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Enterobacter* spp.,*Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Citrobacter* spp.)*Haemophilus influenzae* (Beta-Lactamase-bildend)*Moraxella catarrhalis**Pseudomonas aeruginosa***Anaerobe Mikroorganismen***Bacteroides* spp.**Andere Mikroorganismen***Chlamydia* spp.*Chlamydophila* spp.*Legionella pneumophila**Mycoplasma* spp.**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Resorption

Die Resorption von Benzylpenicillin nach intramuskulärer Injektion hängt von verschiedenen Faktoren ab, darunter Dosis, Konzentration und Löslichkeit des betreffenden Salzes.

Da Benzathin-Benzylpenicillin relativ unlöslich ist, führt die intramuskuläre Verabreichung von Präparaten, die dieses Salz enthalten, zu einer Ablagerung im Gewebe, aus der die Wirkstoffe langsam resorbiert und zu Benzylpenicillin hydrolysiert werden. Die Serumkonzentrationen von Benzylpenicillin nach intramuskulärer Verabreichung von Benzathin-Benzylpenicillin sind im Allgemeinen länger anhaltend, aber geringer als die Konzentrationen, die mit einer äquivalenten intramuskulären Dosis von Procain-Benzylpenicillin oder Kalium-Benzylpenicillin erreicht werden.

Nach intramuskulärer Verabreichung einer Einzeldosis Benzathin-Benzylpenicillin bei Erwachsenen, Kindern und Neugeborenen werden die maximalen Serumkonzentrationen in der Regel innerhalb von 13–24 Stunden erreicht und sind je nach Dosis normalerweise 1–4 Wochen lang nachweisbar.

Verteilung

Penicilline verteilen sich nach der Resorption aus den Injektionsstellen weitläufig.

Die höchsten Konzentrationen werden in den Nieren erreicht, geringere in Leber, Lunge, Haut, Darm und Muskeln. Benzylpenicillin wird gleichmäßig in der Pleura-, Perikard-, Peritoneal- und Synovialflüssigkeit verteilt und findet sich ebenso im Speichel sowie in den Tonsillar- und Maxillarsekreten.

Ohne Entzündung diffundiert es in vernachlässigbaren Mengen in Abszesshöhlen, avaskuläre Bereiche, Augen, Mittelohr und Liquor cerebrospinalis. Entzündetes Gewebe wird leichter durchdrungen, und beispielsweise bei Meningitis werden im Liquor cerebrospinalis höhere Konzentrationen von Benzylpenicillin erreicht.

Benzylpenicillin bindet zu etwa 45–68 % an Plasmaproteine, hauptsächlich an Serumalbumin. Bei Neugeborenen ist die Bindung an Plasmaproteine geringer (etwa 49 %). Bei Hyperbilirubinämie und Azotämie bindet es ebenfalls weniger an Plasmaproteine.

Benzylpenicillin diffundiert über die Plazenta in den fötalen Kreislauf, und geringe Mengen gelangen in die Muttermilch.

Elimination

Benzylpenicillin wird in begrenztem Umfang in der Leber metabolisiert, und sein Derivat Penicillinsäure wurde im Urin nachgewiesen. Benzylpenicillin wird schnell über den Urin ausgeschieden, hauptsächlich durch renale tubuläre Sekretion. Diese Sekretion wird durch Probenecid gehemmt, das manchmal verabreicht wird, um die Plasmakonzentrationen von Penicillin zu erhöhen.

Bei Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion beträgt die Halbwertszeit 0,4–0,9 Stunden. Bei Niereninsuffizienz können die Plasmakonzentrationen höher und die Halbwertszeiten länger sein.

Da Benzylpenicillin nach intramuskulärer Verabreichung von Benzathin-Benzylpenicillin langsam resorbiert wird, setzt sich die Ausscheidung von Benzylpenicillin im Urin über einen längeren Zeitraum nach intramuskulärer Verabreichung dieser Arzneimittel fort. Benzylpenicillin wurde nach einer einmaligen intramuskulären Injektion von 1.200.000 I.E. Benzathin-Benzylpenicillin bis zu 12 Wochen lang im Urin nachgewiesen.

Die renale Clearance von Penicillinen ist bei Neugeborenen aufgrund eines unreifen Mechanismus der tubulären Sekretion verzögert und aufgrund verminderter tubulärer Sekretionskapazität auch bei älteren Menschen verzögert. Die Halbwertszeit von Benzylpenicillin bei Neugeborenen variiert umgekehrt proportional zum Alter und scheint unabhängig vom Geburtsgewicht zu sein. Mit zunehmender Reife der tubulären Funktion werden Penicilline schneller ausgeschieden, und Säuglinge, die älter als 3 Monate

Lentocilin S 1200/2400, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

sind, scheiden die Arzneimittel im Allgemeinen ähnlich wie Erwachsene aus.
Benzylpenicillin wird durch Hämodialyse entfernt, durch Peritonealdialyse jedoch nur in geringem Maße.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das mutagene oder karzinogene Potenzial von Benzylpenicillin wurde nicht vollständig bestimmt.

Reproduktionsstudien an Mäusen, Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf Veränderung der Fertilität oder Schädigungen der Föten nach Anwendung von Benzylpenicillin.

Es sind keine Studien zur Reproduktionstoxizität, Genotoxizität oder Karzinogenität bei isolierter Verabreichung von Benzathin bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Durchstechflasche:

Natriumcitrat,

Lecithin und

Polysorbat 80.

Ampulle mit Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke und

Lidocainhydrochlorid.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor dem Öffnen: 4 Jahre

Nach dem Öffnen und der Rekonstitution: Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, sind die Zeit und die Lagerbedingungen vor der Verabreichung vom Anwender zu bestimmen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bei einer Temperatur unter 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lentocilin S 1200

9-ml-Durchstechflasche aus farblosem Glas Typ III mit Chlorbutyl-Gummverschluss und Aluminium-„Flip-Cap“-Verschluss.

5-ml-Ampulle aus Braunglas Typ I.

Packungen zu 1 und 100 Einheiten. Jede Einheit besteht aus einer Durchstechflasche und einer Ampulle mit Lösungsmittel.

Lentocilin S 2400

15-ml-Durchstechflasche aus farblosem Glas Typ III mit Chlorbutyl-Gummverschluss und Aluminium-„Flip-Cap“-Verschluss.

10-ml-Ampulle aus Braunglas Typ I.

Packungen zu 1, 3 und 50 Einheiten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anweisungen zur Rekonstitution des Arzneimittels und zur Verabreichung der intramuskulären (i.m.) Injektion.

Die Lentocilin S Injektionssuspension ist AUSSCHLIEßLICH zur Verabreichung als TIEFE INTRAMUSKULÄRE INJEKTION bestimmt.

Befolgen Sie die folgenden Anweisungen sorgfältig, um vor der intramuskulären Verabreichung eine homogene Suspension zu erhalten.

Die tiefe intramuskuläre Verabreichung dieses Arzneimittels erfordert eine äußerst sichere Technik und sollte nur von erfahrenen medizinischen Fachkräften und an Orten durchgeführt werden, die für die Notfallbehandlung einer möglichen anaphylaktischen Reaktion vorbereitet sind.

Die zur Verabreichung der Injektionssuspensionen zu verwendende Nadel sollte einen Innendurchmesser von mindestens 0,8 mm (18 Gauge) haben.

Lentocilin S 1200/2400, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension

	Desinfizieren Sie die Gummiverschlusskappe der Flasche mit Alkohol und führen die Nadel durch die Mitte hindurch ein.
	Ohne das am Boden abgelagerte Pulver zu berühren, injizieren Sie das Flüssigkeitsvolumen der Ampulle vorsichtig in die Flasche, wobei Sie es an der Innenwand entlanglaufen lassen. Injizieren Sie die Flüssigkeit nicht direkt in das Pulver. Entfernen Sie die Nadel aus der Flasche.
	Homogenisieren Sie die Suspension, indem Sie die Flasche etwa 20 Sekunden lang kräftig zwischen den Händen hin- und herdrehen.

Nach der Zubereitung und vollständigen Homogenisierung der Suspension in der Flasche übertragen Sie diese sofort in die Spritze und verabreichen Sie sie so schnell wie möglich. Verwenden Sie nach Möglichkeit immer eine frisch zubereitete Suspension.

Die tiefe intramuskuläre (i.m.) Injektion sollte langsam und gleichmäßig erfolgen, um ein Verstopfen der Nadel zu vermeiden. Sie sollte unterbrochen werden, wenn Anzeichen oder Symptome einer sofortigen akuten Schmerzreaktion auftreten, insbesondere bei Kindern und Säuglingen. Wenn die Nadel verstopft ist, ersetzen Sie sie durch eine neue Nadel (mit einem Innendurchmesser von mehr als 0,8 mm, d. h. 18 Gauge).

Bei der Handhabung sollte der Kontakt mit dem Penicillin vermieden werden, da es zu einer Sensibilisierung der Haut kommen kann (siehe Abschnitt 4.4).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Laboratórios Atral, S.A.
Rua da Estação, n.ºs 1 e 1A
2600-726 Castanheira do Ribatejo
Portugal

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Zulassungsnummer: 9908301 – 1 Einheit, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-suspension, 1.200.000 I.E./4 ml, Durchstechflasche aus farblosem Glas Typ III und Glasampulle Typ I.

Zulassungsnummer: 5921697 – 100 Einheiten, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension, 1.200.000 I.E./4 ml, Durchstechflasche aus farblosem Glas Typ III und Glasampulle Typ I.

Zulassungsnummer: 9908319 – 1 Einheit, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension, 2.400.000 I.E./6,5 ml, Durchstechflasche aus farblosem Glas Typ III und Glasampulle Typ I.

Zulassungsnummer: 4650693 – 3 Einheiten, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension, 2.400.000 I.E./6,5 ml, Durchstechflasche aus farblosem Glas Typ III und Glasampulle Typ I.

Zulassungsnummer: 5921994 – 50 Einheiten, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension, 2.400.000 I.E./6,5 ml, Durchstechflasche aus farblosem Glas Typ III und Glasampulle Typ I.

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 2. März 1955

Datum der Zulassungsüberprüfung: 10. März 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. Oktober 2010

10. STAND DER INFORMATION

30.07.2024