

# Ispenoral® 1,0/1,5 Mega

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Ispenoral® 1,0/1,5 Mega  
 Filmtabletten  
 Phenoxymethylpenicillin-Kalium

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Ispenoral® 1,0 Mega:

1 Filmtablette enthält 1 Million (1 Mega) Einheiten, entsprechend 653,6 mg Phenoxymethylpenicillin-Kalium bzw. 590 mg Phenoxymethylpenicillin.

### Ispenoral® 1,5 Mega:

1 Filmtablette enthält 1,5 Millionen (1,5 Mega) Einheiten, entsprechend 980,4 mg Phenoxymethylpenicillin-Kalium bzw. 885 mg Phenoxymethylpenicillin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Enthält eine Kaliumverbindung und Lactose. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten  
 Längliche, weiße Filmtabletten mit Bruchkerbe. Die Filmtablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von leichten bis mittelschweren Infektionen, die durch Phenoxymethylpenicillinsensible Erreger bedingt und einer oralen Penicillin-Therapie zugänglich sind, wie z. B.

- Infektionen des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches (Pharyngitis, Tonsillitis, Sinusitis, Otitis media),
- Infektionen der tiefen Atemwege (Bronchitis, Bronchopneumonie, Pneumonie),
- Infektionen im Zahn-, Mund- und Kieferbereich,
- Endokarditisprophylaxe bei Eingriffen im Zahn-, Mund- und Kieferbereich oder am oberen Respirationstrakt,
- Infektionen der Haut (Pyodermie, Furunkulose, Phlegmone),
- Lymphadenitis, Lymphangitis,
- Infektionen verursacht durch  $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A, z. B. Scharlach, Erysipel, Rezidivprophylaxe bei rheumatischem Fieber.

Gegebenenfalls ist eine Kombination mit einem weiteren geeigneten Antibiotikum möglich.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Ispenoral® 1,0/1,5 Mega zu berücksichtigen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die antibakterielle Aktivität des Phenoxymethylpenicillin wird sowohl auf der Basis von Einheiten als auch auf Masse- (Gewichts-) Basis festgelegt. Dabei gilt folgende Beziehung:

1 mg Phenoxymethylpenicillin (freie Säure) entspricht 1.695 Einheiten und 1 mg Phenoxymethylpenicillin-Kalium entspricht 1.530 Einheiten.

1 Million (1 Mega) Einheiten entsprechen ungefähr 590 mg Phenoxymethylpenicillin bzw. 653,6 mg Phenoxymethylpenicillin-Kalium.

### **Dosierung (generelle Rahmempfehlungen)**

Üblicherweise wird die Tagesdosis in 3 - 4 Einzeldosen gleichmäßig über den Tag verteilt – möglichst im Abstand von 6 - 8 Stunden – verabreicht.

Bei Infektionen des Hals-, Nasen-, Ohrenbereichs ist die Verabreichung der Tagesdosis in nur zwei Einzeldosen – vorzugsweise im Abstand von 12 Stunden – möglich.

### Zur Beachtung:

Alle Milligramm-Angaben in den folgenden Ausführungen beziehen sich auf Phenoxymethylpenicillin (freie Säure).

### **Erwachsene und Kinder über 12 Jahren**

Diese erhalten je nach Schwere und Lokalisation der Infektion üblicherweise 3 - 4x tgl. jeweils 295 - 885 mg Phenoxymethylpenicillin (0,5 - 1,5 Mega Einheiten).

### **Kinder unter 12 Jahren**

Reife Neugeborene, ältere Säuglinge, Kleinkinder und ältere Kinder bis zum Alter von 12 Jahren erhalten eine auf das jeweilige Körpergewicht und Lebensalter abgestimmte Tagesdosis.

Ispenoral® 1,0 Mega und Ispenoral® 1,5 Mega sind teilbare Filmtabletten.

Für Säuglinge und Kleinkinder stehen niedriger dosierbare, flüssige Darreichungsformen (Suspension, Saft) zur Verfügung.

### **Spezielle Dosierungsangaben für einzelne Altersgruppen**

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

### Ispenoral® 1,0 Mega:

Erwachsene und Kinder über 12 Jahren nehmen 3mal täglich ½ - 1½ Filmtabletten ein.

Kinder von 6 bis 12 Jahren nehmen 3mal täglich ½ Filmtablette, entsprechend 3mal 0,5 Mega Einheiten.

### Ispenoral® 1,5 Mega:

Erwachsene und Kinder über 12 Jahre nehmen 3mal täglich ½ - 1 Filmtablette ein.

Bei schweren Fällen bzw. minderempfindlichen Erregern oder ungünstig gelegenen Infektionsort kann die Tagesdosis auf das Doppelte und mehr gesteigert werden.

### **Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion**

Bis zu einer Kreatininclearance von 30 - 15 ml/min ist es bei einem Dosierungsintervall von 8 Stunden im Allgemeinen nicht erforderlich, die Dosis von Phenoxymethylpenicillin zu verringern.

### **Art und Dauer der Anwendung**

Ispenoral® sollte jeweils etwa 1 Stunde vor den Mahlzeiten eingenommen werden, um eine möglichst hohe Resorptionsquote zu erreichen.

Die Filmtabletten sind unzerkaut (schlechter Geschmack des Wirkstoffes) mit reichlich Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) einzunehmen. Um Kindern die regelmäßige Einnahme zu erleichtern, können sie Ispenoral® auch während der Mahlzeiten einnehmen.

Ispenoral® soll in der Regel 7 (-10) Tage lang eingenommen werden, mindestens bis 2 - 3 Tage nach Abklingen der Krankheitserscheinungen.

# Ispenoral® 1,0/1,5 Mega

Die Behandlungsdauer ist vom Ansprechen der Erreger bzw. dem klinischen Erscheinungsbild abhängig. Sollte nach 3 - 4 Tagen ein Therapieeffekt nicht erkennbar sein, so ist eine erneute Sensibilitätsbestimmung durchzuführen und gegebenenfalls das Antibiotikum zu wechseln.

Bei der Behandlung von Infektionen mit  $\beta$ -hämolisierenden Streptokokken sollte die Therapieerhaltung mindestens 10 Tage betragen, um Spätkomplikationen (rheumatisches Fieber, Glomerulonephritis) vorzubeugen.

Die Behandlungsdauer der akuten Otitis media sollte auf 5 Tage begrenzt werden. Bei Patienten mit einem Risiko für Komplikationen kann eine Behandlungsdauer von 5 bis 10 Tagen empfehlenswert sein.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Penicilline oder einen der sonstigen Bestandteile. Eine mögliche Kreuzallergie mit anderen  $\beta$ -Laktam-Antibiotika kann bestehen. Bei Patienten mit allergischer Reaktionsbereitschaft (z. B. Heuschnupfen, Asthma bronchiale) ist das Risiko für schwerwiegendere Überempfindlichkeitsreaktionen erhöht, weshalb Ispenoral® in solchen Fällen mit besonderer Vorsicht angewandt werden sollte.

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

Bei Patienten mit schweren Magen-Darmstörungen mit Erbrechen und Durchfällen sollte von der Behandlung mit Phenoxy-methylpenicillin abgesehen werden, da eine ausreichende Resorption nicht gewährleistet ist. (Hier empfiehlt sich eine parenterale Therapie, z. B. mit Benzylpenicillin oder einem anderen geeigneten Antibiotikum).

Langfristige und wiederholte Anwendung von Ispenoral® kann zu Superinfektion mit resistenten Keimen oder mit Sprosspilzen führen.

Bei Patienten mit Herzerkrankungen oder schweren Elektrolytstörungen anderer Genese sollte auf die Kaliumzufuhr durch das Präparat geachtet werden.

1 Filmtablette Ispenoral® 1,0 Mega enthält 1,7 mmol (65,8 mg) Kalium. 1 Filmtablette Ispenoral® 1,5 Mega enthält 2,5 mmol (98,7 mg) Kalium. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie Personen unter Kalium kontrollierter Diät.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ispenoral® 1,0/1,5 Mega nicht einnehmen.

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

Ispenoral® 1,0/1,5 Mega sollte nicht mit bakterio-statisch wirkenden Chemotherapeutika/Antibiotika (z. B. Tetracycline, Sulfonamide oder Chloramphenicol) kombiniert werden, da ein antagonistischer Effekt möglich ist.

Die gleichzeitige Gabe von Probenecid führt als Folge einer Hemmung der renalen Ausscheidung zu höheren und länger anhaltenden Phenoxy-methylpenicillin-Konzentrationen im Serum und in der Galle. Auch Indometacin, Phenylbutazon, Salizylate und Sulfinpyrazon führen zu erhöhten und verlängerten Serumspiegeln.

Die Resorption oral applizierter Penicilline kann bei unmittelbar vorausgegangener oder andauernder Darmsterilisation mit nicht resorbierbaren Aminoglykosiden (z. B. Neomycin) reduziert sein.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Ispenoral® 1,0/1,5 Mega und oralen Kontrazeptiva kann eine Wirksamkeitsverminderung der hormonellen Kontrazeptiva nicht ausgeschlossen werden. Es empfiehlt sich deshalb, zusätzlich nicht-hormonale empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden.

#### **Einfluss auf Laboruntersuchungen:**

Unter einer Therapie mit Ispenoral® 1,0/1,5 Mega können nicht-enzymatische Methoden zur Harnzuckerbestimmung ein falsch-positives Resultat ergeben. Ebenso kann der Urobilinogen-Nachweis gestört werden.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Beobachtungen am Menschen haben bisher keinen Hinweis auf Schädigung des im Mutterleib befindlichen Kindes ergeben. Experimentelle Studien haben keine fruchtschädigende Wirkung erkennen lassen. Da bisher keinerlei schädigende Wirkungen von Phenoxy-methylpenicillin bekannt geworden sind, ist eine Anwendung von Ispenoral® 1,0/1,5 Mega während der gesamten Schwangerschaft und Stillzeit bei entsprechender Indikation möglich.

Phenoxy-methylpenicillin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Die maximalen Milchspiegel betragen etwa 50 % der maximalen Serumspiegel. Beim gestillten Säugling ist die Möglichkeit einer Sensibilisierung bzw. einer Beeinflussung der physiologischen Darmflora mit Auftreten von Durchfall oder Sprosspilzbesiedlung zu beachten.

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

Ispenoral® 1,0/1,5 Mega hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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

#### **Wirkungen auf den Magen-Darm-Trakt**

Gastrointestinale Störungen kommen häufig unter der Therapie mit Ispenoral® 1,0/1,5 Mega vor. Dazu zählen Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Magendrücken, Bauchschmerzen, Flatulenz und Durchfälle. Diese Störungen sind meist leichter Natur und klingen häufig während, sonst nach Absetzen der Therapie ab.

Sehr selten kann sich unter der Therapie mit Ispenoral® 1,0/1,5 Mega eine pseudomembranöse

# Ispenoral® 1,0/1,5 Mega

Enterokolitis, meist verursacht durch *Clostridium difficile*, entwickeln (s. a. Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen).

## Haut und Hautanhangsgebilde (siehe auch Überempfindlichkeitserscheinungen)

Häufig können Hautausschläge (Exantheme) und Schleimhautentzündungen, besonders im Bereich des Mundes (Glossitis, Stomatitis) auftreten. Selten kann es zur Ausbildung einer schwarzen Haarzunge kommen. Nach Einnahme von Ispenoral® 1,0/1,5 Mega kann es vorübergehend zu trockenem Mund und zu Geschmacksveränderungen kommen.

## Überempfindlichkeitserscheinungen

Häufig sind allergische Reaktionen zu erwarten, meist in Form von Hautreaktionen (z. B. Exantheme, Juckreiz, Urtikaria).

Eine urtikarielle Sofortreaktion deutet meist auf eine echte Penicillin-Allergie hin und zwingt zum Therapieabbruch.

Sehr selten werden schwerwiegende allergische Reaktionen als Folge einer Sensibilisierung gegen die 6-Amino-Penicillansäure-Gruppe, z. B. in Form von Arzneimittelfieber, Gelenkschmerzen, angio-neurotischem Ödem, Larynxödem, Bronchospasmen, Herzjagen, Luftnot, Serumkrankheit, allergischer Vasculitis sowie Blutdruckabfall bis hin zu bedrohlichem Schock, beobachtet.

Überempfindlichkeitsreaktionen aller Schweregrade - bis zum anaphylaktischen Schock - sind auch nach oraler Gabe von Penicillinen beobachtet worden. Schwere anaphylaktoide Reaktionen, die nach oraler Gabe von Penicillinen wesentlich seltener auftreten als nach intravenöser oder intramuskulärer Gabe, erfordern unter Umständen entsprechende Notfallmaßnahmen. (s. a. Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen).

## Blut und Blutkörperchen

Sehr selten sind Blutbildveränderungen in Form von Granulozytopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie, hämolytischer Anämie oder Eosinophilie beobachtet worden. Diese Erscheinungen sind reversibel.

## Niere, Harnwege und Geschlechtsorgane

Sehr selten kann es zu einer interstitiellen Nephritis kommen.

## Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen

### Anaphylaktische Reaktionen

Bei anaphylaktischen Reaktionen muss die Behandlung mit Ispenoral® 1,0/1,5 Mega sofort abgebrochen werden und die üblichen Sofortmaßnahmen (z. B. die Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroiden, Sympathomimetika und ggf. Durchführung einer Beatmung) müssen eingeleitet werden.

### Pseudomembranöse Enterokolitis

Hier ist eine Beendigung der Therapie mit Ispenoral® 1,0/1,5 Mega in Abhängigkeit von der Indikation zu erwägen und ggf. sofort eine angemessene Behandlung einzuleiten (z. B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind kontraindiziert.

### 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Die Toxizität von Phenoxymethylpenicillin ist äußerst gering, die therapeutische Breite ist außerordentlich groß.

Wie bei anderen Penicillinen ist die einmalige orale Aufnahme mehrfach therapeutischer Dosen von Phenoxymethylpenicillin nicht akut toxisch.

Bei oraler Verabreichung ist es praktisch unmöglich, Konzentrationen zu erreichen, die zur Auslösung neurotoxischer Symptome führen.

## Notfallmaßnahmen:

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

Eine Elimination von Phenoxymethylpenicillin kann mittels Hämodialyse erzielt werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V) ist ein biosynthetisches, säurestabiles, nicht Betalaktamase-festes Betalaktam-Antibiotikum.

ATC-Code: J01CE02

### Wirkungsweise

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

### Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

### Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Phenoxymethylpenicillin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Phenoxymethylpenicillin ist nicht Betalaktamase-fest und wirkt daher nicht gegen Betalaktamase-bildende Bakterien (z. B. Staphylokokken oder Gonokokken).
- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Phenoxymethylpenicillin: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und einigen anderen Streptokokken gegenüber Phenoxymethylpenicillin 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

# Ispenoral® 1,0/1,5 Mega

gegenüber Phenoxymethylpenicillin verantwortlich.

- Unzureichende Penetration von Phenoxymethylpenicillin durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Phenoxymethylpenicillin aktiv aus der Zelle transportiert werden.

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

### Grenzwerte

Die Testung auf Empfindlichkeit gegenüber Phenoxymethylpenicillin erfolgt mit Hilfe von Benzylpenicillin unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

DIN (Deutsches Institut für Normung) Grenzwerte für Benzylpenicillin

Erreger	Sensibel	Resistent
Alle Bakterien außer <i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,125 mg/l	> 1 g/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l

CLSI (US Clinical Laboratory Standards Institute) Grenzwerte für Benzylpenicillin

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,125 mg/l	≥ 0,25 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 8 mg/l	≥ 16 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,06 mg/l	≥ 2 mg/l
Beta-hämolyisierende Streptokokken	≤ 0,12 mg/l	kein Grenzwert angegeben

### 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 Phenoxymethylpenicillin 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 Phenoxymethylpenicillin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: 11.12.2007):

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

<sup>o</sup> Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

<sup>s</sup> Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

<sup>+</sup> In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.

<sup>^</sup> Sammelbezeichnung für eine heterogene Gruppe von Streptokokken-Spezies. Resistenzrate kann in Abhängigkeit von der vorliegenden Streptokokken-Spezies variieren.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Soweit nicht ausdrücklich erwähnt, beziehen sich die folgenden Angaben ausschließlich auf Phenoxymethylpenicillin-Kalium. Phenoxymethylpenicillin wird aufgrund seiner Säurestabilität nach weitgehend verlustfreier Magenpassage in den oberen Dünndarmabschnitten resorbiert. Die Resorptionsquote beträgt etwa 60 %. Das Ausmaß der Resorption hängt auch von der galenischen Form ab. Feste Darreichungsformen sind unproblematischer als Granulate zur Zubereitung einer Suspension. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme führt zu einer Verminderung der Resorption. Maximale Serumkonzentrationen werden nach ca. 30 - 60 Minuten erreicht. Nach oraler Gabe von 0,4 g, 1 g, 2 g und 3 g Pencillin-V wurden mittlere Spitzenkonzentrationen von 6,1; 15; 26,3 und 35,5 mg/l gemessen. In dem Dosisbereich von 0,12 bis 3 g besteht eine annähernd lineare Beziehung zwischen der Höhe der Dosis und der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC). Nach Gabe von Phenoxymethylpenicillin-Calcium in Form von Tabletten waren die mittleren Serumkonzentrationen niedriger als nach Gabe einer gleich hohen Dosis des Kalium-Salzes.

Die Bioverfügbarkeit des Phenoxymethylpenicillins ist am geringsten nach Verabreichung des Benzathin-Salzes. Die Resorption scheint verzögert zu sein wie bei einer retardierten Formulierung und die Serumspitzenkonzentrationen sind 3 bis 4mal niedriger als beim Kalium-Salz. Der limitierende Faktor bei der Resorption des Benzathin-Salzes ist wahrscheinlich die geringe Lösungsgeschwindigkeit und nicht die Resorptionskapazität der Dünndarmmukosa.

### Verteilung

Phenoxymethylpenicillin ist gut gewebeängig, und in verschiedenen Organen und Körperflüssigkeiten werden therapeutisch wirksame Konzentrationen erreicht. Die Liquorgängigkeit von Phenoxymethylpenicillin ist auch bei entzündeten Meningen gering.

Die Serumproteinbindung von Phenoxymethylpenicillin liegt bei 75 ± 14 % und ist damit höher als

# Ispenoral® 1,0/1,5 Mega



die des Benzylpenicillin mit 48 %. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt  $15,3 \pm 1,17$  l.

### *Plazentagängigkeit/Übergang in die Muttermilch:*

29 Schwangere erhielten Phenoxymethylpenicillin unter der Geburt. Die fetalen Blutspiegel betragen 44 % der Konzentrationen im mütterlichen Blut. Im Fruchtwasser wurden 58 % der mütterlichen Serumkonzentrationen erreicht.

Nach einmaliger Einnahme von Phenoxymethylpenicillin lag der Quotient aus Milchkonzentrationen und korrespondierenden Serumkonzentrationen zwischen 0,05 und 1,02 mit einem Mittelwert von 0,15. Etwa 0,2 % der Dosis, die eine stillende Mutter einnimmt, gelangen durch das Stillen in den kindlichen Organismus.

### Elimination

Etwa  $34 \pm 20$  % einer Dosis werden in Form von inaktiven Umwandlungsprodukten (z. B. Penicilloinsäure) im Urin aufgefunden. Die Exkretion von unverändertem Phenoxymethylpenicillin und seinen Umwandlungsprodukten erfolgt fast ausschließlich über die Nieren. Phenoxymethylpenicillin wird durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden. Innerhalb von 12 Stunden werden 29 bis 43 % der verabreichten Dosis in unveränderter mikrobiologisch aktiver Form im Urin wiedergefunden. Innerhalb von 24 Stunden wird praktisch die gesamte resorbierte Menge in Form der Muttersubstanz und der Umwandlungsprodukte mit dem Urin ausgeschieden.

Bei Nierengesunden liegt die Serum-Halbwertszeit bei 30 bis 45 Minuten. Die Halbwertszeit ist dosisabhängig. Bei Untersuchungen der Halbwertszeit fand sich nach Gabe einer 0,4-g-Dosis eine Halbwertszeit von 0,5 h und nach einer 3-g-Dosis eine Halbwertszeit von 1,1 h. Bei Neugeborenen und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Ausscheidung verzögert. Für die totale Clearance von Phenoxymethylpenicillin wurde nach intravenöser Gabe ein Wert von ca. 800 ml/min ermittelt und in einer anderen Untersuchung ein niedrigerer Wert von  $476 \pm 236$  ml/min.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bisherige Genotoxizitätsuntersuchungen von Phenoxymethylpenicillin ergaben keine Hinweise auf klinisch relevante Effekte. Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben keine Anhaltspunkte für ein tumorignes Potential von Phenoxymethylpenicillin.

Untersuchungen an verschiedenen Tierspezies haben keine Hinweise auf teratogene Wirkung von Phenoxymethylpenicillin ergeben.

### **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon, Kartoffelstärke, mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph. Eur.) ((MW: ca. 150000)), Macrogol 6000, Lactose-Monohydrat, Talkum, Titan-dioxid (E171)

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung

Ispenoral® 1,0/1,5 Mega sind in Packungen zu 10 und 20 Filmtabletten erhältlich.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Chephasaar  
Chem.-pharm. Fabrik GmbH  
Mühlstr. 50  
66386 St. Ingbert

#### **Mitvertrieb**

Rosen Pharma GmbH  
Kirkeler Str. 41  
66440 Blieskastel  
Tel.: 06842/ 9617 - 0  
Fax: 06842/ 9617 - 550

#### **Vertrieb**

MIP Pharma GmbH  
Kirkeler Str. 41  
66440 Blieskastel

### **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Ispenoral® 1,0 Mega:  
6153784.00.00

Ispenoral® 1,5 Mega:  
6153784.01.00

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

21.10.1997 / 29.10.2002

### **10. STAND DER INFORMATION**

August 2015

### **VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig