

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Penicillin V-ratiopharm® TS

400.000 I.E./5 ml, Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml der gebrauchsfertigen Lösung enthält 52,3 mg Phenoxymethylpenicillin-Kalium bzw. 47,2 mg Phenoxymethylpenicillin, entsprechend 80.000 I.E.

5 ml der gebrauchsfertigen Lösung enthalten 261,44 mg Phenoxymethylpenicillin-Kalium bzw. 236 mg Phenoxymethylpenicillin, entsprechend 400.000 I.E.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Methyl(4-hydroxybenzoat), Natriumsalz; Natriumverbindungen; Kaliumverbindungen; Sacrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

Weißes feinkörniges Pulver mit Geruch nach Himbeeren.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Penicillin V-ratiopharm® TS wird angewendet zur Behandlung von leichten bis mittelschweren Infektionen, die durch Phenoxymethylpenicillin-sensible Erreger bedingt und einer oralen Penicillin-Therapie zugänglich sind, wie z. B.

- Infektionen des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches (Pharyngitis, Laryngitis, 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 Phenoxymethylpenicillin 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 1695 I.E. und 1 mg Phenoxymethylpenicillin-Kalium entspricht 1530 I.E.

80.000 Einheiten entsprechen ungefähr 47,2 mg Phenoxymethylpenicillin bzw. 52,3 mg Phenoxymethylpenicillin-Kalium. 400.000 Einheiten entsprechen ungefähr 236 mg Phenoxymethylpenicillin bzw. 261,4 mg Phenoxymethylpenicillin-Kalium.

Dosierung (generelle Rahmenempfehlungen)
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 2 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 3–4-mal täglich jeweils 295–885 mg Phenoxymethylpenicillin (0,5–1,5 Millionen 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.

Spezielle Dosierungsangaben für einzelne Altersgruppen:

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Siehe Tabelle unten

Hinweis:

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

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

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

Bei Anurie wird eine Verlängerung des Dosierungsintervalls auf 12 Stunden empfohlen.

Art der Anwendung

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

Um Kindern die regelmäßige Einnahme zu erleichtern, können diese Phenoxymethylpenicillin auch während der Mahlzeiten einnehmen.

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

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-hämolyisierenden Streptokokken sollte die Therapiedauer 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.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff. Penicillin V-ratiopharm® TS darf wegen der Gefahr eines anaphylaktischen Schocks bei Patienten mit Penicillin-Überempfindlichkeit nicht angewendet werden. Eine mögliche Kreuzallergie mit anderen Beta-Laktam-Antibiotika kann bestehen.

Alter bzw. (Körpergewicht)	Dosierung (ml pro Tag)*	Phenoxymethylpenicillin (mg) bzw. Einheiten (I.E.) pro Tag
Reife Neugeborene und Säuglinge bis zu 1 Monat (3–4 kg)	3-mal täglich 0,6 bis 3-mal täglich 1 ml	79,6–141,6 mg bzw. 135.000–240.000 I.E.
Säuglinge im 2. und 3. Monat (4–5 kg)	3-mal täglich 0,7 bis 3-mal täglich 1,3 ml	94,4–189 mg bzw. 160.000–320.000 I.E.
Kinder ab 4 Monate bis 1 Jahr (bis ca. 10 kg)	3-mal täglich 1,7 bis 3-mal täglich 2,5 ml	236–354 mg bzw. 400.000–600.000 I.E.
Kinder 1–2 Jahre (ca. 10–15 kg)	3-mal täglich 2,5 bis 3-mal täglich 3,75 ml	354–531 mg bzw. 600.000–900.000 I.E.
Kinder 2–4 Jahre (ca. 15–22 kg)	3-mal täglich 3,75 bis 3-mal täglich 5,8 ml	531–826 mg bzw. 900.000–1,4 Mio. I.E.
Kinder 4–8 Jahre (ca. 22–30 kg)	3-mal täglich 5 ml bis 3-mal täglich 7,5 ml	708–1062 mg bzw. 1,2–1,8 Mio. I.E.
Kinder 8–12 Jahre (über 30 kg)	3-mal täglich 5 ml bis 3-mal täglich 10 ml	708–1416 mg bzw. 1,2–2,4 Mio. I.E.

* Der Packung liegt eine entsprechend markierte Dosierpipette bei.

Penicillin V-ratiopharm® TS

ratiopharm
GmbH

Penicillin V-ratiopharm® TS darf nicht bei Überempfindlichkeit gegen Methyl(4-hydroxybenzoat), Natriumsalz oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit allergischer Reaktionsbereitschaft (z.B. Heuschnupfen, Asthma bronchiale) ist das Risiko für schwerwiegendere Überempfindlichkeitsreaktionen erhöht, weshalb Phenoxymethylpenicillin in solchen Fällen mit besonderer Vorsicht angewandt werden sollte.

Bei Patienten mit schweren Magen-Darm-Störungen mit Erbrechen und Durchfällen sollte von der Behandlung mit Phenoxymethylpenicillin 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 Phenoxymethylpenicillin kann zu einer Superinfektion mit resistenten Keimen oder mit Sprosspilzen (Hefen, z. B. *Candida albicans*) führen.

Bei der Behandlung von Spirochäteninfektionen kann es zu einer Herxheimer-Reaktion kommen, die durch Auftreten bzw. Verschlechterung von Allgemeinsymptomen wie z.B. Fieber, Schüttelfrost, Kopf- und Gelenkschmerzen gekennzeichnet ist.

1 ml der gebrauchsfertigen Lösung enthält 0,142 mmol (5,52 mg) Kalium. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie Personen unter Kalium kontrollierter Diät.

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

1 ml der gebrauchsfertigen Lösung enthält 0,115 mmol (2,65 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalz-armer) Diät.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructoseintoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten *Penicillin V-ratiopharm® TS* nicht einnehmen.

Hinweis für Diabetiker: 1 ml der gebrauchsfertigen Lösung enthält 0,55 g Sucrose (Zucker), entsprechend ca. 0,05 BE. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

Einfluss auf Laboruntersuchungen

Unter einer Therapie mit Phenoxymethylpenicillin können nicht-enzymatische Methoden zur Harnzuckerbestimmung ein falsch-positives Resultat ergeben.

Ebenso kann der Urobilinogen-Nachweis gestört werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Phenoxymethylpenicillin sollte nicht mit bakteriostatisch 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 Phenoxymethylpenicillin-Konzentrationen im Serum und in der Galle. Auch Indometacin, Phenylbutazon, Salicylate und Sulfipyrazon 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.

Das Auftreten von nebenwirkungsbedingten Durchfällen kann zu Störungen der Resorption anderer Medikamente und damit zur Beeinträchtigung von deren Wirksamkeit führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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 Phenoxymethylpenicillin bekannt geworden sind, ist eine Anwendung von Phenoxymethylpenicillin während der gesamten Schwangerschaft und Stillzeit bei entsprechender Indikation möglich.

Eine Therapie mit Phenoxymethylpenicillin kann bei Schwangeren zu erniedrigten Estriol-Werten in Plasma und Urin führen.

Stillzeit

Phenoxymethylpenicillin 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

Phenoxymethylpenicillin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

sehr häufig	≥ 1/10
häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
sehr selten	< 1/10.000
nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten:

Blutbildveränderungen: Granulozytopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie, hämolytische Anämie, Eosinophilie. Diese Erscheinungen sind reversibel.

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig:

Allergische Reaktionen wie Hautreaktionen (z. B. Exantheme, Juckreiz, Urtikaria). Eine urtikarielle Sofortreaktion deutet meist auf eine echte Penicillin-Allergie hin und zwingt zum Therapieabbruch.

Sehr selten:

Schwerwiegende allergische Reaktionen (als Folge einer Sensibilisierung gegen die 6-Amino-Penicillansäure-Gruppe):

Arzneimittelfieber, Gelenkschmerzen, angioneurotisches Ödem, Larynxödem, Bronchospasmen, Herzjagen, Luftnot, Serumkrankheit, allergische Vasculitis, Blutdruckabfall bis hin zu bedrohlichem Schock.

Über schwere Hautreaktionen, wie z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, ist berichtet worden.

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. „Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen“).

Methyl(4-hydroxybenzoat), Natriumsalz kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten:

aseptische Meningitis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:

Gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Magendrücken, Bauchschmerzen, Flatulenz und Durchfälle. Diese Störungen sind meist leichter Natur und klingen häufig während, sonst nach Absetzen der Therapie ab.

Selten:

Vorübergehende Mundtrockenheit, Geschmackveränderungen.

Sehr selten:

Pseudomembranöse Enterokolitis (meist verursacht durch *Clostridium difficile*) (s. „Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen“), vorübergehende Zahnverfärbungen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig:

Hautausschläge (Exantheme) und Schleimhautentzündungen, besonders im Bereich des Mundes (Glossitis, Stomatitis).

Selten:

Ausbildung einer schwarzen Haarzunge.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten:
Interstitielle Nephritis

Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen Anaphylaktische Reaktionen

Bei anaphylaktischen Reaktionen muss die Behandlung mit Phenoxymethylpenicillin sofort abgebrochen werden und die üblichen Sofortmaßnahmen müssen eingeleitet werden.

Pseudomembranöse Enterokolitis

Hier ist eine Beendigung der Therapie mit Phenoxymethylpenicillin in Abhängigkeit von der Indikation zu erwägen und ggf. sofort eine angemessene Behandlung einzuleiten. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind kontraindiziert.

Eine Elimination von Phenoxymethylpenicillin kann mittels Hämodialyse erzielt werden.

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

a) Symptome einer 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.

b) Therapie einer Überdosierung
Spezielle Maßnahmen bei Überdosierung, außer dem Absetzen des Medikamentes, sind nicht erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V) ist ein biosynthetisches, säurestabiles, nicht Beta-Laktamase-festes Beta-Laktam-Antibiotikum. ATC-Code: J01CE02

Wirkmechanismus

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 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:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 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>	≤ 0,06 mg/l	> 2 mg/l
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe	≤ 0,25 mg/l	> 2 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,06 mg/l	> 1 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,06 mg/l	> 0,25 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*	≤ 0,25 mg/l	> 2 mg/l

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von 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: Januar 2015):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Actinomyces israelii</i> ^o
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> ^o
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> ^o
<i>Gardnerella vaginalis</i> ^o
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> ^o (Streptokokken der Gruppen C & G)
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ^{oA}
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Borrelia burgdorferi</i> ^o
<i>Eikenella corrodens</i> ^{oS}
<i>Haemophilus influenzae</i> ^S
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Clostridium perfringens</i> ^o
<i>Clostridium tetani</i> ^o
<i>Fusobacterium</i> spp. ^o
<i>Peptoniphilus</i> spp. ^o
<i>Peptostreptococcus</i> spp. ^o
<i>Veillonella parvula</i> ^o
Andere Mikroorganismen
<i>Treponema pallidum</i> ^o
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ^S

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>Chlamydophila</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

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 Lösung/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 Penicillin V wurden mittlere Spitzenkonzentrationen von 6,1; 15; 26,3 und 35,5 mg/l gemessen. In dem Dosisbereich von 0,12–3 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 4-mal niedriger als beim Kalium-Salz. Der limitierende Faktor bei der Resorption des Ben-

zathin-Salzes ist wahrscheinlich die geringe Lösungsgeschwindigkeit und nicht die Resorptionskapazität der Dünndarmmukosa.

Verteilung

Phenoxymethylpenicillin ist gut gewebebegängig; 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 $75 \pm 14\%$ und ist damit höher als die des Benzylpenicillins 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 ± 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 29–43% der verabreichten Dosis in unveränderter mikrobiologisch aktiver Form im Urin wieder gefunden. 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 30–45 Minuten. Die Halbwertszeit ist dosisabhängig. Bei Untersuchungen der Halbwertszeit fand sich nach Gabe einer 0,4-g-Dosis eine Halbwertszeit von 0,5 Stunden und nach einer 3-g-Dosis eine Halbwertszeit von 1,1 Stunden. Bei Neugeborenen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Ausscheidung verzögert. Für die totale Clearance von Phenoxymethylpenicillin wurde nach i.v.-Gabe ein Wert von ca. 800 ml/min ermittelt und in einer anderen Untersuchung ein niedrigerer Wert von 476 ± 236 ml/min.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Eigenschaften

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcyclamat; Natriumcitrat E 331; Citronensäure-Monohydrat; Natriumbenzoat E 211; Methyl(4-hydroxybenzoat), Natriumsalz; Kaliumsorbat E 202; Himbeer-Aroma 60371 H&R; Sacrose.

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die zubereitete Lösung ist im Kühlschrank (2–8 °C) 10 Tage haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Im Originalbehältnis aufbewahren. Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Aufbewahrung der zubereiteten Lösung: Die fertig zubereitete Lösung im Kühlschrank (2–8 °C) aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 63 g Pulver zur Herstellung von 100 ml Lösung
Packungen mit 2 × 63 g Pulver zur Herstellung von 2 × 100 ml Lösung

Der Packung liegt eine Dosierpipette, ein Adapter zum Aufsetzen auf die Flasche sowie ein Pipettenhalter bei, der an die Flasche geklebt werden kann.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anleitung zur Herstellung der Lösung:

Die Flasche bis zur Markierung (weißer Strich) mit frischem, kaltem Leitungswasser auffüllen und kräftig schütteln, bis das gesamte Pulver benetzt ist.

Nachdem sich der Schaum abgesetzt hat, nochmals mit frischem, kaltem Leitungswasser bis zur Markierung auffüllen und kräftig schütteln. Nach Auflösen des Pulvers entsteht eine klare Lösung (100 ml gebrauchsfertige Lösung).

Anschließend den Stopfen fest auf den Flaschenhals drücken. Er dient als Adapter zwischen Dosierpipette und Flasche.

Anleitung zur Entnahme der Lösung:

Vor jedem Gebrauch ist die Flasche kräftig zu schütteln und etwas stehen zu lassen, bis sich der auftretende Schaum abgesetzt hat. Zur Entnahme der benötigten Dosis wird die beiliegende Dosierpipette verwendet. Die Dosierpipette wird fest in den Adapter gesteckt. Zur Entnahme wird die Flasche vorsichtig über Kopf gedreht. Nach Aufziehen der Lösung wird die Flasche wieder in die Ausgangsposition gedreht, bevor die Dosierpipette durch leichtes Drehen abgezogen wird.

Die Einnahme kann entweder direkt mit der Dosierpipette erfolgen oder die entnommene Lösungsmenge wird zunächst auf einen Löffel gegeben.

Nach jedem Gebrauch ist die Dosierpipette gründlich mit warmem Leitungswasser zu säubern und zu trocknen.

Die zubereitete Lösung ist im Kühlschrank bei 2–8°C 10 Tage voll wirksam und unverändert im Geschmack.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

6061728.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
3. April 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
28. Januar 2005

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt