



FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Penicillin G HEXAL 1 Million I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Penicillin G HEXAL 5 Millionen I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Penicillin G HEXAL 10 Millionen I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Penicillin G HEXAL 1 Million I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 600 mg Benzylpenicillin-Natrium, entsprechend 1 000 000 IE Benzylpenicillin.

Jede Durchstechflasche enthält 38,6 mg Natrium.

Penicillin G HEXAL 5 Millionen I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 3000 mg Benzylpenicillin-Natrium, entsprechend 5 000 000 IE Benzylpenicillin. Jede

Durchstechflasche enthält 193 mg Natrium.

Penicillin G HEXAL 10 Millionen I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 6000 mg Benzylpenicillin-Natrium, entsprechend 10 000 000 IE Benzylpenicillin. Jede

Durchstechflasche enthält 386 mg Natrium.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Weißes bis gelbliches Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Penicillin G HEXAL ist zur Behandlung folgender, durch Penicillin-empfindliche Erreger hervorgerufenen Infektionen bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern, Neu- und Frühgeborenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1):

- Haut- und Wundinfektionen
- Diphtherie (zusätzlich zu Antitoxin)
- ambulant erworbene Pneumonie
- Empyem
- Erysipel
- bakterielle Endokarditis
- Peritonitis
- Meningitis
- Hirnabszesse
- Osteomyelitis
- Infektionen des Genitaltrakts, verursacht durch Fusobakterien

Penicillin G HEXAL wird weiterhin zur Behandlung folgender spezifischer Infektionen angewendet:

- Milzbrand
- Tetanus
- Gasbrand
- Listeriose
- Pasteurellose
- Rattenbissfieber
- Fusospirochätose
- Aktinomykose



Penicillin G HEXAL kann auch bei Komplikationen von Gonorrhoe und Syphilis (z. B. gonorrhoeische Endokarditis oder Arthritis, kongenitale Syphilis) eingesetzt werden, vorausgesetzt das Isolat von *Neisseria gonorrhoea* ist nachweislich Penicillin-sensitiv. In unkomplizierten Fällen ist hier jedoch Depotpenicillinen der Vorzug zu geben. Penicillin G HEXAL ist während der Schwangerschaft zur Behandlung von Syphilis nicht angezeigt.

Ebenso wird Penicillin G HEXAL bei Lyme-Borreliose ab dem 2. Krankheitsstadium (Meningopolyneuritis Garin-Bujadoux-Bannwarth, Acrodermatitis chronica atrophicans, Lyme-Arthritis, Lyme-Karditis) verwendet, wenn eine orale Penicillin-Therapie nicht mehr indiziert ist. In der Schwangerschaft wird ab dem 2. Stadium der Lyme-Borreliose die hochdosierte parenterale Verabreichung von Penicillin G HEXAL zur Verhütung von diaplazentaren Infektionen empfohlen.

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Penicillin G HEXAL zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Für Internationale Einheiten (IE) und Masseangaben gelten folgende Verhältnisse:

1 mg Benzylpenicillin-Natrium entspricht 1670 IE Benzylpenicillin.

1 Million IE Benzylpenicillin entsprechen 598,9 mg Benzylpenicillin-Natrium.

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

Benzylpenicillin hat einen weiten Dosisbereich, der sich nach der Art der Anwendung, der Höhe der Dosis und dem Dosierungsintervall in Abhängigkeit von Art und Empfindlichkeit des Erregers, der Schwere der Infektion und dem Zustand des Patienten richtet.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren)

Standard-Dosierung (intramuskulär oder intravenös): 0,03 Millionen IE/kg/Tag, entsprechend ca. 1-5 Millionen IE pro Tag, verteilt auf 4-6 Gaben

Hohe Dosierung (intravenös): 0,3 Millionen IE/kg/Tag, entsprechend etwa 10-40 Millionen IE pro Tag, verteilt auf 4-6 Gaben

Kleinkinder (ab 1 Monat) und Kinder (bis 12 Jahre)

Standard-Dosierung (intramuskulär oder intravenös): 0,03-0,1 Million IE/kg/Tag, verteilt auf 4-6 Gaben

Hohe Dosierung (intravenös): 0,1-0,5 (-1,0) Million IE/kg/Tag, verteilt auf 4-6 Gaben

Vorsicht: Bei zu rascher Infusion kann es zu zerebralen Krämpfen und Elektrolytstörungen kommen. Eine Rate von nicht mehr als 500 000 IE/Minute wird bei intravenösen Dosen über 2 Millionen IE empfohlen.

Neugeborene (2-4 Wochen)

Standard-Dosierung (intramuskulär oder intravenös): 0,03-0,1 Million IE/kg/Tag, in 3-4 Einzelgaben

Hohe Dosierung (intravenös): 0,2-0,5 (-1,0) Millionen IE/kg/Tag, in 3-4 Einzelgaben

Früh- und Neugeborene (bis 2 Wochen)

Standard-Dosierung (intramuskulär oder intravenös): 0,03-0,1 Million IE/kg/Tag, in 2 Einzelgaben

Hohe Dosierung (intravenös): 0,2-0,5 (-1,0) Millionen IE/kg/Tag, in 2 Einzelgaben

Bei Früh- und Neugeborenen darf wegen der Unreife und der verminderten Exkretion von Benzylpenicillin das Dosierungsintervall nicht weniger als 12 Stunden betragen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Im hohen Alter können die Eliminationsvorgänge verzögert sein, daher ist die Dosierung der jeweiligen Nierenfunktion anzupassen (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion können der Abbau und die Ausscheidung von Penicillinen verzögert sein. Dies ist in der Dosierung zu berücksichtigen. Es wird daher empfohlen die Einzeldosen bzw. Dosierungsintervalle von Penicillin G HEXAL den jeweiligen Clearance-Werten anzupassen:



Penicillin G HEXAL-Dosierung für Erwachsene und Jugendliche anhand der Kreatinin-Clearance CAVE: bezogen auf eine Normdosis von 40 Millionen IE/Tag bei nierengesunden Patienten				
Kreatinin-Clearance in ml/min	100-60	50-40	30-10	<10
Serumkreatinin in mg %	0,8-1,5	1,5-2,0	2-8	15
Penicillin G HEXAL Tagesdosis	Unter 60 Jahre: 40 (-60) Millionen IE Über 60 Jahre: 10-40 Millionen IE	10-20 Millionen IE	5-10 Millionen IE	2-5 Millionen IE
Dosierungsintervall	in 3-6 Einzelgaben	in 3 Einzelgaben	in 2-3 Einzelgaben	in 1-2 Einzelgaben

Penicillin G HEXAL-Dosierung für Kleinkinder (ab 1 Monat) und Kinder (bis 12 Jahre) anhand der Kreatinin-Clearance			
Kreatinin-Clearance in ml/min	100-60	50-10	<10
Serumkreatinin in mg %	0,8-1,5	1,5-8,0	15
Penicillin G HEXAL (Tagesdosis)	0,03-0,1 Million IE/kg	0,02-0,06 Millionen IE/kg	0,01-0,04 Millionen IE/kg
Dosierungsintervall	in 4-6 Einzelgaben	in 2-3 Einzelgaben	in 2 Einzelgaben

Kleinkinder (ab 1 Monat) und Kinder (bis 12 Jahre): Bei moderat bis stark eingeschränkter Nierenfunktion (Glomeruläre Filtrationsrate = 10-50 ml/Minute/1,73 m²) wird die Standard-Dosis alle 8-12 Stunden verabreicht. Bei sehr stark eingeschränkter Nierenfunktion bzw. Nierenversagen (Glomeruläre Filtrationsrate < 10 ml/Minute/1,73 m²) wird die Standard-Dosis alle 12 Stunden verabreicht.

Früh- und Neugeborene (bis 4 Wochen): Penicillin G HEXAL ist nicht für die Behandlung von Früh- und Neugeborenen mit eingeschränkter Nierenfunktion geeignet.

Leberfunktionsstörung

Es ist keine Dosisreduktion erforderlich, solange die Nierenfunktion nicht eingeschränkt ist.

Spezielle Dosierungen

Bakterielle Endokarditis

Erwachsene erhalten 10-80 Millionen IE/Tag intravenös in Kombination mit Aminoglykosiden.

Meningitis

Wegen erhöhter Krampfanfälligkeit und Jarisch-Herxheimer-Reaktionen sollen bei Erwachsenen nicht mehr als 20-30 Millionen IE/Tag und bei Kindern nicht mehr als 12 Millionen IE/Tag verabreicht werden.

Lyme-Borreliose

Bei Erwachsenen 20-30 Millionen IE/Tag intravenös in 2-3 Dosen über 14 Tage und bei Kindern 0,5 Millionen IE/kg/Tag intravenös in 2-3 Dosen über 14 Tage.

Art der Anwendung

Penicillin G HEXAL kann **intravenös** (Injektion oder Kurzinfusion bei 10 Millionen IE/100 ml) oder auch **intramuskulär** gegeben werden.

Hinweise für i.m. Injektion:

Bis zu maximal 10 Millionen IE (= ca. 6 g) Penicillin G HEXAL, gelöst in 6-10 ml Wasser für Injektionszwecke, werden bis zu zweimal täglich tief intramuskulär in den oberen, äußeren Quadranten des *Gluteus maximus* oder das ventrogluteale Feld nach Hochstetter appliziert.

Als obere Verträglichkeitsgrenze gelten 5 ml pro Injektionsstelle. Bei wiederholter Injektion sind die Injektionsseiten zu wechseln. Höhere Dosen können als i.v. Infusion gegeben werden.

Bei intramuskulärer Applikation können, vor allem bei Kleinkindern, schwere lokale Reaktionen auftreten. Wenn möglich, ist eine intravenöse Therapie durchzuführen.

Vorsicht: Bei zu rascher Infusion kann es zu zerebralen Krämpfen und Elektrolytstörungen kommen. Eine Rate von nicht mehr als 500 000 IE/Minute wird bei intravenösen Dosen über 2 Millionen IE empfohlen.

Weitere Angaben zur Zubereitung siehe Abschnitt 6.6.



Dauer der Anwendung

Die Behandlungsdauer mit Penicillin G HEXAL kann in Abhängigkeit von der spezifischen Indikation unterschiedlich sein und sollte sich nach den jeweiligen Empfehlungen aktueller, nationaler Behandlungsleitlinien richten.

Nach Empfehlung der WHO soll bei Streptokokkenkrankungen eine Therapiedauer von mindestens 10 Tagen eingehalten werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff
- Überempfindlichkeit gegenüber Penicillin in der Anamnese
- schwere allergische Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. Anaphylaxie) gegenüber anderen Betalaktam-Antibiotika (z. B. Cephalosporine, Carbapeneme oder Monobactame) in der Anamnese

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Kreuzallergie bei Cephalosporin-Überempfindlichkeit ist möglich (Häufigkeit laut Literatur 5-10 %).

Vor der Behandlung sollte ein Überempfindlichkeitstest durchgeführt werden. Patienten sollten über das mögliche Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion informiert werden. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit allergischer Diathese oder Asthma bronchiale geboten. Nach Verabreichung des Arzneimittels sollten die Patienten 30 Minuten lang beobachtet werden und eine Adrenalin-Lösung sollte für den Notfall injektionsbereit sein. Bei Auftreten einer allergischen Reaktion ist die Therapie abzubrechen und wenn notwendig eine symptomatische Therapie einzuleiten.

Schwere unerwünschte Hautreaktionen (Severe cutaneous adverse reactions, SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit Betalaktam-Antibiotika (einschließlich Penicillinen) berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Benzylpenicillin ist bei Patienten kontraindiziert, die überempfindlich gegen Penicilline sind. Patienten, die in der Vorgeschichte überempfindlich auf Cephalosporine, Penicilline oder andere Betalaktam-Antibiotika reagiert haben, können auch überempfindlich gegen Benzylpenicillin sein (siehe Abschnitt 4.3). Benzylpenicillin sollte bei Patienten mit einer Vorgeschichte von nicht-schweren Überempfindlichkeitsreaktionen auf andere Betalaktam-Antibiotika (z. B. Cephalosporine oder Carbapeneme) mit Vorsicht und bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte überhaupt nicht angewendet werden. Wenn während der Behandlung mit Benzylpenicillin eine schwere allergische Reaktion oder SCAR auftritt, sollte die Behandlung mit dem Arzneimittel abgebrochen und geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

Vorsicht ist bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen geboten:

- allergischer Diathese (Urtikaria oder Heuschnupfen) bzw. Asthma bronchiale (erhöhtes Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen)
- schweren Herzerkrankungen oder schweren Elektrolytstörungen anderer Genese (in dieser Patientengruppe sollte auf die Elektrolytzufuhr geachtet werden, insbesondere auf die Kaliumzufuhr)
- Niereninsuffizienz (für Dosisanpassung siehe Abschnitt 4.2)
- Leberschädigung (für Dosisanpassung siehe Abschnitt 4.2)
- Epilepsie, Hirnödem oder Meningitis (erhöhtes Risiko von Krampfanfällen, vor allem bei hochdosierter Gabe (> 20 Millionen IE) von Penicillin G HEXAL; siehe Abschnitt 4.8)
- bestehender Mononukleose (erhöhtes Risiko von Hautausschlag)
- bei Behandlung von Begleitinfektionen bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (erhöhtes Risiko von Hautreaktionen)
- Dermatomykosen (para-allergische Reaktionen sind möglich, da zwischen Penicillinen und Stoffwechselprodukten von Dermatophyten eine Antigengemeinschaft bestehen kann; siehe Abschnitt 4.8)

In seltenen Fällen wurde von einer Verlängerung der Prothrombinzeit bei Patienten berichtet, die Penicilline erhielten. Eine entsprechende Überwachung sollte durchgeführt werden, wenn gleichzeitig Antikoagulanzen verabreicht werden. Eine Anpassung der Dosis der oralen Antikoagulanzen kann notwendig sein, um das gewünschte Ausmaß an Antikoagulation zu erhalten (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).



Es sollte beachtet werden, dass die Resorption von Penicillin G HEXAL nach intramuskulärer Verabreichung in Patienten mit Diabetes verzögert ist (siehe Abschnitt 5.2).

Bei venerischen Erkrankungen sollten vor Beginn der Therapie bei Verdacht auf eine gleichzeitig bestehende Syphilis Dunkelfelduntersuchungen durchgeführt werden. Serologische Tests zur Überwachung sollten außerdem mindestens 4 Monate lang durchgeführt werden.

Auf das Überwuchern resistenter Keime bei Langzeittherapie ist zu achten. Bei Auftreten von Sekundärinfektionen sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen.

Bei schweren anhaltenden Durchfällen ist an eine antibiotikabedingte pseudo-membranöse Colitis zu denken (blutig-schleimige, wässrige Durchfälle, dumpfer, diffuser bis kolikartiger Bauchschmerz, Fieber, gelegentlich Tenesmen), die lebensbedrohlich sein kann. Deshalb ist in diesen Fällen Penicillin G HEXAL sofort abzusetzen und eine dem Erregernachweis entsprechende Therapie einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

Bei Behandlung einer Lyme-Borreliose oder Syphilis kann in Folge der bakteriziden Wirkung von Penicillin auf die Erreger eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion auftreten, die durch Fieber, Schüttelfrost, Allgemein- und Herdsymptome gekennzeichnet ist (meist 2-12 Stunden nach der ersten Dosis). Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass dies eine übliche vorübergehende Folge der antibiotischen Therapie ist. Zur Unterdrückung bzw. Milderung einer Jarisch-Herxheimer-Reaktion (siehe Abschnitt 4.8) ist eine entsprechende Therapie einzuleiten.

Bei Erkrankungen wie schwere Pneumonie, Empyem, Sepsis, Meningitis oder Peritonitis, die höhere Serumpenicillinspiegel erfordern, soll die Behandlung mit dem wasserlöslichen Alkalisalz von Benzylpenicillin eingeleitet werden.

Wenn eine neurologische Beteiligung bei Patienten mit kongenitaler Syphilis nicht ausgeschlossen werden kann, sollen Penicillinformen verwendet werden, die einen höheren Spiegel im Gehirnwasser erreichen.

Bei intramuskulärer Applikation an Säuglingen können schwere lokale Reaktionen auftreten. Wenn möglich ist eine intravenöse Therapie durchzuführen.

Bei intravenöser Applikation sehr hoher Dosen (über 10 Millionen IE/Tag) sollte die Applikationsstelle alle 2 Tage gewechselt werden, um Superinfektionen und Thrombophlebitiden zu vermeiden.

Wegen möglicher Elektrolytstörungen bei Gaben von mehr als 10 Millionen IE bzw. wegen möglicher Krampffreaktionen bei Gaben von mehr als 20 Millionen IE sollen Infusionen von Penicillin G HEXAL langsam verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei einer länger dauernden Behandlung (länger als 5 Tage) mit hohen Penicillindosen werden Kontrollen des Elektrolythaushalts, Blutbildkontrollen und Nierenfunktionstests empfohlen.

Beeinflussung labordiagnostischer Verfahren

- Ein positiver direkter Coombs-Test entwickelt sich häufig ($\geq 1\%$ bis $< 10\%$) bei Patienten, die 10 Millionen IE (entsprechend 6 g) Benzylpenicillin oder mehr pro Tag erhalten. Nach Absetzen des Penicillins kann der direkte Antiglobulin-Test noch während 6-8 Wochen positiv bleiben (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).
- Die Eiweißbestimmung im Urin mittels Präzipitationsverfahren (Sulfosalicylsäure, Trichloressigsäure), der Folin-Ciocalteu-Lowry-Methode oder der Biuret-Methode kann zu falsch positiven Ergebnissen führen. Daher ist bei Patienten, die Penicillin G HEXAL erhalten, bei der Interpretation der Ergebnisse solcher Tests Vorsicht geboten. Die Proteinbestimmung mit Teststreifen wird nicht beeinflusst.
- Ebenfalls zu falsch positiven Ergebnissen kann die Aminosäurebestimmung im Urin mittels der Ninhydrin-Methode führen.
- Penicilline binden an Albumin. In elektrophoretischen Methoden zur Albumin-Bestimmung kann dadurch eine Pseudobisalbuminämie vorgetäuscht werden.
- Unter der Therapie mit Penicillin G HEXAL können der nicht-enzymatische Harnglucosenachweis und der Urobilinogennachweis falsch positiv ausfallen. Enzymatische Harnglucosetests sollten bei Patienten unter der Therapie mit Penicillin G HEXAL verwendet werden, da diese nicht durch diese Wechselwirkung beeinflusst werden.
- Bei der Bestimmung von 17-Ketosteroiden (mittels der Zimmermann-Reaktion) im Urin können unter der Therapie mit Penicillin G HEXAL erhöhte Werte auftreten.



Penicillin G HEXAL enthält Natrium

Penicillin G HEXAL 1 Million I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Dieses Arzneimittel enthält 38,6 mg Natrium je Durchstechflasche, entsprechend 1,9 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Penicillin G HEXAL 5 Millionen I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Dieses Arzneimittel enthält 193 mg Natrium je Durchstechflasche, entsprechend 9,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Penicillin G HEXAL 10 Millionen I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Dieses Arzneimittel enthält 386 mg Natrium je Durchstechflasche, entsprechend 19,3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Verabreichung von Penicillin G HEXAL wird nicht empfohlen:

Basierend auf dem allgemeinen Grundsatz, bakterizide und bakteriostatische Antibiotika nicht zu kombinieren, darf Penicillin G HEXAL nicht mit bakteriostatischen Antibiotika kombiniert werden.

Gemischte Injektionen oder Infusionen

Um unerwünschte chemische Reaktionen zu vermeiden, soll die Verabreichung von gemischten Injektionen und Infusionen oder auch das Vermischen mit Lösungen, die Kohlenhydrate wie Glucose enthalten, vermieden werden (siehe Abschnitt 6.2).

Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Verabreichung geboten bei:

Probenecid

Die Verabreichung von Probenecid führt zur Hemmung der tubulären Sekretion von Benzylpenicillin, wodurch die Serumkonzentration erhöht und die Eliminationshalbwertszeit verlängert wird. Darüber hinaus hemmt Probenecid auch den Penicillin-Transport aus der Zerebrospinalflüssigkeit, sodass bei gleichzeitiger Gabe von Probenecid die ohnehin schlechte Penetration von Benzylpenicillin in das Gehirngewebe noch verringert wird.

Antiphlogistika, Antirheumatika und Antipyretika

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Penicillin G HEXAL mit Antiphlogistika, Antirheumatika oder Antipyretika (insbesondere Indometacin, Phenylbutazon, Salicylaten in hohen Dosen) wird auf die kompetitive Ausscheidungshemmung hingewiesen, wodurch die Serumkonzentration erhöht und die Eliminationshalbwertszeit verlängert wird.

Digoxin

Bei Patienten unter Digoxin-Behandlung soll Penicillin G HEXAL mit Vorsicht angewendet werden, da das Risiko einer Bradykardie aufgrund von Wechselwirkungen besteht.

Methotrexat

Die Ausscheidung von Methotrexat ist bei gleichzeitiger Einnahme mit Penicillin G HEXAL reduziert. Dies kann zu einer erhöhten Methotrexat-Toxizität führen. Die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat und Penicillin ist, wenn möglich, zu vermeiden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung unvermeidbar ist, sollte eine Reduktion der Methotrexat-Dosis in Betracht gezogen werden und die Methotrexat-Serumspiegel kontrolliert werden. Der Patient ist auf mögliche zusätzliche Methotrexat-Nebenwirkungen zu überwachen, einschließlich Leukopenie, Thrombozytopenie und Eiterungen der Haut.

Orale Antikoagulanzen

Orale Antikoagulanzen und Penicillin-Antibiotika werden in der Praxis weitgehend ohne Wechselwirkungen angewendet. Jedoch wird in der Literatur über eine erhöhte Anzahl von Patienten berichtet, bei denen ein Blutungsereignis auftrat, wenn sie Acenocoumarol oder Warfarin gleichzeitig mit Penicillin verschrieben bekommen haben. Wenn eine gleichzeitige Anwendung erforderlich ist, sollten die Prothrombinzeit oder andere geeignete Gerinnungsparameter bei gleichzeitiger Verabreichung oder Absetzen von Penicillin sorgfältig überwacht werden. Darüber hinaus kann eine Anpassung der oralen Dosis der Antikoagulanzen notwendig sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).



Synergismus zwischen Antibiotika

Penicillin G HEXAL soll nur dann in Kombinationen mit anderen Antibiotika verabreicht werden, wenn eine synergistische Wirkung oder zumindest ein additiver Effekt zu erwarten ist. Die einzelnen Wirkstoffe einer Kombination werden im Allgemeinen in der vollen wirksamen Dosis gegeben. (Ausnahme: Bei nachgewiesenem Synergismus ist die Dosis des toxischeren Kombinationspartners reduzierbar.)

Bei entsprechender Indikation wird insbesondere auf die Kombinationsmöglichkeit von Penicillin G HEXAL mit folgenden bakteriziden Antibiotika hingewiesen:

- Isoxazolylpenicilline (z. B. Flucloxacillin und andere Schmalspektrumbetalaktame)
- Aminopenicilline
- Aminoglykoside

Die genannten Penicilline werden vor der Penicillin G HEXAL-Infusion langsam intravenös injiziert. Aminoglykoside sollen nach Möglichkeit separat intramuskulär gegeben werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Benzylpenicillin ist placentagängig. 1-2 Stunden nach der Verabreichung werden im fetalen Serum den mütterlichen Serumwerten entsprechende Konzentrationen erreicht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität.

Eine Anwendung von Penicillin G HEXAL während der Schwangerschaft ist bei entsprechender Indikation und Nutzen-Risiko-Abwägung möglich.

Penicillin G HEXAL ist während der Schwangerschaft zur Behandlung von Syphilis nicht angezeigt.

Stillzeit

Penicilline gelangen in geringen Mengen in die Muttermilch.

Obwohl bislang bei mit Muttermilch ernährten Kleinkindern keine Nebenwirkungen berichtet wurden, muss jedoch die Möglichkeit einer Sensibilisierung bzw. einer Beeinträchtigung der Darmflora in Betracht gezogen werden.

Bei Kleinkindern, die auch Babynahrung zu sich nehmen, sollten Mütter unter einer Penicillin G HEXAL Behandlung die Muttermilch abpumpen und verworfen. Das Stillen kann nach Beendigung der Behandlung 24 Stunden später wiederaufgenommen werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien durchgeführt, um den Einfluss von Penicillin G HEXAL auf die Fertilität zu untersuchen.

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

Im Allgemeinen hat Penicillin G HEXAL keinen Einfluss auf die Konzentrationsfähigkeit und das Reaktionsvermögen. Durch das Auftreten möglicher ernster unerwünschter Wirkungen (z. B. anaphylaktischen Schock mit Zusammenbruch und anaphylaktische Reaktionen, siehe auch Abschnitt 4.8), kann Penicillin G HEXAL Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Körpersystem und Häufigkeit gemäß folgender Einteilung geordnet:

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)



MedDRA-Systemorgan-klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Eosinophilie, Leukopenie, Neutropenie, Granulozytopenie, Agranulozytose, Panzytopenie, haemolytische Anämie, Blutgerinnungsstörungen	Verlängerung der Blutungszeit und Prothrombinzeit (siehe Abschnitt 4.4), Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems		allergische Reaktionen: Urtikaria, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Fieber, Gelenkschmerzen, Anaphylaxie oder anaphylaktoide Reaktionen (Asthma, Purpura, gastrointestinale Symptome). Bei Patienten mit Dermatomykosen können para-allergische Reaktionen auftreten, da zwischen Penicillinen und Stoffwechselprodukten von Dermatophyten eine Antigen-gemeinschaft bestehen kann.			Serumkrankheit, Jarisch-Herxheimer-Reaktion im Zusammenhang mit Spirochäteninfektionen (Syphilis und Lyme-Borreliose), Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Bei schneller Infusion von mehr als 10 Millionen IE kann es zu Elektrolytstörungen kommen.		
Erkrankungen des Nervensystems			Neuropathie. Bei Infusion hoher Dosen (bei Erwachsenen über 20 Millionen IE) kann es zu Krampfreaktionen kommen; dies ist besonders bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, Epilepsie, Meningitis, Hirnödem oder kardiopulmonalem Bypass zu beachten.		metabolische Enzephalopathie



MedDRA-Systemorgan-klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Stomatitis, Glossitis, Lingua villosa nigra, Übelkeit, Erbrechen. Wenn während der Therapie Durchfälle auftreten, sollte an die Möglichkeit einer pseudo-membranösen Colitis gedacht werden (siehe Abschnitt 4.4).	Diarrhoe verursacht durch <i>Clostridium difficile</i>		
Leber- und Gallenerkrankungen					Hepatitis, Cholestase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					Pemphigoid, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Pruritus, makopapulöser Ausschlag, masernähnlicher Ausschlag, Erythem
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nephropathie (nach intravenöser Gabe von mehr als 10 Millionen IE Penicillin G HEXAL), Albuminurie, Zylindrurie und Hämaturie. Eine während der hochdosierten Penicillin-Therapie selten auftretende Oligurie oder Anurie verschwindet meistens 48 Stunden nach Absetzen der Therapie. Die Diurese kann auch durch 10%ige Mannitol-Lösung in Gang gebracht werden.		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			schwere lokale Reaktionen bei intramuskulärer Applikation an Säuglingen		



MedDRA-Systemorgan-klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Untersuchungen	positiver direkter Coombs-Test, falsch-positive Eiweißbestimmung im Urin mittels Präzipitationsverfahren (Folin-Ciocalteu-Lowry-Methode, Biuret-Methode), falsch-positive Aminosäurebestimmung im Urin (Ninhydrin-Methode), Vortäuschung von Pseudobisalbuminämie bei elektrophoretischen Methoden zur Albumin-Bestimmung, falsch-positiver nicht-enzymatischer Harn-glucosenachweis und Urobilinogen-nachweis, erhöhte Werte bei der Bestimmung von 17-Ketosteroiden im Urin (mittels der Zimmermann-Reaktion) (siehe Abschnitt 4.5)				

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), wurden bei der Anwendung von Betalaktam-Antibiotika, einschließlich Penicillinen, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.



4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung ist mit einer erhöhten neuromuskulären Übererregbarkeit oder zerebraler Krampfbereitschaft zu rechnen. Gegenmaßnahmen: Absetzen, klinische Überwachung und symptomatische Behandlung, falls erforderlich. Penicillin G HEXAL ist hämodialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Benzylpenicillin (Penicillin G) ist ein halbsynthetisches, nicht Betalaktamase-festes Betalaktam-Antibiotikum.

ATC-Code: J01CE01

Wirkmechanismus

Der Wirkungsmechanismus von Benzylpenicillin beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (während 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 Benzylpenicillin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Benzylpenicillin ist nicht Betalaktamase-fest und wirkt daher nicht gegen Betalaktamase-bildende Bakterien (z. B. Staphylokokken oder Gonokokken).
- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Benzylpenicillin: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und einigen anderen Streptokokken gegenüber Benzylpenicillin beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Benzylpenicillin verantwortlich.
- Unzureichende Penetration von Benzylpenicillin durch die äußere Zellwand kann bei Gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Benzylpenicillin aktiv aus der Zelle transportiert werden.

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

Grenzwerte

Die Testung von Benzylpenicillin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Die Beurteilung der Ergebnisse erfolgt auf der Basis der Grenzwerte für Benzylpenicillin. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (Version 10.0)

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (außer für Indikation Meningitis)	≤ 0,06 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Meningitis)	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe	≤ 0,25 mg/l	> 2 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,06 mg/l	> 1 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,06 mg/l	> 0,25 mg/l
Gram-positive Anaerobier	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Gram-negative Anaerobier	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l



Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Corynebacterium spp.</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola</i> und <i>urinae</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,03 mg/l	> 0,03 mg/l
PK/PD (nicht-spezies-bezogene) Grenzwerte	≤ 0,25 mg/l	> 2 mg/l

Prävalenz der erworbenen Resistenz

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 aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Benzylpenicillin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Benzylpenicillin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: April 2019):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Actinomyces israeli</i> °
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> °
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> °
<i>Gardnerella vaginalis</i> °
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>Equisimilis</i> (Streptokokken der Gruppen C & G)
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ° ^
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Borrelia burgdorferi</i> °
<i>Eikenella corrodens</i> ° §
<i>Haemophilus influenzae</i> ° §
<i>Neisseria meningitidis</i> °
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Clostridium perfringens</i> °
<i>Clostridium tetani</i> °
<i>Fusobacterium spp.</i> °
<i>Peptoniphilus spp.</i> °
<i>Peptostreptococcus spp.</i> °
<i>Veillonella parvula</i> °
Andere Mikroorganismen
<i>Treponema pallidum</i> °



Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecalis</i> §
<i>Staphylococcus aureus</i> +
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> §
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Alle Enterobacterales-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

Resorption

Benzylpenicillin ist nicht säurestabil und daher nur parenteral anwendbar.

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

Plasma-Spitzenwerte von 150-200 IE/ml werden 15-30 min nach i.m. Injektion von 10 Millionen IE

Penicillin G HEXAL erreicht. Nach Kurzinfusion (30 min) können Spitzenwerte bis zu 500 IE/ml erreicht werden. Ca. 55 % der verabreichten Dosis sind Plasmaprotein-gebunden.

Verteilung

Bei Anwendung einer hochdosierten Penicillin-Therapie werden auch in schlecht zugänglichen Geweben wie

Herzklappen, Knochen, sowie im Liquor oder in Empyemen, etc. therapeutisch wirksame Konzentrationen erreicht.

Benzylpenicillin ist plazentagängig. Im fetalen Kreislauf findet man 10-30 % der mütterlichen Plasmakonzentration.

Hohe Konzentrationen werden auch im Fruchtwasser erreicht. Dagegen ist der Übergang in die Milch gering. Das

Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,3-0,4 l/kg, bei Kindern etwa 0,75 l/kg. Die Plasmaeiweißbindung beträgt ca. 55 %.



Biotransformation und Elimination

Die Elimination erfolgt zum größten Teil (50-80 %) als unveränderte Substanz über die Nieren (85-95 %), zum geringeren Teil in aktiver Form mit der Galle (ca. 5 %).

Die Plasmahalbwertszeit beträgt bei nierengesunden Erwachsenen ca. 30 min.

Kinetik bei speziellen Patientengruppen

- *Diabetiker:* Bei Diabetikern ist mit einer verzögerten Resorption aus dem intramuskulären Depot zu rechnen.
- *Früh- und Neugeborene:* Aufgrund der in diesem Alter bestehenden Unreife von Nieren und Leber beträgt die Serum-Halbwertszeit bis zu 3 Stunden (und darüber). Daher sollten die Dosierungsintervalle mit 8-12 Stunden (je nach Reifegrad) nicht unterschritten werden.
- *Ältere Personen:* Auch im hohen Alter können die Eliminationsvorgänge verzögert sein, daher ist die Dosierung der jeweiligen Nierenfunktion anzupassen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionsstudien an Mäusen, Ratten und Kaninchen haben keinerlei negative Effekte auf die Fruchtbarkeit oder die Feten ergeben. Langzeituntersuchungen an Labortieren zur Karzinogenese, Mutagenität und Fertilität liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Der Inhalt der Durchstechflasche soll nur in einer Lösung mit Wasser für Injektionszwecke, 5 % Glucose-Lösung oder 0,9 % Natriumchlorid-Lösung verwendet werden, um Inkompatibilitäten zu vermeiden.

Um unerwünschte chemische Reaktionen oder Nebenwirkungen zu vermeiden, sollen keine Mischungen der bereits gelösten Durchstechflasche mit anderen gemischten Injektionen bzw. Infusionen (z. B. Ringer-Laktat-Lösung) erfolgen. Oxidierende und reduzierende Substanzen, Alkohol, Glycerol, Macrogole und andere Hydroxyverbindungen können Benzylpenicillin inaktivieren.

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

Benzylpenicillin ist in Lösung u. a. inkompatibel mit:

- Cimetidin
- Cytarabin
- Chlorpromazinhydrochlorid
- Dopaminhydrochlorid
- Heparin
- Hydroxyzinhydrochlorid
- Lactat
- Lincomycinhydrochlorid
- Metaraminol
- Natriumhydrogencarbonat
- Oxytetracyclin
- Pentobarbital
- Tetracyclinhydrochlorid
- Thiopental-Natrium
- Vancomycin

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche:

5 Jahre



Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung ist abhängig von der Konzentration und der Temperatur. Die folgenden Lagerungszeiten nach Zubereitung wurden festgestellt:

	2-8 °C	unter 25 °C
500 000-910 000 IE/ml (dieser Bereich umfasst die empfohlene Konzentration für die i.m.-Injektion)	48 Stunden	8 Stunden
100 000 IE/ml (die empfohlene Konzentration zur i.v. Injektion/Infusion)	24 Stunden	4 Stunden

Aus mikrobiologischer Sicht ist das zubereitete Arzneimittel sofort zu verwenden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verabreichung beim Anwender und sollen normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2-8 °C sein.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Glas, Typ III, mit halogeniertem Butyl-Gummistopfen (Infusionsstopper) und Aluminium-Bördelkappe oder alternativ mit Flip-off Bördelkappe.

Packungsgrößen:

Penicillin G HEXAL 1 Million I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

1, 10 und 100 Durchstechflaschen (mit einem Nennvolumen von je 5 ml).

Penicillin G HEXAL 5 Millionen I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

1, 10, 25 und 50 Durchstechflaschen (mit einem Nennvolumen von je 15 ml und 30 ml).

Penicillin G HEXAL 10 Millionen I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

1, 10 und 25 Durchstechflaschen (mit einem Nennvolumen von je 30 ml).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die frisch zubereiteten Injektions- und Infusionslösungen sollen sofort verbraucht werden, um Überempfindlichkeitsreaktionen durch Abbau- und Umwandlungsprodukte zu vermeiden. Die Verabreichung nach der Zubereitung hat innerhalb der maximal empfohlenen Aufbewahrungsfristen (siehe Abschnitt 6.3) zu erfolgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Dieses Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Zubereitung einer Lösung zur i.v. Injektion oder Infusion:

Eine Lösung zur intravenösen Anwendung kann mit folgenden Lösungsmitteln zubereitet werden:

- Wasser für Injektionszwecke
- 5 % Glucose-Lösung
- 0,9 % Natriumchlorid-Lösung

Die empfohlene Konzentration zur intravenösen Anwendung beträgt 100 000 IE/ml.

Eine isotone Lösung wird erreicht, wenn Wasser für Injektionszwecke als Lösungsmittel verwendet wird (Osmolarität von 100 000 IE/ml in Wasser für Injektionszwecke beträgt 337 mOsmol/l). Es ist in Betracht zu ziehen, dass höher konzentrierte Lösungen und Lösungen in 5 % Glucose oder 0,9 % Natriumchlorid-Lösung hypertonisch sind und dass die Verwendung von 0,9% Natriumchlorid-Lösung zu einer zusätzlichen Zufuhr von Elektrolyten führt.



Für Penicillin G HEXAL erfolgt die Zubereitung in zwei Schritten durch Lösung des Pulvers in der Originaldurchstechflasche gefolgt von einer Verdünnung der konzentrierten Lösung in einem weiteren Behälter.

Die Anweisungen zur Rekonstitution und Verdünnung in der untenstehenden Tabelle ergeben eine i.v. Injektion/Infusion mit 100 000 IE/ml.

Anweisung zur Rekonstitution und Verdünnung zur i.v. Injektion/Infusion				
	Rekonstitution		Verdünnung	
1 Durchstechflasche	empfohlenes Volumen des Lösungsmittels zur Rekonstitution	resultierende(s) (Konzentrat zur) Lösung zur i.v. Injektion/Infusion	Verdünnung bis 10 Millionen IE/100 ml oder 100 000 IE/ml)	resultierende Lösung zur i.v. Injektion/Infusion
Penicillin G HEXAL 1 Million I.E. (enthält ± 0,6 g Pulver)	4,6 ml	Konzentrat zur Verdünnung vor Anwendung 5 ml = 1 Million IE (200 000 IE/ml)	1 Volumen Konzentrat + 1 Volumen Lösungsmittel z. B. 5 ml Konzentrat hinzufügen zu 5 ml Lösungsmittel	gebrauchsfertige Lösung 10 ml = 1 Million IE (100 000 IE/ml)
Penicillin G HEXAL 5 Millionen I.E. (enthält ± 3 g Pulver)	7,9 ml	Konzentrat zur Verdünnung vor Anwendung 10 ml = 5 Millionen IE (500 000 IE/ml)	1 Volumen Konzentrat + 4 Volumen Lösungsmittel z. B. 10 ml Konzentrat hinzufügen zu 40 ml Lösungsmittel	gebrauchsfertige Lösung 50 ml = 5 Millionen IE (100 000 IE/ml)
Penicillin G HEXAL 10 Millionen I.E. (enthält ± 6 g Pulver)	15,8 ml	Konzentrat zur Verdünnung vor Anwendung 20 ml = 10 Millionen IE (500 000 IE/ml)	1 Volumen Konzentrat + 4 Volumen Lösungsmittel z. B. 20 ml Konzentrat hinzufügen zu 80 ml Lösungsmittel	gebrauchsfertige Lösung 100 ml = 10 Millionen IE (100 000 IE/ml)

Zubereitung einer Lösung zur i.m. Injektion:

Eine Lösung zur intramuskulären Anwendung kann mit folgendem Lösungsmittel zubereitet werden:

- Wasser für Injektionszwecke

Durch die konzentrierte Eigenschaft der Lösung zur intramuskulären Injektion ist das empfohlene Lösungsmittel Wasser für Injektionszwecke, um die Tonizität so niedrig wie möglich zu halten (jegliche Lösung über 100 000 IE/ml ist hypertonisch).

Das maximale Volumen zur intramuskulären Anwendung ist 5 ml je Injektionsstelle und die maximale intramuskuläre Dosis beträgt 10 000 000 IE. Höhere Dosen können als intravenöse Infusion gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Anleitungen zur Zubereitung in der Originaldurchstechflasche mit der kleinsten Lösungsmittelmenge sind in der untenstehenden Tabelle beschrieben. Eine weitere Verdünnung ist möglich, hängt aber von der Kombination der notwendigen Dosis und dem maximalen Injektionsvolumen von 5 ml je Injektionsstelle ab.



Zubereitung und Anwendungshinweise für die i.m. Injektion		
<i>1 Durchstechflasche</i>	<i>empfohlenes Volumen des Lösungsmittels zur Zubereitung der Lösung</i>	<i>sich daraus ergebende Lösung zur i.m. Injektion (max. 5 ml pro Injektionsstelle)</i>
Penicillin G HEXAL 1 Million I.E. (enthält ± 0,6 g Pulver)	0,6-1 ml	
	z. B. 0,6 ml	1,1 ml = 1 Million IE (909 090 IE/ml)
	z. B. 1 ml	1,5 ml = 1 Million IE (666 667 IE/ml)
Penicillin G HEXAL 5 Millionen I.E. (enthält ± 3 g Pulver)	3-5 ml	
	z. B. 3 ml	5,5 ml = 5 Millionen IE (909 090 IE/ml)
	z. B. 5 ml	7,5 ml = 5 Millionen IE (666 667 IE/ml)
Penicillin G HEXAL 10 Millionen I.E. (enthält ± 6 g Pulver)	6-10 ml	
	z. B. 6 ml	11 ml = 10 Millionen IE (909 090 IE/ml)
	z. B. 10 ml	15 ml = 10 Millionen IE (666 667 IE/ml)

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Penicillin G HEXAL 1 Million I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
7000653.00.00

Penicillin G HEXAL 5 Millionen I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
7000654.00.00

Penicillin G HEXAL 10 Millionen I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
7000655.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen
10. Juni 2021

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen
21. Mai 2024

10. STAND DER INFORMATION

November 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig