

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

PenHEXAL 1,0 Mega Einheiten Filmtabletten

PenHEXAL 1,5 Mega Einheiten Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

PenHEXAL 1,0 Mega

1 Filmtablette enthält 653,6 mg Phenoxymethylpenicillin-Kalium bzw. 590 mg Phenoxymethylpenicillin, entsprechend 1 Million (1,0 Mega) Einheiten.

PenHEXAL 1,5 Mega

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Pfefferminzöl (enthält Levomenthol) (siehe Abschnitt 4.3) und Kalium (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

PenHEXAL 1,0 Mega

Weiß, oblong, bikonvex, mit beidseitiger Bruchkerbe.
Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

PenHEXAL 1,5 Mega

Weiß, oval, bikonvex, mit beidseitiger Bruchkerbe.
Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von leichten bis mittelschweren Infektionen, die durch Phenoxymethylpenicillin-sensible Erreger verursacht und einer oralen Penicillin-Therapie zugänglich sind (siehe Abschnitt 5.1), wie z. B.:

- Infektionen des Hals-, Nasen-, Ohrenbereiches (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-hämolysierende 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 PenHEXAL 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.
- 1 000 000 Einheiten (1,0 Mega) entsprechen ungefähr 590 mg Phenoxymethylpenicillin bzw. 654 mg Phenoxymethylpenicillin-Kalium.
- 1 500 000 Einheiten (1,5 Mega) entsprechen ungefähr 885 mg Phenoxymethylpenicillin bzw. 980 mg Phenoxymethylpenicillin-Kalium.

Dosierung

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

Bei Infektionen des Hals-, Nasen-, Ohrenbereichs kann die Tagesdosis in zwei Einzeldosen im Abstand von 12 Stunden gegeben werden.

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

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre

Je nach Schwere und Lokalisation der Infektion 3-bis 4-mal täglich jeweils 295 – 885 mg Phenoxymethylpenicillin (0,5 – 1,5 Millionen Einheiten), entsprechend 3-mal täglich 1 Filmtablette PenHEXAL 1,0 Mega/- 1,5 Mega.

Kinder unter 12 Jahren

Kinder bis zu einem Alter von 12 Jahren erhalten eine auf das jeweilige Körpergewicht und Lebensalter abgestimmte Tagesdosis.

- *Kinder unter 8 Jahren*
PenHEXAL Filmtabletten sind für Kinder unter 8 Jahren auf Grund der Darreichungsform und des Wirkstoffgehaltes nicht geeignet. Für diese Altersgruppe steht eine niedriger dosierbare, flüssige Darreichungsform (PenHEXAL Saft) zur Verfügung.
- *Kinder von 8 bis 12 Jahren (über 30 kg Körpergewicht)*
Tagesdosis: 708 – 1416 mg (1,2 – 2,4 Millionen Einheiten) aufgeteilt in 3 bis 4 Einzeldosen, entsprechend 3- bis 4-mal täglich ½ Filmtablette PenHEXAL 1,0 Mega oder 3-mal täglich ½ Filmtablette PenHEXAL 1,5 Mega.

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

PenHEXAL 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 diese PenHEXAL auch während der Mahlzeiten einnehmen.

Die Filmtabletten sind teilbar.

Dauer der Anwendung

PenHEXAL soll in der Regel 7 (bis 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 bis 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 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.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen andere Penicilline oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie) auf ein anderes Betalaktam-Antibiotikum in der Anamnese.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Beginn einer Behandlung mit PenHEXAL sollte die Vorgeschichte des Patienten im Hinblick auf vorangegangene **Überempfindlichkeitsreaktionen** auf Penicilline, Betalaktam-Antibiotika und andere Allergene sorgfältig abgeklärt werden.

Schwere und gelegentlich tödlich verlaufende Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktoide Reaktionen) wurden bei mit Penicillinen (einschließlich dem oralen Phenoxymethylpenicillin) behandelten Patienten beobachtet. Kreuzallergien können in Verbindung mit Cephalosporinen und anderen Betalaktam-Antibiotika auftreten. Personen mit Überempfindlichkeitsreaktionen auf Penicilline oder Cephalosporine in der Vorgeschichte und Patienten mit allergischer Reaktionsbereitschaft (z. B. Heuschnupfen, Asthma bronchiale) tragen ein erhöhtes Risiko für solche Reaktionen, weshalb PenHEXAL in solchen Fällen mit besonderer Vorsicht angewandt werden muss. Beim Auftreten allergischer Reaktionen sollte das Arzneimittel abgesetzt und eine angemessene Behandlung mit den üblichen Wirkstoffen (z. B. Adrenalin bzw. andere blutdrucksteigernde Amine, Antihistamine oder Kortikosteroide) erfolgen.

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCAR) wie Steven-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit Phenoxymethylpenicillin berichtet. Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten über die Anzeichen und Symptome aufgeklärt und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hinweisen, muss PenHEXAL sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn der Patient bei der Anwendung von Phenoxymethylpenicillin eine schwerwiegende Reaktion wie SJS, TEN oder DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung mit Phenoxymethylpenicillin bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Bei deutlich **eingeschränkter Nierenfunktion** ist bei der Verabreichung Vorsicht geboten, da es zu Wirkungen auf das zentrale Nervensystem kommen kann (siehe auch Abschnitt 4.8).

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 mit einem geeigneten Antibiotikum.

Langfristige und wiederholte Anwendung von PenHEXAL kann zu einer Superinfektion mit resistenten Keimen oder mit Sprosspilzen führen (siehe Abschnitt 4.8). Daher sollten die Patienten in regelmäßigen Abständen hinsichtlich einer Sekundärinfektion kontrolliert und gegebenenfalls geeignete Maßnahmen ergriffen werden. Patienten mit rheumatoidem Fieber in der Anamnese, welche wiederholt zur Prophylaxe behandelt wurden, können penicillinresistente Organismen beherbergen. Bei diesen Patienten sollte die Anwendung eines anderen prophylaktischen Wirkstoffs in Betracht gezogen werden.

Schwere und anhaltende Durchfälle während oder nach der Therapie mit Phenoxymethylpenicillin können ein Hinweis auf eine **pseudomembranöse Enterokolitis** sein. Hier ist eine Beendigung der Therapie in Abhängigkeit von der Indikation zu erwägen und gegebenenfalls sofort eine angemessene Behandlung einzuleiten (z. B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind kontraindiziert.

PenHEXAL 1,0 Mega

Eine Filmtablette enthält 1,64 mmol (oder 64 mg) Kalium. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie Personen unter kontrollierter Kalium-Diät.

PenHEXAL 1,5 Mega

Eine Filmtablette enthält 2,46 mmol (oder 96 mg) Kalium. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie Personen unter kontrollierter Kalium-Diät.

PenHEXAL 1,0 Mega/- 1,5 Mega enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Bei entsprechend sensibilisierten Patienten können durch Levomenthol Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Atemnot) ausgelöst werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Antikoagulantien

Penicilline können eine antikoagulative Therapie beeinflussen.

Probenecid

Verringerte Ausscheidung von Phenoxymethylpenicillin aufgrund der Konkurrenz um die tubuläre Sekretion.

Sulfinpyrazon

Verringerte Ausscheidung von Penicillinen durch Sulfinpyrazon.

Erythromycin, Tetracycline, Chloramphenicol

Bei kombinierter Anwendung ist ein antagonistischer Effekt möglich. Die gleichzeitige Anwendung bakteriostatisch wirkender Chemotherapeutika/Antibiotika wird nicht empfohlen.

Neomycin

Es wurde berichtet, dass Neomycin die Resorption von Phenoxymethylpenicillin verringert.

Methothrexat

Die gleichzeitige Behandlung mit Methotrexat kann dessen Serumspiegel erhöhen und dessen toxische Wirkung verstärken. Eine Überwachung des Methotrexat-Serumspiegels ist daher erforderlich.

Orale Typhusimpfstoff

Penicilline können orale Typhusimpfstoffe inaktivieren.

Einfluss auf Laboruntersuchungen

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

Ebenso kann der Urobilinogen-Nachweis gestört werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Beobachtungen am Menschen haben bisher keinen Hinweis auf eine 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 PenHEXAL während der gesamten Schwangerschaft bei entsprechender Indikation möglich.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings können die möglichen Nebenwirkungen zu einer entsprechenden Beeinträchtigung führen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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)

Schwere Hautreaktionen (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 Phenoxymethylpenicillin berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Superinfektion mit resistenten Keimen oder Sprosspilzen (siehe auch Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Blutbildveränderungen in Form von Neutropenie, Leukopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie, hämolytischer Anämie, Eosinophilie. Koagulationsstörungen. Diese Erscheinungen sind reversibel.

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: allergische Reaktionen, 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: schwerwiegende allergische Reaktionen als Folge einer Sensibilisierung gegen die 6-Amino-Penicillansäure-Gruppe, z. B. in Form von Arzneimittelfieber, Gelenkschmerzen, angioneurotischem Ödem, Larynxödem, Bronchospasmen, Herzjagen, Luftnot, Serumkrankheit, allergischer Vaskulitis und Blutdruckabfall bis hin zum bedrohlichen Schock

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 (siehe auch Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: aseptische Meningitis

Häufigkeit nicht bekannt: Wirkungen auf das zentrale Nervensystem, einschließlich Krampfanfälle (insbesondere bei hohen Dosen oder schwerer Nierenfunktionsstörung)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

<i>Häufig:</i>	gastrointestinale Störungen, wie Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Magendrücken, Bauchschmerzen, Flatulenz, weiche Stühle und Durchfälle (auch blutig). Diese Störungen sind meist leichter Natur und klingen häufig während, sonst nach Absetzen der Therapie ab.
<i>Sehr selten:</i>	pseudomembranöse Enterokolitis, meist verursacht durch <i>Clostridium difficile</i> (siehe auch Abschnitt 4.4)
<i>Häufigkeit nicht bekannt:</i>	vorübergehend trockener Mund und Geschmacksveränderungen

Leber- und Gallenerkrankungen

<i>Sehr selten:</i>	Hepatitis und cholestatische Gelbsucht
---------------------	--

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

(siehe auch Erkrankungen des Immunsystems)

<i>Häufig:</i>	Hautausschläge (Exantheme) und Schleimhautentzündungen, besonders im Bereich des Mundes (Glossitis, Stomatitis)
<i>Nicht bekannt:</i>	Schwere kutane Nebenwirkungen (SCAR), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

<i>Sehr selten:</i>	interstitielle Nephritis
---------------------	--------------------------

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

<i>Selten:</i>	Ausbildung einer schwarzen Haarzunge
<i>Sehr selten:</i>	vorübergehende Zahnverfärbungen
<i>Häufigkeit nicht bekannt:</i>	Parästhesien bei langer Anwendung

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

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

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

Wie bei anderen Penicillinen ist die einmalige orale Aufnahme des Mehrfachen der therapeutischen Dosen von Phenoxymethylpenicillin nicht akut toxisch.

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

Symptome einer Überdosierung können sein: Brechreiz, Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhöe und selten motorische Krämpfe. Wenn andere Symptome vorkommen, ist an die Möglichkeit einer allergischen Reaktion zu denken. Hyperkaliämie kann sich besonders bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz unter Überdosierung ergeben.

Therapie einer Überdosierung: 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 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

Definitionen – **S**: sensibel bei Standardexposition; **I**: sensibel bei erhöhter Exposition; **R**: resistent

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 (v. 13.0)

Erreger	S	R
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus lugdunensis</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G; Infektionen außer Meningitis) *	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Infektionen außer Meningitis)	≤ 0,06 mg/l	> 2 mg/l
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe (nur zur Überprüfung)	≤ 0,25 mg/l	- ¹⁾
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (nur als Surrogatmarker)	≤ 0,06 mg/l	> 1 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l

Die I-Kategorie wird nicht angezeigt. Die minimalen Hemmkonzentrationen der I-Kategorie liegen zwischen den Grenzwerten der S- und R-Kategorie.

¹⁾ Isolate mit minimalen Hemmkonzentrationen bis einschließlich 0,25 mg Penicillin pro Liter können als sensibel gegenüber solchen Beta-Laktam-Antibiotika berichtet werden, für die entweder ein klinischer Grenzwert oder ein entsprechender Hinweis auf das Testergebnis mit Penicillin G vorliegt. Bei Isolaten mit minimalen Hemmkonzentration über 0,25 mg Penicillin pro Liter sollte die Sensibilität gegenüber anderen Beta-Laktam-Antibiotika individuell geprüft werden.

*Die Grenzwerte von Benzylpenicillin besitzen keine Gültigkeit für die Bewertung der Empfindlichkeit von Streptokokken der Gruppe B gegenüber Phenoxymethylpenicillin

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: April 2023):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Actinomyces israelii</i> °
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> °
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> °
<i>Gardnerella vaginalis</i> °
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>Equisimilis</i> ° (Streptokokken der Gruppen C & G)
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ° ^



Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Borrelia burgdorferi</i> °
<i>Eikenella corrodens</i> ° \$
<i>Haemophilus influenzae</i> \$
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Clostridium perfringens</i> °
<i>Clostridium tetani</i> °
<i>Fusobacterium</i> spp. °
<i>Peptoniphilus</i> spp. °
<i>Peptostreptococcus</i> spp. °
<i>Veillonella parvula</i> °
Andere Mikroorganismen
<i>Treponema pallidum</i> °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> +
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> \$
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Alle <i>Enterobacterales</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>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 in der Kategorie I (sensibel bei erhöhter Exposition).

+ 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.

Resorption

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 Phenoxymethylpenicillin-Kalium wurden mittlere Spitzenkonzentrationen von 6,1; 15; 26,3 und 35,5 mg/l gemessen. Im 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 4-mal 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 gewebebegängig, 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 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 betrugen 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.

Metabolisierung

Etwa 34 ± 20 % einer Dosis werden in Form von inaktiven Umwandlungsprodukten (z. B. Penicilloinsäure) im Urin aufgefunden.

Elimination

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 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

Basierend auf den konventionellen Studien zur Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.



6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

- Macrogol 6000
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- Maltodextrin
- Povidon K 25
- Talkum

Filmüberzug:

- Hypromellose
- Pfefferminzöl (enthält Levomenthol)
- Saccharin-Natrium
- Talkum
- Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

PVC/PVDC/Aluminium Blister

Packungen mit 10, 20 und 30 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG

Industriestraße 25

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-0

Telefax: (08024) 908-1290

E-mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

PenHEXAL 1,0 Mega

41147.00.00

PenHEXAL 1,5 Mega

41147.01.00



9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 21. Januar 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 01. Juni 2004

10. STAND DER INFORMATION

November 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig