

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pen 0,4 Mega TS – 1 A Pharma® 0,4 Mega Einheiten/5 ml
Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Flasche mit 40 g Granulat zur Herstellung von 100 ml Lösung enthält 5,54 g Phenoxymethylpenicillin-Kalium (entsprechend 8 Mega Einheiten).

5 ml der zubereiteten Lösung enthalten 250 mg Phenoxymethylpenicillin (entsprechend 0,4 Mega Einheiten).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Pen 0,4 Mega TS – 1 A Pharma enthält 20 mg Aspartam, 0,5 mg Benzylalkohol, 1,54 g Saccharose, 28 mg Kalium und 14,4 mg Natrium pro 5 ml der gebrauchsfertigen Lösung zum Einnehmen

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

Weißes bis cremefarbenes Granulat mit fruchtigem, charakteristischem Geruch, das nach Zubereitung eine farblose bis leicht gelbliche, klare bis leicht trübe Lösung mit fruchtigem, charakteristischem Geruch und süßem bis leicht bitterem Geschmack ergibt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von leichten bis mittelschweren Infektionen, verursacht durch Beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A (*Streptococcus pyogenes*):

- Pharyngitis
- Tonsillitis
- Ambulant erworbene Pneumonie
- Infektionen im Zahn-, Mund- und Kieferbereich
- Endokarditisprophylaxe bei Eingriffen im Zahn-, Mund- und Kieferbereich
- Scharlach und Scharlachprophylaxe
- Erysipel

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung 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.
- 500 000 Einheiten entsprechen ungefähr 295 mg Phenoxymethylpenicillin bzw. 326,8 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 nur 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).

Kinder unter 12 Jahren

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

Dosierungsangaben für Pen 0,4 Mega TS – 1 A Pharma

5 ml der gebrauchsfertigen Lösung enthalten 250 mg (entsprechend etwa 400 000 Einheiten) Phenoxymethylpenicillin. Siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen

Alter (Körpergewicht in kg)	Anzahl ml pro Tag	Tagesdosis Phenoxymethylpenicillin	
		mg	Einheiten
Reife Neugeborene und Säuglinge bis zu 1 Monat (3 – 4 kg)	2-mal 1,25 ml	125	212.000
Säuglinge im 2. und 3. Monat (4 – 5 kg)	2- bis 3-mal 1,25 ml	125 – 187,5	212.000 – 318.000
Kleinkinder ab dem 4. Monat bis zu 1 Jahr (bis 10 kg)	2- bis 3-mal 2,5 ml	250 – 375	424.000 – 636.000
Kleinkinder 1 – 2 Jahre (10 – 15 kg)	3- bis 4-mal 2,5 ml	375 – 500	636.000 – 848.000
Kinder 2 – 4 Jahre (15 – 22 kg)	2- bis 3-mal 5 ml	500 – 750	848.000 – 1.272.000
Kinder 4 – 8 Jahre (22 bis 30 kg)	3-mal 5 – 7,5 ml	750 – 1125	1.272.000 – 1.908.000
Kinder 8 – 12 Jahre (über 30 kg)	3-mal 5 – 10 ml	750 – 1500	1.272.000 – 2.544.000
Jugendliche über 12 Jahre und Erwachsene	3-mal 7,5 – 20 ml	1125 – 3000	1.908.000 – 5.088.000

Bei mittelschweren Fällen bzw. bei minderempfindlichen Erregern oder ungünstig gelegenem Infektionsort kann die Tagesdosis auf das Doppelte gesteigert werden. Eine weitere Erhöhung der Dosis kann im Einzelfall sinnvoll sein, jedoch ist in solchen Fällen in der Regel der Einsatz eines weiteren Antibiotikums oder die Verwendung einer intravenösen Darreichungsform einer weiteren Erhöhung der Dosis von Pen 0,4 Mega TS – 1 A Pharma vorzuziehen.

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

Pen 0,4 Mega TS – 1 A Pharma 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 sie Pen 0,4 Mega TS – 1 A Pharma auch während der Mahlzeiten einnehmen.

Der Packung liegt eine Dosierspritze mit Markierungen in 0,1-ml-Schritten bei. Dazu gehört ein gelochter Stopfen (Adapter), der auf die Flasche passt.

Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung

Zum Öffnen der Flasche den Verschluss nach unten drücken und gleichzeitig in Pfeilrichtung drehen. Der Verschluss ist nach Gebrauch wieder fest zuzudrehen.

Füllen Sie die Flasche mit dem Granulat bis zum Markierungsrand mit frischem Leitungswasser und schütteln Sie kräftig bis kein Bodensatz mehr vorhanden ist. Füllen Sie, nachdem sich der auftretende Schaum abgesetzt hat, mit wenig frischem Leitungswasser bis zum Markierungsrand auf. Die Lösung ist jetzt gebrauchsfertig.

Entnahme und Einnahme der Lösung

Vor jedem Gebrauch ist die Flasche kräftig zu schütteln und etwas stehen zu lassen, bis sich der auftretende Schaum abgesetzt hat.

Der Adapter für die Dosierspritze wird in den Flaschenhals eingesetzt. Danach wird die Spritze mit der Spitze in den Adapter gesteckt. Die Flasche wird auf den Kopf gedreht und der Kolben der Spritze langsam bis zur verordneten Menge Lösung herausgezogen. Wenn große Blasen auftreten, wird die Lösung zurück in die Flasche gedrückt und nochmals die gewünschte Menge in die Spritze aufgezogen. Die Flasche wird wieder umgedreht und die Spritze entnommen. Jetzt kann die Lösung durch langsames Hineindrücken des Kolbens direkt in den Mund des Patienten verabreicht werden. Danach wird die Flasche wieder verschlossen (der Adapter verbleibt in der Flasche).

Die Spritze ist nach der Verwendung zu reinigen. Hierzu wird der Kolben aus der Spritze gezogen und beide Teile unter fließendem lauwarmem Wasser gespült. Trocknen lassen und dann die beiden Teile wieder zusammenfügen.

Dauer der Anwendung

Die Therapiedauer soll in der Regel mindestens 10 Tage betragen, um Spätkomplikationen einer Infektion mit *Streptococcus pyogenes* (rheumatisches Fieber, Glomerulonephritis) vorzubeugen.

Bei ambulant erworbener Pneumonie und Infektionen im Zahn-, Mund- und Kieferbereich ist die Behandlungsdauer 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.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Beginn einer Behandlung mit Pen 0,4 Mega TS – 1 A Pharma 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 Pen 0,4 Mega TS – 1 A Pharma 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 Pen 0,4 Mega TS - 1 A Pharma 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 Pen 0,4 Mega TS – 1 A Pharma 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. Bei Patienten mit rheumatoidem Fieber in der Anamnese, die eine kontinuierliche Prophylaxe erhalten, 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 mit Pen 0,4 Mega TS - 1 A Pharma 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.

Enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie. Zur Beurteilung der Anwendung von Aspartam bei Säuglingen unter 12 Wochen liegen weder präklinische noch klinische Daten vor.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Pen 0,4 Mega TS – 1 A Pharma nicht einnehmen.

5 ml der gebrauchsfertigen Lösung enthalten 1,54 g Saccharose (Zucker). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen ("Gasping- Syndrom") bei Neugeborenen und Kleinkindern in Verbindung gebracht.

Große Mengen Benzylalkohol sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität (metabolische Azidose) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion und in der Schwangerschaft und Stillzeit.

5 ml zubereiteter Lösung enthalten 0,71 mmol (oder 28 mg) Kalium. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie Personen unter kontrollierter Kalium-Diät.

Pen 0,4 Mega TS – 1 A Pharma enthält 14,4 mg Natrium pro 5 ml zubereiteter Lösung, entsprechend 0,72 % 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

Antikoagulanzen

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.

Oraler Typhusimpfstoff

Penicilline können orale Typhusimpfstoffe inaktivieren.

Einfluss auf Laboruntersuchungen

Unter einer Therapie mit Pen 0,4 Mega TS – 1 A Pharma 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 Pen 0,4 Mega TS – 1 A Pharma 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).

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

Häufig: 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.

Sehr selten: pseudomembranöse Enterokolitis, meist verursacht durch *Clostridium difficile* (siehe auch Abschnitt 4.4).

Häufigkeit nicht bekannt: vorübergehend trockener Mund und Geschmacksveränderungen

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Hepatitis und cholestatische Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

(siehe auch Erkrankungen des Immunsystems)

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

Nicht bekannt: 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

Sehr selten: interstitielle Nephritis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Ausbildung einer schwarzen Haarzunge.

Sehr selten: vorübergehende Zahnverfärbungen

Häufigkeit nicht bekannt: 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 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>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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Aspartam
Carmellose-Natrium (Ph.Eur.)
Citronensäure
Maltodextrin
Natriumbenzoat
Natriumcitrat
Saccharin-Natrium
Saccharose
Simeticon
Erdbeer- und Himbeeraroma (enthält Benzylalkohol)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung: 14 Tage bei Lagerung im Kühlschrank (2 °C - 8 °C)

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen:

Nicht über 25 °C lagern.

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

Gebrauchsfertige Lösung:

Bei 2 °C – 8 °C lagern (im Kühlschrank).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 1 Glasflasche zu 40 g Granulat zur Herstellung von 100 ml Lösung zum Einnehmen

Packung mit 2 Glasflaschen zu je 40 g Granulat zur Herstellung von je 100 ml Lösung zum Einnehmen

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 ZULASSUNG

1 A Pharma GmbH

Industriestraße 18

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-3030

E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

57982.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. Juli 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. August 2011

10. STAND DER INFORMATION

November 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig