

# 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Penicillin V acis® Saft

300.000 I.E./5 ml

Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

Wirkstoff: Phenoxymethylpenicillin-Kalium

# 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Flasche mit 60 g Granulat zum Herstellen von 100 ml Lösung enthält 3,92 g (entsprechend 6.000.000 I.E.) Phenoxymethylpenicillin-Kalium.

5 ml Lösung enthalten 196 mg Phenoxymethylpenicillin-Kalium (entsprechend 300.000 I.E.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

# 3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

Schwach pinkfarbendes Pulver, nach Zubereitung rote Lösung.

# 4. KLINISCHE ANGABEN

## 4.1 Anwendungsgebiete

Antibiotikum, oral anwendbares Schmalspektrum-Penicillin.

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

- Infektionen des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches (Pharyngitis, Tonsillitis, Laryngitis, Sinusitis, Otitis media [nicht bei Haemophilus influenzae])
- 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, Erysipeloid, Erythema migrans)
- Lymphadenitis, Lymphangitis
- Infektionen, verursacht durch  $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A, z. B. Scharlach, Erysipel, Rezidivprophylaxe bei rheumatischem Fieber

Gegebenenfalls ist eine Kombination mit einem weiteren geeigneten Antibiotikum möglich.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Penicillin V acis Saft zu berücksichtigen.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

1 mg Phenoxymethylpenicillin (freie Säure) entspricht 1.695 I.E. und

1 mg Phenoxymethylpenicillin-Kalium entspricht 1.530 I.E.

300.000 I.E. (5 ml der fertigen Lösung) entsprechen ungefähr 177 mg Phenoxymethylpenicillin bzw. 196 mg Phenoxymethylpenicillin-Kalium.

### Dosierung (generelle Rahmenempfehlungen):

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

### Zur Beachtung

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

### Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre

Diese erhalten je nach Schwere und Lokalisation der Infektion üblicherweise 3–4mal täglich jeweils 295 mg – 885 mg Phenoxymethylpenicillin (0,5–1,5 Millionen I.E.).

Hierfür stehen andere Darreichungsformen mit höherem Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

### Kinder unter 12 Jahren

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

Der Packung liegt eine Dosierspritze zum Abmessen der Lösung (Angaben in ml) bei.

### Spezielle Dosierungsangaben für einzelne Altersgruppen

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

#### **Reife Neugeborene und Säuglinge bis zu 1 Monat (3–4 kg Körpergewicht)**

3mal täglich 1 ml (Tagesdosis: 45.000–60.000 I.E./kg Körpergewicht, entsprechend 26,5–35,4 mg Phenoxymethylpenicillin/kg Körpergewicht).

#### **Säuglinge im 2. und 3. Monat (4–5 kg Körpergewicht)**

3mal täglich 1–1,5 ml (Tagesdosis: 40.000–64.000 I.E./kg Körpergewicht, entsprechend 23,6–37,8 mg Phenoxymethylpenicillin/kg Körpergewicht).

#### **Säuglinge ab dem 4. Monat bis zu 1 Jahr (bis 10 kg Körpergewicht)**

3mal täglich 2,5–3 ml (Tagesdosis: ca. 400.000–600.000 I.E., entsprechend 236–354 mg Phenoxymethylpenicillin).

#### **Kleinkinder 1–2 Jahre (10–15 kg Körpergewicht)**

3mal täglich 3,5–5 ml (Tagesdosis: ca. 600.000–900.000 I.E., entsprechend 354–531 mg Phenoxymethylpenicillin).

#### **Kinder 2–4 Jahre (15–22 kg Körpergewicht)**

3mal täglich 5–7,5 ml (Tagesdosis: ca. 900.000–1,4 Millionen I.E., entsprechend 531–826 mg Phenoxymethylpenicillin).

#### **Kinder 4–8 Jahre (22–30 kg Körpergewicht)**

3mal täglich 7–10 ml (Tagesdosis: ca. 1,2–1,8 Millionen I.E., entsprechend 708–1062 mg Phenoxymethylpenicillin;).

#### **Kinder von 8–12 Jahre (über 30 kg Körpergewicht)**

3mal täglich 7–13 ml (Tagesdosis: ca. 1,2–2,4 Millionen I.E., entsprechend 708–1416 mg Phenoxymethylpenicillin;).

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

Penicillin V acis Saft 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 Penicillin V acis Saft auch während der Mahlzeiten einnehmen.

### Herstellung einer Lösung

Schütteln Sie das Granulat vor Wasserzugabe in der geschlossenen Flasche kurz auf.

Füllen Sie dann die Flasche bis unterhalb des Markierungsringes (Glasrille) mit frischem Leitungswasser und schütteln kräftig.

Füllen Sie nach Absetzen des auftretenden Schaumes mit frischem Leitungswasser bis zum Markierungsring auf und schütteln kräftig.

Die Lösung ist jetzt gebrauchsfertig.

Drücken Sie den beiliegenden Stopfen (Adapter) als Verbindungsstück zwischen Flasche und Dosierspritze in den Flaschenhals. Der Stopfen bleibt im Flaschenhals.

Die Lösung ist nach der Herstellung der Lösung bei Aufbewahrung im Kühlschrank (2–8°C) zu lagern. So ist die Lösung 12 Tage voll wirksam und unverändert im Geschmack.

### Entnahme der zubereiteten Lösung

Die Flasche muss vor jedem Gebrauch kräftig geschüttelt werden.

Zum Abmessen der richtigen Dosis verwenden Sie die beiliegende Dosierspritze.

### Einnahme der zubereiteten Lösung

Die zubereitete Lösung kann entweder direkt aus der Dosierspritze eingenommen oder zunächst auf einen Löffel gegeben werden.

Nach jedem Gebrauch ist die Flasche gut zu verschließen und die Dosierspritze durch mehrmaliges Füllen und Entleeren mit klarem Wasser zu reinigen.

# Penicillin V acis® Saft

## Dauer der Anwendung

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

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

Bei der Behandlung von Infektionen mit  $\beta$ -hämolsierenden 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

Wegen der Gefahr eines anaphylaktischen Schocks darf Penicillin V acis Saft bei Patienten mit erwiesener Penicillin-Überempfindlichkeit nicht angewandt werden. Eine mögliche Kreuzallergie mit anderen  $\beta$ -Laktam-Antibiotika kann bestehen. Bei Patienten mit allergischer Reaktionsbereitschaft (z. B. Heuschnupfen, Asthma bronchiale) ist das Risiko für schwerwiegendere Überempfindlichkeitsreaktionen erhöht, weshalb Penicillin V acis Saft in solchen Fällen mit besonderer Vorsicht angewandt werden sollte.

Penicillin V acis Saft darf ferner nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegenüber Azorubin (E 122), Methyl-4-hydroxybenzoat oder einem der sonstigen Bestandteile.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Langfristige und wiederholte Anwendung von Penicillin V acis Saft kann zu Superinfektion mit resistenten Keimen oder Sprosspilzen führen. Daher sollten die Patienten in regelmäßigen Abständen hinsichtlich einer Sekundärinfektion kontrolliert und gegebenenfalls geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

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

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

## Anaphylaktische Reaktionen

Bei anaphylaktischen Reaktionen muss die Behandlung mit Penicillin V acis Saft sofort abgebrochen werden, und die üblichen Sofortmaßnahmen (z. B. die Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroiden, Sympathomimetika und gegebenenfalls Durchführung einer Beatmung) müssen eingeleitet werden.

## Pseudomembranöse Enterokolitis

Hier ist eine Beendigung der Therapie mit Penicillin V acis Saft 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.

## Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Penicillin V acis Saft

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollen Penicillin V acis Saft nicht einnehmen.

5 ml Lösung enthalten 2,64 g Sucrose (Zucker) entsprechend ca. 0,22 Broteinheiten (BE). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

5 ml Lösung enthalten 0,42 mmol (ca. 10 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

Macrogolglycerolhydroxystearat kann Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Penicillin V acis Saft sollte nicht mit bakteriostatisch wirkenden Chemotherapeutika/Antibiotika (z. B. Tetracycline, Sulfonamide oder Chloramphenicol) kombiniert werden, da ein antagonistischer Effekt möglich ist.

Die gleichzeitige Gabe von Probenecid führt als Folge einer Hemmung der renalen Ausscheidung zu höheren und länger anhaltenden Phenoxymethylpenicillin-Konzentrationen im Serum und in der Galle.

Auch Indometacin, Phenylbutazon, Salicylate und Sulfipyrazon führen zu erhöhten und verlängerten Serumspiegel.

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

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

## Einfluss auf Laboruntersuchungen

Unter der Therapie mit Penicillin V acis Saft können nichtenzymatische Methoden zur Harnzuckerbestimmung ein falsch positives Resultat ergeben.

Ebenso kann der Urobilinogen-Nachweis gestört werden.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Beobachtungen am Menschen haben bisher keinen Hinweis auf Schädigung des im Mutterleib befindlichen Kindes ergeben. Experimentelle Studien haben keine fruchtschädigende Wirkung erkennen lassen.

Da bisher keinerlei schädigende Wirkungen von Phenoxymethylpenicillin bekannt geworden sind, ist eine Anwendung von Penicillin V acis Saft während der gesamten Schwangerschaft und Stillzeit bei entsprechender Indikation möglich.

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.

## 4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle auf Seite 3

Überempfindlichkeitsreaktionen aller Schweregrade – bis zum anaphylaktischen Schock – sind auch nach oraler Gabe von Penicillinen beobachtet worden. Schwere anaphylaktoide Reaktionen, die nach oraler Gabe von Penicillinen wesentlich seltener auftreten als nach intravenöser oder intramuskulärer Gabe, erfordern unter Umständen entsprechende Notfallmaßnahmen. (s. a. Abschnitt 4.4).

Azorubin (E 122) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Methyl-4-hydroxybenzoat kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

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

	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Blutbildveränderungen in Form von Granulozytopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Verminderung der Erythrozyten, z. B. durch eine hämolytische Anämie, Eosinophilie oder Myelosuppression. Diese Erscheinungen sind reversibel.	
Erkrankungen des Nervensystems			Aseptische Meningitis.	
Erkrankungen des Immunsystems	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.		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, schweren bullösen Hautreaktionen wie z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom sowie Blutdruckabfall bis hin zu bedrohlichem Schock.	Herxheimer-Reaktion (siehe auch Abschnitt 4.4).
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	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.	Ausbildung einer schwarzen Haarzunge.	Pseudomembranöse Enterokolitis, meist verursacht durch Clostridium difficile (siehe auch Abschnitt 4.4), sowie vorübergehende Zahnverfärbungen.	Vorübergehend trockener Mund und Geschmacksveränderungen.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschläge (Exantheme) und Schleimhautentzündungen, besonders im Bereich des Mundes (Glossitis, Stomatitis).			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Superinfektion mit resistenten Keimen oder Sprosspilzen (siehe auch Abschnitt 4.4).
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Interstitielle Nephritis.	

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

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

#### Notfallmaßnahmen

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V) ist ein bio-

synthetisches, säurestabiles, nicht Betalaktamase-festes Betalaktam-Antibiotikum.

ATC-Code: J01CE02

#### Wirkmechanismus

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

#### Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

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

#### Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Phenoxymethylpenicillin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Phenoxymethylpenicillin ist nicht Betalaktamase-fest und wirkt daher nicht gegen Betalaktamase-bildende Bakterien (z. B. Staphylokokken oder Gonokokken).
- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Phenoxymethylpenicillin: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und einigen anderen Streptokokken gegenüber Phenoxymethylpenicillin beruht auf Modifikationen vorhandener PBPs als Folge einer Mutation. Für die Resistenz bei Methicillin (Oxacillin)-resistenten Staphylokokken hingegen ist die Bildung eines

# Penicillin V acis® Saft

zusätzlichen PBPs mit verminderter Affinität gegenüber Phenoxymethylpenicillin verantwortlich.

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

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

## Grenzwerte

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte:

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,12 mg/l	> 0,12 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i> (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,06 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptokokken der „Viridans“-Gruppe</i>	≤ 0,25 mg/l	> 2 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,06 mg/l	> 1 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,06 mg/l	> 0,25 mg/l
Gram-negative Anaerobier	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Gram-positive Anaerobier	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

## Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Phenoxymethylpenicillin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Phenoxymethylpenicillin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Januar 2015):

## Üblicherweise empfindliche Spezies

### Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

<i>Actinomyces israelii</i> °
<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 subsp. 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 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>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 Enterobacteriaceae-Spezies
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

### Anaerobe Mikroorganismen

<i>Bacteroides spp.</i>
-------------------------

### Andere Mikroorganismen

<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>

° Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

§ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Soweit nicht ausdrücklich erwähnt, beziehen sich die folgenden Angaben ausschließlich auf Phenoxymethylpenicillin-Kalium. Phenoxymethylpenicillin wird aufgrund seiner Säurestabilität nach weitgehend verlustfreier Magenpassage in den oberen Dünndarmabschnitten resorbiert. Die Resorptionsquote beträgt etwa 60 %. Das Ausmaß der Resorption hängt auch von der galenischen Form ab. Feste Darreichungsformen sind unproblematischer als Granulate zur Zubereitung einer Lösung/Suspension. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme führt zu einer Verminderung der Resorption. Maximale Serumkonzentrationen werden nach ca. 30–60 Minuten erreicht. Nach oraler Gabe von 0,4 g, 1 g, 2 g und 3 g Phenoxymethylpenicillin 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 3–4mal niedriger als beim Kalium-Salz. Der limitierende Faktor bei der Resorption des Benzathin-Salzes ist wahrscheinlich die geringe Lösungsgeschwindigkeit und nicht die Resorptionskapazität der Dünndarmmukosa.

## Verteilung

Phenoxymethylpenicillin ist gut gewebe-gängig, 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 ± 1,1 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 Quo-



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

#### Elimination

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

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose, Macrogolglycerolhydroxystearat, Natriumcyclamat, Natriumbenzoat, hochdisperses Siliciumdioxid, Methyl-4-hydroxybenzoat Natriumsalz, Natriumcitrat  $2 \text{ H}_2\text{O}$ , wasserfreie Citronensäure, Aprikosenaroma, Azorubin (E122).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung

Die zubereitete Lösung ist bei Aufbewahrung im Kühlschrank ( $2-8^\circ\text{C}$ ) 12 Tage haltbar.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Granulat zur Herstellung einer Lösung nicht über  $25^\circ\text{C}$  lagern.

Zubereitete Lösung im Kühlschrank ( $2-8^\circ\text{C}$ ) lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 60 g Granulat zur Herstellung von 100 ml Lösung.

Packung mit  $2 \times 60$  g Granulat zur Herstellung von  $2 \times 100$  ml Lösung.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

acis Arzneimittel GmbH

Lil-Dagover-Ring 7

82031 Grünwald

Telefon: 089/44 23 246 0

Telefax: 089/44 23 246 66

E-Mail: info@acis.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

32605.00.00

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

05.09.1996/27.04.2005

## 10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt