

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Isocillin® Saft

300.000 I.E./5 ml

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen

Wirkstoff: Phenoxymethylpenicillin-Kalium

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Messlöffel bzw. 5 ml Lösung zum Einnehmen enthalten 196,08 mg (entsprechend 300.000 I.E.) Phenoxymethylpenicillin-Kalium.

Sonstige Bestandteile:

Enthält Kalium- und Natriumverbindungen sowie Sucrose (siehe Abschnitt 4.4).

*Hinweis:*

1 g Pulver enthält 0,34 mmol (13,1 mg) Kalium, 0,56 mmol (12,9 mg) Natrium und 0,75 g Sucrose (0,06 BE).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

Weißes bis leicht gelblich weißes Pulver in einer Flasche. Nach Rekonstitution klare, leicht bräunlich gelbe Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Antibiotikum, oral anwendbares Schmalspektrum-Penicillin.

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

- Infektionen des Hals-, Nasen-, Ohrenbereiches (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 Isocillin Saft zu berücksichtigen.

## 4.2 Dosierung,

### Art und Dauer der Anwendung

Die antibakterielle Aktivität des Phenoxymethylpenicillins 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.

300.000 Einheiten (1 Messlöffel bzw. 5 ml Isocillin Saft) entsprechen ungefähr 177 mg Phenoxymethylpenicillin bzw. 196,1 mg Phenoxymethylpenicillin-Kalium.

*Dosierung (generelle Rahmenempfehlungen)*

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

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

### Erwachsene und Kinder über 12 Jahre

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

### Kinder unter 12 Jahre

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

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

Tagesdosis: 45.000–60.000 Einheiten/kg Körpergewicht, entsprechend 26,5–35,4 mg Phenoxymethylpenicillin/kg Körpergewicht.

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

Tagesdosis: 40.000–64.000 Einheiten/kg Körpergewicht, entsprechend 23,6–37,8 mg Phenoxymethylpenicillin/kg Körpergewicht.

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

Tagesdosis: ca. 400.000–600.000 Einheiten, entsprechend 236–354 mg Phenoxymethylpenicillin.

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

Tagesdosis: ca. 600.000–900.000 Einheiten, entsprechend 354–531 mg Phenoxymethylpenicillin.

### Kleinkinder 2 bis 4 Jahre (15–22 kg Körpergewicht)

Tagesdosis: ca. 900.000–1,4 Millionen Einheiten, entsprechend 531–826 mg Phenoxymethylpenicillin.

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

Tagesdosis: ca. 1,2–1,8 Millionen Einheiten, entsprechend 708–1.062 mg Phenoxymethylpenicillin.

### Kinder 8 bis 12 Jahre (über 30 kg Körpergewicht)

Tagesdosis: ca. 1,2–2,4 Millionen Einheiten, entsprechend 708–1.416 mg Phenoxymethylpenicillin.

*Spezielle Dosierungsangaben für einzelne Altersgruppen bis 12 Jahre:*

Soweit nicht anders verordnet, gelten die Dosierungsempfehlungen für Isocillin Saft wie in der Tabelle auf Seite 2 aufgeführt.

Für die Verwendung des Messlöffels siehe auch folgende Abbildung.

Der Packung liegt ein entsprechend markierter Messlöffel bei. Ein maximal gefüllter Messlöffel enthält 5 ml.

	morgens	mittags	abends
ab 3 – zu 5 kg 1,25 ml			
bis zu 10 kg 2,5 ml			
ab 10 – zu 15 kg 3,75 ml			
ab 15 – zu 22 kg 5 ml			
ab 22 – zu 30 kg 7,5 ml			
über 30 kg 10 ml			

Bitte beachten Sie die in der Dosierungstabelle auf Seite 2 angegebenen, den Körpergewichten zugeordneten Altersgruppen bis 12 Jahre.

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 Kreatininclearance 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

Isocillin 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 Isocillin Saft auch während der Mahlzeiten einnehmen.

*Anleitung zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen:*

Die Flasche mit dem Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen wird bis etwa zur Hälfte mit frischem Leitungswasser gefüllt und kräftig geschüttelt. Nachdem sich der auftretende Schaum abgesetzt hat, wird mit frischem Leitungswasser bis zur Füllmarke aufgefüllt und nochmals geschüttelt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Die Lösung zum Einnehmen ist jetzt gebrauchsfertig. Sie ist bei Aufbewahrung im Kühlschrank 10 Tage voll wirksam und unverändert im Geschmack.

<b>Altersstufe* (bzw. Körpergewicht in kg)</b>	<b>Einzeldosis (ml)</b> (entsprechende Phenoxymethylpenicillinmenge in mg und Einheiten)	<b>Tagesgesamtdosis (ml)</b> (entsprechende Phenoxymethylpenicillinmenge in mg und Einheiten)
Reife Neugeborene und Säuglinge bis unter 4 Monaten (ab 3 bis zu 5 kg)	<b>1,25 ml</b> (44,2 mg bzw. 75.000 Einheiten)	<b>3-mal 1,25 ml (= 3,75 ml)</b> (132,7 mg bzw. 225.000 Einheiten)
Säuglinge ab dem 4. Monat bis zu 1 Jahr (bis zu 10 kg)	<b>2,5 ml</b> (88,5 mg bzw. 150.000 Einheiten)	<b>3-mal 2,5 ml (= 7,5 ml)</b> (265,5 mg bzw. 450.000 Einheiten)
Kleinkinder ab 1 bis unter 2 Jahre (ab 10 bis zu 15 kg)	<b>3,75 ml</b> (zu jeweils 1,25 und 2,5 ml) (132,7 mg bzw. 225.000 Einheiten)	<b>3-mal 3,75 ml (= 11,25 ml)</b> (398,2 mg bzw. 675.000 Einheiten)
Kleinkinder ab 2 bis unter 4 Jahre (ab 15 bis zu 22 kg)	<b>5 ml</b> (177 mg bzw. 300.000 Einheiten)	<b>3-mal 5 ml (= 15 ml)</b> (531 mg bzw. 900.000 Einheiten)
Kinder ab 4 bis unter 8 Jahre (ab 22 bis zu 30 kg)	<b>7,5 ml</b> (zu jeweils 2,5 und 5 ml) (265,5 mg bzw. 450.000 Einheiten)	<b>3-mal 7,5 ml (= 22,5 ml)</b> (796,5 mg bzw. 1.350.000 Einheiten)
Kinder ab 8 bis unter 12 Jahre (über 30 kg)	<b>10 ml</b> (zu jeweils 2-mal 5 ml) (354 mg bzw. 600.000 Einheiten)	<b>3-mal 10 ml (= 30 ml)</b> (1.061,9 mg bzw. 1.800.000 Einheiten)

\*Sind Altersstufe und Körpergewicht des Patienten nicht eindeutig einer Dosierungsstufe zuzuordnen, empfiehlt sich eine gewichtsbezogene Dosierung.

#### Dauer der Anwendung

Isocillin Saft soll in der Regel 7 (bis 10) Tage lang eingenommen werden, mindestens bis 2 bis 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

Wegen der Gefahr eines anaphylaktischen Schocks darf Isocillin Saft bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Penicilline oder einen der sonstigen Bestandteile 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 Isocillin Saft in solchen Fällen mit besonderer Vorsicht angewandt werden sollte.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei gleichzeitiger Einnahme von Isocillin Saft und oralen Kontrazeptiva kann eine Wirksamkeitsminderung der hormonellen Kontrazeptiva nicht ausgeschlossen werden. Es empfiehlt sich deshalb, zusätzlich nicht hormonale empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden.

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 Isocillin Saft kann zu Superinfektion mit resistenten Keimen oder mit Sprossspitzen 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.

1 Messlöffel bzw. 5 ml Lösung zum Einnehmen enthalten 0,67 mmol (26,2 mg) Kalium. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie Personen unter kaliumkontrollierter Diät.

1 Messlöffel bzw. 5 ml Lösung zum Einnehmen enthalten 1,12 mmol (25,8 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen

unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Isocillin Saft nicht einnehmen.

1 Messlöffel bzw. 5 ml Lösung zum Einnehmen enthalten 1,5 g Sucrose (Zucker) entsprechend ca. 0,1 Proteineinheiten (BE). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

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 Isocillin 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 Isocillin 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.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von Probenecid führt als Folge einer Hemmung der renalen Ausscheidung zu höheren und länger anhaltenden Phenoxymethylpenicillin-Konzentrationen im Serum und in der Galle. Auch Indometacin, Phenylbutazon, Salicylate und Sulfipyrazon führen zu erhöhten und verlängerten Serumspiegeln.

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

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 einer Therapie mit Isocillin Saft können nicht enzymatische Methoden zur Harnzuckerbestimmung ein falsch positives Resultat ergeben.

Ebenso kann der Urobilinogen-Nachweis gestört werden.

#### 4.6 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 Isocillin 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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

*Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

**Sehr selten:** Blutbildveränderungen 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*

**Sehr selten:** aseptische Meningitis.

*Erkrankungen des Immunsystems*

Überempfindlichkeitserscheinungen

**Häufig:** allergische Reaktionen, meist in Form von Hautreaktionen (z. B. Exantheme, Juckreiz, Urtikaria). Eine urtikarielle Sofortreaktion deutet meist auf eine echte Penicillinallergie 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 Vasculitis, schweren bullösen Hautreaktionen wie z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom sowie Blutdruckabfall bis hin zu bedrohlichem Schock.

**Häufigkeit nicht bekannt:** Herxheimer-Reaktion (siehe auch Abschnitt 4.4).

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 Gastrointestinaltrakts*

**Häufig:** gastrointestinale Störungen. Dazu zählen 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.

**Selten:** Ausbildung einer schwarzen Haarzunge.

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

**Häufigkeit nicht bekannt:** vorübergehend trockener Mund und Geschmacksveränderungen.

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (siehe auch „Erkrankungen des Immunsystems – Überempfindlichkeitserscheinungen“)*

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

*Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

**Häufigkeit nicht bekannt:** Superinfektion mit resistenten Keimen oder Sprossspitzen (siehe auch Abschnitt 4.4).

*Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

**Sehr selten:** interstitielle Nephritis.

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](http://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 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.

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

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

Grenzwerte

Die Testung auf Empfindlichkeit gegenüber Phenoxymethylpenicillin erfolgt mithilfe von



Benzylpenicillin unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST-(European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-)Grenzwerte

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

#### 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 aufgrund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Phenoxymethylpenicillin infrage 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: Dezember 2013):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Actinomyces israeli</i> <sup>o</sup>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> <sup>o</sup>
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> <sup>o</sup>
<i>Gardnerella vaginalis</i> <sup>o</sup>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> ssp. <i>equisimilis</i> <sup>o</sup> (Streptokokken der Gruppen C und G)
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe <sup>a</sup>

<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Borrelia burgdorferi</i> <sup>o</sup>
<i>Eikenella corrodens</i> <sup>o,s</sup>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>s</sup>
<b>Anaerobe Mikroorganismen</b>
<i>Clostridium perfringens</i> <sup>o</sup>
<i>Clostridium tetani</i> <sup>o</sup>
<i>Fusobacterium</i> spp. <sup>o</sup>
<i>Peptoniphilus</i> spp. <sup>o</sup>
<i>Peptostreptococcus</i> spp. <sup>o</sup>
<i>Veillonella parvula</i> <sup>o</sup>
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Treponema pallidum</i> <sup>o</sup>
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus hominis</i> <sup>+</sup>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <sup>s</sup>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
Alle <i>Enterobacteriaceae</i> -Spezies
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Anaerobe Mikroorganismen</b>
<i>Bacteroides</i> spp.
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

<sup>o</sup>Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

<sup>s</sup>Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

<sup>a</sup>In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

<sup>+</sup>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 zum Einnehmen. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme führt zu einer Verminderung der Resorption. Maximale Serumkonzentrationen werden nach ca. 30 bis 60 Minuten erreicht. Nach oraler Gabe von 0,4 g, 1 g, 2 g und 3 g Penicillin V wurden mittlere Spitzenkonzentrationen von 6,1, 15, 26,3 und 35,5 mg/l gemessen. 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).

#### Verteilung:

Phenoxymethylpenicillin ist gut gewebebegänglich, 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 Benzylpenicillins mit 48 %. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 15,3 ± 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.

#### Elimination:

Etwa 34 ± 20 % einer Dosis werden in Form von inaktiven Umwandlungsprodukten (z. B. Penicilloinsäure) im Urin aufgefunden. Die Exkretion von unverändertem Phenoxymethylpenicillin und seinen Umwandlungsprodukten erfolgt fast ausschließlich über die Nieren. Phenoxymethylpenicillin wird durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden. Innerhalb von 12 Stunden werden 29 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  $476 \pm 236$  ml/min.

#### Bioverfügbarkeit:

Eine im Jahr 1986 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 14 Probanden ergab im Vergleich zu einem Referenzpräparat:

Applikationsbedingungen: nüchtern

	Test- präparat	Referenz- präparat
Maximale Plasma- konzentration ( $C_{max}$ ) [mg/l]:	$9,85 \pm 3,01$	$8,47 \pm 2,58$
Fläche unter der Konzentrations- Zeit-Kurve (AUC) [mg · h/l]:	$13,51 \pm 4,34$	$12,19 \pm 3,94$
Zeitpunkt der maximalen Plasma- konzentration ( $t_{max}$ ) [h] (bestimmt mittels LC):	$0,77 \pm 0,39$	$1,02 \pm 0,41$

Angabe der Werte als arithmetische Mittelwerte und Streubreite von AUC,  $C_{max}$  und  $t_{max}$ .

### 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 tumorogenes Potenzial von Phenoxymethylpenicillin.

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure, Natriumcitrat 2 H<sub>2</sub>O, Kaliumsorbat (Ph.Eur.), Natriumbenzoat, Natriumcyclamat, Himbeeraroma (52354/TP, Firmenich), Erdbeeraroma (52312/AP, Firmenich), Sucrose.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die verschlossene Flasche mit der frisch zubereiteten Lösung zum Einnehmen hält sich bei 2°C bis 8°C (im Kühlschrank) 10 Tage.

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

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen nicht über 25°C lagern.

Lagerungsbedingungen der frisch zubereiteten Lösung siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

1 Flasche mit 30 g Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen (zur Herstellung von 75 ml Lösung zum Einnehmen).

Außerdem sind Isocillin 1,2 Mega Filmtabletten mit 1,2 Mio. Internationalen Einheiten erhältlich.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
65926 Frankfurt am Main  
Postanschrift:  
Postfach 80 08 60  
65908 Frankfurt am Main  
Telefon: (01 80) 2 22 20 10\*  
Telefax: (01 80) 2 22 20 11\*  
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

14014.00.00

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

14.04.1992/15.07.2005

## 10. STAND DER INFORMATION

August 2014

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Jede Packung enthält als Zubehör:  
1 Messlöffel 1,25/2,5/5 ml aus PP

**CE** 0408

Hersteller:  
KUNSTSTOFFWERK KREMSMÜNSTER  
GmbH  
A-4550 Kremsmünster

\*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt