Pen-V G.L. 1 Mio. I.E.-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 657,9 mg Phenoxymethylpenicillin-Kalium (entsprechend 1,000.000 I.E. Phenoxymethylpenicillin und 66,2 mg Kalium).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Aspartam (E 951)	0,167 mg
Kalium	66,2 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Pen-V G.L. 1 Mio. I.E.-Filmtabletten

Weiße, runde Filmtabletten mit Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Pen-V G.L. 1,5 Mio. I.E.-Filmtabletten

Weiße, oblonge Filmtabletten mit Bruchkerbe.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Phenoxymethylpenicillin wird angewendet zur Therapie von leichten bis mittelschweren Infektionen, die durch Penicillin-empfindliche Erreger hervorgerufen werden und einer oralen Penicillin-Therapie zugänglich sind.
Da sich die in vitro-Empfindlichkeit von Bakterien gegenüber Antibiotika mit der geographischen Lage und über die Zeit ändert, sollte bei der Auswahl der antibiotischen Behandlung stets die lokale Situation berücksichtigt werden.
Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung zu berücksichtigen.

Infektionen im HNO-Bereich:

– Streptokokkenangina (Scharlach, Angina tonsillaris, Angina Plaut-Vincenti, Pharyngitis, Tonsillopharyngitis, purulente Rhinopharyngitis), Sinusitis, Otitis media acuta.

Infektionen der Atemwege:

– Bakterielle Bronchitis, bakterielle Pneumonie sowie Bronchopneumonie, soweit eine parenterale Penicillin-Therapie nicht erforderlich ist.

Infektionen der Haut oder mit Hautmanifestationen:

– Erysipel, Pyodermien (wie Impetigo contagiosa, Furunkulose), Abszesse, Phlegmone, wenn kein Verdacht auf eine Staphylokokkeninfektion besteht;
– Erysipeloid (Rotlauf);
– Früh lokalisierte Lyme-Borreliose, verbunden mit Erythema migrans.

Sonstige Infektionen:

– Verbrennungen.

Zur Prophylaxe:

– Zur Rezidivprophylaxe von Streptokokken-Infektionen bei rheumatischem Fieber;
– Zum Schutz vor Pneumokokken-Infektionen bei Kindern mit Sichelzellenanämie;
– Zur Prophylaxe bei Scharlacherkrankungen im sozialen Umfeld.

Penicillin V kann auch zur Unterstützung bzw. Fortsetzung einer parenteralen Penicillin-Therapie verwendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Für die individuelle Dosierung stehen Pen-V G.L. 1 Mio. I.E.-Filmtabletten und Pen-V G.L. 1,5 Mio. I.E.-Filmtabletten zur Verfügung.

Kinder unter 12 Jahren:

Die Dosierung beträgt für Kinder 50.000 – 100.000 I.E. (ca. 30 bis 60 mg) Phenoxymethylpenicillin pro kg Körpergewicht pro Tag.

Säuglinge und Kleinkinder:

Für Säuglinge und Kleinkinder stehen niedriger dosierbare, flüssige Darreichungsformen (Lösung/ Suspension, Saft) zur Verfügung.

Erwachsene und Jugendliche:

1,5 bis 4,5 Mio. I.E. (ca. 900 bis 2.700 mg) Phenoxymethylpenicillin pro Tag.
Üblicherweise wird die Tagesdosis in drei bis vier Einzeldosen gleichmäßig über den Tag verteilt (möglichst im Abstand von 6 bis 8 Stunden) verabreicht. Bei Infektionen des Hals- Nasen-Ohren-Bereichs ist die Verabreichung der Tagesdosis in nur zwei Einzeldosen – vorzugsweise im Abstand

von 12 Stunden – möglich.
Dosierungen bis zu 6,0 Mio. I.E. (ca. 3.600 mg) Phenoxymethylpenicillin pro Tag werden von Erwachsenen komplikationslos vertragen.

Spezielle Dosierungshinweise zur Prophylaxe:

Bei Scharlacherkrankungen im sozialen Umfeld:
Nach erfolgter Exposition kann bei gefährdeten Personen eine 10-tägige orale Penicillin-Behandlung in der therapeutischen Dosierung die Erkrankung unterdrücken.
Rezidivprophylaxe von Streptokokken-Infektionen bei rheumatischem Fieber: Für diese Indikation stehen Pen-V G.L. 1 Mio. I.E.-Filmtabletten zur Verfügung.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

Bis zu einer Kreatinin-Clearance von 30 bis 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

Phenoxymethylpenicillin sollte jeweils etwa 1 Stunde vor den Mahlzeiten eingenommen werden, um eine möglichst hohe Resorptionsquote zu erreichen.
Die Filmtabletten sind unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit einzunehmen.

Dauer der Anwendung

Phenoxymethylpenicillin soll in der Regel 7 (– 10) Tage lang eingenommen werden, zumindest aber bis 2 – 3 Tage nach Abklingen der Krankheitserscheinungen, um einen Rückfall zu vermeiden.
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 β-hämolysierenden Streptokokken sollte die Therapiedauer mindestens 10 Tage betragen, um Spätkomplikationen (rheumatisches Fieber) 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, andere Penicilline oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Phenoxymethylpenicillin sollte bei Patienten mit schwerwiegenden Überempfindlich- keitsreaktionen und/oder Asthma in der Vorgeschichte nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Alle Schweregrade einer Überempfindlichkeit, einschließlich einer tödlichen Anaphylaxie, wurden bei oralem Penicillin beobachtet. Bei Cephalosporin-Überempfindlichkeit ist eine mögliche Kreuzallergie zu beachten.
Diese Reaktionen treten häufiger bei Patienten auf, die in der Vorgeschichte bereits überempfindlich gegen Penicilline, Cephalosporine oder andere Allergene reagiert haben. Vor Beginn der Behandlung sind diesbezüglich Erkundigungen einzuholen. Bei Auftreten einer Allergie ist die Therapie abzubrechen und der Patient mit den üblichen Mitteln wie Adrenalin und anderen blutdrucksteigernden Aminen, Antihistamin und Corticosteroid entsprechend zu behandeln.
Bei Verdacht auf eine Staphylokokken-Infektion ist ein Antibiogramm angezeigt.
Bei der Verwendung von Penicillin-V bei Patienten mit infektiöser Mononukleose (Pfeiffer'sches Drüsenfieber) und lymphatischer Leukämie ist Vorsicht geboten, da das Exanthemrisiko erhöht ist.
Wie bei anderen Antibiotika kann es auch unter Penicillin-V zu vermehrtem Wachstum von nicht empfindlichen Keimen kommen. Sollte während der Behandlung eine Superinfektion auftreten, sind geeignete Maßnahmen zu treffen.
Bei einer Langzeitbehandlung werden Blutbildkontrollen einschließlich Differentialblutbild und Leberfunktionskontrollen sowie Nierenfunktionstests empfohlen.
Bei Patienten mit schwerer Erkrankung oder schweren Magen-Darmstörungen mit anhaltendem Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Magendehnung, Achalasie oder gesteigerter Darmmotilität sollte von der Behandlung mit Phenoxymethylpenicillin abgesehen werden, da eine ausreichende Resorption nicht gewährleistet ist. Es sollte dann die parenterale Anwendung eines Penicillin-G-Präparates in Erwägung gezogen werden.
Bei schweren und anhaltenden Durchfällen ist an eine antibiotikabedingte pseudomembranöse Colitis zu denken (blutig-schleimige, wässrige Durchfälle, dumpfer, diffuser bis kolikartiger Bauchschmerz, Fieber, gelegentlich Tenesmen), die lebensbedrohlich sein kann. Deshalb ist in diesen Fällen das Arzneimittel sofort abzusetzen und eine dem Erregernachweis gemäße Therapie einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.
Dermatomykosen - paraallergische Reaktionen sind möglich, da zwischen Penicillinen und

Stoffwechselprodukten von Dermatophyten eine Antigengemeinschaft bestehen kann (siehe Abschnitt 4.8).
In seltenen Fällen wurde von einer Verlängerung der Prothrombinzeit bei Patienten berichtet, die Penicilline erhielten. Eine entsprechende Überwachung sollte durchgeführt werden, wenn gleichzeitig Antikoagulantien verabreicht werden. Eine Anpassung der Dosis der oralen Antikoagulantien kann notwendig sein, um das gewünschte Ausmaß an Antikoagulation zu erhalten (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).
Bei Patienten, die zur Rheumaprophylaxe Penicillin erhalten, empfiehlt es sich vor einem chirurgischen Eingriff (Tonsillektomie, Zahnextraktion etc.) zur perioperativen Prophylaxe die Dosierung zu verdoppeln. Orales Phenoxymethylpenicillin sollte nicht als zusätzliche Prophylaxe bei genital-urologischen Untersuchungen oder Operationen, Operationen des unteren Darmtraktes, Sigmoidoskopie und Geburt verwendet werden. Patienten mit rheumatischem Fieber in der Vorgeschichte, welche wiederholt zur Prophylaxe behandelt wurden, können Penicillin-resistente Organsimen beherbergen. Bei diesen Patienten sollte die Verwendung eines anderen prophylaktischen Mittels in Betracht gezogen werden. Schweres Empyem, Bakteriämie, Perikarditis, Meningitis und Arthritis sollten nicht mit Phenoxymethylpenicillin währen der akuten Phase behandelt werden.
Eine Pen-V G.L. 1 Mio. I.E.-Filmtablette enthält 66,2 mg Kalium, eine Pen-V G.L. 1,5 Mio. I.E.-Filmtablette enthält 99,3 mg Kalium. Dies ist bei Patienten mit Herzerkrankungen oder Elektrolytstörungen anderer Genese zu beachten.
Bei merklich eingeschränkter Nierenfunktion darf es durch das erhöhte Risiko einer Enzephalopathie nur mit Vorsicht verabreicht werden. Eine sichere Dosis kann niedriger sein als die üblicherweise empfohlene. Wenn bei schweren Nierenfunktionsstörungen die
Kaliumausscheidung betroffen ist, ist zu berücksichtigen, dass in 100 mg Phenoxymethylpenicillin-Kalium (ca. 152.000 I.E) etwa 10,06 mg (=0,257 mmol) Kalium enthalten sind.
Dieses Arzneimittel enthält Aspartam und sollte daher bei Patienten mit Phenylketonurie mit Vorsicht angewendet werden.
Beeinflussung von diagnostischen Parametern:
Während der Behandlung mit Penicillin können bei Laboruntersuchungen der nicht enzymatische Harnzuckernachweis und der Urobilinogennachweis falsch positiv ausfallen.
Ebenfalls zu falsch positiven Ergebnissen kann die Aminosäurebestimmung im Urin mittels Ninhydrin-Methode führen.
Der direkte Coombs-Test kann falsch positiv ausfallen (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kombination mit anderen Antibiotika
Da Penicilline nur auf proliferierende Keime wirken, sollte Phenoxymethylpenicillin nicht mit bakteriostatischen Antibiotika kombiniert werden. Kombinationen mit anderen Antibiotika sollen nur erfolgen, wenn ein Synergismus oder zumindest ein additiver Effekt zu erwarten sind. Die einzelnen Komponenten einer Kombination müssen in voller wirksamer Dosis gegeben werden (Ausnahme: bei nachgewiesenem Synergismus ist die Dosis des toxischeren Kombinationspartners reduzierbar). Von Chloramphenicol, Erythromycin und Tetrazyklin wurde berichtet, die bakterielle Aktivität von Penicillin einzuschränken und wird die gleichzeitige Verwendung nicht empfohlen.
Bei gleichzeitiger Anwendung von Phenoxymethylpenicillin und Probenecid wird die Ausscheidung des Penicillins gehemmt.
Orale Antikoagulantien
Orale Antikoagulantien und Penicillin-Antibiotika wurden in der Praxis weitgehend ohne Wechselwirkungen verwendet. Jedoch wurden in der Literatur über eine erhöhte Anzahl von Patienten berichtet, die Acenocoumarol oder Warfarin gleichzeitig mit Penicillin verschrieben bekommen haben. Wenn eine gleichzeitige Anwendung erforderlich ist, sollen die Prothrombinzeit oder andere geeignete Gerinnungsparameter sorgfältig bei zusätzlicher Gabe oder Absetzen von Penicillin überwacht werden. Darüber hinaus kann eine Anpassung der oralen Dosis der Antikoagulantien notwendig sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
Guarkernmehl
Guarkernmehl hemmt die Resorption von Phenoxymethylpenicillin.
Typhus-Impfstoff (oral)
Penicilline können orale Typhus-Impfstoffe inaktivieren.
Orale Kontrazeptiva
Während der Therapie mit Penicillinen kann die Wirksamkeit oral einzunehmender Kontrazeptiva beeinträchtigt sein.
Methotrexat

Die gleichzeitige Behandlung mit Methotrexat kann dessen Serumspiegel erhöhen und dessen Wirkung verstärken. Eine Überwachung des Methotrexat-Serumspiegels ist daher erforderlich.
Die gleichzeitige Gabe von Phenoxymethylpenicillin und Probenecid, Phenylbutazon, Acetylsalicylsäure, Indometacin, Sulfaphenazolen oder Sulfinpyrazonen führen zu erhöhten und verlängerten Serumspiegeln von Phenoxymethylpenicillin.
Die Absorption oral applizierter Penicilline kann bei unmittelbar vorausgegangener oder andauernder Darmsterilisation mit nicht absorbierbaren Aminoglykosiden (z.B. Neomycin) reduziert sein.
Wird Phenoxymethylpenicillin zu den Mahlzeiten eingenommen, kommt es zu einer Resorptionsminderung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Phenoxymethylpenicillin liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor.
Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten. Penicillin V sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden.

Stillzeit

Phenoxymethylpenicillin ist placentagängig und tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über, daher kann bei gestillten Säuglingen Diarrhoe und Candidose bzw. eine Sensibilisierung des Säuglings gegen den Wirkstoff auftreten. Gegebenenfalls empfiehlt sich das Abpumpen und Verwerfen der Milch während der Therapie.

Fertilität

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

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

Pen-V G.L. hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig: ≥1/10, Häufig: ≥1/100, <1/10, Gelegentlich: ≥1/1.000, <1/100, Selten: ≥1/10.000, <1/1.000, Sehr selten:<1/10.000, Häufigkeit nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Eosinophilie, hämolytische Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Blutgerinnungsstörungen, Agranulozytose
Nicht bekannt: Verlängerung der Blutungszeit und Prothrombinzeit (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Anaphylaktischer Schock mit Kollaps und anaphylaktoide Reaktionen (Arzneimittelfieber, Schüttelfrost, Arthralgie, Prostration, Angioödem, Larynxödem, Bronchospasmus, Tachykardie, Dyspnoe, Serumkrankheit einschließlich interstitieller Nephritis, allergische Vaskulitis, Blutdruckabfall, Asthma, Purpura, gastrointestinale Erscheinungen). Allerdings sind bei oraler Applikation allergische Reaktionen seltener und verlaufen milder als bei parenteraler Verabreichung.
Bei Mykose-Erkrankten können allergische Reaktionen infolge einer möglichen Allergengemeinschaft zwischen Stoffwechselprodukten von Hautpilzen und Penicillin auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems

Zentralnervöse Systemtoxizität einschließlich Krämpfe wurden berichtet (besonders bei hohen Dosen oder bei schwerer Nierenfunktionsstörung); Parästhesie bei längerer Verwendung; Neuropathie ist eine unregelmäßige Reaktion und wird gewöhnlich mit hohen Dosen von parenteralem Penicillin in Zusammenhang gebracht.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Magendruck, Stomatitis, Glossitis, Anorexie, Bauchschmerzen, Flatulenz
Wenn während der Therapie Durchfälle auftreten, sollte an die Möglichkeit einer pseudomembranösen Colitis gedacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Hepatitis und cholestatische Gelbsucht

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Urtikaria, Juckreiz, Exantheme
Selten: Angioödem, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Melanoglossie (schwarze Haarzunge), Dysgeusie, Xerostomie, Mucositis
Nicht bekannt: Lyell-Syndrom, Pemphigoid

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Selten: Gelenksschmerzen
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege
Sehr selten: interstitielle Nephritis
Selten: Nephropathie, gewöhnlich im Zusammenhang mit hohen Dosen von parenteralem Penicillin
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Selten: Fieber
Untersuchungen
Sehr selten: Positiver direkter Coombs-Test
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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung
Symptome
Schwere, die Gesundheit stark beeinträchtigende Symptome nach einer akzidentellen oder absichtlich herbeigeführten Überdosierung sind bisher nicht bekannt geworden. Mit vor allem gastrointestinalen unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Magendruck, Diarrhoe (siehe Abschnitt 4.8) und selten Krampfanfällen ist allerdings zu rechnen. Wenn andere Anzeichen auftreten, sollte die Möglichkeit einer allergischen Reaktion in Betracht gezogen werden. Hyperkaliämie kann durch eine Überdosierung auftreten, besonders bei Patienten mit Nierenschwäche.
Therapie
Die Behandlung erfolgt dem Schweregrad entsprechend symptomatisch. Ein spezifisches Antidot gibt es nicht. Symptomatische und unterstützende Behandlung wird empfohlen. Aktivkohle mit einem Abführmittel wie z.B. Sorbitol können die Ausscheidung des Mittels beschleunigen. Eine Elimination von Phenoxymethylpenicillin kann mittels Hämodialyse erzielt werden.
Bei anaphylaktischen Reaktionen muss die Behandlung mit Pen V G.L. sofort abgebrochen werden und die üblichen Maßnahmen müssen eingeleitet werden.
Im Fall einer pseudomembranösen Colitis ist die Therapie abhängig von der therapeutischen Indikation abzubrechen und wenn notwendig unverzüglich eine alternative Behandlung zu beginnen (z.B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika mit klinisch erwiesener Wirksamkeit). Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Beta-Lactamase-sensitive Penicilline
ATC Code: J01CE02
Wirkmechanismus
Der Wirkmechanismus 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

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***
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,06 mg/l	> 2 mg/l
Streptokokken der „Viridans"-Gruppe	≤ 0,06 mg/l	> 1 mg/l
Neisseria meningitidis	≤ 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
Nicht speziesspezifische Grenzwerte*	≤ 0,25 mg/l	> 2 mg/l

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

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: Dezember 2008):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Actinomyces israeli°
Corynebacterium diphtheriae°
Enterococcus faecalis$
Erysipelothrix rusiopathiae°
Gardnerella vaginalis°
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis° (Streptokokken der Gruppen C & G)
Streptokokken der „Viridans"-Gruppe°^
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Borrelia burgdorferi°
Eikenella corrodens°$
Haemophilus influenzae°$
Anaerobe Mikroorganismen
Clostridium perfringens°
Clostridium tetani°
Fusobacterium spp.°
Peptococcus spp.°
Peptostreptococcus spp.°
Veillonella parvula°
Andere Mikroorganismen
Treponema pallidum°
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Staphylococcus aureus+
Staphylococcus epidermidis+
Staphylococcus haemolyticus+
Staphylococcus hominis+
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus faecium
Nocardia asteroides
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Alle Enterobacteriaceae-Spezies
Moraxella catarrhalis
Pseudomonas aeruginosa
Anaerobe Mikroorganismen
Bacteroides spp.
Andere Mikroorganismen
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Legionella pneumophila
Mycoplasma spp.

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

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Phenoxymethylpenicillin wird durch die Magensäure nicht inaktiviert.

Die Resorptionsquote beträgt bei therapeutischen Dosen ca. 60%. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme führt zu einer Verminderung der Absorption. Maximale Serumkonzentrationen werden innerhalb von 30 – 60 Minuten erreicht. Die Pharmakokinetik verläuft annähernd linear, die AUC steigt nach oraler Einzelgabe im Bereich von 0,12 bis 3 g dosisproportional an.

Verteilung

Die Plasmahalbwertszeit beträgt 30 – 45 Minuten, die Plasmaeiweißbindung beträgt ca. 60%. Die Gewebediffusion in Niere, Lunge, Leber, Haut, Schleimhäute, Muskulatur und in die meisten Körperflüssigkeiten ist – besonders bei Entzündung – gut, und in Knochen mäßig.

Phenoxymethylpenicillin passiert die Plazentaschranke und geht in geringen Mengen in die Muttermilch über.

Biotransformation

Etwa 34 ± 20% der Dosis werden in Form inaktiver Umwandlungsprodukte, wie z.B. Penicilloylsäure, metabolisiert.

Elimination

Phenoxymethylpenicillin wird überwiegend unverändert über die Nieren durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden. Ein geringer Teil wird mit der Galle in aktiver Form ausgeschieden. Bei Nierengesunden liegt die Serum-Halbwertszeit ($T_{1/2}$) bei 30 bis 45 Minuten. Die Halbwertszeit ist dosisabhängig. Bei Untersuchungen der $T_{1/2}$ fanden sich nach Gabe von 0,4 bzw. 0,3 g entsprechende Halbwertszeiten von 0,5 bzw. 1,1 Stunden.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Bei Neugeborenen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Ausscheidung verzögert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität und zur Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Kanzerogenes Potential

Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential von Phenoxymethylpenicillin wurden nicht durchgeführt.

Plazentagängigkeit

29 Schwangere erhielten Phenoxymethylpenicillin während der Geburt. Die fetalen Blutspiegel betrugen 44% der mütterlichen Blutspiegel.

Im Fruchtwasser wurden 58% des mütterlichen Blutspiegels erreicht.

Ausscheidung mit der Muttermilch

Der Quotient aus Milchspiegel und korrespondierendem Serumspiegel lag bei den Untersuchungen zwischen 0,05 und 1,02 mit einem Mittelwert von 0,15 nach einmaliger oraler Einnahme von Phenoxymethylpenicillin.

Ca. 0,2% der mütterlichen Dosierung von Phenoxymethylpenicillin gelangen durch das Stillen in den kindlichen Organismus.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Povidon
Maisstärke
Copovidon
Crospovidon
hydriertes Rizinusöl
hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug:

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400 und 6000
Zitronensäure
Orangenaroma
Aspartam (E 951)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen zu 12 und 30 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. Zulassungsnummer

1–20504

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

20. Juni 1994 / 14. Juni 2004

10. Stand der Information

März 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.