

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Penicillin V STADA® 1,5 Mega Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 980,4 mg Phenoxymethylpenicillin-Kalium bzw. 884,96 mg Phenoxymethylpenicillin, entspr. 1,5 Mega-Einheiten.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 95,4 mg Kalium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Tablette

Weiß, oblonge Tablette mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von leichten bis mittelschweren Infektionen, die durch Phenoxymethylpenicillin-empfindliche Erreger bedingt sind und auf eine orale Penicillin-Therapie ansprechen, wie z. B.:

- Infektionen des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches, z. B. Infektionen des Rachenraumes und der Rachenmandeln (Tonsillitis, Pharyngitis, Mittelohrentzündungen (Otitis media), Nebenhöhlenentzündungen (Sinusitis),
- Infektionen der tiefen Atemwege, z. B. Bronchitiden und Lungenentzündungen,
- Infektionen im Zahn-, Mund- und Kieferbereich,
- zur Vorbeugung einer bakteriell bedingten Entzündung der Herzinnenhaut (Endokarditisprophylaxe) bei Eingriffen im Zahn-, Mund- und Kieferbereich oder am oberen Respirationstrakt,
- Infektionen der Haut (Pyodermie, Furunkulose, Phlegmone),
- bakteriell bedingte entzündliche Lymphknotenschwellung (Lymphadenitis) und Lymphgefäßentzündung (Lymphangitis),
- Infektionen, verursacht durch β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A, z. B. Scharlach, Wundrose (Erysipel), zur Vorbeugung eines Rückfalles 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 STADA® 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 I.E. und
- 1 mg Phenoxymethylpenicillin-Kalium entspricht 1.530 I.E.,
- 500.000 I.E. entsprechen ungefähr 295 mg Phenoxymethylpenicillin bzw. 326,8 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.

Bei Infektionen des Hals-, Nasen-, Ohrenbereichs ist die Verabreichung der Tagesdosis in nur zwei Einzeldosen – vorzugsweise im Abstand von 12 Stunden – möglich.

Zur Beachtung:

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

Erwachsene und Kinder über 12 Jahren

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

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.

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

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsanleitungen:

Erwachsene und Kinder über 12 Jahren

3-mal täglich 1 Tablette.

Bei schweren Fällen bzw. bei minderempfindlichen Erregern oder ungünstig gelegenen Infektionsort kann die Tagesdosis auf das Doppelte und mehr gesteigert werden.

Patienten mit Niereninsuffizienz

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.

Art und Dauer der Anwendung

Penicillin V STADA® sollte jeweils etwa 1 Stunde vor den Mahlzeiten eingenommen werden, um eine möglichst hohe Resorptionsquote zu erreichen.

Die Tabletten sind unzerkaut (schlechter Geschmack des Wirkstoffes) mit reichlich Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) einzunehmen.

Um Kindern die regelmäßige Einnahme zu erleichtern, können sie Penicillin V STADA® auch während der Mahlzeiten einnehmen.

Penicillin V STADA® 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 β -hämolyisierenden Streptokokken sollte die Therapiedauer mindestens 10 Tage betragen, um Spätkomplikationen (rheumatisches Fieber, Glomerulonephritis) vorzubeugen.

Die Behandlungsdauer der akuten Otitis media sollte auf 5 Tage begrenzt werden. Bei Patienten mit einem Risiko für Komplikationen kann eine Behandlungsdauer von 5 bis 10 Tagen empfehlenswert sein.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels – Gefahr eines anaphylaktischen Schocks bei Patienten mit erwiesener Penicillin-Überempfindlichkeit. Eine mögliche Kreuzallergie mit anderen β -Laktam-Antibiotika kann bestehen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit allergischer Reaktionsbereitschaft (z. B. Heuschnupfen, Asthma bronchiale) ist das Risiko für schwerwiegendere Überempfindlichkeitsreaktionen erhöht, weshalb Penicillin V STADA® in solchen Fällen mit besonderer Vorsicht angewandt werden sollte.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Penicillin V STADA® 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 viralen Begleitinfektionen, insbesondere mit Mononucleosis infectiosa, oder mit lymphatischer Leukämie sollten gleichzeitige bakterielle Infektionen nicht mit Penicillin V STADA® behandelt werden, da diese Patienten verstärkt zu erythematösen Hautreaktionen neigen.

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 STADA® kann zu Superinfektion mit resistenten Keimen oder mit Sprosspilzen führen.

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

Eine Tablette enthält 2,4 mmol (95,4 mg) Kalium. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion so-

wie Personen unter kontrollierter Kalium-Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Penicillin V STADA® sollte nicht mit bakteriostatisch wirkenden Chemotherapeutika/Antibiotika (z. B. Tetracycline, Erythromycin, 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 Phenoxyethylpenicillin-Konzentrationen im Serum und in der Galle. Auch Indometacin, Phenylbutazon, Salicylate und Sulfipyrazon führen zu erhöhten und verlängerten Serumspiegeln.

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

Einfluss auf Laboruntersuchungen:

Unter einer Therapie mit Penicillin V STADA® können nicht-enzymatische Methoden zur Harnzuckerbestimmung ein 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 Schädigung des im Mutterleib befindlichen Kindes ergeben. Experimentelle Studien haben keine fruchtschädigende Wirkung erkennen lassen. Da bisher keinerlei schädigende Wirkungen von Phenoxyethylpenicillin bekannt geworden sind, ist eine Anwendung von Penicillin V STADA® während der gesamten Schwangerschaft und Stillzeit bei entsprechender Indikation möglich.

Stillzeit

Phenoxyethylpenicillin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Die maximalen Milchspiegel betragen etwa 50% der maximalen Serumspiegel. Beim gestillten Säugling ist die Möglichkeit 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

Bisher sind keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bekannt geworden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: 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), 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, hämolytische Anämie, Eosinophilie. 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 Arzneimittelieber, Gelenkschmerzen, angioneurotisches Ödem, Larynxödem, Bronchospasmen, Herzjagen, Luftnot, Serumkrankheit, allergische Vaskulitis, schwere bullöse Hautreaktionen wie z.B. Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom sowie 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 4.9).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Gastrointestinale Störungen. Dazu zählen Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Magendrücken, Bauchschmerzen, Flatulenz und Durchfälle. 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* (s.a. Abschnitt 4.9), vorübergehende Zahnverfärbungen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hautausschläge (Exantheme) und Schleimhautentzündungen, besonders im Bereich des Mundes (Glossitis, Stomatitis). Selten: Ausbildung einer schwarzen Haarzunge.

Nicht bekannt: Nach Einnahme von Penicillin V STADA® kann es vorübergehend zu trockenem Mund und zu Geschmacksveränderungen kommen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Interstitiellen 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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Toxizität von Phenoxyethylpenicillin ist äußerst gering, die therapeutische Breite ist außerordentlich groß. Wie bei anderen Penicillinen ist die einmalige orale Aufnahme mehrfach therapeutischer Dosen von Phenoxyethylpenicillin 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.

Anaphylaktische Reaktionen

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

Pseudomembranöse Enterokolitis

Hier ist eine Beendigung der Therapie mit Penicillin V STADA® in Abhängigkeit von der Indikation zu erwägen und ggf. sofort eine angemessene Behandlung einzuleiten (z. B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind kontraindiziert. Eine Elimination von Phenoxyethylpenicillin kann mittels Hämodialyse erzielt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Phenoxyethylpenicillin (Penicillin V) ist ein biosynthetisches, säurestabiles, nicht Betalaktamase-festes Betalaktam-Antibiotikum.

ATC-Code: J01CE02

Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Phenoxyethylpenicillin 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 Phenoxyethylpenicillin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Phenoxyethylpenicillin 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. 9.0)

Erreger	S	R
<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 auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Phenoxymethylpenicillin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden.

den. 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 2019):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Actinomyces israelii</i> ^o
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> ^o
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> ^o
<i>Gardnerella vaginalis</i> ^o
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> ^o (Streptokokken der Gruppen C & G)
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ^{o^}
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Borrelia burgdorferi</i> ^o
<i>Eikenella corrodens</i> ^{o^s}
<i>Haemophilus influenzae</i> ^s
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Clostridium perfringens</i> ^o
<i>Clostridium tetani</i> ^o
<i>Fusobacterium</i> spp. ^o
<i>Peptoniphilus</i> spp. ^o
<i>Peptostreptococcus</i> spp. ^o
<i>Veillonella parvula</i> ^o
Andere Mikroorganismen
<i>Treponema pallidum</i> ^o
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> ^s
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Alle <i>Enterobacterales</i> -Spezies

<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Bacteroides</i> spp.
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

- ^o Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
- ^s 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. 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 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 Penicillin-V wurden mittlere Spitzenkonzentrationen von 6,1; 15; 26,3 und 35,5 mg/l gemessen. In dem 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 3–4-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 gewebe-gängig, und in verschiedenen Organen und Körperflüssigkeiten werden therapeutisch wirksame Konzentrationen erreicht. Die Liquorgängigkeit von Phenoxymethylpe-

nicillin ist auch bei entzündeten Meningen gering.

Die Serumproteinbindung von Phenoxymethylpenicillin liegt bei $75 \pm 14\%$ 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 betragen 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 $34 \pm 20\%$ 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 $29 - 43\%$ der verabreichten Dosis in unveränderter mikrobiologisch aktiver Form im Urin wieder gefunden. 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 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 ± 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 tumoriges 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

Mikrokristalline Cellulose, Copovidon, Crospovidon, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Maisstärke, hydriertes Rizinusöl.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über $+30$ °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminiumblister
Originalpackung mit 10, 20 und 30 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummer

36601.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. Mai 1997
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
29. Mai 2002

10. Stand der Information

Dezember 2019

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin