

Penicillin V-ratiopharm® 1 Mega Filmtabletten / Penicillin V-ratiopharm® 1,5 Mega

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Penicillin V-ratiopharm® 1 Mega Filmtabletten

Penicillin V-ratiopharm® 1,5 Mega

Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Penicillin V-ratiopharm® 1 Mega Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 654 mg Phenoxymethylpenicillin-Kalium bzw. 590 mg Phenoxymethylpenicillin, entspr. 1 Million (1 Mega) I. E.

Penicillin V-ratiopharm® 1,5 Mega

Jede Filmtablette enthält 980,4 mg Phenoxymethylpenicillin-Kalium bzw. 885 mg Phenoxymethylpenicillin, entspr. 1,5 Million (1,5 Mega) I. E.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Penicillin V-ratiopharm® 1 Mega Filmtabletten

Weiß bis leicht cremefarbene, oblonge, bikonvexe Filmtablette mit Bruchkerben auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Penicillin V-ratiopharm® 1,5 Mega

Weiß bis leicht cremefarbene, ovale, bikonvexe Filmtablette mit Bruchkerben auf beiden Seiten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Infektionen des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches (Pharyngitis, Laryngitis [nur *Penicillin V-ratiopharm® 1 Mega Filmtabletten*], Tonsillitis, Sinusitis, Otitis media)
- 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)
- Lymphadenitis, Lymphangitis
- Infektionen verursacht durch Beta-hämolisierende 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 Phenoxymethylpenicillin 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 1695 I. E. und 1 mg Phenoxymethylpenicillin-Kalium entspricht 1530 I. E.

Penicillin V-ratiopharm[®] 1 Mega Filmtabletten / Penicillin V-ratiopharm[®] 1,5 Mega

ratiopharm

Penicillin V-ratiopharm[®] 1 Mega Filmtabletten

1 Mega Einheiten entsprechen ungefähr 590 mg Phenoxymethylpenicillin bzw. 654 mg Phenoxymethylpenicillin-Kalium.

Penicillin V-ratiopharm[®] 1,5 Mega

1,5 Mega Einheiten entsprechen ungefähr 885 mg Phenoxymethylpenicillin bzw. 980,4 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 2 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 zur Verfügung.

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Penicillin V-ratiopharm[®] 1 Mega Filmtabletten

Erwachsene und Kinder über 12 Jahren

Erwachsene und Kinder über 12 Jahren nehmen 3(-4)-mal täglich 1 Filmtablette *Penicillin V-ratiopharm[®] 1 Mega Filmtabletten* ein (entspr. 3(-4)-mal täglich 590 mg Phenoxymethylpenicillin).

Kinder von 6-12 Jahren

Kinder von 6-12 Jahren nehmen üblicherweise 3-4-mal täglich ½ Filmtablette *Penicillin V-ratiopharm[®] 1 Mega Filmtabletten* ein (jeweils 295 mg Phenoxymethylpenicillin).

Penicillin V-ratiopharm[®] 1,5 Mega

Erwachsene und Kinder über 12 Jahren nehmen 3-mal täglich 1 Filmtablette *Penicillin V-ratiopharm[®] 1,5 Mega* ein (entspr. 3-mal täglich 885 mg Phenoxymethylpenicillin).

Hinweis:

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 und Dauer der Anwendung

Phenoxymethylpenicillin 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 diese Phenoxymethylpenicillin auch während der Mahlzeiten einnehmen.

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

Phenoxymethylpenicillin soll in der Regel 7-(10) Tage lang eingenommen werden, mindestens bis 2-3 Tage nach Abklingen der Krankheitserscheinungen.

Penicillin V-ratiopharm® 1 Mega Filmtabletten / Penicillin V-ratiopharm® 1,5 Mega

ratiopharm

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-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

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Pfefferminzöl oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Penicillin V-ratiopharm® darf wegen der Gefahr eines anaphylaktischen Schocks bei Patienten mit Penicillin-Überempfindlichkeit nicht angewendet werden. Eine mögliche Kreuzallergie mit anderen Beta-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 Phenoxymethylpenicillin in solchen Fällen mit besonderer Vorsicht angewandt werden sollte.

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 Phenoxymethylpenicillin kann zu einer Superinfektion mit resistenten Keimen oder mit Sprosspilzen (Hefen, z. B. *Candida albicans*) führen.

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.

Einfluss auf Laboruntersuchungen

Unter einer Therapie mit Phenoxymethylpenicillin können nicht-enzymatische Methoden zur Harnzuckerbestimmung ein falsch-positives Resultat ergeben.

Ebenso kann der Urobilinogen-Nachweis gestört werden.

Sonstige Bestandteile

Kalium

Penicillin V-ratiopharm® 1 Mega Filmtabletten

Eine Filmtablette enthält 1,7 mmol (66 mg) Kalium. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie Personen unter kontrollierter Kalium-Diät.

Penicillin V-ratiopharm® 1,5 Mega

Eine Filmtablette enthält 2,5 mmol (99 mg) Kalium. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sowie Personen unter kontrollierter Kalium-Diät.

Natrium

Diese Arzneimittel enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h., sie sind nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Phenoxymethylpenicillin 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 Serumspiegeln.

Penicillin V-ratiopharm[®] 1 Mega Filmtabletten /

Penicillin V-ratiopharm[®] 1,5 Mega

ratiopharm

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

Das Auftreten von nebenwirkungsbedingten Durchfällen kann zu Störungen der Resorption anderer Medikamente und damit zur Beeinträchtigung von deren Wirksamkeit führen.

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 Phenoxymethylpenicillin bekannt geworden sind, ist eine Anwendung von Phenoxymethylpenicillin während der gesamten Schwangerschaft und Stillzeit bei entsprechender Indikation möglich.

Eine Therapie mit Phenoxymethylpenicillin kann bei Schwangeren zu erniedrigten Estriol-Werten in Plasma und Urin führen.

Stillzeit

Phenoxymethylpenicillin wird in die Muttermilch ausgeschieden.

Die maximalen Milchspiegel betragen etwa 50 % der maximalen Serumspiegel.

Beim gestillten Säugling ist die Möglichkeit einer Sensibilisierung bzw. einer Beeinflussung der physiologischen Darmflora mit Auftreten von Durchfall oder Sprosspilzbesiedlung zu beachten.

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

Phenoxymethylpenicillin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

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: Granulozytopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie, hämolytische Anämie, Eosinophilie. Diese Erscheinungen sind reversibel.

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig:

Allergische Reaktionen wie 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):

Arzneimittelfieber, Gelenkschmerzen, angioneurotisches Ödem, Larynxödem, Bronchospasmen, Herzjagen, Luftnot, Serumkrankheit, allergische Vaskulitis, Blutdruckabfall bis hin zu bedrohlichem Schock.

Über schwere Hautreaktionen, wie z. B. Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, ist berichtet worden.

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. „Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen“).

Penicillin V-ratiopharm® 1 Mega Filmtabletten / Penicillin V-ratiopharm® 1,5 Mega

ratiopharm

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten:
aseptische Meningitis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:
Gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Magendrücken, Bauchschmerzen, Flatulenz und Durchfälle. Diese Störungen sind meist leichter Natur und klingen häufig während, sonst nach Absetzen der Therapie ab.

Selten:
Vorübergehende Mundtrockenheit, Geschmacksveränderungen.

Sehr selten:

Pseudomembranöse Enterokolitis (meist verursacht durch *Clostridium difficile*) (s. „Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen“), 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.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten:
Interstitielle Nephritis

Bei entsprechend sensibilisierten Patienten können durch Pfefferminzöl Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Atemnot) ausgelöst werden.

Gegenmaßnahmen bei Nebenwirkungen

Anaphylaktische Reaktionen

Bei anaphylaktischen Reaktionen muss die Behandlung mit Phenoxymethylpenicillin sofort abgebrochen werden und die üblichen Sofortmaßnahmen müssen eingeleitet werden.

Pseudomembranöse Enterokolitis

Hier ist eine Beendigung der Therapie mit Phenoxymethylpenicillin in Abhängigkeit von der Indikation zu erwägen und ggf. sofort eine angemessene Behandlung einzuleiten. Arzneimittel, die die Peristaltik hemmen, sind kontraindiziert.

Eine Elimination von Phenoxymethylpenicillin kann mittels Hämodialyse erzielt werden.

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

Symptome

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.

Therapie

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

Penicillin V-ratiopharm® 1 Mega Filmtabletten / Penicillin V-ratiopharm® 1,5 Mega

ratiopharm

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V) ist ein biosynthetisches, 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 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. 12.0)

Erreger	S	R
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus lugdunensis</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i> (Gruppen A, B, C, G; Infektionen außer Meningitis) *	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Infektionen außer Meningitis)	≤ 0,06 mg/l	> 2 mg/l
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe (nur zur Überprüfung)	≤ 0,25 mg/l	- ¹⁾
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (nur als Surrogatmarker)	≤ 0,06 mg/l	> 1 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l

¹⁾ Isolate mit minimalen Hemmkonzentrationen bis einschließlich 0,25 mg Penicillin pro Liter können als sensibel gegenüber solchen Betalaktam-Antibiotika berichtet werden, für die entweder ein klinischer Grenzwert oder ein entsprechender Hinweis auf das Testergebnis mit Penicillin G vorliegt. Bei Isolaten mit minimalen Hemmkonzentration über 0,25 mg Penicillin pro Liter sollte die Sensibilität gegenüber anderen Betalaktam-Antibiotika individuell geprüft werden.

* Die Grenzwerte von Benzylpenicillin besitzen keine Gültigkeit für die Bewertung der Empfindlichkeit von Streptokokken der Gruppe B gegenüber Phenoxymethylpenicillin

Penicillin V-ratiopharm® 1 Mega Filmtabletten / Penicillin V-ratiopharm® 1,5 Mega

ratiopharm

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

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

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: April 2022):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Actinomyces israelii</i> °
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> °
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> °
<i>Gardnerella vaginalis</i> °
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> ° (Streptokokken der Gruppen C & G)
Streptokokken der „Viridans“-Gruppe ° ^
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Borrelia burgdorferi</i> °
<i>Eikenella corrodens</i> ° \$
<i>Haemophilus influenzae</i> \$
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Clostridium perfringens</i> °
<i>Clostridium tetani</i> °
<i>Fusobacterium</i> spp. °
<i>Peptoniphilus</i> spp. °
<i>Peptostreptococcus</i> spp. °
<i>Veillonella parvula</i> °
Andere Mikroorganismen
<i>Treponema pallidum</i> °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> +
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> \$

Penicillin V-ratiopharm[®] 1 Mega Filmtabletten / Penicillin V-ratiopharm[®] 1,5 Mega

ratiopharm

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>Mycoplasma</i> spp.

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

^d 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 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 Penicillin V wurden mittlere Spitzenkonzentrationen von 6,1; 15; 26,3 und 35,5 mg/l gemessen. In dem Dosisbereich von 0,12-3 g besteht eine annähernd lineare Beziehung zwischen der Höhe der Dosis und der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC). Nach Gabe von Phenoxymethylpenicillin-Calcium in Form von Tabletten waren die mittleren Serumkonzentrationen niedriger als nach Gabe einer gleich hohen Dosis des Kalium-Salzes. Die Bioverfügbarkeit des Phenoxymethylpenicillins ist am geringsten nach Verabreichung des Benzathin-Salzes. Die Resorption scheint verzögert zu sein wie bei einer retardierten Formulierung und die Serumspitzenkonzentrationen sind 3- bis 4-mal niedriger als beim Kalium-Salz. Der limitierende Faktor bei der Resorption des Benzathin-Salzes ist wahrscheinlich die geringe Lösungsgeschwindigkeit und nicht die Resorptionskapazität der Dünndarmmukosa.

Verteilung

Phenoxymethylpenicillin ist gut gewebeängig; 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 $15,3 \pm 1,17$ 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 ± 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

Penicillin V-ratiopharm® 1 Mega Filmtabletten / Penicillin V-ratiopharm® 1,5 Mega

ratiopharm

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Eigenschaften

Bisherige Genotoxizitätsuntersuchungen von Phenoxymethylpenicillin ergaben keine Hinweise auf klinisch relevante Effekte.

Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen ergaben keine Anhaltspunkte für ein tumoriges Potenzial von Phenoxymethylpenicillin.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Macrogol 6000, Talkum, Maltodextrin, Povidon, Saccharin-Natrium, Pfefferminzöl, Titandioxid (E 171), Hypromellose.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen!

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 10 Filmtabletten

Packung mit 20 Filmtabletten

Packung mit 30 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Penicillin V-ratiopharm® 1 Mega Filmtabletten

18340.00.00

Penicillin V-ratiopharm[®] 1 Mega Filmtabletten / Penicillin V-ratiopharm[®] 1,5 Mega

ratiopharm

Penicillin V-ratiopharm[®] 1,5 Mega
36599.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Penicillin V-ratiopharm[®] 1 Mega Filmtabletten
Datum der Zulassung: 13. Mai 1993
Verlängerung der Zulassung: 10. Juli 2003

Penicillin V-ratiopharm[®] 1,5 Mega
Datum der Zulassung: 20. Mai 1997
Verlängerung der Zulassung: 28. April 2005

10. STAND DER INFORMATION

August 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Penicillin V-ratiopharm® 1 Mega Filmtabletten / Penicillin V-ratiopharm® 1,5 Mega

ratiopharm

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Für *Penicillin V-ratiopharm*® wurde keine Bioverfügbarkeitsuntersuchung durchgeführt. Eine im Jahre 1999 an 22 Probanden durchgeführte Bioverfügbarkeitsstudie mit *Penicillin V-ratiopharm*® 1,5 Mega, einer gleichartig zusammengesetzten Tablettenformulierung, ergab jedoch das Vorliegen von Bioäquivalenz gegenüber einem Referenzpräparat nach Gabe einer Einmaldosis für Phenoxymethylpenicillin. Diese Ergebnisse sind auf *Penicillin V-ratiopharm*® übertragbar.

Für *Penicillin V-ratiopharm*® 1,5 Mega wurde im Jahr 1999 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 22 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Studiendesign

22 Probanden (12 männl., 10 weibl.), mittleres Alter 26,45 Jahre (min. 20 Jahre, max. 38 Jahre), mittleres Körpergewicht 73,13 kg (min. 50 kg, max. 112,5 kg), mittlere Körpergröße 176 cm (min. 201,5 cm, max. 156 cm), randomisiert, single-dose, nüchtern, cross-over; Messzeitraum 8 Stunden (entspr. ca. 8 terminalen Halbwertszeiten), 18 Messzeitpunkte; Auswaschphase 7 Tage (entspr. ca. 168 terminalen Halbwertszeiten).

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Phenoxymethylpenicillin nach Einmalgabe von 1 Filmtablette *Penicillin V-ratiopharm*® 1,5 Mega bzw. 1 Filmtablette des Referenzpräparates:

	<i>Penicillin V-ratiopharm</i> ® 1,5 Mega (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{\max} [µg/ml]	10,04 ± 3,71	9,84 ± 3,87
t_{\max} [h]	0,69 ± 0,20	0,77 ± 0,43
$AUC_{0-\infty}$ [h x µg/ml]	14,18 ± 4,42	14,99 ± 4,35

C_{\max} maximale Plasmakonzentration

t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

$AUC_{0-\infty}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW arithmetischer Mittelwert

SD Standardabweichung

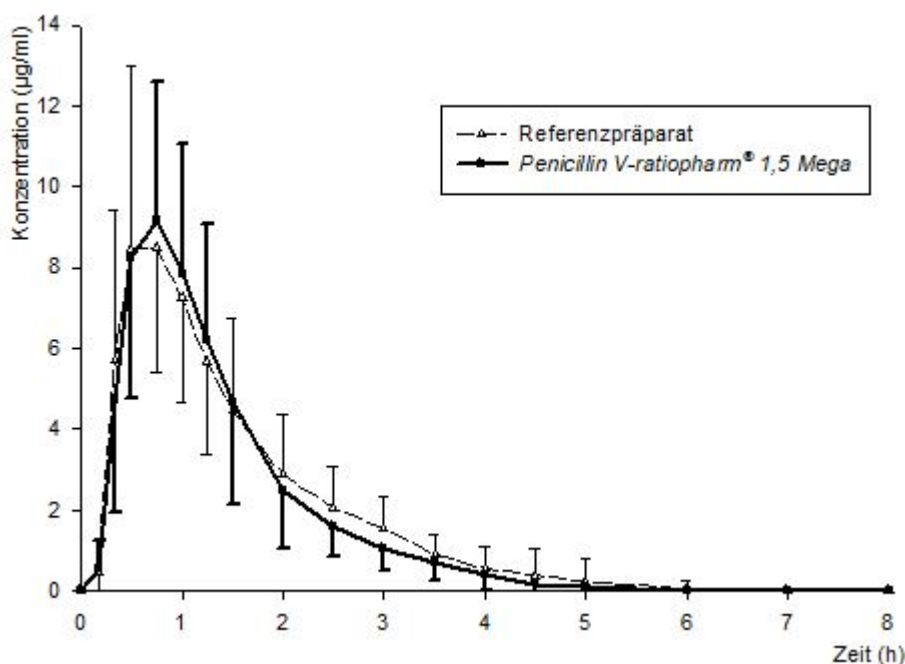


Abb.: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Phenoxymethylpenicillin nach Einmalgabe von 1 Filmtablette *Penicillin V-ratiopharm*® 1,5 Mega bzw. 1 Filmtablette des Referenzpräparates.

Penicillin V-ratiopharm[®] 1 Mega Filmtabletten / Penicillin V-ratiopharm[®] 1,5 Mega

ratiopharm

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Penicillin V-ratiopharm[®] 1,5 Mega* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 94,6 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.). Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{\max} und t_{\max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.