

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Penicillin G-Natrium Sandoz 500.000 IE – Trockenstechampulle
Penicillin G-Natrium Sandoz 1 Mega IE – Trockenstechampulle
Penicillin G-Natrium Sandoz 5 Mega IE – Trockenstechampulle
Penicillin G-Natrium Sandoz 10 Mega IE – Trockenstechampulle

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Penicillin G-Natrium Sandoz 500.000 IE – Trockenstechampulle:
Jede Durchstechflasche enthält 0,3 g Benzylpenicillin Natrium entsprechend 500.000 IE Benzylpenicillin.
Jede Durchstechflasche enthält 19,3 mg Natrium.

Penicillin G-Natrium Sandoz 1 Mega IE – Trockenstechampulle:
Jede Durchstechflasche enthält 0,6 g Benzylpenicillin Natrium entsprechend 1.000.000 IE Benzylpenicillin.
Jede Durchstechflasche enthält 38,6 mg Natrium.

Penicillin G-Natrium Sandoz 5 Mega IE – Trockenstechampulle:
Jede Durchstechflasche enthält 3 g Benzylpenicillin Natrium entsprechend 5.000.000 IE Benzylpenicillin.
Jede Durchstechflasche enthält 193 mg Natrium.

Penicillin G-Natrium Sandoz 10 Mega IE – Trockenstechampulle:
Jede Durchstechflasche enthält 6 g Benzylpenicillin Natrium entsprechend 10.000.000 IE Benzylpenicillin.
Jede Durchstechflasche enthält 386 mg Natrium.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.
Weißes bis gelbliches Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Penicillin G-Natrium Sandoz ist zur Behandlung folgender Infektionen bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern, Neu- und Frühgeborenen, hervorgerufen durch penicillinempfindliche Erreger, indiziert (siehe Abschnitt 5.1):

- Haut- und Wundinfektionen
- Diphtherie (zusätzlich zu Antitoxin)
- ambulant erworbene Pneumonie
- Empyem
- Erysipel
- bakterielle Endokarditis
- Peritonitis
- Meningitis

- Hirnabszess
- Osteomyelitis
- Infektionen des Genitaltraktes durch Fusobakterien

Penicillin G-Natrium Sandoz dient weiters zur Behandlung folgender spezifischer Infektionen:

- Milzbrand
- Tetanus
- Gasbrand
- Listeriose
- Pasteurellose
- Rattenbissfieber
- Fusospirochätose
- Aktinomykose

Ferner findet Penicillin G-Natrium Sandoz auch Anwendung bei Komplikationen bei Gonorrhoe und Syphilis (z. B. gonorrhoeische Endokarditis oder Arthritis, kongenitale Syphilis), vorausgesetzt, dass das Isolat von *Neisseria gonorrhoe* nachweislich eine Penicillinsensitivität aufweist. In unkomplizierten Fällen ist hier jedoch Depotpenicillinen der Vorzug zu geben. Penicillin G-Natrium Sandoz ist während der Schwangerschaft zur Behandlung von Syphilis nicht angezeigt.

Ebenso wird Penicillin G-Natrium Sandoz bei Lyme-Borreliose, ab dem 2. Krankheitsstadium (Meningopolyneuritis Garin-Bujadoux-Bannwarth, Acrodermatitis chronica atrophicans, Lyme Arthritis, Lyme-Carditis) verwendet, wenn eine orale Penicillin-Therapie nicht mehr indiziert ist. In der Schwangerschaft wird ab dem 2. Stadium der Lyme-Borreliose die hochdosierte parenterale Verabreichung von Penicillin G-Natrium Sandoz zur Verhütung von diaplazentaren Infektionen empfohlen.

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Penicillin G-Natrium Sandoz zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Für Internationale Einheiten (IE) und Masseangaben gelten folgende Beziehungen:

1 mg Benzylpenicillin-Natrium entspricht 1670 IE Benzylpenicillin.

1 Million IE Benzylpenicillin entsprechen 598,9 mg Benzylpenicillin-Natrium.

Im Allgemeinen betrachtet man 600 mg Benzylpenicillin-Natrium als äquivalent zu 1 Million IE Benzylpenicillin.

Benzylpenicillin hat einen breiten Dosierungsspielraum, wobei sich die Art der Anwendung, die Höhe der Dosis und das Dosierungsintervall nach Art und Empfindlichkeit des Erregers, der Schwere der Infektion und dem Zustand des Patienten richten.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren):

Normale Dosierung (intramuskulär oder intravenös): 0,03 Mega IE/kg/Tag (= 0,018 g/kg/Tag), entsprechend ca. 1-5 Mega IE pro Tag (= 0,6 – 3 g pro Tag), verteilt auf 4-6 Gaben.

Hochdosierung (intravenös): 0,3 Mega IE/kg/Tag (= 0,18 g/kg/Tag), entsprechend etwa 10-40 Mega IE pro Tag (= 6 – 24 g pro Tag), verteilt auf 4-6 Gaben

Kleinkinder (ab dem 1. Lebensmonat) und Kinder (bis 12 Jahre):

Normale Dosierung (intramuskulär oder intravenös): 0,03-0,1 Mega IE/kg/Tag (= 0,018 – 0,06 g/kg/Tag), verteilt auf 4-6 Gaben

Hochdosierung (intravenös): 0,1-0,5 (-1,0) Mega IE/kg/Tag (= 0,06 – 0,3 [-0,6] g/kg/Tag), verteilt auf 4-6 Gaben

Vorsicht: Bei zu rascher Infusion kann es zu zerebralen Krämpfen und Elektrolytstörungen kommen. Eine Rate von nicht mehr als 500.000 IE/Minute (= 0,3 g/Minute) wird bei intravenösen Dosen über 2.000.000 IE (= 1,2 g) empfohlen.

Neugeborene (2.-4. Lebenswoche):

Normale Dosierung (intramuskulär oder intravenös): 0,03-0,1 Mega IE/kg/Tag (= 0,018 – 0,06 g/kg/Tag), in 3-4 Einzelgaben

Hochdosierung (intravenös): 0,2-0,5 (-1,0) Mega IE/kg/Tag (= 0,12 – 0,3 [-0,6] g/kg/Tag), in 3-4 Einzelgaben

Früh- und Neugeborene (bis zur 2. Lebenswoche):

Normale Dosierung (intramuskulär oder intravenös): 0,03-0,1 Mega IE/kg/Tag (= 0,018 – 0,06 g/kg/Tag), in 2 Einzelgaben

Hochdosierung (intravenös): 0,2-0,5 (-1,0) Mega IE/kg/Tag (= 0,12 – 0,3 [-0,6] g/kg/Tag), in 2 Einzelgaben

Bei Früh- und Neugeborenen darf wegen der Lebensunreife und der verminderten Exkretion von Benzylpenicillin ein Dosierungsintervall von 12 Stunden nicht unterschritten werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Personen:

Im hohen Alter können die Eliminationsvorgänge verzögert sein, daher ist die Dosierung der jeweiligen Nierenfunktion anzupassen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion können Penicilline verzögert abgebaut und ausgeschieden werden. Dies ist in der Dosierung zu berücksichtigen. Daher empfiehlt es sich, die Einzeldosen bzw. Dosierungsintervalle von Penicillin G-Natrium Sandoz den jeweiligen Clearance-Werten anzupassen:

Penicillin G-Natrium Sandoz-Dosierung für Erwachsene und Jugendliche anhand der Kreatinin-Clearance CAVE: bezogen auf eine normalisierte Dosis von 40 Mega-IE (6-24 g) pro Tag bei Patienten mit normaler Nierenfunktion				
Kreatinin-Clearance in ml/min	100-60	50-40	30-10	<10
Serumkreatinin in mg %	0,8-1,5	1,5-2,0	2-8	15
Penicillin G-Natrium Sandoz Tagesdosis	<u>Unter 60 J:</u> 40 (-60) Mega IE (= 24 [-36] g); <u>Über 60 J:</u> 10-40 Mega IE (= 6-24 g)	10-20 Mega IE (= 6-12 g)	5-10 Mega IE (= 3-6 g)	2-5 Mega IE (= 1,2-3 g)
Dosierungsintervall	in 3-6 Einzelgaben	in 3 Einzelgaben	in 2-3 Einzelgaben	in 1-2 Einzelgaben

Penicillin G-Natrium Sandoz-Dosierung für Kleinkinder (ab dem 1. Lebensmonat) und Kinder (bis 12 Jahre) anhand der Kreatinin-Clearance			
Kreatinin-Clearance in ml/min	100-60	50-10	<10
Serumkreatinin in mg %	0,8-1,5	1,5-8,0	15

Penicillin G-Natrium Sandoz (Tagesdosis)	0,03-0,1 Mega IE/kg (= 0,018-0,06 g/kg)	0,02-0,06 Mega IE/kg (= 0,012-0,036 g/kg)	0,01-0,04 Mega IE/kg (= 0,006-0,024 g/kg)
Dosierungsintervall	in 4-6 Einzelgaben	in 2-3 Einzelgaben	in 2 Einzelgaben

Kleinkinder (ab dem 1. Lebensmonat) und Kinder (bis 12 Jahre): Bei mittel bis stark eingeschränkter Nierenfunktion (Glomeruläre Filtrationsrate = 10–50 ml/Minute/1,73 m²) wird die normale Dosis alle 8 – 12 Stunden verabreicht. Bei sehr stark eingeschränkter Nierenfunktion bzw. Nierenversagen (Glomeruläre Filtrationsrate <10 ml/Minute/1,73 m²) wird die normale Dosis alle 12 Stunden verabreicht.

Früh- und Neugeborene (bis zur 4. Lebenswoche): Penicillin G-Natrium Sandoz ist nicht für die Behandlung von Früh- und Neugeborenen mit eingeschränkter Nierenfunktion geeignet.

Eingeschränkte Leberfunktion:

Es ist keine Dosisreduktion erforderlich, solange die Nierenfunktion nicht eingeschränkt ist.

Spezielle Dosierungen

Bakterielle Endokarditis: Erwachsene erhalten 10-80 Mega IE/Tag (= 6-48 g/Tag) intravenös in Kombination mit Aminoglykosiden.

Meningitis: Wegen erhöhter Krampfbereitschaft und Jarisch-Herxheimer Reaktion sollen bei Erwachsenen nicht mehr als 20-30 Mega IE/Tag (= 12-18 g/Tag) und bei Kindern nicht mehr als 12 Mega IE/Tag (= 7,2 g/Tag) verabreicht werden.

Lyme-Borreliose: Bei Erwachsenen 20-30 Mega IE/Tag (= 12-18 g/Tag) intravenös in 2-3 Dosen über 14 Tage und bei Kindern 0,5 Mega IE/kg/Tag (= 0,3 g/kg/Tag) intravenös in 2-3 Dosen über 14 Tage.

Art der Anwendung

Penicillin G-Natrium Sandoz kann **intravenös** (Injektion oder Kurzinfusion bei 10 Mega IE/100 ml [= 6 g/100 ml]) oder auch **intramuskulär** gegeben werden.

Hinweise für i.m. Injektion:

Bis maximal 10 Mega IE (= ca. 6 g) Penicillin G-Natrium Sandoz, gelöst in 6 - 10 ml Wasser für Injektionszwecke, werden bis zweimal täglich tief intramuskulär in den oberen, äußeren Quadranten des Glutäus maximus oder das ventrogluteale Feld nach Hochstetter appliziert.

Als obere Verträglichkeitsgrenze gelten 5 ml pro Injektionsstelle. Bei wiederholter Injektion sind die Injektionsseiten zu wechseln. Höhere Dosen können als i.v. Infusion gegeben werden.

Bei intramuskulärer Applikation vor allem an Kleinkindern können schwere lokale Reaktionen auftreten. Wenn möglich, ist eine intravenöse Therapie durchzuführen.

Vorsicht: Bei zu rascher Infusion kann es zu zerebralen Krämpfen und Elektrolytstörungen kommen. Eine Rate von nicht mehr als 500.000 IE/min (= 0,3 g/min) wird bei intravenösen Dosen über 2.000.000 IE (= 1,2 g) empfohlen.

Weitere Angaben zur Zubereitung, siehe Abschnitt 6.6.

Dauer der Anwendung

Die Behandlungsdauer mit Penicillin G-Natrium Sandoz kann je nach Indikation variieren und sollte den Empfehlungen der neuesten aktualisierten Leitlinien der nationalen Behörden folgen.

Nach Empfehlung der WHO soll bei Streptokokkenerkrankungen eine Therapiedauer von mindestens 10 Tagen eingehalten werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff
- Überempfindlichkeit gegenüber Penicillin in der Anamnese
- schwere allergische Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. Anaphylaxie) gegenüber einem anderen Betalaktam-Antibiotikum (z. B. Cephalosporin, Carbapenem oder Monobaktam) in der Vorgeschichte

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Kreuzallergie bei Cephalosporin-Überempfindlichkeit ist möglich (Häufigkeit laut Literatur 5-10%).

Vor der Behandlung sollte ein Überempfindlichkeitstest durchgeführt werden. Patienten sollten über das mögliche Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion informiert werden. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit allergischer Diathese oder Asthma bronchiale geboten. Nach Verabreichung des Arzneimittels sollten die Patienten 30 Minuten lang beobachtet werden und eine Adrenalin-Lösung sollte für den Notfall injektionsbereit sein. Bei Auftreten einer allergischen Reaktion ist die Therapie abzubrechen und wenn notwendig eine symptomatische Therapie einzuleiten.

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCAR), wie das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurden bei Patienten berichtet, die Benzylpenicillin erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, soll Benzylpenicillin sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Benzylpenicillin ist bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Penicilline kontraindiziert. Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Cephalosporine, Penicilline oder andere Betalaktam-Antibiotika können auch gegen Benzylpenicillin überempfindlich sein (siehe Abschnitt 4.3). Benzylpenicillin sollte bei Patienten mit nicht schweren Überempfindlichkeitsreaktionen auf andere Betalaktam-Antibiotika (z. B. Cephalosporine oder Carbapeneme) in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden und auf keinen Fall bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen in der Vorgeschichte. Wenn während der Behandlung mit Benzylpenicillin eine schwere allergische Reaktion oder SCAR auftritt, sollte die Behandlung mit dem Arzneimittel abgebrochen und geeignete Maßnahmen ergriffen werden.

Vorsicht ist bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen geboten:

- allergischer Diathese (Urtikaria oder Heuschnupfen) bzw. Asthma bronchiale (erhöhtes Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen)
- schweren Herzerkrankungen oder schweren Elektrolytstörungen anderer Genese (in dieser Patientengruppe sollte auf die Elektrolytzufuhr geachtet werden, insbesondere auf die Kaliumzufuhr)
- Niereninsuffizienz (für Dosisanpassung siehe Abschnitt 4.2)
- Leberschaden (für Dosisanpassung siehe Abschnitt 4.2)
- Epilepsie, Hirnödem oder Meningitis (erhöhtes Risiko von Krampfanfällen vor allem bei hochdosierter Gabe ($> 20 \text{ Mega IE} [= 12 \text{ g}]$) von Penicillin G-Natrium Sandoz; siehe Abschnitt 4.8)
- bestehender Mononukleose (erhöhtes Risiko von Hautausschlag)
- bei Behandlung von Begleitinfektionen bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (erhöhtes Risiko von Hautreaktionen)
- 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 Antikoagulanzen verabreicht werden. Eine Anpassung der Dosis der oralen Antikoagulanzen kann notwendig sein, um das gewünschte Ausmaß an Antikoagulation zu erhalten (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Es sollte beachtet werden, dass die Absorption von Penicillin G-Natrium Sandoz nach intramuskulärer Verabreichung in Patienten mit Diabetes verzögert ist (siehe Abschnitt 5.2).

Bei venerischen Erkrankungen sollten vor Beginn der Therapie bei Verdacht auf eine gleichzeitig bestehende Syphilis Dunkelfelduntersuchungen durchgeführt werden. Serologische Tests zur Überwachung sollten außerdem mindestens 4 Monate lang durchgeführt werden.

Auf das Überwuchern resistenter Keime bei Langzeittherapie ist zu achten. Bei Auftreten von Sekundärinfektionen sind geeignete Maßnahmen zu ergreifen.

Bei schweren anhaltenden Durchfällen ist an eine antibiotikabedingte pseudo-membranöse Colitis zu denken (blutig-schleimige, wässrige Durchfälle, dumpfer, diffuser bis kolikartiger Bauchschmerz, Fieber, gelegentlich Tenesmen), die lebensbedrohlich sein kann. Deshalb ist in diesen Fällen Penicillin G-Natrium Sandoz sofort abzusetzen und eine dem Erregernachweis gemäße Therapie einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

Bei Behandlung einer Lyme-Borreliose oder Syphilis kann in Folge der bakteriziden Wirkung von Penicillin auf die Erreger eine Jarisch-Herxheimer-Reaktion auftreten, die durch Fieber, Schüttelfrost, Allgemein- und Herdsymptome gekennzeichnet ist (meist 2 bis 12 Stunden nach der ersten Dosis). Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass dies eine übliche vorübergehende Folge der antibiotischen Therapie ist. Zur Unterdrückung bzw. Milderung einer Jarisch-Herxheimer-Reaktion (siehe Abschnitt 4.8) ist eine entsprechende Therapie einzuleiten.

Bei Erkrankungen, wie schwere Pneumonie, Empyem, Sepsis, Meningitis oder Peritonitis, die höhere Serumpenicillinspiegel erfordern, soll die Behandlung mit dem wasserlöslichen Alkalisalz von Benzylpenicillin eingeleitet werden.

Wenn eine neurologische Beteiligung bei Patienten mit kongenitaler Syphilis nicht ausgeschlossen werden kann, sollen Penicillinformen verwendet werden, die einen höheren Spiegel im Gehirnwasser erreichen.

Bei intramuskulärer Applikation an Säuglingen können schwere lokale Reaktionen aufgetreten. Wenn möglich ist eine intravenöse Therapie durchzuführen.

Bei intravenöser Applikation sehr hoher Dosen (über 10 Mega IE/Tag [= 6 g]) sollte die Applikationsstelle alle 2 Tage gewechselt werden, um Superinfektionen und Thrombophlebitis zu vermeiden.

Wegen möglicher Elektrolytstörungen sollen Infusionen von mehr als 10 Mega IE (= 6 g) bzw. wegen möglicher Krampfreaktionen bei Gaben von mehr als 20 Mega IE (= 12 g) Penicillin G-Natrium Sandoz langsam verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei einer länger dauernden Behandlung (länger als 5 Tage) mit hohen Penicillindosen werden Kontrollen des Elektrolythaushaltes, Blutbildkontrollen und Nierenfunktionstests empfohlen.

Beeinflussung labordiagnostischer Verfahren:

- Ein positiver direkter Coombs-Test entwickelt sich häufig ($\geq 1\%$ bis $< 10\%$) bei Patienten, die 10 Millionen I.E. (entsprechend 6 g) Benzylpenicillin oder mehr pro Tag erhalten. Nach

Absetzen des Penicillins kann der direkte Antiglobulin-Test noch während 6 bis 8 Wochen positiv bleiben (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

- Die Eiweißbestimmung im Urin mittels Präzipitationsverfahren (Sulfosalicylsäure, Trichloressigsäure), der Folin-Ciocalteu-Lowry-Methode oder der Biuret-Methode kann zu falsch positiven Ergebnissen führen. Daher ist bei Patienten, die Penicillin G-Natrium erhalten, bei der Interpretation der Ergebnisse solcher Tests Vorsicht geboten. Die Proteinbestimmung mit Teststreifen wird nicht beeinflusst.
- Ebenfalls zu falsch positiven Ergebnissen kann die Aminosäurebestimmung im Urin mittels der Ninhydrin-Methode führen.
- Penicilline binden an Albumin. In elektrophoretischen Methoden zur Albumin-Bestimmung kann dadurch eine Pseudobisalbuminämie vorgetäuscht werden.
- Unter der Therapie mit Penicillin G-Natrium können der nicht-enzymatische Harnzuckernachweis und der Urobilinogennachweis falsch positiv ausfallen. Enzymatische Harnzuckertests sollten bei Patienten unter der Therapie mit Penicillin G-Natrium verwendet werden, da diese nicht durch diese Wechselwirkung beeinflusst werden.
- Bei der Bestimmung von 17-Ketosteroiden (mittels der Zimmermann-Reaktion) im Urin können unter der Therapie mit Penicillin G-Natrium erhöhte Werte auftreten.

Penicillin G-Natrium Sandoz enthält Natrium

Penicillin G-Natrium Sandoz 500.000 IE – Trockenstechampulle:

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Penicillin G-Natrium Sandoz 1 Mega IE – Trockenstechampulle:

Dieses Arzneimittel enthält 38,6 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,9 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Penicillin G-Natrium Sandoz 5 Mega IE – Trockenstechampulle:

Dieses Arzneimittel enthält 193 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 9,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Penicillin G-Natrium Sandoz 10 Mega IE – Trockenstechampulle:

Dieses Arzneimittel enthält 386 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 19,3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Verabreichung von Penicillin G-Natrium Sandoz wird nicht empfohlen bei:

Basierend auf dem allgemeinen Grundsatz, bakterizide und bakteriostatische Antibiotika nicht zu kombinieren, darf Penicillin G-Natrium Sandoz nicht mit bakteriostatischen Antibiotika kombiniert werden.

Mischspritzen oder –infusionen: Um unerwünschte chemische Reaktionen zu vermeiden, soll die Verabreichung von Mischspritzen und -infusionen oder auch das Vermischen mit Lösungen, die Kohlenhydrate wie Glukose enthalten, vermieden werden (siehe Abschnitt 6.2).

Vorsicht ist bei der gleichzeitigen Verabreichung geboten bei:

Probenecid: Die Verabreichung von Probenecid führt zur Hemmung der tubulären Sekretion von Benzylpenicillin, wodurch die Serumkonzentration erhöht und die Eliminationshalbwertszeit verlängert wird. Darüber hinaus hemmt Probenecid auch den Penicillin-Transport aus der Zerebrospinalflüssigkeit, sodass bei gleichzeitiger Gabe von Probenecid die ohnehin schlechte Penetration von Benzylpenicillin in das Gehirngewebe noch verringert wird.

Antiphlogistika, Antirheumatika und Antipyretika: Bei gleichzeitiger Verabreichung von Penicillin G-Natrium Sandoz mit Antiphlogistika, Antirheumatika oder Antipyretika (insbesondere Indometacin, Phenylbutazon, Salicylaten in hohen Dosen) sei auf die kompetitive Ausscheidungshemmung hingewiesen, wodurch die Serumkonzentration erhöht und die Eliminationshalbwertszeit verlängert wird.

Digoxin: Bei Patienten unter Digoxin-Behandlung soll Penicillin G-Natrium Sandoz mit Vorsicht angewendet werden, da es das Risiko einer Bradykardie aufgrund von Wechselwirkungen besteht.

Methotrexat: Die Ausscheidung von Methotrexat ist bei gleichzeitiger Einnahme mit Penicillin G-Natrium Sandoz reduziert. Dies kann zu einer erhöhten Methotrexat-Toxizität führen. Die gleichzeitige Anwendung von Methotrexat und Penicillin ist, wenn möglich, zu vermeiden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung unvermeidbar ist, sollte eine Reduktion der Methotrexatdosis in Betracht gezogen werden und Methotrexat-Serumspiegel kontrolliert werden. Der Patient ist auf mögliche zusätzliche Methotrexatnebenwirkungen zu überwachen, einschließlich Leukopenie, Thrombozythopenie und Hauteiterungen.

Orale Antikoagulanzen: Orale Antikoagulanzen und Penicillin-Antibiotika wurden in der Praxis weitgehend ohne Wechselwirkungen verwendet. Jedoch wurden in der Literatur über eine erhöhte Anzahl von Patienten berichtet, die eine erhöhte Blutungsneigung hatten, wenn sie 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 Antikoagulanzen notwendig sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Synergismus zwischen Antibiotika:

Penicillin G-Natrium Sandoz in Kombinationen mit anderen Antibiotika sollen nur dann erfolgen, wenn ein Synergismus oder zumindest ein additiver Effekt zu erwarten sind. Die einzelnen Komponenten einer Kombination werden im Allgemeinen in voll wirksamer Dosis gegeben. (Ausnahme: bei nachgewiesenem Synergismus ist die Dosis des toxischeren Kombinationspartners reduzierbar).

Bei gegebener Indikation wird insbesondere auf die Kombinationsmöglichkeit von Penicillin G-Natrium Sandoz mit folgenden bakteriziden Antibiotika hingewiesen:

- Isoxazolympenicilline (z.B. Flucloxacillin und andere Schmalspektrumbetalaktame)
- Aminopenicilline
- Aminoglykoside

Die genannten Penicilline werden vor der Penicillin G-Natrium Sandoz-Infusion langsam intravenös injiziert, Aminoglykoside sollen nach Möglichkeit separat intramuskulär gegeben werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Benzylpenicillin ist placentagängig. 1-2 Stunden nach der Verabreichung werden im fetalen Serum der mütterlichen Serumwerte entsprechende Konzentrationen erreicht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Reproduktionstoxizität.

Eine Anwendung von Penicillin G-Natrium Sandoz während der Schwangerschaft ist bei entsprechender Indikation und Nutzen-Risiko Abwägung möglich.

Penicillin G-Natrium Sandoz ist während der Schwangerschaft zur Behandlung von Syphilis nicht angezeigt.

Stillzeit

Penicilline erscheinen in geringen Mengen in der Muttermilch.

Obwohl bislang bei mit Muttermilch ernährten Kleinkindern keine Nebenwirkungen berichtet wurden, muss jedoch die Möglichkeit einer Sensibilisierung bzw. einer Beeinträchtigung der Darmflora in Betracht gezogen werden.

Bei Kleinkindern, die auch Babynahrung zu sich nehmen, sollten Mütter unter einer Penicillin G-Natrium Sandoz Behandlung die Muttermilch abpumpen und verwerfen. Das Stillen kann nach Beendigung der Behandlung 24 Stunden später wieder aufgenommen werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien durchgeführt, um den Einfluss von Penicillin-G Natrium Sandoz auf die Fertilität zu untersuchen.

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

Im Allgemeinen hat Penicillin-G Natrium Sandoz keinen Einfluss auf die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit.

Durch das Auftreten möglicher ernster unerwünschter Wirkungen (z. B. anaphylaktischen Schock mit Zusammenbruch und anaphylaktische Reaktionen, siehe auch Abschnitt 4.8), kann Penicillin G-Natrium Sandoz Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Körpersystemen und ihrer Häufigkeit gemäß folgender Einteilung geordnet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

System- organklasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>				Eosinophilie, Leukopenie, Neutropenie, Granulozytopenie, Agranulozytose, Panzytopenie , haemolytische Anämie, Blutgerinnungsstörungen	Verlängerung der Blutungszeit und Prothrombinzeit (siehe Abschnitt 4.4), Thrombozytopenie
<i>Erkrankungen des</i>		allergische Reaktionen: Urtikaria,			Serumkrankheit, Jarisch-Herxheimer-

Immunsystem		Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Fieber, Gelenks-schmerzen, Anaphylaxie oder anaphylaktoide Reaktionen (Asthma, Purpura, gastrointestinale Erscheinungen). Bei Patienten mit Dermatomykosen können paraallergische Reaktionen auftreten, da zwischen Penicillinen und Stoffwechselprodukten von Dermatophyten eine Antigengemeinschaft bestehen kann.			Reaktion im Zusammenhang mit Spirocheteninfektionen (Syphilis und Lyme-Borreliose), angioneurotisches Ödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Bei schneller Infusion von mehr als 10 Mega IE (= 6 g) kann es zu Elektrolytstörungen kommen.		
Erkrankungen des Nervensystems			Neuropathie. Bei Infusion hoher Dosen (bei Erwachsenen über 20 Mega IE [= 12 g]) kann es zu Krampffreaktionen kommen; dies ist besonders bei stark eingeschränkter Nierenfunktion, Epilepsie, Meningitis, Hirnödem oder kardio-		Metabolische Enzephalopathie

			pulmonalem Bypass zu beachten.		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Stomatitis, Glossitis, Lingua villosa nigra, Übelkeit, Erbrechen. Wenn während der Therapie Durchfälle auftreten, sollte an die Möglichkeit einer pseudomembranösen Colitis gedacht werden (siehe Abschnitt 4.4).	Durchfall verursacht durch <i>Clostridium difficile</i>		
Leber- und Gallenerkrankungen					Hepatitis, Cholestase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					Pemphigoid, schwere kutane Nebenwirkungen (SCAR), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurden bei Beta-Lactam Antibiotika berichtet (siehe Abschnitt 4.4).; Pruritus, makulopapulöser Ausschlag, morbilliformer Ausschlag, Erythem
Erkrankungen der				Nephropathie (nach intravenöser	

Nieren und Harnwege				Gabe von mehr als 10 Mega IE [=6 g] Penicillin G-Natrium (Sandoz), Albuminurie, Zylindrurie und Hämaturie. Eine während der hoch-dosierten Penicillin-Therapie selten auftretende Oligurie oder Anurie verschwindet meistens 48 Stunden nach Absetzen der Therapie. Die Diurese kann auch durch 10%ige Mannitlösung in Gang gebracht werden.	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				Bei intramuskulärer Applikation an Säuglingen schwere lokale Reaktionen.	
Untersuchungen	• positiver direkter Coombs-Test • falsch-positive Eiweißbestimmung im Urin mittels Präzipitationsverfahren (Folin-Ciocalteu-Lowry-Methode, Biuret-Methode) • falsch-positive Aminosäurebestimmung im				

	Urin (Ninhydrin-Methode) • Vortäuschung von Pseudobisalbuminämie bei elektrophoretischen Methoden zur Albumin-Bestimmung • falsch-positiver nicht-enzymatischer Harnzuckernachweis und Urobilinogennachweis • erhöhte Werte bei der Bestimmung von 17-Ketosteroiden im Urin (mittels der Zimmermann-Reaktion) (siehe Abschnitt 4.5)				
--	--	--	--	--	--

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) wie Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, akute generalisierte exanthematische Pustulose wurden unter Betalaktam-Antibiotika, einschließlich Penicillinen, berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

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

Bei Überdosierung ist mit einer erhöhten neuromuskulären Übererregbarkeit oder zerebraler Krampfbereitschaft zu rechnen. Gegenmaßnahmen: Absetzen, klinische Überwachung und symptomatische Behandlung falls erforderlich. Penicillin G-Natrium Sandoz ist hämodialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe

Benzylpenicillin (Penicillin G) ist ein halbsynthetisches, nicht Betalaktamase-festes Betalaktam-Antibiotikum.

ATC-Code: J01CE01

Wirkmechanismus

Der Wirkungsmechanismus von Benzylpenicillin beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese (während 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 Benzylpenicillin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:

- Inaktivierung durch Betalaktamasen: Benzylpenicillin ist nicht Betalaktamase-fest und wirkt daher nicht gegen Betalaktamase-bildende Bakterien (z. B. Staphylokokken oder Gonokokken).
- Reduzierte Affinität von PBPs gegenüber Benzylpenicillin: Die erworbene Resistenz bei Pneumokokken und einigen anderen Streptokokken gegenüber Benzylpenicillin 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 Benzylpenicillin verantwortlich.
- Unzureichende Penetration von Benzylpenicillin durch die äußere Zellwand kann bei gram-negativen Bakterien dazu führen, dass die PBPs nicht ausreichend gehemmt werden.
- Durch Effluxpumpen kann Benzylpenicillin aktiv aus der Zelle transportiert werden.
Eine partielle oder vollständige Kreuzresistenz von Benzylpenicillin besteht mit anderen Penicillinen und Cephalosporinen.

Grenzwerte

Die Testung von Benzylpenicillin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Die Beurteilung der Ergebnisse erfolgt auf der Basis der Grenzwerte für Benzylpenicillin. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (Version 10.0)

ERREGER	SENSIBEL	RESISTENT
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,12 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i> (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (andere Indikationen als Meningitis)	≤ 0,06 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Meningitis)	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 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-positive Anaerobier	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Gram-negative Anaerobier	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Corynebacterium spp.</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola und urinae</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,03 mg/l	> 0,03 mg/l
PK/PD (Nicht-Spezies) Grenzwerte	≤ 0,25 mg/l	> 2 mg/l

Prävalenz der erworbenen Resistenz

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 Benzylpenicillin 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 Benzylpenicillin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz 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 israeli</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> ° \$
<i>Neisseria meningitidis</i> °
Anaerobe Mikroorganismen
<i>Clostridium perfringens</i> °
<i>Clostridium tetani</i> °
<i>Fusobacterium spp.</i> °
<i>Peptoniphilus spp.</i> °
<i>Peptostreptococcus spp.</i> °
<i>Veillonella parvula</i> °
Andere Mikroorganismen
<i>Treponema pallidum</i> °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecalis</i> §
<i>Staphylococcus aureus</i> +
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> §
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Alle <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.

° 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

Benzylpenicillin ist nicht säurestabil und daher nur parenteral anwendbar.

Die Alkalisalze von Benzylpenicillin werden nach i.m. Injektion rasch und nahezu vollständig resorbiert

Plasma-Spitzenwerte von 150-200 IE/ml (= 0,00009-0,00012 g/ml) werden 15 - 30 min. nach i.m. Injektion von 10 Mega IE (= 6 g) Penicillin G-Natrium Sandoz erreicht. Nach Kurzinfusion (30 min.) können Spitzenwerte bis zu 500 IE/ml (= 0,0003 g/ml) erreicht werden. Ca. 55% der verabreichten Dosis sind Plasmaprotein-gebunden.

Verteilung

Bei Anwendung einer hochdosierten Penicillintherapie werden auch in schlecht zugänglichen Geweben wie z. B. Herzklappen, Knochen, sowie im Liquor oder in Empyemen, etc. therapeutisch wirksame Konzentrationen erreicht.

Benzylpenicillin ist plazentagängig. Im fetalen Kreislauf findet man 10-30% der mütterlichen Plasmakonzentrationen. Hohe Konzentrationen werden auch im Fruchtwasser erreicht. Dagegen ist der Übergang in die Milch gering. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,3-0,4 l/kg, bei Kindern etwa 0,75 l/kg. Die Plasmaeiweißbindung beträgt ca. 55 %.

Biotransformation und Elimination

Die Elimination erfolgt zum größten Teil (50 - 80%) als unveränderte Substanz über die Nieren (85 - 95%), zum geringeren Teil in aktiver Form mit der Galle (ca. 5%).

Die Plasmahalbwertszeit beträgt bei nierengesunden Erwachsenen ca. 30 min.

Kinetik spezieller Patientengruppen

- *Diabetiker:* Bei Diabetikern ist mit einer verzögerten Resorption aus dem intramuskulären Depot zu rechnen.
- *Früh- und Neugeborene:* Aufgrund der in diesem Alter bestehenden Unreife von Nieren und Leber beträgt die Serum-Halbwertszeit bis zu drei Stunden (und darüber). Daher sollten die Dosierungsintervalle mit 8 - 12 Stunden (je nach Reifegrad) nicht unterschritten werden.
- *Ältere Personen:* Auch im hohen Alter können die Eliminationsvorgänge verzögert sein, daher ist die Dosierung der jeweiligen Nierenfunktion anzupassen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionsstudien an Mäusen, Ratten und Kaninchen haben keinerlei negative Effekte auf die Fruchtbarkeit oder die Feten ergeben. Langzeituntersuchungen an Labortieren zur Karzinogenese, Mutagenität und Fertilität liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Der Inhalt der Durchstechflasche soll nur in einer Lösung mit Wasser für Injektionszwecke, 5 % Glukoselösung oder 0,9 % Kochsalzlösung verwendet werden, um Inkompatibilitäten zu vermeiden.

Um unerwünschte chemische Reaktionen oder Nebenwirkungen zu vermeiden, sollen keine Mischungen der bereits gelösten Durchstechflasche mit anderen Mischspritzen bzw. -infusionen (z.B. Ringer-Laktat-Lösung etc.) erfolgen und verabreicht werden.

Oxidierende und reduzierende Substanzen, Alkohol, Glycerol, Macrogole und andere Hydroxyverbindungen können Benzylpenicillin inaktivieren.

Benzylpenicillin-Lösungen sind am stabilsten im pH-Bereich 6 – 7 (Optimum pH 6,8).

Benzylpenicillin ist in Lösung u. a. inkompatibel mit:

- Cimetidin
- Cytarabin
- Chlorpromazin-Hydrochlorid
- Dopamin-Hydrochlorid
- Heparin
- Hydroxyzin-Hydrochlorid
- Lactat
- Lincomycin-Hydrochlorid
- Metaraminol
- Natriumhydrogenkarbonat
- Oxytetracyclin
- Pentobarbital
- Tetracyclin-Hydrochlorid
- Thiopental-Natrium
- Vancomycin

Benzylpenicillin ist nicht kompatibel mit Vitamin-B-Komplex und Ascorbinsäure in gemeinsamer Lösung.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche:

5 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung ist abhängig von der Konzentration und der Temperatur. Die folgenden Lagerungszeiten nach Zubereitung wurden festgestellt:

	2°C bis 8°C	unter 25°C
≥ 500.000 – 910.000 IE/ml (= 0,3-0,546 g/ml) (dieser Bereich umfasst die empfohlene Konzentration für die IM-Injektion)	48 Stunden	8 Stunden
< 100.000 IE/ml (= 0,06 g/ml) (die empfohlene Konzentration zur IV Injektion/Infusion)	24 Stunden	4 Stunden

Aus mikrobiologischer Sicht ist das zubereitete Arzneimittel sofort zu verwenden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verabreichung beim Anwender und sollen normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C sein.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach der Zubereitung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Glas Typ III mit halogeniertem Butyl-Gummistopfen (Infusionsstopper) und Bördelkappe oder alternativ mit Flip-off Bördelkappe.

Packungsgrößen:

Penicillin G-Natrium Sandoz 500.000 IE – Trockenstechampulle:

1 und 100 Durchstechflaschen (mit einem Volumen von 5 ml).

Penicillin G-Natrium Sandoz 1 Mega IE – Trockenstechampulle:

1, 10 und 100 Durchstechflaschen (mit einem Volumen von 5 ml).

Penicillin G-Natrium Sandoz 5 Mega IE – Trockenstechampulle:

1, 10, 25 und 50 Durchstechflaschen (mit einem Volumen von 15 und 30 ml).

Penicillin G-Natrium Sandoz 10 Mega IE – Trockenstechampulle:

1, 10 und 25 Durchstechflaschen (mit einem Volumen von 30 ml).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die frisch zubereiteten Injektions- und Infusionslösungen sollen sofort verbraucht werden, um Überempfindlichkeitsreaktionen durch Abbau- und Umwandlungsprodukte zu vermeiden. Die Verabreichung nach der Zubereitung hat innerhalb der maximal empfohlenen Aufbewahrungsfristen (siehe Abschnitt 6.3) zu erfolgen.

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

Dieses Arzneimittel ist nur zur einmaligen Anwendung.

Zubereitung einer Lösung zur IV Injektion oder Infusion:

Eine Lösung zur intravenösen Anwendung kann mit folgenden Lösungsmitteln zubereitet werden:

- Wasser für Injektionszwecke
- 5 % Glukoselösung
- 0,9 % Kochsalzlösung

Die empfohlene Konzentration zur intravenösen Anwendung beträgt 100.000 IE/ml (= 0,06 g/ml).

Eine isotone Lösung wird erreicht, wenn Wasser für Injektionszwecke als Lösungsmittel verwendet wird (Osmolarität von 100.000 IE/ml [= 0,06 g/ml] in Wasser für Injektionszwecke beträgt 337 mOsmol/l). Es ist in Betracht zu ziehen, dass höher konzentrierte Lösungen und Lösungen in 5 % Glukose oder 0,9 % Kochsalzlösung hypertonisch sind und dass die Verwendung von 0,9%iger Kochsalzlösung zu einer zusätzlichen Zufuhr von Elektrolyten führt.

Für Penicillin G-Natrium Sandoz **500.000 IE** – Trockenstechampulle erfolgt die Zubereitung **einmalig** in der Originaldurchstechflasche.

Für Penicillin G-Natrium Sandoz **1 Mega IE, 5 Mega IE und 10 Mega IE** – Trockenstechampullen erfolgt die Zubereitung **in zwei Schritten**, z. B. durch Lösung des Pulvers in der Originaldurchstechflasche gefolgt von einer Verdünnung der konzentrierten Lösung in einem weiteren Behälter.

Die Zubereitung und Lösungsanweisungen in der untenstehenden Tabelle ergeben eine IV Injektion/Infusion mit 100.000 IE/ml (= 0,06 g/ml).

Zubereitung und Lösungsanweisung zur IV Injektion/Infusion				
	Zubereitungsschritt		Lösungsschritt	
<i>1 Durchstechflasche</i>	<i>notwendiges empfohlenes Volumen des Lösungsmittels zur Zubereitung</i>	<i>Ergebnis (Konzentrat zur Lösung zur IV Injektion/Infusion)</i>	<i>Lösung bis 10 Mega IE/100 ml (= 6 g/100 ml) (oder 100.000 IE/ml [= 0,06 g/100 ml])</i>	<i>sich daraus ergebende Lösung zur IV Injektion/Infusion</i>
Penicillin G-Natrium Sandoz 500.000 IE – Trockenstechampulle (enthält ± 0,3 g Pulver)	4,8 ml	gebrauchsfertige Lösung 5 ml = 500.000 IE (100.000 IE/ml) bzw. 5 ml = 0,3 g (0,06 g/ml)	nicht zutreffend	nicht zutreffend

Zubereitung und Lösungsanweisung zur IV Injektion/Infusion				
	Zubereitungsschritt		Lösungsschritt	
<i>1 Durchstechflasche</i>	<i>notwendiges empfohlenes Volumen des Lösungsmittels zur Zubereitung</i>	<i>Ergebnis (Konzentrat zur Lösung zur IV Injektion/Infusion</i>	<i>Lösung bis 10 Mega IE/100 ml (= 6 g/100 ml) (oder 100.000 IE/ml [= 0,06 g/100 ml])</i>	<i>sich daraus ergebende Lösung zur IV Injektion/Infusion</i>
Penicillin G-Natrium Sandoz 1 Mega IE - Trockenstechampulle (enthält ± 0,6 g Pulver)	4,6 ml	Konzentrat zur Verdünnung vor Anwendung 5 ml = 1 Mega IE (200.000 IE/ml) bzw. 5 ml = 0,6 g (0,12 g/ml)	1 Volumen Konzentrat + 1 Volumen Lösungsmittel z. B. 5 ml Konzentrat hinzufügen zu 5 ml Lösungsmittel	gebrauchsfertige Lösung 10 ml = 1 Mega IE (100.000 IE/ml) bzw. 10 ml = 0,6 g (0,06 g/ml)
Penicillin G-Natrium Sandoz 5 Mega IE - Trockenstechampulle (enthält ± 3 g Pulver)	7,9 ml	Konzentrat zur Verdünnung vor Anwendung 10 ml = 5 Mega IE (500.000 IE/ml) bzw. 10 ml = 3 g (0,3 g/ml)	1 Volumen Konzentrat + 4 Volumen Lösungsmittel z. B. 10 ml Konzentrat hinzufügen zu 40 ml Lösungsmittel	gebrauchsfertige Lösung 50 ml = 5 Mega IE (100.000 IE/ml) bzw. 50 ml = 3 g (0,06 g/ml)
Penicillin G-Natrium Sandoz 10 Mega IE - Trockenstechampulle (enthält ± 6 g Pulver)	15,8 ml	Konzentrat zur Verdünnung vor Anwendung 20 ml = 10 Mega IE (500.000 IE/ml) bzw. 20 ml = 6 g (0,3 g/ml)	1 Volumen Konzentrat + 4 Volumen Lösungsmittel z. B. 20 ml Konzentrat hinzufügen zu 80 ml Lösungsmittel	gebrauchsfertige Lösung 100 ml = 10 Mega IE (100.000 IE/ml) bzw. 100 ml = 6 g (0,06 g/ml)

Zubereitung einer Lösung zur IM Injektion:

Eine Lösung zur intramuskulären Anwendung kann mit folgendem Lösungsmittel zubereitet werden:

- Wasser für Injektionszwecke

Durch die konzentrierte Eigenschaft der Lösung zur intramuskulären Injektion ist das empfohlene Lösungsmittel Wasser für Injektionszwecke, um die Tonizität so niedrig wie möglich zu halten (jegliche Lösung über 100.000 IE/ml ist hypertonsch).

Das maximale Volumen zur intramuskulären Anwendung ist 5 ml je Injektionsstelle und die

maximale intramuskuläre Dosis beträgt 10.000.000 IE. Höhere Dosen können als intravenöse Infusion gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Anleitungen zur einmaligen Zubereitung in der Originaldurchstechflasche mit der kleinsten Lösungsmittelmenge sind in der untenstehenden Tabelle beschrieben. Eine weitere Verdünnung ist möglich, hängt aber von der Kombination der notwendigen Dosis und dem maximalen Injektionsvolumen pro 5 ml je Injektionsstelle ab.

Zubereitung und Anwendungshinweise für die IM Injektion		
<i>1 Durchstechflasche</i>	<i>empfohlenes Volumen des Lösungsmittels zur Zubereitung der Lösung</i>	<i>sich daraus ergebende Lösung zur IM Injektion (max. 5 ml pro Injektionsstelle)</i>
Penicillin G-Natrium Sandoz 500.000 IE - Trockenstechampulle (enthält ± 0,3 g Pulver)	0,3 – 0,6 ml	
	z. B. 0,3 ml	0,55 ml = 0,5 Mega IE (= 0,3 g) (909.090 IE/ml) (= 0,545 g/ml)
	z. B. 0,6 ml	0,75 ml = 0,5 Mega IE (= 0,3 g) (666.667 IE/ml) (= 0,400 g/ml)
Penicillin G-Natrium Sandoz 1 Mega IE - Trockenstechampulle (enthält ± 0,6 g Pulver)	0,6 - 1 ml	
	z. B. 0,6 ml	1,1 ml = 1 Mega IE (= 0,6 g) (909.090 IE/ml) (= 0,545 g/ml)
	z. B. 1 ml	1,5 ml = 1 Mega IE (= 0,6 g) (666.667 IE/ml) (= 0,400 g/ml)
Penicillin G-Natrium Sandoz 5 Mega IE - Trockenstechampulle (enthält ± 3 g Pulver)	3 - 5 ml	
	z. B. 3 ml	5,5 ml = 5 Mega IE (= 3 g) (909.090 IE/ml) (= 0,545 g/ml)
	z. B. 5 ml	7,5 ml = 5 Mega IE (= 3 g) (666.667 IE/ml) (= 0,400 g/ml)
Penicillin G-Natrium Sandoz 10 Mega IE - Trockenstechampulle (enthält ± 6 g Pulver)	6 - 10 ml	
	z. B. 6 ml	11 ml = 10 Mega IE (= 6 g) (909.090 IE/ml) (= 0,545 g/ml)
	z. B. 10 ml	15 ml = 10 Mega IE (= 6 g) (666.667 IE/ml) (= 0,400 g/ml)

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. ZULASSUNGNUMMERN

Penicillin G-Natrium Sandoz 500.000 IE – Trockenstechampulle: 12784

Penicillin G-Natrium Sandoz 1 Mega IE – Trockenstechampulle: 12785

Penicillin G-Natrium Sandoz 5 Mega IE – Trockenstechampulle: 12786

Penicillin G-Natrium Sandoz 10 Mega IE – Trockenstechampulle: 12787

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16.02.1965

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01.12.2020

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.