

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Star Pen 250 mg/5 ml - Trockensirup

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml (= 1 Messlöffel) fertiger Sirup enthalten 250 mg (entspricht ca. 424.000 IE) Phenoxymethylpenicillin als Kalium-Salz (entspricht ca. 28 mg Kalium).

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

20 mg Aspartam (E 951)

1,5396 g Saccharose

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis.

Die gebrauchsfertige Lösung enthält im Erdbeeraroma Spuren von Benzylalkohol und Natrium bzw. im Himbeeraroma Spuren von Ethanol und Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen.

Das Granulat ist weiß bis cremefarben.

Die gebrauchsfertige Lösung ist farblos bis leicht gelblich, klar bis leicht trüb.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Star Pen ist angezeigt zur Therapie und Prophylaxe von leichten bis mittelschweren Infektionen, die durch Penicillin-empfindliche Erreger hervorgerufen werden:

Infektionen der oberen Atemwege

- akute Otitis media, akute Sinusitis (fachgerecht diagnostiziert) und dokumentierte, durch beta-hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A hervorgerufene Tonsillitis

Infektionen der Atemwege

- bakterielle Bronchitis, bakterielle Pneumonie bzw. Bronchopneumonie, soweit eine parenterale Penicillintherapie nicht erforderlich ist.

Infektionen der Haut

- Erysipel, Erysipeloid, Pyodermien (wie Impetigo contagiosa, Furunkulose), Abszesse, Phlegmone,
- Erythema chronicum migrans und andere klinische Manifestationen der Lyme-Borreliose.

Sonstige Infektionen

- Bissverletzungen (z. B. Gesichtswunden oder tiefe Wunden der Hand) und Verbrennungen.

Zur Prophylaxe

- einer bakteriellen Endokarditis vor und nach kleineren chirurgischen Eingriffen wie z.B. Tonsillektomien, Zahnextraktionen bei angeborenen bzw. rheumatischen Herzerkrankungen.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung zu berücksichtigen.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

#### *Kinder unter 12 Jahren:*

Die Dosierung beträgt für Kinder 50.000 – 100.000 IE Phenoxymethylpenicillin pro kg Körpergewicht pro Tag

#### *Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene:*

3,0 – 4,5 Mega IE Phenoxymethylpenicillin pro Tag.

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

Bei Infektionen des Hals-, Nasen- oder Ohrenbereichs ist die Verabreichung der Tagesdosis in nur 2 Einzeldosen – vorzugsweise im Abstand von 12 Stunden – möglich.

Eine Tagesdosis von 25.000 IE Phenoxymethylpenicillin pro kg Körpergewicht sollte bei Jugendlichen und Erwachsenen nicht unterschritten werden. Dosierungen bis zu 6,0 Mega IE Phenoxymethylpenicillin pro Tag werden von Erwachsenen komplikationslos vertragen.

Im Allgemeinen wird empfohlen:

	<b>Star Pen 250 mg/5 ml - Trockensirup</b>
Neugeborene und Säuglinge bis 3 Monate (3 - 6 kg)	--
Kleinkinder 3 - 12 Monate (6 - 10 kg)	3 x 1/2 Messlöffel
Kinder 1 - 6 Jahre (10 - 22 kg)	3 x 1 Messlöffel
Kinder 6 - 12 Jahre (22 - 38 kg)	3 x 2 Messlöffel

Nötigenfalls kann die tägliche Dosis entsprechend erhöht werden.

### Spezielle Dosierungshinweise

Endokarditisprophylaxe (bei kleineren chirurgischen Eingriffen wie Tonsillektomie, Zahnextraktionen bei angeborenen bzw. rheumatischen Herzerkrankungen):

Kinder erhalten bis 30 kg Körpergewicht circa eine Stunde vor dem Eingriff 4 Messlöffel Star Pen 250 mg/5 ml Sirup, dann 1 Messlöffel 250 mg/5 ml Sirup alle sechs Stunden bis zwei Tage nach der Operation.

### Dosierungsrichtlinien bei eingeschränkter Elimination

Bei eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion ist im Allgemeinen infolge der geringen Toxizität von Phenoxymethylpenicillin-Kalium eine Dosisreduktion nicht erforderlich, die Notwendigkeit derselben sollte im Einzelfall jedoch abgeklärt werden, auch im Hinblick auf den Kaliumgehalt. Bei Anurie ist eine Dosisreduktion oder Verlängerung des Dosierungsintervalls angezeigt.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Einnahme sollte eine Stunde vor den Mahlzeiten mit etwas Tee oder Saft erfolgen.

### Dauer der Anwendung

Nach Abklingen der Symptome soll die Behandlung noch drei Tage fortgesetzt werden. Bei der Behandlung von Infektionen mit  $\beta$ -hämolisierenden Streptokokken sollte die Therapiedauer mindestens zehn Tage betragen, um Spätkomplikationen (rheumatisches Fieber) vorzubeugen. Die Behandlungsdauer der akuten Otitis media sollte auf 5 Tage begrenzt werden. Bei Patienten mit einem Risiko für Komplikationen kann eine Behandlungsdauer von 5 bis 10 Tagen empfehlenswert sein.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

Patienten mit Phenylketonurie siehe Abschnitt 4.4.

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

Phenoxymethylpenicillin sollte bei Patienten mit schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen und/oder Asthma in der Vorgeschichte nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Alle Schweregrade einer Überempfindlichkeit, einschließlich einer tödlichen Anaphylaxie, wurden bei oralem Penicillin beobachtet. Bei Cephalosporin-Überempfindlichkeit ist eine mögliche Kreuzallergie zu beachten.

Diese Reaktionen treten häufiger bei Patienten auf, die in der Vorgeschichte bereits überempfindlich gegen Penicilline, Cephalosporine oder andere Allergene reagiert haben. Vor Beginn der Behandlung sind diesbezüglich Erkundigungen einzuholen. Bei Auftreten einer Allergie ist die Therapie abzubrechen und der Patient mit den üblichen Arzneimitteln wie Adrenalin und anderen blutdrucksteigernden Aminen, Antihistamin und Kortikosteroid entsprechend zu behandeln.

In Verbindung mit einer Behandlung mit Phenoxymethylpenicillin wurde über schwere kutane Nebenwirkungen (SCAR) berichtet, wie z. B. Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akute generalisierte pustulöse exanthematische Reaktion (AGEP), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können. Zum Zeitpunkt der Verschreibung müssen die Patienten über die Anzeichen und Symptome aufgeklärt und sorgfältig auf Hautreaktionen überwacht werden. Falls Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, muss Star Pen sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn bei dem Patienten bei der Anwendung von Phenoxymethylpenicillin eine schwerwiegende Reaktion wie SJS, TEN oder DRESS aufgetreten ist, darf die Behandlung mit Phenoxymethylpenicillin bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder begonnen werden.

Bei Patienten mit schwerer Erkrankung oder schweren Magen-Darmstörungen mit anhaltendem Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Magendehnung, Achalasie oder gesteigerter Darmmotilität sollte von der Behandlung mit Phenoxymethylpenicillin abgesehen werden, da eine ausreichende Resorption nicht gewährleistet ist.

Bei Patienten mit allergischer Diathese (Urtikaria oder Heuschnupfen) bzw. Asthma bronchiale, ist besondere Vorsicht geboten.

Bei der Anwendung von Star Pen Trockensirup bei Patienten mit bestehender Mononukleose (erhöhte Risiko von Hautausschlag) oder akuter lymphatischer Leukämie bei Behandlung von Begleitinfektionen (erhöhte Risiko von Hautreaktionen) ist Vorsicht geboten.

Falls möglich, empfiehlt sich vor Anwendung ein Antibiogramm insbesondere bei Verdacht auf Staphylokokken-Infektion.

Bei Patienten, die zur Rheumaprophylaxe Penicillin erhalten, empfiehlt es sich vor einem chirurgischen Eingriff (Tonsillektomie, Zahnextraktion etc.) zur perioperativen Prophylaxe die Dosierung zu verdoppeln. Orales Phenoxymethylpenicillin sollte nicht als zusätzliche Prophylaxe bei genital-urologischen Untersuchungen oder Operationen, Operationen des unteren Darmtraktes, Sigmoidoskopie und Geburt verwendet werden. Patienten mit rheumatischem Fieber in der Vorgeschichte, welche wiederholt zur Prophylaxe behandelt wurden, können penicillin-resistente Organismen beherbergen. Bei diesen Patienten sollte die Verwendung eines anderen prophylaktischen Mittels in Betracht gezogen werden. Schweres Empyem, Bakteriämie, Perikarditis, Meningitis und Arthritis sollten nicht mit Phenoxymethylpenicillin während der akuten Phase behandelt werden.

Bei einer Langzeitbehandlung werden Blutbildkontrollen einschließlich Differentialblutbild und Leberfunktionskontrollen sowie Nierenfunktionstests empfohlen.

Auf das Überwuchern resistenter Keime bzw. Pilze bei Langzeittherapie ist zu achten. Wenn Superinfektionen auftreten, sind geeignete Maßnahmen zu treffen.

Dermatomykosen - paraallergische Reaktionen sind möglich, da zwischen Penicillinen und Stoffwechselprodukten von Dermatophyten eine Antigengemeinschaft bestehen kann; siehe Abschnitt 4.8.

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

Bei Erkrankungen wie schwere Pneumonie, Empyem, Sepsis, Perikarditis, Endokarditis, Meningitis, Arthritis und Osteomyelitis im akuten Stadium ist eine parenterale Therapie mit Penicillin indiziert.

#### Beeinflussung diagnostischer Untersuchungen:

Unter der Behandlung mit Phenoxymethylpenicillin können bei Laboruntersuchungen der nicht enzymatische Harnzuckernachweis und der Urobilinogennachweis falsch positiv ausfallen. Ebenfalls zu falsch positiven Ergebnissen kann die Aminosäurenbestimmung im Urin mittels der Ninhydrin-Methode führen.

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 Abschnitt 4.5 und 4.8).

#### Kalium-Hinweis

Dieses Arzneimittel enthält 0,71 mmol (oder 28 mg) Kalium pro 5 ml. Wenn der Patient an eingeschränkter Nierenfunktion leidet oder eine kontrollierte Kalium-Diät (Diät mit niedrigem Kaliumgehalt) einhalten muss, sollte dies berücksichtigt werden.

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

Bei merklich eingeschränkter Nierenfunktion darf es durch das erhöhte Risiko einer Enzephalopathie nur mit Vorsicht verabreicht werden. Eine sichere Dosis kann niedriger sein als die üblicherweise empfohlene. Wenn bei schweren Nierenfunktionsstörungen die Kaliumausscheidung betroffen ist, ist zu berücksichtigen, dass in 100 mg Phenoxymethylpenicillin-Kalium (ca. 153.000 IE) etwa 9,8 mg (=0,257 mmol) Kalium enthalten sind.

#### Hinweis für Diabetiker

1 Messlöffel enthält ca. 1,54 g Sucrose (Zucker) entsprechend ca. 0,128 Broteinheiten (BE). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Kann schädlich für die Zähne sein wenn das Arzneimittel für eine chronische Anwendung, z.B. über zwei Wochen oder länger, vorgesehen ist.

Dieses Arzneimittel enthält 20 mg Aspartam pro 5 ml. Aspartam ist eine Quelle für Phenylalanin. Es kann schädlich sein, wenn der Patient eine Phenylketonurie (PKU) hat, eine seltene angeborene Erkrankung, bei der sich Phenylalanin anreichert, weil der Körper es nicht ausreichend abbauen kann. Zur Beurteilung der Anwendung von Aspartam bei Säuglingen unter 12 Wochen liegen weder präklinische noch klinische Daten vor.

Dieses Arzneimittel enthält Spuren an Benzylalkohol (enthalten im Erdbeeraroma). Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen, einschließlich Atemproblemen (sogenanntes „Gasping-Syndrom“), bei Kleinkindern in Verbindung gebracht. Die minimale Menge Benzylalkohol, bei der Toxizität auftritt, ist nicht bekannt. Bei Kleinkindern besteht aufgrund von Akkumulation ein erhöhtes Risiko. Große Mengen sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität („metabolische Azidose“) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion.

Dieses Arzneimittel enthält geringe Mengen an Ethanol (im Himbeeraroma), weniger als 100 mg pro ml der zubereiteten Suspension.

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

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

Da Penicilline nur auf proliferierende Keime wirken, sollte Phenoxymethylpenicillin nicht mit bakteriostatischen Antibiotika kombiniert werden. Kombinationen mit anderen Antibiotika sollen nur erfolgen, wenn ein Synergismus oder zumindest ein additiver Effekt zu erwarten sind. Die einzelnen Komponenten einer Kombination müssen in voller wirksamer Dosis gegeben werden (Ausnahme: bei nachgewiesenem Synergismus ist die Dosis des toxischeren Kombinationspartners reduzierbar). Von Chloramphenicol, Erythromycin und Tetrazyklin wurde berichtet, die bakterielle Aktivität von Penicillin einzuschränken und wird die gleichzeitige Verwendung nicht empfohlen.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Antiphlogistika, Antirheumatika, Antipyretika (insbesondere von Indometacin, Phenylbutazon, Salicylaten in hohen Dosen bzw. Sulphinpyrazon) sowie Probenecid sei auf die kompetitive Ausscheidungshemmung hingewiesen.

Wird Phenoxymethylpenicillin zu den Mahlzeiten eingenommen, kommt es zu einer Resorptionsminderung.

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

Die gleichzeitige Behandlung mit Methotrexat kann dessen Serumspiegel erhöhen und dessen toxische Wirkung verstärken. Eine Überwachung des Methotrexat-Serumspiegels ist daher erforderlich.

### 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 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).

### Guarkernmehl

herabgesetzte Aufnahme von Phenoxymethylpenicillin

### Typhus-Impfstoff (oral)

Penicilline können orale Typhus-Impfstoffe inaktivieren.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Sollte dieses Arzneimittel an Frauen im gebärfähigen Alter verabreicht werden, ist für die Schwangerschaft und Stillperiode folgendes zu beachten:

### Schwangerschaft

Obwohl sich keine Hinweise auf embryotoxische, teratogene oder mutagene Wirkungen in Tierversuchen gezeigt haben, sollte Phenoxymethylpenicillin während der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden.

### Stillzeit

Phenoxymethylpenicillin ist placentagängig und tritt auch in geringen Mengen in die Muttermilch über. Beim gestillten Säugling ist die Möglichkeit einer Sensibilisierung bzw. einer Beeinflussung der physiologischen Darmflora mit Auftreten von Durchfall, zentralnervöser Systemtoxizität durch Frühreife der Blut-Hirnschranke oder Sprosspilzbesiedlung zu beachten.

### Fertilität

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

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

Star Pen hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

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

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)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die häufigsten Reaktionen auf orales Penicillin sind Magen-Darm-Erkrankungen und Überempfindlichkeitsreaktionen.

Obwohl Reaktionen mit geringerer Häufigkeit nach oraler als parenteraler Behandlung beobachtet wurden, sollte daran gedacht werden, dass alle Formen einer Überempfindlichkeit, einschließlich tödlicher Anaphylaxie, bei oralem Penicillin beobachtet wurden.

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Phenoxymethylpenicillin wurden schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), Arzneimitteloxanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akuter generalisierter pustulöser exanthematischer Reaktion (AGEP) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

### ***Infektionen und parasitäre Erkrankungen***

*Nicht bekannt:*

Superinfektion mit resistenten Keimen oder Sprosspilzen (siehe auch Abschnitt 4.4)

### ***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems***

*Sehr selten:*

Veränderungen des Blutbildes einschließlich Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Eosinophilie, hämolytische Anämie, Agranulozytose, Blutgerinnungsstörungen

*Nicht bekannt:*

Verlängerung der Blutungszeit und Prothrombinzeit (siehe Abschnitt 4.4)

### ***Erkrankungen des Immunsystems***

*Häufig:*

Allergische Reaktionen, meist in Form von Hautreaktionen (z.B. Exantheme, Juckreiz, Urtikaria). Eine sofortige Hautreaktion zeigt in der Regel eine allergische Reaktion gegen Penicillin und die Behandlung ist abzubrechen.

*Selten:*

Schwere allergische Reaktionen, die ein angioneurotisches Ödem, Larynxödem und Anaphylaxie verursachen.

*Sehr selten:*

Anaphylaktischer Schock mit Kollaps und anaphylaktoide Reaktionen (Arzneimittelfieber, Schüttelfrost, Arthralgie, Prostration, Bronchospasmus, Tachykardie, Dyspnoe, Serumkrankheit einschließlich interstitieller Nephritis, allergische Vaskulitis, Blutdruckabfall, Asthma, Purpura, gastrointestinale Erscheinungen). Allerdings sind bei oraler Applikation allergische Reaktionen seltener und verlaufen milder als bei parenteraler Verabreichung.

Bei Mykose-Erkrankten können allergische Reaktionen infolge einer möglichen Allergengemeinschaft zwischen Stoffwechselprodukten von Hautpilzen und Penicillin auftreten.

Serumkrankheit-ähnliche Reaktionen werden durch Fieber, Schüttelfrost, Gelenkschmerzen und Ödeme gekennzeichnet.

### ***Erkrankungen des Nervensystems***

*Nicht bekannt:*

Zentralnervöse Systemtoxizität einschließlich Krämpfe wurden berichtet (besonders bei hohen Dosen oder bei schwerer Nierenfunktionsstörung); Parästhesie bei längerer Verwendung.

Neuropathie ist eine unregelmäßige Reaktion und wird gewöhnlich mit hohen Dosen von parenteralem Penicillin in Zusammenhang gebracht.

### ***Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts***

*Häufig:*

Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Magendruck, Stomatitis, Anorexie, Bauchschmerzen, Flatulenz, Glossitis

*Selten:*

Entzündungen im Mund und schwarze Haarzunge (Verfärbung der Zunge)

Wenn während der Therapie Durchfälle auftreten, sollte an die Möglichkeit einer pseudomembranösen Colitis gedacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

*Nicht bekannt:*

Oberflächliche Zahnverfärbungen (meist bei der Suspension): Diese sind zumeist nach mehreren Wochen durch Zähneputzen bzw. nach professioneller Zahnreinigung reversibel.

### **Leber- und Gallenerkrankungen**

*Sehr selten:*

Hepatitis und choleastische Gelbsucht

### **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes**

*Häufig:*

Urtikaria, geröteter oder masernartiger Hautausschlag, Juckreiz

*Selten:*

Angioneurotisches Ödem, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Dysgeusie, Xerostomie, Mucositis

*Nicht bekannt:*

Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)\*\* (siehe Abschnitt 4.4), Lyell-Syndrom, Pemphigoid

\*\*Nach der Markteinführung wurden nur sehr wenige Fälle gemeldet; die Häufigkeit kann nicht festgestellt werden.

### **Skelettmuskulatur-, Bindegewebes- und Knochenerkrankungen**

*Selten:*

Gelenkschmerzen

### **Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

*Selten:*

Nephropathie, gewöhnlich im Zusammenhang mit hohen Dosen von parenteralem Penicillin

*Sehr selten:*

interstitielle Nephritis

### **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

*Selten:*

Fieber

### **Untersuchungen**

*Sehr selten:*

Positiver direkter Coombs-Test

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome

Schwere, die Gesundheit stark beeinträchtigende Symptome nach einer akzidentellen oder absichtlich herbeigeführten Überdosierung sind bisher nicht bekannt geworden. Mit vor allem gastrointestinalen unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Magendruck, Diarrhoe (siehe Abschnitt 4.8) und selten Krampfanfällen ist allerdings zu rechnen. Wenn andere Anzeichen auftreten, sollte die Möglichkeit einer allergischen Reaktion in Betracht gezogen werden. Hyperkaliämie kann durch eine Überdosierung auftreten, besonders bei Patienten mit Nierenschwäche.

### Behandlung

Die Behandlung erfolgt dem Schweregrad entsprechend symptomatisch. Ein spezifisches Antidot gibt es nicht. Symptomatische und unterstützende Behandlung wird empfohlen. Aktivkohle mit einem Abführmittel wie z.B. Sorbitol können die Ausscheidung des Arzneimittels beschleunigen. Eine Elimination von Phenoxymethylpenicillin kann mittels Hämodialyse erzielt werden.

Bei anaphylaktischen Reaktionen muss die Behandlung mit Star Pen Trockensirup sofort abgebrochen werden und die üblichen Maßnahmen müssen eingeleitet werden.

Im Fall einer pseudomembranösen Colitis ist die Therapie abhängig von der therapeutischen Indikation abzubrechen und wenn notwendig unverzüglich eine alternative Behandlung zu beginnen (z.B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika mit klinisch erwiesener Wirksamkeit). Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

#### Pharmakotherapeutische Gruppe

Beta-Lactam-Antibiotika, Penicilline; Beta-Lactamase-sensitive Penicilline

#### ATC-Code

J01CE02

Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V) ist ein biosynthetisches, säurestabiles, nicht Betalaktamase-festes Betalaktam-Antibiotikum.

#### 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

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

<b>Erreger</b>	<b>Sensibel</b>	<b>Resistent</b>
<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

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: Januar 2016):

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

- ° Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
- § Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.
- + In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.
- ^ Sammelbezeichnung für eine heterogene Gruppe von Streptokokken-Spezies. Resistenzrate kann in Abhängigkeit von der vorliegenden Streptokokken-Spezies variieren.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### *Resorption*

Phenoxymethylpenicillin wird durch die Magensäure nicht inaktiviert.

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

### *Verteilung*

Die Plasmahalbwertszeit beträgt 30 - 45 Minuten und die Plasmaeiweißbindung beträgt ca. 55%. Die Gewebediffusion in Niere, Lunge, Leber, Haut, Schleimhäute, Muskulatur und in die meisten Körperflüssigkeiten - besonders bei Entzündung - ist gut und in Knochen mäßig. Phenoxymethylpenicillin passiert die Placentaschranke und geht in geringen Mengen in die Muttermilch über.

### *Biotransformation*

Etwa 34±20% einer Dosis werden in Form von inaktiven Umwandlungsprodukten wie z. B. Penicillinosäure metabolisiert.

### *Elimination*

Phenoxymethylpenicillin wird zum großen Teil unverändert renal durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion eliminiert. Ein geringer Teil wird mit der Galle in aktiver Form ausgeschieden. Bei Nierengesunden liegen die Serum-Halbwertszeiten ( $T_{1/2}$ ) bei 30 bis 45 Minuten. Die Halbwertszeit ist dosisabhängig. Bei Untersuchungen der  $T_{1/2}$  fand sich nach Gabe einer 0,4 g und 0,3 g eine Halbwertszeit von entsprechend: 0,5 Stunden und 1,1 Stunden.

### *Kinetik spezieller Patientengruppen*

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

## 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

Natriumbenzoat (E-211), Saccharin-Natrium, Saccharose, Aspartam (E-951), Simeticon, Carmellose Natrium, Citronensäure wasserfrei, Erdbeer Pulveraroma (enthält unter anderem Benzylalkohol und Natrium), Himbeer Pulveraroma (enthält unter anderem Ethanol und Natrium), Tri-Natriumcitrat wasserfrei.

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Granulat: 3 Jahre

Die gebrauchsfertige Lösung ist bei Lagerung im Kühlschrank (2°C - 8°C) 14 Tage lang haltbar.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Granulat nicht über 25°C lagern.

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

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Braunglasflasche mit kindersicherem Schraubverschluss aus Polypropylen/Polyethylen.

Der beiliegende Messlöffel besteht aus Polypropylen mit einer Skalierung bei 1,25/2,5/5 ml.

24 g Granulat für 60 ml Sirup

40 g Granulat für 100 ml Sirup

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Die Zubereitung hat durch den Arzt oder Apotheker zu erfolgen.

Die Flasche mit Trinkwasser bis knapp unter die Ringmarke füllen und sofort kräftig schütteln. Danach Wasser exakt bis zur Ringmarke nachfüllen und nochmals schütteln.

24 g Granulat + 45 ml Wasser = 60 ml Sirup;

40 g Granulat + 75 ml Wasser = 100 ml Sirup.

Jeweils vor dem Einnehmen gut schütteln!

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

16334

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 31.08.1978

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21.08.2013

## **10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2024

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.