Fresenius Kabi

Penicillin G Kabi 1/2/5/10 Millionen I.E.
Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Penicillin G Kabi 1 Million I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Penicillin G Kabi 2 Millionen I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Penicillin G Kabi 5 Millionen I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Penicillin G Kabi 10 Millionen I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 1 000 000 I.E. entsprechend ca. 600 mg Benzylpenicillin als Natrium-Salz.
Jede Durchstechflasche enthält 39 mg Natrium.

Jede Durchstechflasche enthält 2 000 000 I.E. entsprechend ca. 1 200 mg Benzylpenicillin als Natrium-Salz. Jede Durchstechflasche enthält 77 mg Natrium.

Jede Durchstechflasche enthält 5 000 000 I.E. entsprechend ca. 3 000 mg Benzylpenicillin als Natrium-Salz. Jede Durchstechflasche enthält 194 mg Natrium.

Jede Durchstechflasche enthält 10 000 000 I.E. entsprechend ca. 6 000 mg Benzylpenicillin als Natrium-Salz. Jede Durchstechflasche enthält 387 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

Weißes oder fast weißes kristallines Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Penicillin G Kabi ist zur Behandlung folgender Infektionen bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern, Neu- und Frühgeborenen angezeigt (siehe Abschnitt 5.1):

- Akute bakterielle Haut- und Weichgewebeinfektionen (ABSSSI)
- Diphtherie (zusätzlich zu Antitoxin)
- ambulant erworbene Pneumonie
- Empyem
- bakterielle Endokarditis
- Peritonitis
- Meningitis
- Hirnabszesse
- Osteomyelitis
- Infektionen des Genitaltraktes, verursacht durch Fusobakterien
- Komplikationen bei Gonorrhoe (gonorrhoische Endokarditis oder Arthritis)
- Syphilis (kongenitale Syphilis)
- Lyme-Borreliose (Meningopolyneuritis Garin-Bujadoux-Bannwarth, Acrodermatitis chronica atrophicans, Lyme-Arthritis, Lyme-Karditis)

Penicillin G Kabi wird weiterhin zur Behandlung folgender spezifischer Infektionen angewendet:

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

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Für Internationale Einheiten (I.E.) und Masseangaben gelten folgende Verhältnisse:
1 mg Benzylpenicillin-Natrium entspricht 1 670 I.E. Benzylpenicillin.
1 Million I.E. Benzylpenicillin entsprechen 598,9 mg Benzylpenicillin-Natrium.
Im Allgemeinen betrachtet man 600 mg Benzylpenicillin-Natrium als äquivalent zu 1 Million I.E. Benzylpenicillin.

Benzylpenicillin hat einen weiten Dosisbereich, der sich nach der Art der Anwendung, der Höhe der Dosis und dem Dosierungsintervall in Abhängigkeit von Art und Empfindlichkeit des Erregers, der Schwere der Infektion und dem Zustand des Patienten richtet.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren):

Standarddosierung (intramuskulär oder intravenös): 0,03 Millionen I.E./kg/Tag, entsprechend ca. 1 – 5 Millionen I.E. pro Tag, verteilt auf 4 – 6 Gaben.
Hohe Dosierung (intravenös): 0,3 Millionen I.E./kg/Tag, entsprechend ca. 10 – 40 Millionen I.E. pro Tag, verteilt auf 4 – 6 Gaben.

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

Standarddosierung (intramuskulär oder intravenös): 0,03 – 0,1 Millionen I.E./kg/Tag, verteilt auf 4 – 6 Gaben.
Hohe Dosierung (intravenös): 0,1 – 0,5 (–1,0) Millionen I.E./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 I.E./Minute wird bei intravenösen Dosen über 2 000 000 I.E. empfohlen.

Neugeborene (2. – 4. Lebenswoche):

Standarddosierung (intramuskulär oder intravenös): 0,03 – 0,1 Millionen I.E./kg/Tag, in 3 – 4 Einzelgaben.
Hohe Dosierung (intravenös): 0,2 – 0,5 (–1,0) Millionen I.E./kg/Tag, in 3 – 4 Einzelgaben.

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

Standarddosierung (intramuskulär oder intravenös): 0,03 – 0,1 Millionen I.E./kg/Tag, in 2 Einzelgaben.
Hohe Dosierung (intravenös): 0,2 – 0,5 (–1,0) Millionen I.E./kg/Tag, in 2 Einzelgaben.

Bei Früh- und Neugeborenen darf wegen der Unreife und der verminderten Exkretion von Benzylpenicillin das Dosierungsintervall nicht weniger als 12 Stunden betragen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten:

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 der Abbau und die Ausscheidung von Penicillinen verzögert sein. Dies ist in der Dosierung zu berücksichtigen. Es wird daher empfohlen, die Einzeldosen bzw. Dosierungsintervalle von Penicillin G Kabi den jeweiligen Clearance-Werten anzupassen:

Siehe Tabellen auf Seite 2

Kleinkinder (ab dem 1. Lebensmonat) und Kinder (bis 12 Jahre): Bei moderat bis stark eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate = 10 – 50 ml/Minute/1,73 m^2) wird die Standarddosis alle 8 – 12 Stunden verabreicht. Bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion bzw. Nierenversagen (glomeruläre Filtrationsrate < 10 ml/Minute/1,73 m^2) wird die Standarddosis alle 12 Stunden verabreicht.

Früh- und Neugeborene (bis zur 4. Lebenswoche): Penicillin G Kabi 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 Millionen I.E./Tag intravenös in Kombination mit Aminoglykosiden.

Meningitis: Wegen erhöhter Krampfanfälligkeit und Jarisch-Herxheimer-Reaktionen sollen bei Erwachsenen nicht mehr als 20 – 30 Millionen I.E./Tag und bei Kindern nicht mehr als 12 Millionen I.E./Tag verabreicht werden.

Lyme-Borreliose: Bei Erwachsenen 20 – 30 Millionen I.E/Tag intravenös in 2 – 3 Dosen über 14 Tage und bei Kindern 0,5 Millionen I.E./kg/Tag intravenös in 2 – 3 Dosen über 14 Tage.

Art der Anwendung

Penicillin G Kabi kann **intravenös** (Injektion oder Kurzinfusion bei 10 Millionen I.E./100 ml) oder auch **intramuskulär** gegeben werden.

Hinweise für i. m. Injektion:
Bis zu maximal 10 Millionen I.E. (= ca. 6 g) Penicillin G Kabi, gelöst in 6 – 10 ml Wasser für Injektionszwecke, werden bis zu zweimal täglich tief intramuskulär in den oberen, äußeren Quadranten des Glutaeus 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 können, vor allem bei Kleinkindern, 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 I.E./Minute wird bei intravenösen Dosen über 2 000 000 I.E. empfohlen.

Penicillin G Kabi-Dosierung für Erwachsene und Jugendliche anhand der Kreatinin-Clearance CAVE: bezogen auf eine normalisierte Dosis von 40 Millionen I.E. pro Tag 6 000–24 000 mg 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 Kabi (Tagesdosis)	Unter 60 Jahren: 40(–60) Millionen I.E. Über 60 Jahren: 10–40 Millionen I.E	10–20 Millionen I.E.	5–10 Millionen I.E.	2–5 Millionen I.E.
Dosierungsintervall	in 3–6 Einzelgaben	in 3 Einzelgaben	in 2–3 Einzelgaben	in 1–2 Einzelgaben

Penicillin G Kabi-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 Kabi (Tagesdosis)	0,03–0,1 Millionen I.E./kg	0,02–0,06 Millionen I.E./kg	0,01–0,04 Millionen I.E./kg
Dosierungsintervall	in 4–6 Einzelgaben	in 2–3 Einzelgaben	in 2 Einzelgaben

Die rekonstituierte Lösung sollte eine klare, farblose bis leicht gelbe Lösung und praktisch frei von sichtbaren Partikeln sein.

Weitere Angaben zur Zubereitung, siehe Abschnitt 6.6.

Dauer der Anwendung

Die Behandlungsdauer mit Penicillin G Kabi kann in Abhängigkeit von der spezifischen Indikation variieren und sollte den Empfehlungen aktueller Leitlinien nationaler Behörden folgen.

Nach Empfehlungen 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 Anamnese

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), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) wurden in Zusammenhang mit der Behandlung mit Betalaktam-Antibiotika (einschließlich Penicillinen) berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Benzylpenicillin ist bei Patienten kontraindiziert, die überempfindlich gegen Penicilline sind. Patienten, die in der Vorgeschichte eine Überempfindlichkeit gegen Cephalosporine, Penicilline oder andere Betalaktam-Antibiotika haben, können auch gegen Benzylpenicillin überempfindlich sein (siehe Abschnitt 4.3). Benzylpenicillin sollte bei Patienten mit einer Vorgeschichte von nicht schweren Überempfindlichkeitsreaktionen auf andere Betalaktam-Antibiotika (z. B. Cephalosporine oder Carbapeneme) mit Vorsicht und bei Patienten mit einer Vorgeschichte von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen überhaupt nicht angewendet werden. 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:
- allergische Diathese (Urtikaria oder Heuschnupfen) oder Asthma (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)
- Leberschädigung (für Dosisanpassung siehe Abschnitt 4.2)
- Epilepsie, Hirnödem oder Meningitis (erhöhtes Risiko von Krampfanfällen vor allem bei hochdosierter Gabe (> 20 Millionen I.E.) von Penicillin G Kabi; 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 (para-allergische Reaktionen sind möglich, da zwischen Penicillinen und Stoffwechselprodukten von Dermatophyten eine Antigengemeinschaft bestehen kann; siehe Abschnitt 4.8)

In seltenen Fällen wurde von einer Verlängerung der Prothrombinzeit bei Patienten berichtet, die Penicilline erhielten. Eine entsprechende Überwachung sollte durchgeführt werden, wenn gleichzeitig Antikoagulantien verabreicht werden. Eine Anpassung der Dosis der oralen Antikoagulantien kann notwendig sein, um das gewünschte Ausmaß an Antikoagulation zu erhalten (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Es sollte beachtet werden, dass die Resorption von Penicillin G Kabi nach intramuskulärer Verabreichung bei 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 mögliche 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 Tenesmus), die lebensbedrohlich sein kann. Deshalb ist in diesen Fällen Penicillin G Kabi sofort abzusetzen und eine dem Erre-

gernachweis 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 Penicilline verwendet werden, die einen höheren Spiegel in der Zerebrospinalflüssigkeit erreichen.

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

Bei intravenöser Applikation sehr hoher Dosen (über 10 Millionen I.E./Tag) sollte die Applikationsstelle alle 2 Tage gewechselt werden, um Superinfektionen und Thrombophlebitis zu vermeiden.

Wegen möglicher Elektrolytstörungen bei Gaben von mehr als 10 Millionen I.E. bzw. wegen möglicher Krampfreaktionen bei Gaben von mehr als 20 Millionen I.E. sollen Infusionen von Penicillin G Kabi langsam verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Beeinflussung labordiagnostischer Verfahren:

- Ein positiver direkter Coombs-Test entwickelt sich häufig (≥ 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 Abschnitte 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 Kabi 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 Kabi können der nicht-enzymatische Harnzuckernachweis und der Urobilinogennachweis falsch positiv ausfallen. Enzymatische Harnzuckertests sollten bei Patienten unter der Therapie mit Penicillin G Kabi verwendet werden, da diese nicht durch diese Wechselwirkung beeinflusst werden.
- Bei der Bestimmung von 17-Ketosteroiden (mittels der Zimmermann-Reaktion) im Urin können während der Therapie mit Penicillin G Kabi erhöhte Werte auftreten.

Penicillin G Kabi enthält Natrium

1 Million I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Dieses Arzneimittel enthält 39 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 2,0 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

2 Millionen I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Dieses Arzneimittel enthält 77 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 3,9 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

5 Millionen I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Dieses Arzneimittel enthält 194 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 9,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

10 Millionen I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Dieses Arzneimittel enthält 387 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 19,4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Verabreichung von Penicillin G Kabi wird nicht empfohlen:

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

Gemischte Injektionen oder Infusionen: Um unerwünschte chemische Reaktionen zu vermeiden, soll die Verabreichung von gemischten Injektionen oder 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 den Penicillin-Transport aus der Zerebrospinalflüssigkeit, sodass bei gleichzeitiger Gabe von Probenecid die Penetration von Benzylpenicillin in das Gehirngewebe noch weiter verringert wird.

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

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

Methotrexat: Die Ausscheidung von Methotrexat ist bei gleichzeitiger Einnahme mit Penicillin G Kabi 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 Methotrexat-Dosis in Betracht gezogen werden und Methotrexat-Serumspiegel sollten kontrolliert werden. Der Patient ist auf mögliche zusätzliche Methotrexatnebenwirkungen zu überwachen, einschließlich Leukopenie, Thrombozythopenie und Hauteiterung.

Orale Antikoagulantien: Orale Antikoagulantien und Penicillin-Antibiotika wurden in der Praxis weitgehend ohne Wechselwirkungen verwendet. Jedoch wird in der Literatur über eine erhöhte Anzahl von Patienten berichtet, bei denen ein Blutungsereignis auftrat, 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 gleichzeitiger Gabe oder Absetzen von Penicillin überwacht werden. Darüber hinaus kann eine Anpassung der oralen Dosis der Antikoagulantien notwendig sein (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Synergismus zwischen Antibiotika:

Penicillin G Kabi soll nur dann in Kombination mit anderen Antibiotika verabreicht werden, wenn eine synergistische Wirkung oder zumindest ein additiver Effekt zu erwarten ist. Die einzelnen Wirkstoffe einer Kombination werden im Allgemeinen in voll wirksamer Dosis gegeben (Ausnahme: bei nachgewiesenem Synergismus kann die Dosis des toxischeren Kombinationspartners reduziert werden).

Bei entsprechender Indikation wird insbesondere auf die Kombinationsmöglichkeit von Penicillin G Kabi mit folgenden bakteriziden Antibiotika hingewiesen:

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Benzylpenicillin ist plazentagängig. 1 – 2 Stunden nach der Verabreichung werden im fetalen Serum Konzentrationen erreicht, die den mütterlichen Serumwerten entsprechen. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität.

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

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 Kabi 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 Kabi auf die Fertilität zu untersuchen.

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

Im Allgemeinen hat Penicillin G Kabi keinen Einfluss auf die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit.
Durch das Auftreten möglicher ernster unerwünschter Nebenwirkungen (z. B. anaphylaktischen Schock mit Zusammenbruch und anaphylaktische Reaktionen, siehe auch Abschnitt 4.8), kann Penicillin G Kabi Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Körpersystem und 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)

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Schwere kutane Nebenwirkungen SCARs (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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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 Kabi ist hämodialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

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

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Eosinophilie, Leukopenie, Neutropenie, Granulozytopenie, Agranulozytose, Panzytopenie, haemolytische Anämie, Blutgerinnungsstörungen	Verlängerung der Blutungszeit und Prothrombinzeit (siehe Abschnitt 4.4), Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems		allergische Reaktionen: Urtikaria, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Fieber, Gelenkschmerzen, Anaphylaxie oder anaphylaktoide Reaktionen (Asthma, Purpura, gastrointestinale Symptome). Bei Patienten mit Dermatomykosen können paraallergische Reaktionen auftreten, da zwischen Penicillinen und Stoffwechselprodukten von Dermatophyten eine Antigengemeinschaft bestehen kann.			Serumkrankheit, Jarisch-Herxheimer-Reaktion im Zusammenhang mit Spirochäteninfektionen (Syphilis und Lyme-Borreliose), Angioödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Bei schneller Infusion von mehr als 10 Millionen I.E. kann es zu Elektrolytstörungen kommen.		

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems			Neuropathie. Bei Infusion hoher Dosen (bei Erwachsenen über 20 Millionen I.E. kann es zu Krampfreaktionen kommen; dies ist besonders bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, Epilepsie, Meningitis, Hirnödem oder während kardiopulmonalem Bypass zu beachten.		metabolische Enzephalopathie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Stomatitis, Glossitis, Lingua villosa nigra, Übelkeit, Erbrechen. Wenn während der Therapie Durchfälle auftreten, sollte an die Möglichkeit einer pseudo-membranösen Colitis gedacht werden (siehe Abschnitt 4.4).	Diarrhoe verursacht durch *Clostridioides difficile*		
Leber- und Gallenerkrankungen					Hepatitis, Cholestase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					Pemphigoid, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Pruritus, mako-papulöser Ausschlag, masernähnlicher Ausschlag, Erythem
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nephropathie (nach intravenöser Gabe von mehr als 10 Millionen I.E. Penicillin G Kabi), Albuminurie, Zylindrurie und Hämaturie. Eine, während der hochdosierten Penicillin-Therapie selten auftretende, Oligurie oder Anurie verschwindet im Allgemeinen innerhalb von 48 Stunden nach Absetzen der Therapie. Die Diurese kann auch durch 10%ige Mannitol-Lösung in Gang gebracht werden.		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Schwere lokale Reaktionen bei intramuskulärer Applikation an Säuglingen.		

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
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 Albuminbestimmung • falsch-positiver nicht-enzymatischer Harnzuckernachweis und Urobilinogennachweis • erhöhte Werte bei der Bestimmung von 17-Ketosteroiden im Urin (mittels Zimmermann-Reaktion) (siehe Abschnitt 4.5)				

ATC-Code: J01CE01

Wirkmechanismus

Der Wirkungsmechanismus von Benzylpenicillin 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 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.

Grenzwerte der Empfindlichkeitstests

Die vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) festgelegten Grenzwerte der minimal Hemmkonzentration (MHK) sind auf der Website der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) gelistet: https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-(mic)-breakpoints-section

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 aufgrund 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
Actinomyces israelii °
Corynebacterium diphtheriae °
Erysipelothrix rhusiopathiae °
Gardnerella vaginalis °
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis* (Streptokokken der Gruppe C & G)
Streptokokken der “Viridans” Gruppe ° ^
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Borrelia burgdorferi °
Eikenella corrodens ° $
Haemophilus influenzae ° $
Neisseria meningitidis °

Üblicherweise empfindliche Spezies
Anaerobe Mikroorganismen
Clostridium perfringens °
Clostridium tetani °
Fusobacterium spp. °
Peptoniphilus spp. °
Peptostreptococcus spp. °
Veillonella parvula °
Andere Mikroorganismen
Treponema pallidum °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus faecalis $
Staphylococcus aureus +
Staphylococcus epidermidis +
Staphylococcus haemolyticus +
Staphylococcus hominis +
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Neisseria gonorrhoeae $
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus faecium
Nocardia asteroides
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Alle *Enterobacterales*-Spezies
Legionella pneumophila
Moraxella catarrhalis
Pseudomonas aeruginosa
Anaerobe Mikroorganismen
Bacteroides spp.
Andere Mikroorganismen
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.

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

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Benzylpenicillin ist nicht säurestabil und daher nur parenteral anwendbar. Die Alkalisalze von Benzylpenicillin werden nach i. m. Injektion rasch und vollständig resorbiert. Plasma-Spitzenwerte von 150 – 200 I.E/ml werden 15 – 30 min. nach i. m. Injektion von 10 Millionen I.E. Penicillin G Kabi erreicht. Nach Kurzinfusion (30 min.), können Spitzenwerte bis zu 500 I.E./ml erreicht werden. Ca. 55 % der verabreichten Dosis sind Plasmaprotein-gebunden.

Verteilung
Bei Anwendung einer hochdosierten Penicillin-Therapie werden auch in schlecht zugänglichen Geweben wie Herzklappen, Knochen, sowie in der Zerebrospinalflüssigkeit oder in Empyemen, etc. therapeutisch wirksame Konzentrationen erreicht. Benzylpenicillin ist plazentagängig. Im fetalen Kreislauf findet man 10 – 30 % der mütterlichen Plasmakonzentration. Hohe Konzentrationen werden auch im Fruchtwasser erreicht. Dagegen ist der Übergang in die Muttermilch gering. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 0,3 – 0,4 l/kg, bei Kindern etwa 0,75 l/kg. Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 55 %.

Biotransformation und Elimination
Die Elimination erfolgt zum größten Teil (50 – 80 %) als unveränderte Substanz über die Nieren (85 – 95 %) und zu einem geringeren Teil in aktiver Form mit der Galle (ca. 5 %). Die Plasmahalbwertszeit beträgt bei nierengesunden Erwachsenen ca. 30 min.

Kinetik bei speziellen 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 3 Stunden (und darüber). Daher sollte das Dosierungsintervall 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 den Fötus 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 % (50 mg/ml) Glukoselösung oder 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Lösung verwendet werden, um Inkompatibilitäten zu vermeiden.

Um unerwünschte chemische Reaktionen oder Nebenwirkungen zu vermeiden, sollen keine Mischungen der bereits gelösten Durchstechflasche mit anderen gemischten Injektionen bzw. Infusionen (z. B. Ringer-Lactat-Lösung) erfolgen. 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
- Chlorpromazinhydrochlorid
- Dopaminhydrochlorid
- Heparin
- Hydroxyzinhydrochlorid
- Lactat
- Lincomycinhydrochlorid
- Metaraminol
- Natriumhydrogencarbonat
- Oxytetracyclin
- Pentobarbital
- Tetracyclinhydrochlorid
- Thiopental-Natrium
- Vancomycin

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität des rekonstituierten und verdünnten Produktes ist abhängig von der Konzentration und der Temperatur. Die folgenden Lagerzeiten wurden festgestellt:

Siehe Tabelle unten

Aus mikrobiologischer Sicht ist das zubereitete Arzneimittel sofort zu verwenden, es sei denn, die Methode des Öffnens/der Rekonstitution/der Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verabreichung beim Anwender.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Glas, Typ II, mit Brombutyl-Gummistopfen und verschlossen mit einer Abrisskappe oder Flip-Off-Kappe aus Aluminium mit Plastikabdeckung.

	2 °C bis 8 °C	unter 25 °C
500 000 – 910 000 I.E./ml (dieser Bereich umfasst die empfohlene Konzentration für die i. m. Injektion)	6 Stunden	1 Stunde
100 000 I.E./ml (die empfohlene Konzentration zur i. v. Injektion/Infusion)	8 Stunden	1 Stunde

Packungsgrößen:

Penicillin G Kabi 1 Million I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: 10 Durchstechflaschen (mit einem nominalen Volumen von 15 ml)

Penicillin G Kabi 2 Millionen I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: 10 Durchstechflaschen (mit einem nominalen Volumen von 15 ml)

Penicillin G Kabi 5 Millionen I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: 10 Durchstechflaschen (mit einem nominalen Volumen von 15 ml)

Penicillin G Kabi 10 Millionen I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung: 10 Durchstechflaschen (mit einem nominalen Volumen von 50 ml)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Um Überempfindlichkeitsreaktionen durch Abbau- und Umwandlungsprodukte zu vermeiden, wird empfohlen, die Injektions- oder Infusionslösung sofort nach der Zubereitung zu verwenden. Die Verabreichung hat innerhalb der maximal empfohlenen Aufbewahrungsfristen (siehe Abschnitt 6.3) zu erfolgen.

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

Die rekonstituierte Lösung sollte eine klare, farblose bis leicht gelbe Lösung und praktisch frei von sichtbaren Partikeln sein.

Dieses Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Zubereitung einer Lösung zur i. v. Injektion oder Infusion:

Eine Lösung zur intravenösen Anwendung kann mit folgenden Lösungsmitteln zubereitet werden:
- Wasser für Injektionszwecke (WFI)
- 5 % (50 mg/ml) Glukoselösung
- 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Lösung

Die empfohlene Konzentration zur intravenösen Anwendung beträgt 100 000 I.E/ml.

Eine isotone Lösung wird erreicht, wenn WFI als Lösungsmittel verwendet wird (Osmolarität von 100 000 I.E./ml in WFI beträgt 337 mOsmol/l). Es ist zu berücksichtigen, dass höher konzentrierte Lösungen und Lösungen in 5 % (50 mg/ml) Glukose- oder 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Lösung hypertonisch sind und dass die Verwendung von 0,9 % Natriumchlorid-Lösung zu einer zusätzlichen Zufuhr von Elektrolyten führt.

Für Penicillin G Kabi **1 Million I.E., 2 Millionen I.E., 5 Millionen I.E**. und **10 Millionen I.E.** Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung erfolgt die Zubereitung in zwei Schritten, z. B. Auflösen des Pulvers in der Originaldurchstechflasche gefolgt von einer Verdünnung der konzentrierten Lösung in einem weiteren Behältnis.

Die Anweisungen zur Rekonstitution und Verdünnung in der untenstehenden Tabelle ergeben eine i. v. Injektion/Infusion mit 100 000 I.E./ml.

Siehe Tabelle unten

Zubereitung einer Lösung zur i. m. Injektion:

Eine Lösung zur intramuskulären Anwendung kann mit folgendem Lösungsmittel zubereitet werden:
- Wasser für Injektionszwecke (WFI)

Durch die konzentrierte Eigenschaft der Lösung zur intramuskulären Injektion ist das empfohlene Lösungsmittel WFI, um die Tonizität so niedrig wie möglich zu halten (jegliche Lösung über 100 000 I.E./ml ist hypertonisch).

Das maximale Volumen zur intramuskulären Verabreichung ist 5 ml je Injektionsstelle und die maximale intramuskuläre Dosis beträgt 10 000 000 I.E. Höhere Dosen können als intravenöse Infusion gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Anweisungen zur Rekonstitution in einem Schritt in der Originaldurchstechflasche mit der kleinsten Lösungsmittelmenge sind in der Tabelle auf Seite 9 beschrieben. Eine weitere Verdünnung ist möglich, hängt aber von der Kombination der notwendigen Dosis und dem maximalen Injektionsvolumen von 5 ml je Injektionsstelle ab.

Siehe Tabelle auf Seite 9

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v. d.Höhe

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Penicillin G Kabi 1 Million I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Zu.-Nr. 7011049.00.00
Penicillin G Kabi 2 Millionen I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Zu.-Nr. 7011050.00.00
Penicillin G Kabi 5 Millionen I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Zu.-Nr. 7011051.00.00
Penicillin G Kabi 10 Millionen I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Zu.-Nr. 7011052.00.00

Anweisungen zur Rekonstitution und Verdünnung zur i. v. Injektion/Infusion

	Rekonstitution		***Verdünnung***	
1 Durchstechflasche	*empfohlenes Volumen des Lösungsmittels zur Rekonstitution*	*resultierende(s) (Konzentrat zur) Lösung zur i. v. Injektion/Infusion*	*Verdünnung bis 10 Millionen I.E./100 ml (oder 100 000 I.E./ml)*	*resultierende Lösung zur i. v. Injektion/Infusion*
Penicillin G Kabi **1 Million I.E.** Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung *(enthält ± 0,6 Gramm Pulver)*	4,6 ml	**Konzentrat zur Verdünnung vor Anwendung** 5 ml = 1 Million I.E. (200 000 I.E./ml)	1 Volumen Konzentrat + 1 Volumen Lösungsmittel z. B. 5 ml Konzentrat hinzufügen zu 5 ml Lösungsmittel	**gebrauchsfertige Lösung** 10 ml = 1 Million I.E. (100 000 I.E./ml)
Penicillin G Kabi **2 Millionen I.E.** Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung *(enthält ± 1,2 Gramm Pulver)*	9,2 ml	**Konzentrat zur Verdünnung vor Anwendung** 10 ml = 2 Millionen I.E. (200 000 I.E./ml)	1 Volumen Konzentrat + 1 Volumen Lösungsmittel z. B. 10 ml Konzentrat hinzufügen zu 10 ml Lösungsmittel	**gebrauchsfertige Lösung** 20 ml = 2 Millionen I.E. (100 000 I.E./ml)
Penicillin G Kabi **5 Millionen I.E.** Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung *(enthält ± 3 Gramm Pulver)*	7,9 ml	**Konzentrat zur Verdünnung vor Anwendung** 10 ml = 5 Millionen I.E. (500 000 I.E./ml)	1 Volumen Konzentrat + 4 Volumen Lösungsmittel z. B. 10 ml Konzentrat hinzufügen zu 40 ml Lösungsmittel	**gebrauchsfertige Lösung** 50 ml = 5 Millionen I.E. (100 000 I.E./ml)
Penicillin G Kabi **10 Millionen I.E.** Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung *(enthält ± 6 Gramm Pulver)*	15,8 ml	**Konzentrat zur Verdünnung vor Anwendung** 20 ml = 10 Millionen I.E. (500 000 I.E./ml)	1 Volumen Konzentrat + 4 Volumen Lösungsmittel z. B. 20 ml Konzentrat hinzufügen zu 80 ml Lösungsmittel	**gebrauchsfertige Lösung** 100 ml = 10 Millionen I.E. (100 000 I.E./ml)

Zubereitung und Anwendungshinweis für die intramuskuläre Injektion		
1 Durchstechflasche	*empfohlenes Volumen des Lösungsmittels zur Zubereitung der Lösung*	*sich daraus ergebende Lösung zur i. m. Injektion* **(maximal 5 ml pro Injektionsstelle)**
Penicillin G Kabi **1 Million I.E.** Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung *(enthält ± 0,6 Gramm Pulver)*	0,6 – 1 ml	
	z. B. 0,6 ml	1,1 ml = 1 Million I.E. (909 090 I.E./ml)
	z. B. 1 ml	1,5 ml = 1 Million I.E. (666 667 I.E./ml)
Penicillin G Kabi **2 Millionen I.E.** Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung *(enthält ± 1,2 Gramm Pulver)*	1,2 – 2 ml	
	z. B. 1,2 ml	2,2 ml = 2 Millionen I.E. (909 090 I.E./ml)
	z. B. 2 ml	3 ml = 2 Millionen I.E. (666 667 I.E./ml)
Penicillin G Kabi **5 Millionen I.E.** Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung *(enthält ± 3 Gramm Pulver)*	3 – 5 ml	
	z. B. 3 ml	5,5 ml = 5 Millionen I.E. (909 090 I.E./ml)
	z. B. 5 ml	7,5 ml = 5 Millionen I.E. (666 667 I.E./ml)
Penicillin G Kabi **10 Millionen I.E.** Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung *(enthält ± 6 Gramm Pulver)*	6 – 10 ml	
	z. B. 6 ml	11 ml = 10 Millionen I.E. (909 090 I.E./ml)
	z. B. 10 ml	15 ml = 10 Millionen I.E. (666 667 I.E./ml)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
29. Juli 2024

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt