

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Penicilină G sodică Fresenius Kabi 1000000 UI pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține 1000000 UI, echivalentul cu benzilpenicilină sodică aproximativ 600 mg.
Fiecare flacon conține sodiu 39 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Pulbere cristalină de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Penicilină G sodică Fresenius Kabi este indicată pentru tratamentul următoarelor infecții la adulți, adolescenți, copii, nou-născuți și nou-născuți prematur (vezi pct. 5.1):

- infecții bacteriene acute cutanate și ale structurilor cutanate (ABSSSI)
- difterie (în plus față de antitoxină)
- pneumonie comunitară
- empiem
- endocardită bacteriană
- peritonită
- meningită
- abcese cerebrale
- osteomielită
- infecții ale tractului genital cauzate de fusobacterii
- gonoree complicată (endocardită sau artrită gonoreică)
- sifilis (sifilis congenital)
- borelioza Lyme (meningopolinevrită Garin-Bujadoux-Bannwarth, acrodermatită cronică atrofică, artrită Lyme, cardita Lyme).

Penicilină G sodică Fresenius Kabi se utilizează, de asemenea, pentru tratamentul următoarelor infecții specifice:

- antrax
- tetanos
- gangrenă gazoasă
- listerioză
- pasteureloză
- febra mușcăturii de șobolan

- fusospirochetoza
- actinomicoză

Trebuie luate în considerare recomandările din ghidurile curente de diagnostic și tratament pentru utilizarea adecvată a antibioticelor.

4.2 Doze și mod de administrare

Pentru unitățile internaționale (UI) și valorile pentru masă, se aplică următoarele rapoarte:

Benzilpenicilină sodică 1 mg este echivalent cu benzilpenicilină 1670 UI.

Benzilpenicilină 1 milion UI este echivalent cu benzilpenicilină sodică 598,9 mg.

În general, se consideră că benzilpenicilină sodică 600 mg este echivalent cu benzilpenicilină 1 milion UI.

Benzilpenicilina are o marjă largă în ceea ce privește stabilirea dozelor, care este ghidată de modul de administrare, nivelul dozei și intervalul de administrare în funcție de tipul și susceptibilitatea agentului patogen, de gravitatea infecției și de starea pacientului.

Doze

Adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste):

Doză uzuală (intramuscular sau intravenos): 0,03 mega UI/kg și zi 0,018 g/kg și zi 18 mg/kg și zi, echivalentul cu aproximativ 1-5 mega UI pe zi 0,6-3 g pe zi 600-3000 mg pe zi, divizate în 4-6 prize.

Doză crescută (intravenos): 0,3 mega UI/kg și zi 0,18 g/kg și zi 180 mg/kg și zi, echivalentul cu aproximativ 10-40 mega UI pe zi 6-24 g pe zi 6000-24000 mg pe zi, divizate în 4-6 prize.

Sugari (cu vârsta de o lună și peste) și copii (până la vârsta de 12 ani):

Doză uzuală (intramuscular sau intravenos): 0,03-0,1 mega UI/kg și zi 0,018-0,06 g/kg și zi 18-60 mg/kg și zi, divizate în 4-6 prize.

Doză crescută (intravenos): 0,1-0,5 (-1,0) mega UI/kg și zi 0,06-0,3 (-0,6) g/kg și zi 60-300 (-600) mg/kg și zi, divizate în 4-6 prize.

Atenție: Pot apărea convulsii cerebrale și dezechilibru electrolitic dacă perfuziile sunt prea rapide. Se recomandă o viteză de perfuzare de cel mult 500000 UI/minut 0,3 g/minut 300 mg/minut pentru doze mai mari de 2000000 UI 1,2 g 1200 mg administrate intravenos.

Nou-născuți (cu vârsta de 2-4 săptămâni):

Doză uzuală (intramuscular sau intravenos): 0,03-0,1 mega UI/kg și zi 0,018-0,06 g/kg și zi 18-60 mg/kg și zi, în 3-4 prize.

Doză crescută (intravenos): 0,2-0,5 (-1,0) mega UI/kg și zi 0,12-0,3 g (-0,6 g)/kg și zi 120-300 mg (-600 mg)/kg și zi, în 3-4 prize.

Nou-născuți la termen și prematur (până la vârsta de 2 săptămâni):

Doză uzuală (intramuscular sau intravenos): 0,03-0,1 mega UI/kg și zi 0,018-0,06 g/kg și zi 18-60 mg/kg și zi, în 2 prize.

Doză crescută (intravenos): 0,2-0,5 (-1,0) mega UI/kg și zi 0,12-0,3 g (-0,6 g)/kg și zi 120-300 mg (-600 mg)/kg și zi, în 2 prize.

La nou-născuții la termen și prematur, intervalul de administrare nu trebuie să fie mai mic de 12 ore, din cauza imaturității și excreției reduse a benzilpenicilinei (vezi pct. 5.2).

Vârstnici:

Procese de eliminare pot fi întârziate odată cu înaintarea în vârstă. Prin urmare, doza trebuie ajustată în raport cu funcția renală în fiecare caz în parte (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Dacă funcția renală este grav afectată, metabolizarea și excreția penicinelor pot fi întârziate. Acest lucru trebuie luat în considerare la stabilirea dozelor. Prin urmare, se recomandă ca prizele și/sau

intervalele de administrare a Penicilină G sodică Fresenius Kabi să fie ajustate în funcție de valorile clearance-ului în fiecare caz în parte:

Doze de Penicilină G sodică Fresenius Kabi pentru adulți și adolescenți pe baza clearance-ului creatininei				
NOTĂ: raportat la o doză normalizată de 40 mega UI pe zi 6000-24000 mg pe zi, la pacienții cu funcție renală normală				
Clearance al creatininei în ml/min	100-60	50-40	30-10	<10
Creatinină serică în mg %	0,8-1,5	1,5-2,0	2-8	15
Penicilină G sodică Fresenius Kabi (doză zilnică)	Vârsta sub 60 de ani: 40 (-60) mega UI 24 g (-36 g) 24000 mg (-36000 mg); Vârsta peste 60 de ani: 10-40 mega UI 6-24 g 6000-24000 mg	10-20 mega UI 6-12 g 6000-12000 mg	5-10 mega UI 3-6 g 3000-6000 mg	2-5 mega UI 1,2-3 g 1200-3000 mg
Interval de dozare	în 3-6 prize	în 3 prize	în 2-3 prize	în 1-2 prize

Doze de Penicilină G sodică Fresenius Kabi pentru sugari (cu vârsta de o lună și peste) și copii (cu vârsta de până la 12 ani) pe baza clearance-ului creatininei			
Clearance al creatininei în ml/min	100-60	50-10	<10
Creatinină serică în mg %	0,8-1,5	1,5-8,0	15
Penicilină G sodică Fresenius Kabi (doză zilnică)	0,03-0,1 mega UI/kg 0,018-0,06g/kg 18-60 mg/kg	0,02-0,06 mega UI/kg 0,012-0,036 g/kg 12-36 mg/kg	0,01-0,04 mega UI/kg 0,006-0,024 g/kg 6-24 mg/kg
Interval de dozare	în 4-6 prize	în 2-3 prize	în 2 prize

Sugari (cu vârsta de 1 lună și peste) și copii (cu vârsta de până la 12 ani): În cazul în care funcția renală este afectată moderat până la sever (rata filtrării glomerulare = 10-50 ml/minut/1,73 m²), doza uzuală se administrează la fiecare 8-12 ore. În cazurile de afectare foarte severă a funcției renale sau de insuficiență renală (rata filtrării glomerulare <10 ml/minut/1,73 m²), doza uzuală se administrează la fiecare 12 ore.

Nou-născuți la termen și prematur (cu vârsta până la 4 săptămâni): Penicilină G sodică Fresenius Kabi nu este adecvată pentru tratamentul nou-născuților la termen și prematur cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică:

Nu este necesară reducerea dozei, cu condiția ca funcția renală să nu fie afectată.

Doze speciale

Endocardită bacteriană: Adulților li se administrează 10-80 mega UI/zi 6-48 g/zi 6000-48000 mg/zi pe cale intravenoasă, în asociere cu aminoglicozide.

Meningită: Din cauza sensibilității crescute la convulsii și a reacțiilor Jarisch-Herxheimer, nu trebuie administrat mai mult de 20-30 mega UI/zi 12-18 g/zi 12000-18000 mg/zi la adulți și nu mai mult de 12 mega UI/zi 7,2 g/zi 7200 mg/zi la copii.

Borelioza Lyme: La adulți, 20-30 mega UI/zi 12-18 g/zi 12000-18000 mg/zi pe cale intravenoasă, în 2-

3 prize, timp de 14 zile, iar la copii 0,5 mega UI/kg și zi 0,3 g/kg și zi 300 mg/kg și zi pe cale intravenoasă, în 2-3 doze, timp de 14 zile.

Metoda de administrare

Penicilină G sodică Fresenius Kabi poate fi administrată pe cale **intravenoasă** (injecție sau perfuzie de scurtă durată cu 10 mega UI/100 ml 6 g/100 ml 6000 mg/100 ml) sau, de asemenea, pe cale **intramusculară**.

Notă pentru administrarea pe cale i.m.:

Penicilină G sodică Fresenius Kabi până la o doză maximă de 10 mega UI (= aproximativ 6 g) 6 g 6000 mg, dizolvată în 6-10 ml de apă pentru preparate injectabile, se administrează de până la două ori pe zi sub formă de injecție intramusculară profundă în cadrul supero-extern al mușchiului *gluteus maximus* sau zona ventrogluteală Hochstetter.

Volumul de 5 ml pentru un loc de injectare trebuie considerat ca fiind pragul superior al toleranței.

Injecțiile repetate trebuie administrate alternativ pe ambele părți. Dozele mai mari pot fi administrate sub formă de perfuzie i.v.

La administrarea pe cale intramusculară pot apărea reacții locale severe, în special la sugari. Dacă este posibil, trebuie efectuat tratament intravenos.

Atenție: Pot apărea convulsii cerebrale și dezechilibru electrolitic dacă perfuziile sunt prea rapide. Se recomandă o viteză de administrare de cel mult 500000 UI/minut 0,3 g/minut 300 mg/minut pentru doze intravenoase mai mari de 2000000 UI 1,2 g 1200 mg.

Soluția reconstituită trebuie să fie limpede, incoloră până la ușor gălbuie și fără particule vizibile. Pentru informații suplimentare privind prepararea, a se vedea pct. 6.6.

Durata de utilizare

Durata tratamentului cu Penicilină G sodică Fresenius Kabi poate varia în funcție de indicația specifică și trebuie să respecte recomandările celor mai recente ghiduri de diagnostic și tratament actualizate ale autorităților naționale.

Conform recomandărilor OMS, pentru bolile streptococice trebuie să se respecte o durată a tratamentului de cel puțin 10 zile.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă
- Antecedente de reacție de hipersensibilitate la peniciline
- Antecedente de reacție de hipersensibilitate imediată severă (de exemplu, anafilaxie) la alte antibiotice beta-lactamice (de exemplu, cefalosporine, carbapeneme sau monobactame)

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În cazurile de hipersensibilitate la cefalosporine, este posibilă o reacție alergică încrucișată (frecvența conform literaturii de specialitate: 5-10%).

Înainte de tratament, trebuie efectuat un test de hipersensibilitate. Pacienții trebuie să fie informați cu privire la posibila apariție a unei reacții de hipersensibilitate. Este necesară o atenție deosebită la pacienții cu diateze alergice sau astm bronșic. După administrarea medicamentului, pacienții trebuie să fie supravegheați timp de 30 de minute și trebuie să fie pregătită o soluție de adrenalină pentru injectare în caz de urgență. Dacă apare o reacție alergică, tratamentul trebuie întrerupt și, dacă este necesar, trebuie instituit tratament simptomatic.

Au fost raportate reacții adverse cutanate severe (SCAR), care includ sindromul Stevens Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică (TEN), reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) și pustuloză exantematică acută generalizată (AGEP) în asociere cu tratamentul cu antibiotice beta-lactamice (inclusiv peniciline) (vezi pct. 4.8).

Benzilpenicilina este contraindicată la pacienții cu hipersensibilitate la peniciline. Pacienții care au antecedente de hipersensibilitate la cefalosporine, peniciline sau alte antibiotice beta-lactamice pot fi, de asemenea, hipersensibili la benzilpenicilină (vezi pct. 4.3). Benzilpenicilina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu antecedente de reacții de hipersensibilitate non-severe la oricare alte antibiotice beta-lactamice (de exemplu, cefalosporine sau carbapeneme) și nu trebuie utilizată deloc la pacienții cu antecedente de reacții de hipersensibilitate severe. Dacă apare o reacție alergică severă sau SCAR în timpul tratamentului cu benzilpenicilină, tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt și trebuie luate măsuri adecvate.

Se recomandă atenție sporită la pacienții cu următoarele afecțiuni:

- diateze alergice (urticarie sau febra fânului) sau astm bronșic (risc crescut de reacții de hipersensibilitate);
- afecțiuni cardiace severe sau tulburări electrolitice severe de orice altă etiologie (trebuie acordată atenție aportului de electroliți la acest grup de pacienți, în special aportului de potasiu);
- insuficiență renală (pentru ajustarea dozei, vezi pct. 4.2);
- afectare hepatică (pentru ajustarea dozei, vezi pct. 4.2);
- epilepsie, edem cerebral sau meningită (risc crescut de convulsii, în special în cazul administrării de doze mari (>20 mega UI 12 g 12000 mg) de Penicilină G sodică Fresenius Kabi, vezi pct. 4.8);
- mononucleoză existentă (risc crescut de erupții cutanate);
- în cazul tratamentului infecțiilor concomitente la pacienții cu leucemie limfatică acută (risc crescut de reacții cutanate);
- dermatomicoze (sunt posibile reacții para-alergice, deoarece poate exista o antigenitate comună între peniciline și produsele metabolice ale dermatofitelor, vezi pct. 4.8).

În cazuri rare, a fost raportată prelungirea timpului de protrombină la pacienții care primesc peniciline. Trebuie efectuată o monitorizare adecvată atunci când se administrează concomitent anticoagulante. Poate fi necesară ajustarea dozei de anticoagulant oral pentru a obține gradul dorit de anticoagulare (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Trebuie reamintit faptul că absorbția Penicilină G sodică Fresenius Kabi este întârziată după administrarea intramusculară la pacienții cu diabet zaharat (vezi pct. 5.2).

În cazul bolilor venerice, examinări microscopice în câmp întunecat trebuie efectuate înaintea începerii tratamentului, dacă se suspectează sifilis co-existent. Testele serologice de monitorizare trebuie efectuate, de asemenea, timp de cel puțin 4 luni.

În cazul tratamentului pe termen lung, este necesară atenție cu privire la posibila proliferare a microorganismelor rezistente. Dacă apar infecții secundare, trebuie luate măsuri adecvate.

Dacă apare diaree severă și persistentă, trebuie luată în considerare colita pseudomembranoasă asociată administrării antibioticelor (diaree mucohemoragică, apoasă, durere abdominală surdă, difuză până la colică, febră, tenesme ocazionale), care poate pune în pericol viața. În aceste cazuri, Penicilină G sodică Fresenius Kabi trebuie în consecință, întreruptă imediat și inițiat un tratament bazat pe identificarea agentului patogen. Medicamentele care inhibă peristaltismul sunt contraindicate.

Tratamentul pentru borelioză Lyme sau pentru sifilis poate declanșa reacția Jarisch-Herxheimer ca urmare a acțiunii bactericide a penicilinei asupra agenților patogeni, caracterizată prin febră, frisoane, simptome generale și locale (în principal, la 2 până la 12 ore după doza inițială). Pacienții trebuie să fie informați că aceasta este o reacție tranzitorie obișnuită a tratamentului cu antibiotice. Pentru remisia sau ameliorarea reacției Jarisch-Herxheimer (vezi pct. 4.8) trebuie instituit tratament adecvat.

Pentru afecțiuni precum pneumonie severă, empiem, septicemie, meningită sau peritonită, care necesită niveluri serice mai ridicate de penicilină, trebuie instituit un tratament cu sarea alcalină solubilă în apă a benzilpenicilinei.

Dacă nu poate fi exclusă reacția neurologică la pacienți cu sifilis congenital trebuie utilizate forme de penicilină care ating un nivel mai ridicat în lichidul cefalorahidian.

La administrarea intramusculară la sugari pot apărea reacții locale severe. Dacă este posibil, trebuie efectuată terapie intravenoasă.

În cazul administrării intravenoase a unor doze foarte mari (peste 10 mega UI/zi 6 g/zi 6000 mg/zi), locul de administrare trebuie schimbat în fiecare zi pentru a evita suprainfecțiile și tromboflebita.

Din cauza posibilelor tulburări electrolitice, Penicilină G sodică Fresenius Kabi trebuie administrat lent în cazul perfuziilor cu doze mai mari de 10 mega UI 6 g 6000 mg, precum și din cauza posibilității apariției unor reacții convulsive, la administrarea unor doze mai mari de 20 mega UI 12 g 12000 mg (vezi pct. 4.8).

În cazul unui tratament prelungit (mai mult de 5 zile) cu doze mari de penicilină, se recomandă monitorizarea echilibrului electrolitic, hemoleucogramei și a testele pentru funcția renală.

Efectul asupra procedurilor de diagnostic de laborator:

- Test Coombs direct pozitiv apare adesea ($\geq 1\%$ până la $< 10\%$) la pacienții care primesc benzilpenicilină 10 milioane UI (aproximativ 6 g) 6 g 6000 mg sau mai mult pe zi. La întreruperea tratamentului cu penicilină, testul direct cu antiglobulină poate rămâne pozitiv timp de încă 6 până la 8 săptămâni (vezi pct. 4.5 și 4.8).
- Determinarea proteinuriei prin tehnici de precipitare (acid sulfosalicilic, acidul tricloroacetic), metoda Folin-Ciocalteu-Lowry sau metoda Biuret pot conduce la rezultate fals pozitiv. Prin urmare, trebuie acordată atenție la interpretarea rezultatelor unor astfel de teste la pacienți care primesc Penicilină G sodică Fresenius Kabi. Determinarea proteinelor cu ajutorul benzilor de testare nu este afectată.
- Asemănător, determinarea aminoacizilor în urină prin metoda ninhidrinei poate conduce la rezultate fals pozitiv.
- Penicilinele se leagă de albumină. În metodele de electroforeză pentru determinarea albuminei, poate fi simulată pseudo-bisalbuminemie.
- În timpul tratamentului cu Penicilină G sodică Fresenius Kabi, detectarea non-enzimatică a glicozuriei și detectarea urobilinogenului pot demonstra rezultate fals pozitiv. La pacienți tratați cu Penicilină G sodică Fresenius Kabi trebuie utilizate teste enzimactice pentru determinarea glicozuriei, deoarece acestea nu sunt afectate de această interacțiune.
- La determinarea 17-cetosteroizilor (folosind reacția Zimmermann) în urină, valori crescute pot apărea în timpul tratamentului cu Penicilină G sodică Fresenius Kabi.

Penicilină G sodică Fresenius Kabi conține sodiu.

Penicilină G sodică Fresenius Kabi 1000000 UI pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Acest medicament conține sodiu 39 mg în fiecare flacon, echivalentul cu 2,0% din doza zilnică maximă de sodiu de 2 g recomandată de OMS la adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă a Penicilină G sodică Fresenius Kabi nu este recomandată cu:

Pe baza principiului general de a nu asocia antibiotice bactericide și bacteriostatice, Penicilină G sodică Fresenius Kabi nu trebuie asociată cu antibiotice bacteriostatice.

Injecții sau perfuzii mixte: Pentru a evita reacțiile chimice nedorite, trebuie evitată administrarea de injecții sau perfuzii mixte sau amestecuri de soluții care conțin carbohidrați, cum ar fi glucoză (vezi pct. 6.2).

Este necesară prudență la administrarea concomitentă cu:

Probenecid: Administrarea probenecidului duce la inhibarea secreției tubulare a benzilpenicilinei, ceea

ce determină o creștere a concentrației serice și prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare. În plus, probenecidul inhibă transportul penicilinei din lichidul cefalorahidian, astfel încât administrarea concomitentă de probenecid reduce și mai mult penetrarea benzilpenicilinei în țesutul cerebral.

Antiinflamatoare, antireumatice și antipiretice: În cazul administrării concomitente a Penicilină G sodică Fresenius Kabi cu antiinflamatoare, antireumatice sau antipiretice (în special, indometacin, fenilbutazonă, salicilați în doze mari), trebuie subliniat faptul că excreția este inhibată în mod competitiv, rezultând o creștere a concentrației serice și o prelungire a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare.

Digoxin: La pacienții tratați cu digoxin, Penicilină G sodică Fresenius Kabi trebuie utilizată cu prudență, deoarece există risc de bradicardie ca urmare a interacțiunilor.

Metotrexat: Atunci când se administrează în același timp cu Penicilină G sodică Fresenius Kabi, excreția metotrexatului este redusă. Acest lucru poate duce la creșterea toxicității metotrexatului. Utilizarea concomitentă de metotrexat și penicilină trebuie evitată dacă este posibil. Dacă utilizarea concomitentă nu poate fi evitată, trebuie avut în vedere reducerea dozei de metotrexat și trebuie monitorizate valorile serice ale metotrexatului. Pacientul trebuie monitorizat pentru posibile reacții adverse suplimentare ale metotrexatului, care includ leucopenie, trombocitopenie și supurație cutanată.

Anticoagulante orale: Anticoagulantele orale și antibioticele din grupa penicilinelor au fost utilizate pe scară largă în practică fără a apărea interacțiuni. Cu toate acestea, în literatura de specialitate, există rapoarte privind un număr crescut de pacienți care au prezentat un eveniment hemoragic, atunci când li s-a prescris acenocumarol sau warfarină în același timp cu penicilină. Dacă este necesară utilizarea concomitentă, timpul de protrombină sau alți parametri ai coagulării adecvați trebuie monitorizați cu atenție la administrare concomitentă sau întrerupere a tratamentului cu penicilină. În plus, poate fi necesară o ajustare a dozei de anticoagulant oral (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Sinergia între antibiotice:

Penicilină G sodică Fresenius Kabi trebuie administrată în asociere cu alte antibiotice numai dacă se anticipează un efect sinergic sau cel puțin un efect aditiv. În general, componentele individuale ale unei asocieri trebuie administrate la întreaga doză eficientă (excepție: dacă se dovedește sinergismul, doza partenerului mai toxic din asociere poate fi redusă).

În cazul în care este indicat în mod corespunzător, trebuie amintit, în special, că Penicilină G sodică Fresenius Kabi poate fi asociată cu următoarele antibiotice bactericide:

- izoxazolil-peniciline (de exemplu, flucloxacilină și alte antibiotice beta-lactamice cu spectru îngust);
- aminopeniciline;
- aminoglicozide.

Penicilinele menționate mai sus se administrează prin injecție intravenoasă lentă înaintea perfuziei cu Penicilină G sodică Fresenius Kabi. Ori de câte ori este posibil, aminoglicozidele trebuie administrate separat prin injecție intramusculară.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Benzilpenicilina traversează placenta. După 1-2 ore de la administrare, apar în serul fetal concentrații similare celor din serul matern. Studii la animale nu au evidențiat efecte directe sau indirecte asupra sănătății privind toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Penicilină G sodică Fresenius Kabi poate fi utilizat în sarcină dacă este indicat adecvat și după ce sunt evaluate beneficiile și a riscurile.

Alăptarea

Canțități mici de peniciline trec în laptele matern.

Deși până în prezent nu au fost raportate efecte nedorite la sugarii alăptați, cu toate acestea trebuie luată în considerare posibilitatea sensibilizării sau un efect advers asupra florei intestinale.

La sugarii hrăniți și cu alimente pentru copii, mamele trebuie să mulgă sânul și să arunce laptele scos de la sân când urmează tratament cu Penicilină G sodică Fresenius Kabi. Alăptarea poate fi reluată la 24 de ore după încetarea tratamentului.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii cu Penicilină G sodică Fresenius Kabi asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

În general, Penicilină G sodică Fresenius Kabi nu are nicio influență asupra capacității de concentrare și de reacție. Din cauza apariției unor posibile reacții adverse grave (de exemplu, șoc anafilactic cu colaps și reacții anafilactoidice, vezi și pct. 4.8), Penicilină G sodică Fresenius Kabi poate avea o influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de aparate, sisteme și organe și de frecvență, conform următoarei clasificări:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimat din datele disponibile)

Aparate, sisteme și organe (MedDRA)	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>				Eozinofilie, leucopenie, neutropenie, granulocitopenie, agranulocitoză, pancitopenie, anemie hemolitică, tulburări de coagulare	Prelungirea timpului de sângerare și a timpului de protrombină (vezi pct. 4.4), trombocitopenie
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>		Reacții alergice: urticarie, eritem multiform, dermatită exfoliativă, febră, artralgie, anafilaxie sau reacții anafilactoidice (astm bronșic, purpură, simptome			Boală serică, reacție Jarisch-Herxheimer în asociere cu infecții cu spirochete (sifilis și borelioză Lyme), angioedem

		gastro-intestinale). La pacienții cu dermatomicoze pot apărea reacții paraalergice, deoarece poate exista o antigenitate comună între peniciline și produsele metabolice ale dermatofitelor			
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>			Pot apărea dezechilibre electrolitice în cazul perfuzării rapide a mai mult de 10 mega UI 6 g 6000 mg.		
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>			Neuropatii. Pot apărea reacții convulsive la perfuzare a unor doze mari (la adulți, mai mult de 20 mega UI 12 g 12000 mg); acest lucru trebuie avut în vedere în special la pacienții cu funcție renală sever afectată, epilepsie, meningită		Encefalopatie metabolică

			, edem cerebral sau în timpul bypass-ului cardiopulmonar.		
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>		Stomatită, glosită, limba neagră viloasă, greață, vărsături. Dacă în timpul tratamentului apare diaree, trebuie luată în considerare posibilitatea apariției colitei pseudomembranoase (vezi pct. 4.4).	Diareea cauzată de <i>Clostridium difficile</i>		
<i>Tulburări hepatobiliare</i>					Hepatită, colestază
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>					Pemfigoide, pustuloză exantematoasă acută generalizată (AGEP), prurit, erupție cutanată maculopapulară, erupție cutanată morbiliformă, eritem.
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>			Nefropatie (după administrarea intravenoasă a mai mult de 10 mega UI 6 g 6000 mg Penicilină G sodică Fresenius Kabi), albuminurie, cilindurie și		

			hematurie . Oligurie sau anurie, care poate apărea rar în timpul tratamentului cu penicilină în doze mari, dispare în general în decurs de 48 de ore de la întreruperea tratamentului. Diureza poate fi, de asemenea, stimulată cu soluție de manitol 10%.		
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>			Reacții locale severe în timpul administrării intramusculare la sugari.		
<i>Investigații diagnostice</i>	-test Coombs direct pozitiv - rezultat fals pozitiv la determinarea proteinuriei prin tehnici de precipitare (metoda Folin-Ciocalteu-Lowry, metoda Biuret) -rezultat fals pozitiv la determinarea aminoacizilor în urină				

	(metoda ninhidrinei) -falsificarea pseudobisalbu minemiei în cazul utilizării metodelor de electroforeză pentru determinarea albuminei -rezultat fals pozitiv la detecția neenzimatică a glucozei și a urobilinogenul ui în urină -valori crescute la determinarea 17- cetosteroizilor în urină (folosind reacția Zimmermann) (a se vedea pct. 4.5)				
--	---	--	--	--	--

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții adverse cutanate severe SCAR (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice, pustuloză exantematoasă acută generalizată) au fost raportate la antibiotice beta-lactamice, inclusiv peniciline (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În cazul unui supradozaj se poate anticipa hiperexcitabilitate neuromusculară crescută sau susceptibilitate la convulsii cerebrale. Măsuri de abordare terapeutică: întrerupere a tratamentului, supraveghere clinică și tratament simptomatic, dacă este necesar. Penicilină G sodică Fresenius Kabi poate fi eliminat prin hemodializă.

5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică

Benzilpenicilina (penicilina G) este un antibiotic beta-lactamic semisintetic, sensibil la beta-lactamază.

Cod ATC: J01CE01

Mecanismul de acțiune

În cazul benzilpenicilinei, mecanismul de acțiune se bazează pe inhibarea sintezei peretelui celular bacterian (în timpul fazei de creștere) prin fixarea de proteinele care leagă penicilina (penicillin-binding proteins, PBP), cum sunt transpeptidazele. Acesta determină o acțiune bactericidă.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Eficacitatea depinde în mare măsură de perioada de timp în care nivelul substanței active rămâne peste CMI pentru agentul patogen.

Mecanisme de rezistență

Rezistența la benzilpenicilină se poate datora următoarelor mecanisme:

- Inactivarea de către beta-lactamaze: Benzilpenicilina este sensibilă la beta-lactamază și, prin urmare, este inactivă împotriva bacteriilor producătoare de beta-lactamază (de exemplu, stafilococi sau gonococi).
- Afinitatea redusă a PBP pentru benzilpenicilină: Rezistența dobândită la benzilpenicilină a pneumococilor și a altor câțiva streptococi se datorează modificării PBP existente ca urmare a unei mutații. Cu toate acestea, formarea unei PBP suplimentare, cu afinitate redusă pentru benzilpenicilină, este responsabilă de rezistența la stafilococii metilino-rezistenți (oxacilină).
- În cazul bacteriilor Gram-negativ, penetrarea inadecvată a benzilpenicilinei prin peretele celular extern poate duce la o inhibare insuficientă a PBP.
- Benzilpenicilina poate fi transportată în mod activ din celulă prin pompe de eflux.

Benzilpenicilina prezintă rezistență încrucișată parțială sau totală cu alte peniciline și cefalosporine.

Valori critice

Testarea benzilpenicilinei se efectuează utilizând seriile de diluție standard. Rezultatele sunt evaluate pe baza valorilor critice pentru benzilpenicilină.

Valori critice pentru sensibilitate

Valorile critice ale concentrației minime inhibitorii (CMI) stabilite de Comitetul european pentru testarea sensibilității antimicrobiene (EUCAST) sunt enumerate pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente (EMA):

[https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-\(mic\)-breakpoints-section](https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline#minimum-inhibitory-concentration-(mic)-breakpoints-section).

Prevalența rezistenței dobândite

Prevalența rezistenței dobândite la specii individuale poate varia din punct de vedere geografic și temporal. Astfel, sunt necesare informații locale privind situația rezistenței, în special pentru tratamentul adecvat al infecțiilor grave. Dacă pe baza situației locale privind rezistența, eficacitatea benzilpenicilinei nu este cea așteptată, trebuie solicitat sfatul unui expert în domeniul terapeutic. În special în cazurile de infecție gravă sau eșec al tratamentului, trebuie stabilit un diagnostic microbiologic, cu identificarea agentului patogen și a sensibilității acestuia la benzilpenicilină.

Prevalența rezistenței dobândite pe baza datelor din ultimii 5 ani din proiectele și studiile naționale de monitorizare a rezistenței (versiune: aprilie 2019):

Specii frecvent susceptibile
<i>Microorganisme aerobe Gram-positiv</i>
<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> (streptococi din grupurile C și G)
Streptococi din grupul “Viridans” ° ^
Microorganisme aerobe Gram-negativ
<i>Borrelia burgdorferi</i> °
<i>Eikenella corrodens</i> ° §
<i>Haemophilus influenzae</i> ° §
<i>Neisseria meningitidis</i> °
Microorganisme anaerobe
<i>Clostridium perfringens</i> °
<i>Clostridium tetani</i> °
<i>Fusobacterium</i> spp. °
<i>Peptoniphilus</i> spp. °
<i>Peptostreptococcus</i> spp. °
<i>Veillonella parvula</i> °
Alte microorganisme
<i>Treponema pallidum</i> °
Specii la care rezistența dobândită poate reprezenta o problemă în timpul utilizării
Microorganisme aerobe Gram-positiv
<i>Enterococcus faecalis</i> §
<i>Staphylococcus aureus</i> +
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
Microorganisme aerobe Gram-negativ
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> §
Specii rezistente în mod natural
Microorganisme aerobe Gram-positiv
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
Microorganisme aerobe Gram-negativ
Toate speciile de <i>Enterobacterales</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Microorganisme anaerobe
<i>Bacteroides</i> spp.
Alte microorganisme
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

° La momentul publicării tabelului, nu erau disponibile date actuale. Susceptibilitatea este presupusă în literatura primară, lucrările standard și recomandările terapeutice.

§ Sensibilitatea naturală a majorității izolatelor se situează în intervalul intermediar.

+ În cel puțin o regiune, rata de rezistență este de peste 50%.

^ Denumire colectivă pentru un grup eterogen de specii de streptococi. Rata de rezistență poate varia în funcție de speciile de streptococi prezente.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Benzilpenicilina nu este stabilă în mediul acid și, prin urmare, poate fi administrată numai pe cale parenterală. Sărurile alcaline ale benzilpenicilinei sunt absorbite rapid și complet după injectarea i.m. Concentrațiile plasmatice maxime de 150-200 UI/ml 0,00009-0,00012 g/ml 0,09-0,12 mg/ml sunt atinse la 15-30 minute după injectarea i.m. a Penicilină G sodică Fresenius Kabi 10 mega UI 6 g 6000 mg. După o perfuzie de scurtă durată (30 de minute), pot fi atinse concentrații plasmatice maxime de până la 500 UI/ml 0,0003 g/ml 0,3 mg/ml. Aproximativ 55% din doza administrată este legată de proteinele plasmatice.

Distribuție

Atunci când se administrează penicilină în doze terapeutice mari, concentrațiile eficiente din punct de vedere terapeutic sunt atinse chiar și în țesuturile greu accesibile, cum ar fi valve cardiace, oase, lichid cefalorahidian sau empieme, etc. Benzilpenicilina traversează bariera feto-placentară. 10-30% din concentrațiile plasmatice materne se regăsesc în circulația fetală. Concentrații ridicate sunt atinse și în lichidul amniotic. Pe de altă parte, trecerea în laptele matern este scăzută. Volumul de distribuție este de aproximativ 0,3-0,4 l/kg; la copii, aproximativ 0,75 l/kg. Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 55%.

Biotransformare și eliminare

Eliminarea are loc în mare parte (50-80%) sub formă de substanță neschimbată prin rinichi (85-95%) și, într-o măsură mai mică, sub formă activă în bilă (aproximativ 5%).

Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 30 de minute, la adulții cu rinichi sănătoși.

Cinetica la grupuri speciale de pacienți

- *Pacienți cu diabet zaharat:* Absorbția din depozitul intramuscular este posibil să fie întârziată la pacienții cu diabet zaharat.
- *Nou-născuți la termen și prematur:* Din cauza imaturității rinichilor și a ficatului la această vârstă, timpul de înjumătățire serică poate fi de până la trei ore (sau mai mult). Prin urmare, intervalul dintre doze nu trebuie să fie mai mic de 8-12 ore (în funcție de maturitate).
- *Vârstnici:* Asemănător, procesele de eliminare pot fi întârziate odată cu înaintarea în vârstă; prin urmare, dozele trebuie ajustate în raport cu funcția renală în fiecare caz în parte.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile privind funcția de reproducere la șoareci, șobolani și iepuri nu au evidențiat efecte negative asupra fertilității sau fătului. Nu sunt disponibile studii pe termen lung la animale de laborator cu privire la carcinogenitate, mutagenitate sau fertilitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fără excipienți

6.2 Incompatibilități

Conținutul flaconului trebuie utilizat numai într-o soluție cu apă pentru preparate injectabile, soluție de glucoză 5% (50 mg/ml) sau clorură de sodiu 0,9% (9 mg/ml), pentru a evita incompatibilitățile.

Pentru a evita reacții chimice nedorite sau reacții adverse, flacoanele deja dizolvate nu trebuie amestecate cu alte injecții sau perfuzii mixte (de exemplu, soluție Ringer lactat, etc.). Substanțele oxidante și reducătoare, alcoolul, glicerolul, macrogolii și alți compuși hidrofilici pot inactiva benzilpenicilina.

Soluțiile de benzilpenicilină sunt cel mai stabile la valori ale pH-ului de 6-7 (pH optim 6,8).

Benzilpenicilina este incompatibilă în soluție cu următoarele:

- cimetidină
- citarabină
- clorhidrat de clorpromazină
- clorhidrat de dopamină
- heparină
- clorhidrat de hidroxizină
- lactat
- clorhidrat de lincomicină
- metaraminol
- hidrogenocarbonat de sodiu
- oxitettraciclină
- pentobarbital
- clorhidrat de tetraciclină
- tiopental sodic
- vancomicină

Benzilpenicilina nu este compatibilă cu vitamina B-complex și acidul ascorbic în amestecuri de soluții.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

2 ani

Stabilitatea fizico-chimică a medicamentului reconstituit și diluat în timpul utilizării depinde de concentrație și de temperatură. Au fost demonstrate următoarele durate de păstrare în timpul utilizării:

	2°C - 8°C	sub 25°C
500000-910000 UI/ml 0,3-0,546 g/ml 300-546 mg/ml (aceste intervale includ concentrațiile recomandate pentru injecție i.m.)	6 ore	1 oră
100000 UI/ml 0,06 g/ml 60 mg/ml	8 ore	1 oră

(concentrația recomandată pentru injecție/perfuzie i.v.)		
--	--	--

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/reconstituire/diluare exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, responsabilitatea privind durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare revine utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă tip II cu dop din cauciuc bromobutilic și sigilat cu capac din aluminiu cu rupere centrală ("tear-off"), cu partea superioară din plastic.

Mărime de ambalaj:

Penicilină G sodică Fresenius Kabi 1000000 UI pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă: 10 flacoane (cu volum nominal de 15 ml)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru a evita reacțiile de hipersensibilitate cauzate de degradarea produsului, se recomandă utilizarea soluției injectabile sau perfuzabile imediat după preparare. Administrarea trebuie efectuată în termenul recomandat pentru perioada de valabilitate maximă în utilizare (vezi pct. 6.3).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Soluția reconstituită trebuie să fie o soluție limpede, incoloră până la ușor gălbuie și practic lipsită de particule vizibile.

Acest medicament este destinat unei singure utilizări.

Prepararea unei soluții pentru injectare sau perfuzare i.v.:

O soluție pentru administrare intravenoasă poate fi preparată cu următorii solvenți:

- apă pentru preparate injectabile
- soluție de glucoză 5% (50 mg/ml)
- soluție de clorură de sodiu 0,9% (9 mg/ml)

Concentrația recomandată pentru administrare intravenoasă este de 100000 UI/ml 0,06 g/ml 60 mg/ml.

O soluție izotonă se obține atunci când se utilizează ca solvent apă pentru preparate injectabile (osmolaritatea a 100000 UI/ml 0,06 g/ml 60 mg/ml în apă pentru preparate injectabile este de 337 mOsmol/l). Trebuie ținut cont de faptul că soluțiile mai concentrate și soluțiile în glucoză 5% (50 mg/ml) sau în clorură de sodiu 0,9% (9 mg/ml) sunt hipertone și că utilizarea clorurii de sodiu 0,9% duce la un aport suplimentar de electroliți.

Pentru Penicilină G sodică Fresenius Kabi 1000000 UI pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă este necesară o preparare în două etape, respectiv reconstituirea în flaconul original urmată de diluarea soluției concentrate într-un alt recipient.

Instrucțiunile de reconstituire și diluare din tabelul de mai jos conduc la o injecție/perfuzie i.v. a 100000 UI/ml 0,06 g/ml 60 mg/ml.

Instrucțiuni de reconstituire și diluare pentru injecție/perfuzie i.v.				
	Etapa de reconstituire		Etapa de diluare	
1 flacon	Volumul recomandat de solvent care trebuie adăugat pentru reconstituire	(concentratul pentru) soluția rezultată pentru injecție/perfuzie i.v.	Diluare până la 10 mega UI/100 ml 6 g/100 ml 6000 mg/100 ml (sau 100000 UI/ml 6 g/100 ml 6000 mg/100 ml)	Soluția rezultată pentru injecție/perfuzie i.v.
Penicilină G sodică Fresenius Kabi 1000000 UI pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă (conține ± 0,6 g de pulbere)	4,6 ml	concentrat care trebuie diluat înainte de utilizare	1 volum concentrat + 1 volum diluant	gata de utilizare
		5 ml = 1 mega UI (200000 UI/ml)	de exemplu, adăugați 5 ml concentrat la 5 ml diluant	10 ml = 1 mega UI (100000 UI/ml)
		5 ml = 0,6 g (0,12 g/ml)		10 ml = 0,6 g (0,06 g/ml)
		5 ml = 600 mg (120 mg/ml)		10 ml = 600 mg (60 mg/ml)

Prepararea unei soluții pentru injecție i.m.:

O soluție pentru administrare intramusculară poate fi preparată cu următorul solvent:

- apă pentru preparate injectabile

Din cauza naturii concentrate a unei soluții pentru injecție intramusculară, solventul recomandat este apă pentru preparate injectabile, pentru a menține tonicitatea la un nivel cât mai scăzut posibil (orice soluție care depășește 100000 UI/ml este hipertonică).

Volumul maxim pentru administrarea intramusculară este de 5 ml pentru un loc de injecție, iar doza intramusculară maximă este de 10000000 UI. Doze mai mari pot fi administrate sub formă de perfuzie intravenoasă (vezi pct. 4.2).

Instrucțiunile pentru reconstituirea într-o singură etapă, în flaconul original, în cantități minime de solvent, sunt descrise în tabelul de mai jos. O diluare suplimentară este posibilă, dar depinde de combinația dintre doza recomandată și volumul de injecție maxim de 5 ml pentru un loc de injecție.

Instrucțiuni de reconstituire pentru injecție i.m.		
1 flacon	Volumul recomandat de solvent care trebuie adăugat pentru reconstituire	Soluția rezultată pentru injecție i.m. (maximum 5 ml pentru un loc de injecție)
Penicilină G sodică Fresenius Kabi 1000000 UI pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă (conține ± 0,6 g de pulbere)	0,6-1 ml	
	de exemplu, 0,6 ml	1,1 ml = 1 mega UI 0,6 g 600 mg (909090 UI/ml 0,545 g/ml 545 mg/ml)
	de exemplu, 1 ml	1,5 ml = 1 mega UI 0,6 g 600 mg (666667 UI/ml 0,400 g/ml 400 mg/ml)

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FRESENIUS KABI ROMANIA SRL
Strada Henri Coandă, Nr. 2,
Oraș Ghimbav, Județ Brașov,
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15412/2024/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: aprilie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2024