

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Penicilina Atrial 1 M.U.I. Pó para solução injetável
Penicilina Atrial 20 M.U.I. Pó para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Penicilina Atrial 1 M.U.I. Pó para solução injetável

Cada frasco para injetável contém o equivalente a 1.000.000 de Unidades Internacionais de benzilpenicilina, sob a forma de benzilpenicilina potássica.

Excipiente com efeito conhecido:

Sódio – cada frasco contém cerca de 6,1 mg.

Penicilina Atrial 20 M.U.I. Pó para solução injetável

Cada frasco para injetável contém o equivalente a 20.000.000 de Unidades Internacionais de benzilpenicilina, sob a forma de benzilpenicilina potássica.

Excipiente com efeito conhecido:

Sódio – cada frasco contém cerca de 122 mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável.

Pó branco ou quase branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Penicilina Atrial está indicada, em adultos e crianças, para o tratamento das seguintes infecções, causadas por bactérias suscetíveis à benzilpenicilina, bem como na terapêutica empírica anterior à identificação do(s) agente(s) patogénico(s) causal(ais):

- infecções das vias respiratórias superiores;
- infecções das vias respiratórias inferiores;
- infecções da pele e dos tecidos moles;
- infecções intra-abdominais por *Clostridium*;
- infecções ósseas, nomeadamente na osteomielite aguda e crónica;
- meningites;
- septicemias;
- endocardite e pericardite;
- outras infecções, nomeadamente: tétano, actinomicose, *antrax*, leptospirose, *listeriose*, doença de Lyme grave, difteria e pasteurelose;
- complicações secundárias à gonorreia e à sífilis (por exemplo, a artrite gonocócica ou endocardite, sífilis congénita e neurosífilis).

Deve ser considerada a orientação oficial local sobre o uso adequado de agentes antibacterianos. A suscetibilidade do organismo causal ao tratamento deve ser testada (se possível), embora a terapia possa ser iniciada antes que os resultados estejam disponíveis.

4.2 Posologia e modo de administração

A dose e a via de administração devem ser determinadas tendo em consideração a gravidade da infecção, sensibilidade do microrganismo e condição clínica do doente.

Posologia normal

Grupo etário	Posologia normal	Frequência
Recém-nascidos (durante a 1ª semana de vida)	Peso inferior a 2Kg: 50.000 U.I./Kg/dia Peso superior a 2Kg:75.000 U.I./Kg/dia	2 doses separadas 3 doses separadas
Recém-nascidos entre 1ª semana de vida e 4ª semana de vida	Peso inferior a 1,2Kg:50.000U.I./Kg/dia Peso entre 1,2 e 2Kg:75.000U.I./Kg/dia Peso superior a 2Kg:100.000U.I./Kg/dia	2 doses separadas 3 doses separadas 4 doses separadas
Crianças com idade entre o 1º mês de vida e os 12 anos de idade, com peso corporal <30Kg	50.000 U.I./Kg/dia	4 - 6 doses separadas
Adultos e adolescentes com idade superior a 12 anos, com peso corporal ≥30Kg	1 M.U.I./ dia – 5 M.U.I./ dia	4 doses separadas
Idosos	1 M.U.I./ dia – 5 M.U.I./ dia	4 doses separadas

Recomendações especiais de posologia

Adultos

*Endocardite (associada a infecção por *Enterococcus*)*

18 – 30 M.U.I./dia, administradas por perfusão intravenosa contínua ou divididas em 6 tomas administradas por via intravenosa, cada 4 horas, paralelamente à administração de gentamicina (3mg/Kg/dia, em 3 doses). O tratamento deve ser mantido durante 4 – 6 semanas.

*Endocardite (associada a infecção por *Streptococci viridans, S. bovis*)*

12 – 18 M.U.I./dia, administradas por perfusão intravenosa contínua ou divididas em 6 tomas administradas por via intravenosa, cada 4 horas, durante 4 semanas.

Durante as duas primeiras semanas de tratamento, é recomendada a administração paralela de gentamicina (3mg/Kg/dia, em 3 doses).

*Meningite (associada a infecção por *Neisseria meningitidis*)*

24 M.U.I./dia; 2 M.U.I., administradas por via intramuscular, cada 2 horas. O tratamento deve ser mantido durante pelo menos 10 – 14 dias.

Antrax (contaminação natural)

8 – 12 M.U.I./dia, em 6 – 4 tomas, administradas cada 4 – 6 horas.

Para tratamento de Antrax em contexto de bioterrorismo, devem ser consultadas recomendações específicas emitidas por “US Centers for Disease Control and Prevention” e “US Working Group on Civilian Biodefense”.

Difteria

300.000 – 400.000 U.I./dia, em tomas separadas, administradas por via intramuscular, cada 4 – 6 horas.

Listeriose

15 – 20 M.U.I./dia, em 6 – 4 tomas, administradas cada 4 – 6 horas. O tratamento deve ser mantido durante 2 ou 4 semanas, consoante se observem meningites ou endocardites associadas à infecção por *Listeria*, respetivamente.

Infeções por *Clostridium sp*

20 M.U.I./ dia, em 6 – 4 tomas, administradas cada 4 – 6 horas.

Actinomicose

Doença torácica e abdominal: 10-20 M.U.I./dia, em 6 – 4 tomas, administradas cada 4 – 6 horas. Este tratamento intravenoso deve ser seguido de tratamento com penicilina V oral durante 6 a 12 meses.

Infeções por *Fusobacterium sp*

5 – 10 M.U.I./dia, em 6 – 4 tomas, administradas cada 4 – 6 horas.

Neurossífilis

18 – 24 M.U.I./dia, administradas por perfusão intravenosa contínua ou divididas em 6 tomas administradas por via intravenosa, cada 4 horas, durante 10 a 14 dias. É recomendada terapia adicional com benzilpenicilina benzatínica, correspondente a 3 doses, na dosagem de 2.400.000 U.I. por semana.

Doença de Lyme

Para tratamento de manifestações cardíacas da Doença de *Lyme*, 18 – 24 M.U.I./dia, divididas em 6 tomas administradas por via intravenosa, de 4 horas em 4 horas, durante 14 a 21 dias. No caso da doença se manifestar por meningite ou radiculopatia, poderá ser necessário prolongar este tratamento até 28 dias.

População pediátrica

Endocardite (associada a infecção por *estreptococos* e *meningococos*)

150.000 – 300.000 U.I./Kg/dia, divididas em 6 – 4 tomas, administradas cada 4 – 6 horas; a duração do tratamento varia em função do microrganismo causador e tipo de infecção.

Endocardite (associada a infecção por *Streptococci viridans*, *S. bovis*)

250.000 U.I./Kg/dia, divididas em 6 tomas, administradas cada 4 horas, durante 4 semanas.

Meningite (associada a infecção por *estreptococos* do grupo B)

Recém-nascidos durante a 1^a semana de vida: 250.000 – 450.000 U.I./Kg/dia, divididas em 3 doses diárias, administradas por via intravenosa.

Recém-nascidos após a 1^a semana de vida: 450.000 U.I./Kg/dia, divididas em 4 doses diárias, administradas por via intravenosa.

Meningite (associada a infecção por *Streptococcus pneumoniae*)

250.000 – 450.000 U.I./Kg/dia, divididas em 4 – 6 doses diárias, administradas por via intravenosa.

Antrax (contaminação natural)

100.000 – 150.000 U.I./Kg /dia, em 6 – 4 tomas, administradas cada 4 – 6 horas.

Para tratamento de Antrax em contexto de bioterrorismo, devem ser consultadas recomendações específicas emitidas por “US Centers for Disease Control and Prevention” e “US Working Group on Civilian Biodefense”.

Difteria

100.000 – 150.000 U.I./Kg/dia, divididas em 4 doses diárias, administradas por via intravenosa, durante 14 dias (quando utilizada paralelamente à antitoxina da difteria).

Sífilis congénita

Recém-nascidos (durante a 1^a semana de vida): 100.000 – 150.000 U.I./Kg/dia, administradas em doses de 50.000 U.I./Kg, de 12 horas em 12 horas, durante os primeiros 7 dias de vida, alterando o intervalo de dosagem para 8 horas em 8 horas, entre o 8º e 10º dias de vida.

Crianças após 1º mês de vida: 200.000 – 300.000 U.I./Kg/dia, administradas em doses de 50.000 U.I./Kg, cada 4 – 6 horas, durante 10 dias.

Doença de *Lyme*

200.000 – 400.000 U.I./Kg/dia, em 6 – 4 tomas, administradas cada 4 – 6 horas, durante 14 – 28 dias.

Para tratamento de manifestações cardíacas graves da Doença de *Lyme*, 200.000 – 400.000 U.I./Kg/dia, em 6 – 4 tomas, administradas cada 4 – 6 horas, durante 14 – 21 dias.

Não deve ser ultrapassada a dose máxima diária de 18 – 24 M.U.I.

Duração do tratamento

A duração do tratamento varia de acordo com a evolução da doença. Tal como com a antibioterapia em geral, a administração da benzilpenicilina deve continuar por um período mínimo de 48-72 horas após o desaparecimento da febre ou evidência de erradicação bacteriana.

Insuficiência renal

Face à baixa toxicidade da benzilpenicilina, geralmente só é necessária a redução da dose em caso de insuficiência renal grave.

Depuração da creatinina (ml/ min)	Dose/ Intervalo de dosagem
< 10	Dose de carga completa, seguida de 50% da dose de carga, cada 8 – 10 horas
> 10	Dose de carga completa, seguida de 50% da dose de carga cada 4 – 5 horas

Insuficiência hepática

A dose apresentada no quadro anterior deve ser reduzida, se a insuficiência renal grave estiver associada doença hepática.

Modo de administração

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Penicilina Atrial (sal potássico) pode ser administrada por injeção intramuscular ou por perfusão intravenosa, contínua ou intermitente. Nas indicações clínicas aplicáveis, Penicilina Atrial (sal potássico) poderá também ser administrada por instilação intrapleural, intra-articular ou outras instilações locais.

Dosagens de 1.000.000 U.I. ou inferiores podem ser administradas por via intramuscular ou via intravenosa.

Dosagens de 20.000.000 U.I. apenas podem ser administradas por perfusão intravenosa, não podendo ser administradas por via intramuscular.

Administração intramuscular

Na administração por via intramuscular, são bem toleradas as soluções com concentrações até 100.000 U.I./ ml. Embora seja fisicamente possível injetar soluções mais concentradas (até 1 M.U.I./ml), estas injeções implicam dor no local de injeção devido à sua hipertonia.

Devem ainda ser tomadas precauções para evitar administração intravenosa/ intra-arterial accidental, ou injeção na proximidade de nervos periféricos ou vasos sanguíneos principais, porque tais injeções podem produzir danos neurovasculares.

A via de administração intramuscular não é a recomendada para crianças com idade inferior a dois anos.

Administração intravenosa

A via intravenosa deve ser usada sempre que forem prescritas doses elevadas de benzilpenicilina potássica i.e. doses de 5 M.U.I. ou superiores.

Para perfusão intravenosa contínua, as soluções reconstituídas de Penicilina Atral devem geralmente ser adicionadas a 1-2 litros de uma solução intravenosa compatível.

São determinados o volume de fluido IV e a velocidade de administração, requeridos por cada doente individual, num período de 24 horas e a dosagem diária recomendada é adicionada ao fluido. Por exemplo, se um doente adulto necessita de 2 litros de fluido em 24 horas e uma dosagem diária de 10 M.U.I. de benzilpenicilina, podem ser adicionadas 5 M.U.I. de benzilpenicilina a 1 litro de solução IV e a velocidade de administração ajustada para 1 litro/ 12 horas.

Para perfusão intravenosa intermitente, as soluções reconstituídas de Penicilina Atral devem geralmente ser administradas durante 1 - 2 horas.

Nos adultos sugere-se a administração de 1/6 ou de 1/4 da dose diária total prescrita sob a forma de uma perfusão com duração de 1 ou 2 horas, a cada 4 ou 6 horas, respetivamente. No caso dos recém-nascidos e crianças, a dose diária total prescrita deverá igualmente ser administrada de forma fracionada, em perfusões intravenosas com duração de 15 - 30 minutos.

A administração de grandes doses via IV (mais de 10 milhões de unidades) deverá ser feita lentamente, pois podem ocorrer desequilíbrios eletrolíticos devido ao conteúdo de sódio e potássio deste medicamento.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1. Deve ter-se em consideração a possibilidade de ocorrência de reações alérgicas cruzadas com as cefalosporinas.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências

Têm sido notificadas reações adversas cutâneas graves (SCARs), incluindo síndrome de *Stevens-Johnson* (*SJS*), necrólise epidérmica tóxica (TEN), reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e pustulose exantemática generalizada aguda (AGEP) em associação com antibióticos beta-lactâmicos (incluindo penicilinas).

A benzilpenicilina é contraindicada em pacientes com hipersensibilidade às penicilinas. Os doentes com história de hipersensibilidade a cefalosporinas, penicilinas ou outros antibacterianos beta-lactâmicos podem também ser hipersensíveis à benzilpenicilina (ver secção 4.3). A benzilpenicilina deve ser usada com cautela em pacientes com história de reações de hipersensibilidade não graves a quaisquer outros antibióticos beta-lactâmicos (por exemplo, cefalosporinas ou carbapenemes) e nunca em pacientes com história de reações de hipersensibilidade graves. Se ocorrer uma reação alérgica grave ou SCAR durante o tratamento com Benzilpenicilina, o tratamento com o medicamento deve ser interrompido e tomadas as medidas adequadas.

Foram registadas reações de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (anafilaxia) em doentes a tomar antibióticos beta-lactâmicos. As reações de hipersensibilidade à benzilpenicilina são mais frequentes em doentes com asma brônquica ou hipersensibilidade a múltiplos alergenos.

Antes de se iniciar a terapêutica com benzilpenicilina potássica, deve ser investigada a ocorrência prévia de reações de hipersensibilidade a penicilinas, cefalosporinas ou outros alergenos.

Se ocorrer reação alérgica, a benzilpenicilina potássica deve ser descontinuada e instituída uma terapêutica alternativa apropriada.

As reações anafiláticas graves requerem tratamento de emergência com adrenalina, podendo ser necessário administrar oxigénio e corticosteroides por via intravenosa ou mesmo recorrer a ventilação assistida.

Foi notificada diarreia associada ao *Clostridiooides difficile* (CDAD) com a utilização de quase todos os fármacos antibacterianos, incluindo benzilpenicilina potássica, cuja gravidade pode variar desde diarreia ligeira a colite fatal. O tratamento com fármacos antibacterianos altera a flora normal do cólon, originando um crescimento excessivo do *Clostridiooides difficile*. O *Clostridiooides difficile* produz toxinas A e B, que contribuem para o desenvolvimento da CDAD. As estirpes de *Clostridiooides difficile* produtoras de hipertoxinas causam aumento da morbilidade e da mortalidade, pois estas infecções podem ser resistentes ao tratamento antimicrobiano, podendo ser necessária uma colectomia. A CDAD deve ser considerada em todos os doentes que apresentem diarreia subsequente à utilização de antibiótico. É necessária uma cuidadosa análise da história clínica, pois foi notificada a ocorrência de CDAD passados dois meses após a administração de fármacos antibacterianos.

Se houver suspeita ou confirmação de CDAD, pode ser necessário descontinuar a utilização de antibióticos não dirigidos ao *Clostridiooides difficile*. Conforme indicação clínica, deve ser instituído um controlo de fluidos e de eletrólitos, suplementos de proteínas, tratamento antibiótico do *Clostridiooides difficile* e avaliação cirúrgica.

A administração prolongada de benzilpenicilina potássica pode ocasionalmente levar ao crescimento de microrganismos não sensíveis. Caso ocorram superinfecções, deverão ser tomadas as medidas apropriadas, que poderão incluir não apenas antibioterapia, mas também incisão e drenagem ou outros procedimentos cirúrgicos.

No tratamento de infecções por espiroquetas pode ocorrer, até 1- 2 horas após a administração da primeira dose, a reação de *Jarisch-Herxheimer* que se caracteriza por febre, arrepios, mialgia, dor de cabeça, taquicardia, hiperventilação, vasodilatação e hipotensão moderada (ver secção 4.8).

Durante o tratamento prolongado com administração intravenosa de doses elevadas de benzilpenicilina, deve ser feita uma avaliação periódica do equilíbrio eletrolítico, sistemas hematopoiéticos, renal e hepático, associada à monitorização do “status” cardíaco e vascular. Se existirem suspeitas ou conhecimento de insuficiência funcional, deve ser equacionada a redução da dosagem total (ver secção 4.2).

Durante a manipulação da Penicilina Atrial, deve ser evitado o contacto da pele com a benzilpenicilina, de forma a evitar reações de sensibilização/ dermatite de contacto.

Interferência com testes laboratoriais

O tratamento com benzilpenicilina pode originar reações positivas em testes de pesquisa de glucose na urina, realizados com sulfato de cobre.

A benzilpenicilina pode também interferir em alguns testes para determinação de proteínas no soro e na urina.

Em doentes sujeitos a tratamento com doses iguais ou superiores a 10 M.U.I. de benzilpenicilina, observam-se resultados falsos-positivos no Teste de Coombs (ver secção 4.8).

Penicilina Atrial 1 M.U.I. Pó para solução injetável

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetável, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Este medicamento contém 1,6 mmol (ou 63 mg) de potássio por frasco para injetável. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com função renal diminuída ou em doentes com ingestão controlada de potássio.

Penicilina Atrial 20 M.U.I. Pó para solução injetável

Este medicamento contém 122 mg de sódio por frasco para injetável, equivalente a 6,1% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Este medicamento contém 32,2 mmol (ou 1259,6 mg) de potássio por frasco para injetável. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com função renal diminuída ou em doentes com ingestão controlada de potássio.

Pode causar dor no local de injeção.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Antibióticos bacteriostáticos (cloranfenicol, eritromicina, sulfonamidas ou tetraciclinas) podem antagonizar o efeito bactericida da penicilina. Esta interação foi documentada em estudos *in vitro* mas a sua relevância clínica não está bem estabelecida.

A probenecida prolonga a semivida da benzilpenicilina, competindo com esta a nível da secreção tubular renal.

A semivida da benzilpenicilina é igualmente prolongada, através de inibição da secreção tubular renal, por salicilatos, fenilbutazona, indometacina e sulfonamidas (sulfifenzol, sulfpirazona).

As penicilinas podem reduzir a excreção do metotrexato provocando um aumento potencial da sua toxicidade.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem estudos adequados e controlados relativos ao uso de benzilpenicilina durante a gravidez, mas a experiência clínica com benzilpenicilina, em mulheres grávidas, indica ausência de malformações ou toxicidade fetal/ neonatal. Os estudos em animais não indicam toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A utilização de Penicilina Atrial pode ser considerada durante a gravidez, se necessário.

Amamentação

Os dados físico-químicos sugerem excreção de benzilpenicilina no leite humano, pelo que não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/ lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/ abstenção da terapêutica com Penicilina Atrial tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Penicilina Atrial sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis mais frequentes, na terapia com benzilpenicilina, são as reações de hipersensibilidade (ver secção 4.4). Ocorreram ocasionalmente reações anafiláticas, que por vezes foram fatais.

A incidência global de reações alérgicas à penicilina varia entre 1 e 10%. As reações anafiláticas ocorrem em cerca de 0,05% dos doentes, geralmente após administração parentérica.

Foi utilizada a seguinte convenção, na classificação de efeitos indesejáveis: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos
Desconhecido: Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (AGEP), prurido, erupção maculopapular, erupção cutânea morbiliforme, eritema
Doenças do sangue e do sistema linfático
Muito raros: Eosinofilia, Leucopenia, Neutropenia, Granulocitopenia, Agranulocitose, Pancitopenia; adicionalmente poderão surgir Anemia hemolítica e Distúrbios de coagulação Desconhecido: Trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário
Frequentes: Reações alérgicas incluindo Urticária, Eritema polimorfo, Dermatite esfoliativa, Febre, Artralgia Raros: Reações de choque anafilático (ver secção 4.4) Frequência desconhecida: no tratamento de doentes com sífilis, observa-se a Reação de <i>Jarisch-Herxheimer</i> (ver secção 4.4) Desconhecido: Angioedema
Doenças do sistema nervoso
Raros: na terapia com dosagens elevadas, podem surgir Efeitos Neurotóxicos (ver secção 4.9) Desconhecido: Encefalopatia metabólica
Doenças do metabolismo e da nutrição
Raros: na administração de dosagens elevadas, por perfusão rápida, podem surgir Distúrbios Eletrolíticos (ver secção 4.2)
Doenças gastrointestinais
Pouco frequentes: Enterocolite pseudomembranosa (ver secção 4.4) Raros: Diarreia causada por <i>Clostridium difficile</i>
Afeções hepatobiliares
Frequência desconhecida: Hepatite, Colestase
Doenças renais e urinárias
Raros: Nefropatia, Albuminúria, Cilindrúria e Hematúria Na terapia com dosagens elevadas, pode surgir Oligúria ou Anúria que desaparece geralmente 48 horas após interrupção do tratamento.
Perturbações gerais e alterações no local de administração
Raros: na administração intramuscular a lactentes, podem surgir reações locais graves (ver secção 4.2)
Exames complementares de diagnóstico
Frequência desconhecida: Teste de Coombs positivo (ver secção 4.4)

Reações cutâneas adversas graves SCARs (síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos, pustulose e exantema generalizado agudo) foram notificados com antibióticos beta-lactâmicos, incluindo penicilinas (ver seção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Pode surgir toxicidade relacionada com a dose quando são administradas doses muito elevadas, especialmente em doentes com insuficiência renal. As manifestações podem incluir hiperreflexia, mioclonia, convulsões e coma, além de distúrbios do equilíbrio eletrolítico. Em caso de sobredosagem, deve ser descontinuado o tratamento com benzilpenicilina potássica e instituído tratamento sintomático com as medidas de suporte necessárias. A benzilpenicilina é hemodialisável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.1.1 – Medicamentos anti-infeciosos. Antibacterianos. Penicilinas. Benzilpenicilinas e fenoximetilpenicilina.
Código ATC: J01CE01

Mecanismo de ação

A benzilpenicilina potássica é uma penicilina natural pertencente ao grupo dos antibióticos beta-lactâmicos. Os antibióticos beta-lactâmicos inibem uma ou mais enzimas (frequentemente designadas “*penicillin-binding proteins*” ou PBPs) do processo de biossíntese do peptidoglicano bacteriano. Este biopolímero é um componente estrutural da parede celular bacteriana, que serve para manter a forma e a integridade da célula. A inibição da síntese do peptidoglicano leva a um enfraquecimento da estrutura, normalmente seguido por lise celular e morte bacteriana. O peptidoglicano não existe em células eucariotas, o que confere especificidade aos beta-lactâmicos e outros agentes antibacterianos que atuam sobre a parede celular.

Relação Farmacocinética/Farmacodinâmica (PK/PD)

O intervalo de tempo em que se mantém a concentração do fármaco acima da concentração inibitória mínima ($T > CIM$) é considerado um dos principais determinantes da eficácia dos antibióticos beta-lactâmicos.

Mecanismo de resistência

Os principais mecanismos de resistência bacteriana à benzilpenicilina são a inativação enzimática da molécula através de beta-lactamasas e/ ou resistência intrínseca, associada à presença de uma barreira à permeabilidade na membrana exterior do microrganismo ou alterações nas PBPs.

Valores de concentração crítica (“breakpoints”)

As concentrações inibitórias mínimas (CIM) determinadas pelo EUCAST (“European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing”) para a benzilpenicilina são as seguintes:

Microrganismo	CIM (mg/L)	
	Suscetível	Resistente
<i>Staphylococcus</i> spp. 1	0,12	0,12
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G 2	0,25	0,25

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	0,06	2
Outros estreptococos		0,25	2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		0,06	1
<i>Neisseria meningitidis</i>		0,06	0,25
Anaeróbios Gram-positivos		0,25	0,5
Anaeróbios Gram-negativos		0,25	0,5
<i>Non-species related breakpoints</i>		0,25	2

1 - *Staphylococcus spp.* - a maioria dos estafilococos é produtora de penicilinases. Os isolados positivos às beta-lactamases são resistentes à benzilpenicilina, fenoxyimetilpenicilina, amino-, carboxi- e ureidopenicilinas. Os isolados negativos às beta-lactamases e suscetíveis à meticilina (suscetíveis à oxacilina/ cefoxitina) podem ser considerados suscetíveis a estas moléculas. Os isolados resistentes à meticilina são resistentes a todos os agentes beta-lactâmicos atualmente disponíveis, incluindo combinações com inibidores da beta-lactamase.

2 - *Streptococcus A, B, C, G* - as estirpes com valores de CIM acima do “breakpoint” suscetível são muito raras ou não foram ainda descritas. A identificação e os testes de suscetibilidade antimicrobiana de qualquer isolado deste tipo devem ser repetidos, e caso seja confirmado o resultado, o isolado tem de ser enviado a um laboratório de referência. Enquanto não existirem provas de resposta clínica para isolados confirmados, com CIM acima do “breakpoint” atual, estes devem ser descritos como resistentes.

3 - *Streptococcus pneumoniae* - na pneumonia, as seguintes estirpes devem ser consideradas como suscetíveis à penicilina: estirpes com CIMs \leq 0,5 mg/L, quando são usadas doses de 1,2 g x 4; estirpes com CIMs \leq 1mg/L, quando são usadas doses de 2,4 g x 4 ou 1,2 g x 6 e estirpes com CIMs \leq 2,0 mg/L, quando são usadas doses de 2,4 g x 6. Na meningite, isolados com CIMs acima de 0,06 mg/L devem ser catalogados como resistentes à penicilina. Para as restantes indicações, as CIMs de 0,06/2 mg/L são válidas. Deve ser testada a resistência às beta-lactamases com o disco de 1 µg de oxacilina. Os isolados classificados como suscetíveis podem ser descritos como suscetíveis à benzilpenicilina, independentemente da indicação clínica. Os isolados classificados como resistentes à oxacilina podem ser descritos como resistentes à benzilpenicilina na meningite.

A prevalência da resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para as espécies selecionadas e é desejável a existência de informação local sobre resistências, particularmente aquando do tratamento de infecções graves.

De acordo com a necessidade, deve procurar-se aconselhamento especializado quando a prevalência local da resistência é tal que a utilidade do agente, em pelo menos alguns tipos de infecções, seja questionável.

Microrganismos sensíveis
<u>Microrganismos aeróbios Gram positivo</u>
<i>Bacillus anthracis</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Estreptococos</i> dos Grupos C e G
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus viridians</i>
<u>Microrganismos aeróbios Gram negativo</u>
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<u>Microrganismos anaeróbios</u>
<i>Actinomyces israelii</i>
<i>Clostridium perfringens</i>

Clostridium tetani
Fusobacterium spp.
Peptococcus spp.
Peptostreptococcus spp.

Outros microrganismos
Borrelia spp.
Leptospira spp.
Treponema pallidum

Microrganismos em que a resistência adquirida pode ser um problema

Microrganismos aeróbios Gram positivo
Enterococcus spp.
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis

Microrganismos aeróbios Gram negativo
Haemophilus influenzae
Neisseria gonorrhoeae

Microrganismos com resistência inerente

Microrganismos aeróbios Gram positivo
Staphylococcus spp. produtores de beta-lactamases

Microrganismos aeróbios Gram negativo
Enterobacteriaceae
Moraxella catarrhalis
Pseudomonas spp.

Microrganismos anaeróbios
Bacteroides spp.
Clostridioides difficile

Outros microrganismos
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Legionella pneumophila
Mycoplasma spp.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção:

Após administração intramuscular em adultos, de uma dose única de 600.000 ou 1.000.000 U.I., são obtidas concentrações plasmáticas máximas de 6-8 e 20 U.I./ml respetivamente, em 15-30 minutos.

Após perfusão intravenosa intermitente de 2.000.000 U.I. cada 2 horas ou 3.000.000 U.I. cada 3 horas, a concentração média de benzilpenicilina corresponde a 20mcg/ml.

A benzilpenicilina potássica é absorvida da cavidade peritoneal após instilação local, sendo também absorvida através das superfícies pleurais, pericárdio e cavidades articulares. A benzilpenicilina não é absorvida através da pele íntegra.

Distribuição:

O volume de distribuição da benzilpenicilina é de 0,53 a 0,67 L/Kg em adultos com função renal normal.

A benzilpenicilina distribui-se largamente, em concentrações variáveis, nos tecidos e fluidos corporais. A penetração da benzilpenicilina no LCR é aumentada, se os tecidos estiverem inflamados ou quando é administrado probenecida oral concomitantemente.

Aproximadamente 60% da dose de benzilpenicilina administrada liga-se às proteínas plasmáticas. A benzilpenicilina atravessa a placenta e é excretada no leite materno.

Metabolismo:

A benzilpenicilina é parcialmente (16-30% de uma dose IM) metabolizada em ácido penicilóico, que é microbiologicamente inativo. Paralelamente, formam-se pequenas quantidades de outros metabolitos microbiologicamente ativos: ácido 6-aminopenicilânico e metabolitos hidroxilados.

Eliminação:

A benzilpenicilina e os seus metabolitos são excretados na urina principalmente por secreção tubular. Pequenas quantidades da benzilpenicilina são também excretadas na báls (em doentes com função renal normal). Após administração intramuscular ou intravenosa de uma dose única de benzilpenicilina, em adultos com função renal normal, é excretada 60% ou mais da quantidade administrada, sob forma microbiologicamente ativa.

Os valores registados para semivida sérica da benzilpenicilina, em adultos com função renal normal, variam entre 0,4 e 0,9 horas.

Farmacocinética em populações especiais

Em doentes com disfunção renal, pode observar-se aumento da concentração e semivida séricas da benzilpenicilina. Se adicionalmente à disfunção renal existir disfunção hepática, a semivida sérica da benzilpenicilina pode ser prolongada 2-3 vezes, em relação a doentes com função hepática normal.

A semivida sérica da benzilpenicilina em recém-nascidos varia inversamente com a idade e parece ser independente do peso à nascença. A semivida sérica é 3,2-3,4 horas em recém-nascidos de 6 dias ou menos, 1,2-2,2 horas em recém-nascidos de 7-13 dias e 0,9-1,9 horas em recém-nascidos a partir dos 14 dias.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A benzilpenicilina potássica não foi mutagénica em testes efetuados em bactérias. Não são conhecidos outros dados de segurança pré-clínica relevantes para o prescritor, nomeadamente dados relativos a toxicidade sobre a reprodução.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Citrato de sódio

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

4 anos

Solução reconstituída em água para injetável: quando conservada a temperatura inferior a 25°C, mantém a sua atividade durante 24 horas; quando conservada no frigorífico (2°C-8°C), mantém a sua atividade durante 72 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz e da humidade.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Penicilina Atral é fornecida em frasco para injetáveis de vidro incolor tipo I ou II, com fecho de borracha butílica e cápsula inviolável de alumínio

Penicilina Atral 1 M.U.I. está disponível em embalagens de 1, 6, 10 ou 100 frasco(s) para injetáveis de 9 ml com pó para solução injetável.

Penicilina Atral 20 M.U.I. está disponível em embalagens de 1, 6 ou 10 frasco(s) para injetáveis de 50 ml com pó para solução injetável.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de Utilização e Manipulação

Mantenha o frasco em posição horizontal e rode-o, enquanto injeta lentamente o solvente contra a parede do frasco. Após adição da quantidade necessária de solvente, agite vigorosamente.

Quando o volume de solvente necessário é superior à capacidade do frasco, utilize uma porção do solvente para dissolver o pó no frasco, retire a solução resultante e combine-a com o solvente remanescente, num recipiente estéril de volume superior.

A tabela apresentada abaixo indica a quantidade de solvente necessária para preparação de uma solução em diversas concentrações.

Concentração desejada (U.I./ ml)	Volume de solvente a adicionar (ml)	
	Frasco 1 M.U.I.	Frasco 20 M.U.I.
50.000	20	-
100.000	10	-
250.000	4	75
500.000	-	33
1.000.000	-	11,5

Consoante a via de administração selecionada, utilize água para injetável ou solução de cloreto de sódio 0,9% para injetável como solvente.

Durante a manipulação deve evitar o contacto com a penicilina dado que pode ocorrer sensibilização cutânea.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Atral, S.A.
Rua da Estação, n.ºs 1 e 1A
2600-726 Castanheira do Ribatejo
Portugal

8. NÚMERO (S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Penicilina Atral 1 M.U.I. Pó para solução injetável

N.º de registo: 9818302 - 1 unidade, pó para solução injetável, 1 M.U.I., frasco para injetáveis de vidro incolor tipo I ou II

N.º de registo: 4651394 - 6 unidades, pó para solução injetável, 1 M.U.I., frasco para injetáveis de vidro incolor tipo I ou II

N.º de registo: 4651493 - 10 unidades, pó para solução injetável, 1 M.U.I., frasco para injetáveis de vidro incolor tipo I ou II

N.º de registo: 5922695 - 100 unidades, pó para solução injetável, 1 M.U.I., frasco para injetáveis de vidro incolor tipo I ou II

Penicilina Atral 20 M.U.I. Pó para solução injetável

N.º de registo: 9818310 - 1 unidade, pó para solução injetável, 20 M.U.I., frasco para injetáveis de vidro incolor tipo I ou II

N.º de registo: 4651592 - 6 unidades, pó para solução injetável, 20 M.U.I., frasco para injetáveis de vidro incolor tipo I ou II

N.º de registo: 4651691 - 10 unidades, pó para solução injetável, 20 M.U.I., frasco para injetáveis de vidro incolor tipo I ou II

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data de revisão: 27 de outubro de 1997

Data da última renovação: 03 de novembro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO