

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lentocilin S 1200, 1 200 000 UI/4 ml, Pó e veículo para suspensão injetável
Lentocilin S 2400, 2 400 000 UI/6,5 ml, Pó e veículo para suspensão injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lentocilin S 1200

Cada frasco para injetável contém 1 200 000 UI de benzilpenicilina benzatínica tetra-hidratada.

Excipientes:

Cloridrato de lidocaína - cada ampola contém 60 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

Lentocilin S 2400

Cada frasco para injetável contém 2 400 000 UI de benzilpenicilina benzatínica tetra-hidratada.

Excipientes:

Cloridrato de lidocaína - cada ampola contém 100 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e veículo para suspensão injetável

Pó: pó branco ou quase branco

Veículo: líquido límpido e praticamente incolor

pH da suspensão reconstituída: 5,0 -7,5

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Lentocilin S está indicado no tratamento das seguintes infeções em adultos e em crianças com idade superior a 1 mês (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1):

- Infeções do trato respiratório superior, mais concretamente infeções estreptocócicas do Grupo A

- Sífilis primária e secundária
- Sífilis latente
- Sífilis terciária (nos adultos)
- Sífilis congénita (nas crianças)
- Framboesia
- Bejel
- Pinta.

Lentocilin S está também indicado profilaticamente nas seguintes situações:

- Febre reumática
- Difteria (incluindo eliminação do estado de portador assintomático).

Devem ser consideradas as guidelines oficiais para o uso apropriado de agentes antimicrobianos.

4.2 Posologia e modo de administração

A suspensão injetável de Lentocilin S deve ser administrada **EXCLUSIVAMENTE** por injeção **INTRAMUSCULAR (IM) PROFUNDA**. A injeção IM profunda requer uma técnica rigorosa, pelo que apenas deve ser administrada por técnicos de saúde experimentados e em locais preparados para o tratamento de emergência de uma eventual reação anafilática.

Posologia

Adultos

Infeções estreptocócicas do Grupo A – Infeções do trato respiratório superior:
1 200 000 UI em dose única.

Sífilis primária, secundária e latente recente: 2 400 000 UI em dose única (injeção em dois locais diferentes).

Sífilis latente tardia ou com duração desconhecida: 2 400 000 UI (injeção em dois locais diferentes) semanalmente, durante 3 semanas consecutivas.

Sífilis terciária: 2 400 000 UI (injeção em dois locais diferentes) semanalmente, durante 3 semanas consecutivas.

Framboesia, Bejel e Pinta: 1 200 000 UI em dose única.

Profilaxia da febre reumática: 1 200 000 UI de 4 em 4 semanas. Nos doentes com alto risco recomenda-se a administração de 3 em 3 semanas.

Prevenção da difteria, incluindo eliminação do estado de portador assintomático:
1 200 000 UI em dose única.

Recém-nascidos com idade ≥ 1 mês

Sífilis congénita assintomática: 50 000 UI/kg em dose única (dose máxima: 2 400 000 UI/dose).

A benzilpenicilina benzatínica não está recomendada em recém-nascidos com sífilis congénita provada ou altamente provável.

Crianças

Infeções estreptocócicas do Grupo A – Infeções do trato respiratório superior:

25 000 - 50 000 U.I /kg em dose única (dose máxima 1 200 000 UI/dose) ou

peso < 27 kg: 300 000 - 600 000 UI em dose única

peso ≥ 27 kg: 1 200 000 UI em dose única.

-Sífilis primária, secundária e latente recente: 50 000 UI /kg (dose máxima 2 400 000 UI/dose) em dose única.

-Sífilis latente tardia ou sífilis latente de duração desconhecida: 50 000 UI/kg (dose máxima 2 400 000 UI/dose), semanalmente durante 3 semanas

-Framboesia, Bejel e Pinta: 300 000 UI em dose única nas crianças com idade inferior a 6 anos ou 1 200 000 UI em dose única nas crianças com idade igual ou superior a 6 anos.

Profilaxia da febre reumática: 25 000 - 50 000 UI/kg em dose única (dose máxima 1 200 000 UI/dose) ou

peso < 27 kg: 300 000 - 600 000 UI em dose única

peso ≥ 27 kg: 1 200 000 UI em dose única.

Prevenção da difteria (incluindo eliminação do estado de portador assintomático):

- crianças com idade < 6 anos (ou peso < 30 kg): 600 000 UI em dose única.

- crianças com idade ≥ 6 anos (ou peso ≥ 30 kg): 1 200 000 UI em dose única.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário nenhum ajuste de dose. No entanto, e na medida em que os doentes idosos têm uma maior probabilidade de diminuição da função renal, tal facto deve ser tido em atenção aquando da seleção do regime posológico, podendo ser útil monitorizar a função renal.

Insuficiência renal

Não são esperadas concentrações tóxicas de benzilpenicilina decorrentes da administração da dose habitualmente recomendada.

Insuficiência hepática

Não é necessário nenhum ajuste de dose.

Modo de administração

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

A suspensão deve ser administrada imediatamente após a sua reconstituição.

A suspensão injetável de Lentocilin S deve ser administrada APENAS por VIA INTRAMUSCULAR. De modo a evitar lesões, a suspensão de Lentocilin S não deve ser administrada por via intravenosa, intra-arterial, subcutânea, na camada adiposa, num ou próximo de um, nervo periférico ou vaso sanguíneo.

Antes de injetar a suspensão, a posição da agulha deve ser controlada por aspiração. Se se verificar o aparecimento de sangue na seringa deve-se retirar a agulha e injetar noutra local.

Administrar a suspensão de Lentocilin S EXCLUSIVAMENTE por INJEÇÃO INTRAMUSCULAR PROFUNDA no quadrante superior externo da nádega ou na região ventroglútea. Em crianças e lactentes, as injeções IM do medicamento devem fazer-se, de preferência, a meio da face lateral externa da coxa. Em crianças com idade inferior a 2 anos, e caso se mostre necessário, a dose pode ser dividida e administrada em dois locais separados. O local da injeção IM deve ser alterado no caso de doses repetidas.

A injeção IM profunda requer uma técnica rigorosa, devendo ser feita apenas por técnicos de saúde experimentados e em locais preparados para o tratamento de urgência de uma eventual reação anafilática.

A agulha a utilizar na administração das suspensões injetáveis de Lentocilin S deverá ter um diâmetro interno de 0,8 mm (calibre: 18 gauge).

A injeção IM profunda deve ser feita lentamente e com débito constante para evitar o bloqueio da agulha. Caso a agulha que está a utilizar fique bloqueada com a suspensão, substitua-a por uma nova agulha.

A injeção IM profunda deve ser interrompida caso se manifestem sinais ou sintomas de dor aguda imediata, especialmente em crianças e lactentes.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer penicilina ou a qualquer um dos excipientes (mencionados na secção 6.1).

Hipersensibilidade à lidocaína ou a anestésicos locais do tipo amida.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Antes do início da terapêutica com benzilpenicilina deve investigar-se cuidadosamente a existência de história prévia de reações de hipersensibilidade às penicilinas, cefalosporinas ou outros antibióticos beta-lactâmicos (ver secções 4.3 e 4.8).

Foram referidas reações graves de hipersensibilidade (reações anafiláticas) por vezes fatais, em doentes submetidos a terapêutica com penicilina. Estas reações têm maior probabilidade de ocorrência em indivíduos com história de hipersensibilidade à penicilina e em indivíduos atópicos. No caso de ocorrer uma reação alérgica, a terapêutica com Lentocilin S deve ser imediatamente suspensa e deve ser instituída terapêutica adequada.

Em caso de reação anafilática grave impõe-se um tratamento de emergência imediato (incluindo adrenalina, corticosteroides, manutenção da ventilação, oxigénio).

Normalmente, a adrenalina subcutânea ou intravenosa é o tratamento de escolha para uma reação de hipersensibilidade imediata ou acelerada a uma penicilina.

Devido à possibilidade de sensibilização cutânea, deve evitar o contacto com a penicilina durante a manipulação do medicamento.

De forma a minimizar o desenvolvimento de bactérias resistentes e manter a eficácia da benzilpenicilina, este medicamento apenas deverá ser utilizado no tratamento de infeções comprovadamente devidas a bactérias suscetíveis. A terapêutica deve ter por base estudos bacteriológicos (incluindo testes de sensibilidade) bem como a resposta clínica do doente.

A administração prolongada de Lentocilin S pode, ocasionalmente, provocar um crescimento acentuado de microrganismos não suscetíveis em especial *Candida*, *Enterobacter* ou *Pseudomonas*.

O tratamento com antibióticos altera a flora comensal do cólon, possibilitando o crescimento do *Clostridioides difficile*. Este microrganismo produz toxinas que são responsáveis por um quadro clínico de diarreia associado à antibioterapia, que pode variar desde a diarreia ligeira até colite fatal. Os doentes com diarreia, durante ou mesmo até dois meses após a terapêutica com antibióticos, deverão ser submetidos a investigação e a diagnóstico diferencial. Confirmando-se colite pseudomembranosa, o tratamento deverá ser suspenso e, se necessário, recorrer a medidas de suporte hidroelectrolítico, antibioterapia recomendada e suplemento proteico.

Devido ao risco de neurotoxicidade recomenda-se precaução especial no caso da administração de doses elevadas de benzilpenicilina a insuficientes renais.

Durante o tratamento prolongado com doses elevadas de benzilpenicilina recomenda-se a monitorização das funções renal e hematológica. A utilização de benzilpenicilina

durante mais de 2 semanas pode estar associada a um acréscimo do risco de neutropenia bem como da incidência de reação do tipo doença autolimitada do complexo imunitário. Devem ser adotadas todas as precauções especiais no sentido de evitar a administração intravenosa, intra-arterial, ou a injeção num, ou próximo de um, nervo periférico maior ou vaso sanguíneo, na medida em que tais injeções podem provocar lesão neurovascular grave e/ou permanente (ver secções 4.2 e 4.8). Em caso de evidência de compromisso da circulação sanguínea no local da injeção – a nível proximal ou distal – deve consultar-se de imediato o médico especialista apropriado.

Recomenda-se precaução especial no tratamento de doentes com infeções por espiroquetas, particularmente sífilis, devido à possibilidade de ocorrência de reação de Jarisch-Herxheimer. Trata-se de uma reação muito frequente quando a benzilpenicilina é usada para tratar a sífilis, ocorrendo em 50% dos doentes tratados com sífilis primária, 75% na sífilis secundária e 30% na neurosífilis. Esta reação ocorre geralmente 2-12 horas após início de terapêutica com penicilina e é caracterizada pela ocorrência de cefaleias, febre, calafrios, sudação, dor de garganta, mialgia, atralgia, mal-estar, frequência cardíaca aumentada e aumento da pressão sanguínea seguido por diminuição.

Esta reação é provavelmente devida à libertação de endotoxinas dos treponemas e não deve ser confundida com uma reação de hipersensibilidade. A reação pode ser perigosa na sífilis cardiovascular ou quando existe um risco sério de aumento de lesão local, como é o caso da atrofia ótica.

É recomendado que ao testar a presença de glucose na urina durante a terapêutica com benzilpenicilina, sejam utilizados métodos enzimáticos oxidativos. Podem ocorrer resultados falsamente positivos com a utilização de métodos não enzimáticos.

A benzilpenicilina pode ainda interferir com outros testes de diagnóstico tais como teste de Coombs, testes para determinação das proteínas no plasma e na urina bem como no teste para a determinação do ácido úrico plasmático (método de quelação do cobre).

Devido ao conteúdo em lidocaína (presente na ampola), Lentocilin S deve ser usado com precaução nas seguintes situações:

- presença de disfunção cardiovascular, hepática ou renal, inflamação e ou infeção no local da injeção ou sensibilidade a anestésicos locais do tipo amida,
- crianças, idosos e doentes com enfermidades agudas ou debilitados,
- doentes em terapêutica concomitante com fármacos depressores do SNC.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Antibióticos bacteriostáticos

Os antibióticos bacteriostáticos, como a tetraciclina, eritromicina ou cloranfenicol, podem antagonizar o efeito bactericida da benzilpenicilina, pois interferem com o crescimento bacteriano ativo necessário ao efeito da benzilpenicilina.

Contraceptivos orais

A eficácia dos contraceptivos orais poderá ficar comprometida no caso de terapêutica concomitante com benzilpenicilina, o que poderá resultar numa gravidez não desejada. As mulheres que tomam contraceptivos orais deverão ser alertadas para esta situação, devendo ser informadas sobre a necessidade de adoção de métodos de contraceção alternativos (ver secção 4.6).

Metotrexato

As penicilinas podem diminuir a excreção renal do metotrexato, provocando um potencial aumento da sua toxicidade.

Probenecida

Probenecida diminui a secreção tubular renal da benzilpenicilina. O seu uso concomitante com benzilpenicilina pode prolongar os níveis sanguíneos da benzilpenicilina. O probenecida poderá ser usado terapêuticamente com este objetivo.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil/Contraceção

A benzilpenicilina interfere com a eficácia dos contraceptivos orais, pelo que as mulheres que usam este método de contraceção deverão adotar métodos de contraceção alternativos (ver secção 4.5).

Gravidez

A segurança da utilização de benzilpenicilina durante a gravidez não foi claramente estabelecida. Não existem estudos adequados e controlados relativos ao uso de benzilpenicilina durante a gravidez. A experiência humana com penicilinas durante a gravidez não mostrou qualquer efeito na fertilidade ou dano fetal quando ratinhos, ratos e coelhos foram expostos à benzilpenicilina. Tal como com todos os medicamentos, deve evitar-se o uso de Lentocilin S durante a gravidez, a não ser que o médico considere fundamental a sua prescrição.

Amamentação

A benzilpenicilina é excretada no leite materno, pelo que o medicamento deverá ser utilizado com precaução durante a amamentação (ver secção 5.2).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Lentocilin S sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis mais comuns da benzilpenicilina são as reações de hipersensibilidade, especialmente exantemas cutâneos. 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.

Foram observados os seguintes efeitos indesejáveis com a benzilpenicilina:

Doenças do sangue e do sistema linfático

Eosinofilia e anemia hemolítica (ambas com base imunológica), leucopenia e trombocitopenia. Estes efeitos são habitualmente reversíveis após suspensão do tratamento.

Doenças do sistema imunitário

As reações de hipersensibilidade à penicilina ocasionam uma ampla variedade de síndromes clínicas.

As reações imediatas incluem anafilaxia, edema da laringe, angioedema, urticária e exantemas maculopapulosos. As reações tardias incluem anemia hemolítica e reações tipo doença autolimitada do complexo imunitário, caracterizada por febre, mal-estar, urticária, artralgia, mialgia, linfadenopatia e esplenomegalia. Para determinar os doentes que mais provavelmente desenvolverão reações alérgicas graves podem utilizar-se testes cutâneos de hipersensibilidade.

Reação de Jarisch-Herxheimer (ver secção 4.4)

Doenças do sistema nervoso

A benzilpenicilina é muito irritante para os sistemas nervosos central e periférico. As reações neurotóxicas incluem ansiedade, astenia, acidente vascular cerebral (AVC), confusão, tonturas, euforia, nervosismo, alucinações, cefaleias, neuropatia, lesão neurovascular, convulsões localizadas ou generalizadas, coma, tremor e vasospasmos no local da administração, e ocorrem após administração parentérica de benzilpenicilina potássica. Estas reações são mais frequentes quando a benzilpenicilina é dada diariamente em doses de mais de 20 000 000 UI por via IV a insuficientes renais.

A injeção acidental de preparações de benzilpenicilina nos, ou próximo dos, nervos pode provocar lesão neurológica que, raramente, pode ser permanente.

Raramente, a administração intravascular inadvertida de benzilpenicilina benzatínica ou benzilpenicilina procaínica, incluindo a administração direta numa artéria – ou adjacente a uma artéria – causa oclusão, trombose e lesão neurovascular grave, especialmente em crianças.

A injeção profunda nos glúteos pode causar paralisia, disfunção e irritação dolorosa do nervo ciático.

Raramente, a injeção IM repetida de preparações de benzilpenicilina na zona ântero-lateral da coxa de recém-nascidos tem causado contrações musculares generalizadas, bem como atrofia e fibrose do quadríceps femoral.

Após administração IM de benzilpenicilina benzatínica pode ocorrer a síndrome de Hoigné, caracterizada por forte agitação acompanhada de sintomas tais como medo de morte iminente e alucinações visuais e auditivas. Após injeções nas áreas da nádega, coxa e deltoide têm ocorrido mielite transversal com paralisia permanente, gangrena

que requer amputação dos dedos e das regiões mais proximais das extremidades, necrose e formação de escaras em volta do local de injeção.

Afeções oculares

Visão desfocada e cegueira transitória.

Cardiopatias

Hipotensão, palpitações, síncope, taquicardia, vasodilatação e síndrome vasovagal caracterizada por ansiedade, sudação, hipotensão, vasodilatação das artérias periféricas e bradicardia.

Paragem cardiorespiratória e morte devido a administração IV inadvertida.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Apneia, dispneia, hipóxia, embolismo pulmonar e hipertensão pulmonar.

Doenças gastrointestinais

Necrose intestinal, melena, náuseas, vômitos e colite pseudomembranosa, que pode ocorrer durante ou após o tratamento (ver secção 4.4).

Afeções hepatobiliares

Aumentos transitórios da AST, hepatite e icterícia colestática.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Diaforese, prurido e urticária

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Artrite, artropatia, mioglobulinúria, periosteíte e rabdomiólise.

Doenças renais e urinárias

Hematuria, bexiga neurogénica, insuficiência renal, proteinúria e aumento do BUN e creatinina séricos.

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Impotência e priapismo

Perturbações gerais e alterações no local de administração

A administração parentérica de preparações de benzilpenicilina pode causar reações no local de injeção, que estão relacionadas com a dose e são o resultado de um efeito tóxico direto do fármaco. A administração IM de doses elevadas de benzilpenicilina benzatínica (em especial, mais de 600 000 UI de benzilpenicilina) num único local de injeção pode resultar em tumefação dolorosa e lesão do endotélio no local. A administração IM de benzilpenicilina tem sido associada à ocorrência dos seguintes efeitos no local da administração: inflamação, dor, abscesso, edema, hemorragia, celulite, atrofia e úlcera cutânea. Têm também sido reportados casos de febre e fadiga associados ao uso de benzilpenicilina.

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.:

Portugal

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(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

Não foram descritos casos de sobredosagem. No entanto, as penicilinas apresentam o potencial para causar hiperirritabilidade neuromuscular ou crises convulsivas.

Em caso de sobredosagem deve consultar de imediato o médico assistente. Uma vez que não existe antídoto, o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

A benzilpenicilina é removida por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.1.1 Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos. Penicilinas. Benzilpenicilinas e fenoximetilpenicilina, código ATC: J01C E08

Mecanismo de ação

A benzilpenicilina é um antibiótico beta-lactâmico que inibe uma ou mais enzimas (referidas na literatura como proteínas de ligação à penicilina, PBP) na via de síntese metabólica do peptidoglicano bacteriano. Este biopolímero é um componente estrutural da parede celular bacteriana cuja função está relacionada com a manutenção da forma e integridade celular. A inibição da síntese do peptidoglicano leva ao enfraquecimento da estrutura, sendo habitualmente seguido de lise celular e morte da bactéria.

A ação bactericida da benzilpenicilina parece ser superior durante a fase de crescimento logarítmico dos microrganismos sensíveis.

A ação da benzilpenicilina é suscetível de sofrer inibição por penicilinasas e outras beta-lactamases produzidas durante o crescimento de determinados microrganismos.

Relação Farmacocinética/Farmacodinâmica (PK/PD)

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

Mecanismos de resistência

Os principais mecanismos de resistência à benzilpenicilina são:

- Inativação por beta-lactamases,
- Alteração das PBP, que reduzem a afinidade do agente antibacteriano ao seu alvo.
- Impermeabilidade da bactéria ou mecanismos de efluxo que possam causar ou contribuir para a resistência bacteriana, particularmente em bactérias Gram-negativo

Valores de concentrações críticas (Breakpoints)

As concentrações inibitórias mínimas (CIM) críticas para a benzilpenicilina são as designadas pela Comissão Europeia no Teste à Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST).

Organismo	Concentração crítica ($\mu\text{g/ml}$)	
	Suscetível	Resistente
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹	0,125	0,125
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	0,125	0,125
Other staphylococci	Nota2	Nota2
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G (nas indicações que não incluam meningite) ³	0,25	0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (nas indicações que não incluam meningite) ⁴	0,06	2
<i>Streptococcus</i> grupo Viridans	0,25	2
<i>Listeria monocytogenes</i> (nas indicações que não incluam meningite)	1	1
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0,001	1

1. A maioria dos *S. aureus* são produtores de penicilinas e alguns são resistentes à meticilina. Qualquer um desses mecanismos os torna resistentes à benzilpenicilina, fenoximetilpenicilina, ampicilina, amoxicilina, piperacilina e ticarcilina. Isolados que testam suscetíveis à benzilpenicilina e cefoxitina podem ser relatados como suscetíveis a todas as penicilinas. Isolados que testam resistentes à benzilpenicilina, mas suscetíveis à cefoxitina, são suscetíveis a combinações de beta-lactâmicos e inibidores de beta-lactamase, às isoxazolilpenicilinas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina e flucloxacilina) e à nafcilina. Isolados que testam resistentes à cefoxitina são resistentes a todas as penicilinas.

2. A maioria dos estafilococos são produtores de penicilinas e alguns são resistentes à meticilina. Qualquer um desses mecanismos os torna resistentes à benzilpenicilina, fenoximetilpenicilina, ampicilina, amoxicilina, piperacilina e ticarcilina. Atualmente,

nenhum método disponível pode detetar com precisão a produção de penicilinas em todas as espécies de estafilococos, mas a resistência à meticilina pode ser detectada com cefoxitina, conforme descrito.

3. Estirpes resistentes são 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.

4. Na pneumonia, as seguintes estirpes devem ser consideradas como suscetíveis à penicilina: estirpes com $CIM \leq 0,5$ mg/l, quando são usadas doses de 1,2 g (2 MU) x 4 IV; estirpes com $CIM \leq 1$ mg/l, quando são usadas doses de 2,4 g (4 MU) x 4 IV ou 1,2 g (2 MU) x 6 IV e estirpes com $CIM \leq 2$ mg/l, quando são usadas doses de 2,4 g (4 MU) x 6 IV.

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies selecionadas e é desejável a existência de informação local sobre resistências, particularmente aquando do tratamento de infeções 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 infeção, seja questionável.

Microrganismos sensíveis

Microrganismos aeróbios Gram-positivo
--

Corynebacterium diphtheriae Erysipelothrix rhusiopathiae Streptococcus dos Grupos C e G Listeria monocytogenes Streptococcus agalactiae Streptococcus pneumoniae Streptococcus pyogenes Streptococcus grupo Viridans

Microrganismos aeróbios Gram-negativo
--

Pasteurella multocida

Microrganismos anaeróbios

Actinomyces israeli Clostridium tetani Fusobacterium spp. Peptococcus spp. Peptostreptococcus spp.
--

Outros microrganismos

Borrelia spp. Espiroquetas Leptospira spp.
--

Treponema spp., incluindo Treponema pallidum
Microrganismos em que a resistência adquirida pode ser um problema
Microrganismos aeróbios Gram-positivo Staphylococcus aureus Staphylococcus epidermidis Staphylococcus haemolyticus Staphylococcus hominis Microrganismos aeróbios Gram-negativo Haemophilus influenzae
Microrganismos com resistência inerente
Microrganismos aeróbios Gram-positivo Enterococcus spp. Estafilococos coagulase-negativo Staphylococcus aureus (produtores de penicilinases) Microrganismos aeróbios Gram-negativo Acinetobacter spp. Bordetella pertussis Brucella spp. Enterobacterales (incluindo Escherichia coli, Salmonella spp., Enterobacter spp., Klebsiella spp., Proteus spp., Citrobacter spp.) Haemophilus influenzae (produtoras de betalactamases) Moraxella catarrhalis Pseudomonas aeruginosa Microrganismos anaeróbios Bacteroides spp. Outros microrganismos Chlamydia spp. Chlamydophila spp. Legionella pneumophila Mycoplasma spp.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A absorção de benzilpenicilina após injeção IM depende de vários fatores incluindo a dose, a concentração e a solubilidade do sal em causa.

Dado que a benzilpenicilina benzatínica é relativamente insolúvel, a administração IM de preparações contendo este sal proporciona um depósito no tecido, a partir do qual os fármacos são lentamente absorvidos e hidrolisados em benzilpenicilina. As concentrações séricas de benzilpenicilina após administração IM de benzilpenicilina

benzatínica são, em geral, mais prolongadas, mas menores, do que as atingidas com uma dose IM equivalente de benzilpenicilina procainica ou benzilpenicilina potássica.

Após administração IM de uma dose única de benzilpenicilina benzatínica em adultos, crianças e recém-nascidos, as concentrações séricas máximas são geralmente atingidas em 13-24 horas e, dependendo da dose, são normalmente detetáveis durante 1-4 semanas.

Distribuição

As penicilinas distribuem-se amplamente após absorção a partir dos locais de injeção. As concentrações mais elevadas são atingidas nos rins, mas também, em concentração inferior, no fígado, pulmões, pele, intestinos e músculos. A benzilpenicilina é igualmente distribuída nos líquidos pleural, pericárdico, peritoneal e sinovial e também à saliva e secreções amigdalinas e maxilares.

Na ausência de inflamação, difunde-se em quantidades negligenciáveis nas cavidades de abscessos, áreas avasculares, olhos, ouvido médio e líquido cefalorraquidiano. O tecido inflamado é mais prontamente penetrado e, por exemplo, em situações de meningite atingem-se no líquido cefalorraquidiano concentrações mais altas de benzilpenicilina.

A benzilpenicilina liga-se às proteínas plasmáticas em cerca de 45-68%, principalmente à albumina sérica. Em recém-nascidos a ligação às proteínas plasmáticas é menor (cerca de 49%). Em caso de hiperbilirrubinemia e azotemia, também se liga menos às proteínas plasmáticas.

A benzilpenicilina difunde através de placenta para a circulação fetal, e pequenas quantidades surgem no leite materno.

Eliminação

A benzilpenicilina é metabolizada no fígado em grau limitado e o seu derivado ácido penicilóico tem sido recuperado na urina. A benzilpenicilina é rapidamente excretada na urina, principalmente por secreção tubular renal. Esta secreção é inibida pelo probenecida, que por vezes é administrado para aumentar as concentrações plasmáticas da penicilina.

Em adultos com função renal normal a semivida é de 0,4-0,9 horas. Em insuficientes renais as concentrações plasmáticas podem ser maiores e as semividas mais prolongadas.

Uma vez que a benzilpenicilina é lentamente absorvida após administração IM de benzilpenicilina benzatínica, a excreção de benzilpenicilina na urina continua durante um período de tempo prolongado após administração IM desses fármacos. A benzilpenicilina foi detetada na urina durante até 12 semanas após uma injeção IM única de 1 200 000 UI de benzilpenicilina benzatínica.

A depuração renal das penicilinas encontra-se retardada em recém-nascidos devido a um mecanismo imaturo de secreção tubular e encontra-se também retardada em idosos por causa da diminuição da capacidade de secreção tubular. A semivida da benzilpenicilina em recém-nascidos varia inversamente com a idade e parece ser independente do peso de nascimento.

À medida que a função tubular fica madura, as penicilinas são depuradas mais rapidamente e os lactentes com mais de 3 meses de idade, em geral, excretam os fármacos similarmente aos adultos.

A benzilpenicilina é removida por hemodiálise, mas por diálise peritoneal só é removida minimamente.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os potenciais mutagénico ou carcinogénico da benzilpenicilina não foram completamente determinados.

Estudos de reprodução realizados em ratinhos, ratos e coelhos não evidenciaram qualquer alteração na fertilidade ou lesões nos fetos, após a utilização de benzilpenicilina.

Não são conhecidos estudos de toxicidade reprodutiva, genotoxicidade ou carcinogenicidade com a administração isolada de benzatina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Frasco para injetável:
Citrato de sódio,
Lecitina, e
Polissorbato 80.

Ampola de solvente:
Água para preparações injetáveis, e
Cloridrato de lidocaína.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

Antes da abertura: 4 anos

Após a abertura e reconstituição: do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado de imediato. Se não for usado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento em utilização anterior à administração são da responsabilidade do utilizador.

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.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Lentocilin S 1200

Frasco para injetável de vidro incolor tipo III de 9 ml, com fecho de borracha clorobutílica e selada com cápsula de alumínio "flip-cap".

Ampola de vidro âmbar tipo I de 5 ml de capacidade.

Embalagens de 1 e 100 unidades. Cada unidade é constituída por um frasco para injetável e uma ampola de veículo.

Lentocilin S 2400

Frasco para injetável de vidro incolor tipo III de 15 ml, com fecho de borracha clorobutílica e selada com cápsula de alumínio "flip-cap".

Ampola de vidro âmbar tipo I de 10 ml de capacidade.

Embalagens de 1, 3 e 50 unidades.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento


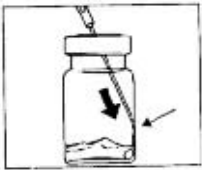

Instruções acerca da reconstituição do medicamento e da administração da injeção intramuscular (IM).

A suspensão injetável de Lentocilin S destina-se EXCLUSIVAMENTE à administração por INJEÇÃO INTRAMUSCULAR PROFUNDA.

Siga cuidadosamente as instruções que se seguem, de modo a garantir a obtenção de uma suspensão homogénea antes da administração intramuscular.

A administração IM profunda deste medicamento requer uma técnica rigorosa, devendo ser feita apenas por técnicos de saúde experimentados e em locais preparados para o tratamento de urgência de uma eventual reação anafilática.

A agulha a utilizar na administração das suspensões injetáveis deverá ter um diâmetro interno mínimo de 0,8 mm (calibre: 18 gauge).

	Desinfete o vedante de borracha do frasco com álcool e insira a agulha através do seu centro.
	Sem tocar no pó depositado no fundo, injete cuidadosamente o líquido da ampola no frasco, fazendo-o deslizar pela face interior do mesmo. Não injete o líquido diretamente no pó. Retire a agulha do frasco.
	Homogeneíze a suspensão rodando fortemente o frasco entre as mãos durante cerca de 20 segundos.

Após a preparação e homogeneização completa da suspensão no frasco, transfira-a de imediato para a seringa e proceda à sua administração logo que possível. Utilize sempre que possível uma suspensão recentemente preparada.

A injeção IM profunda deve ser feita lentamente e com débito constante para evitar o bloqueio da agulha, devendo ser interrompida caso se manifestem sinais ou sintomas de dor aguda imediata, especialmente em crianças e lactentes. Se a agulha entupir, substitua-a por uma nova agulha (com diâmetro interno superior a 0,8 mm, i.e. 18 gauge).

Durante a manipulação deve evitar o contacto com a penicilina dado que pode ocorrer sensibilização cutânea (ver secção 4.4).

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. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 9908301 - 1 unidade, pó e veículo para suspensão injetável, 1 200 000 UI/4 ml, frasco para injetável de vidro incolor tipo III e ampola de vidro tipo I

N.º de registo: 5921697 - 100 unidades, pó e veículo para suspensão injetável, 1 200 000 UI/4 ml, frasco para injetável de vidro incolor tipo III e ampola de vidro tipo I.

N.º de registo: 9908319 - 1 unidade, pó e veículo para suspensão injetável, 2 400 000 UI/6,5 ml, frasco para injetável de vidro incolor tipo III e ampola de vidro tipo I

N.º de registo: 4650693 - 3 unidades, pó e veículo para suspensão injetável, 2 400 000 UI/6,5 ml, frasco para injetável de vidro incolor tipo III e ampola de vidro tipo I

N.º de registo: 5921994 - 50 unidades, pó e veículo para suspensão injetável, 2 400 000 UI/6,5 ml, frasco para injetável de vidro incolor tipo III e ampola de vidro tipo I.

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

Data da primeira autorização: 02 de março de 1955

Data da revisão da autorização: 10 de março de 1998

Data da última renovação: 15 de outubro de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO