

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BENZILPENICILLINA POTASSICA K24 PHARMACEUTICALS 1'000'000 UI/4ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

BENZILPENICILLINA POTASSICA K24 PHARMACEUTICALS 1'000'000 UI polvere per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene: benzilpenicillina potassica 624.9 mg pari a benzilpenicillina 1'000'000 UI

Eccipiente con effetto noto: potassio (come sale di benzilpenicillina)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

BENZILPENICILLINA POTASSICA K24 PHARMACEUTICALS 1'000'000 UI/4ml polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

BENZILPENICILLINA POTASSICA K24 PHARMACEUTICALS 1'000'000 UI polvere per soluzione iniettabile.

Polvere per soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BENZILPENICILLINA POTASSICA K24 PHARMACEUTICALS è indicata nel trattamento di infezioni gravi causate da microrganismi sensibili alla penicillina G, quando sia necessaria una rapida ed elevata concentrazione serica (penicillenemia). La terapia dovrebbe essere guidata da ricerche microbiologiche, incluse le prove di sensibilità, e dalla risposta clinica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

In genere la dose giornaliera per l'adulto è di 1-2 milioni di unità divisa nelle 24 ore.

Vanno prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici (per es. le raccomandazioni nazionali).

Popolazione pediatrica

Nei bambini si impiegano dosi minori in proporzione con il peso.

Nella primissima infanzia il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico.

Modo di somministrazione

Per via intramuscolare o per via endovenosa, secondo prescrizione medica.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri antibiotici betalattamici (per es.: penicilline, cefalosporine), o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In pazienti in trattamento con preparati contenenti penicillina, più frequentemente per somministrazione parenterale, ma anche per somministrazione orale, si possono manifestare gravi reazioni tipo shock anafilattico, che sono più frequenti nei soggetti che sono sensibili a vari allergeni. Prima di instaurare un trattamento con penicillina si dovrà quindi indagare circa eventuali pregresse manifestazioni di ipersensibilità a penicilline e/o cefalosporine, e nel caso in cui esse figurino nell'anamnesi, il farmaco non va somministrato (vedere paragrafo 4.3). In caso di anamnesi positiva per ipersensibilità ad altri allergeni il farmaco dovrà essere somministrato con estrema prudenza.

Le reazioni avverse cutanee severe (SCARs), costituiti da sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN), reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) sono state segnalate in associazione con trattamenti antibiotici beta lattamici (comprese le penicilline).

Se nel corso del trattamento si verificano reazioni allergiche, la somministrazione dell'antibiotico deve essere interrotta, e devono essere somministrati i farmaci normalmente usati in queste situazioni, quali amine pressorie, antistaminici e corticosteroidi. In caso di necessità, le funzioni vitali devono essere sostenute da appropriate misure di supporto.

La benzilpenicillina è controindicata nei pazienti ipersensibili alle penicilline. I pazienti con anamnesi di ipersensibilità alle cefalosporine, alle penicilline o ad altri agenti antibatterici beta-lattamici possono anche essere ipersensibili alla benzilpenicillina (vedere paragrafo 4.3). La benzilpenicillina deve essere usata con cautela in pazienti con una storia di reazioni di ipersensibilità non gravi a qualsiasi altro antibiotico beta-lattamico (ad esempio cefalosporine o carbapenemi) e per nulla in pazienti con anamnesi di reazioni di ipersensibilità gravi. Se si verifica una reazione allergica severa o SCAR durante il trattamento con benzilpenicillina, il trattamento con il medicinale deve essere interrotto e devono essere prese le misure appropriate.

In rari casi, è stato riportato un prolungamento del tempo di protrombina in pazienti che assumevano penicilline. In caso di somministrazione concomitante di anticoagulanti, deve essere effettuato un monitoraggio appropriato. Può essere necessario un aggiustamento della dose di anticoagulante orale per ottenere il grado di anticoagulante desiderato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Nei pazienti diabetici si può verificare un assorbimento ritardato dal deposito intramuscolare.

Con quasi tutti gli agenti antibatterici, inclusa benzilpenicillina, sono state riferite colite associata ad agenti antibatterici e colite pseudomembranosa; la gravità di tali affezioni può variare da lieve a potenzialmente letale. È pertanto importante prendere in considerazione questa diagnosi nei pazienti che presentano diarrea durante o dopo la somministrazione di benzilpenicillina (vedere paragrafo 4.8). Si deve interrompere immediatamente la somministrazione di benzilpenicillina, consultare un medico e instaurare una terapia specifica per il *Clostridium difficile*. In tal caso non devono essere somministrati medicinali che inibiscono la peristalsi.

Una reazione di Jarisch-Herxheimer, caratterizzata da febbre, brividi, sintomi generali e sintomi focali (per lo più da 2 a 12 ore dopo la dose iniziale), può verificarsi a seguito dell'azione battericida della penicillina sui patogeni. I pazienti devono essere informati che si tratta di una normale sequela transitoria della terapia antibiotica. Per la soppressione o l'attenuazione di una reazione di Jarisch-Herxheimer (vedere paragrafo 4.8), deve essere istituita una terapia appropriata.

Nei pazienti con insufficienza renale l'escrezione di benzilpenicillina attraverso l'emuntorio renale è rallentata. Dosi elevate di β -lattamine, specie nei soggetti con insufficienza renale, possono dar luogo ad encefalopatie metaboliche con disturbi della coscienza, movimenti anomali, crisi convulsive. Se si verifica una di queste reazioni, la somministrazione di penicillina deve essere interrotta, a meno che la malattia che viene trattata non minacci la vita del paziente e sia curabile solo con la terapia con penicillina.

La penicillina va usata con cautela in individui con storia clinica di asma. Nei trattamenti protratti, specie se con alte dosi, vanno controllati periodicamente la funzione renale ed emopoietica, ed il bilancio degli elettroliti.

La somministrazione endovenosa di dosi superiori a 10 milioni di UI deve essere effettuata lentamente, per evitare squilibri elettrolitici a causa del contenuto in potassio del prodotto (vedi oltre).

Questo farmaco contiene meno:

- di 1 mmol (23 mg) sodio per flaconcino, cioè essenzialmente “senza sodio”
- 1,7 mmol (o 65,6 mg) di potassio per flaconcino. Da tenere in considerazione in pazienti con ridotta funzionalità renale o in pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di potassio.

Devono essere valutate la funzionalità renale, cardiaca e vascolare del paziente e, qualora si sospetti o si osservi un danno funzionale, deve essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio.

L'uso prolungato di antibiotici inclusa la benzilpenicillina, può causare occasionalmente lo sviluppo di organismi resistenti o lieviti e i pazienti devono essere attentamente osservati per lo sviluppo di superinfezioni in quanto richiedono adeguata terapia. Nelle infezioni stafilococciche è opportuno verificare la sensibilità del microrganismo. La terapia penicillinica della gonorrea può mascherare una coesistente infezione luetica: è opportuno, in questi casi, effettuare controlli sierologici per almeno 4 mesi.

Tutti i casi di sifilide trattati con penicillina devono essere controllati clinicamente e con analisi di laboratorio ogni 6 mesi, per almeno 2-3 anni.

Sensibilizzazione cutanea può verificarsi in persone che maneggiano l'antibiotico, pertanto si deve prestare attenzione per evitare il contatto diretto con la sostanza.

Effetti sulle procedure diagnostiche di laboratorio:

- Un test di Coombs diretto positivo si sviluppa spesso (da $\geq 1\%$ a $< 10\%$) nei pazienti che ricevono 10 milioni UI (equivalenti a 6 g) di benzilpenicillina o più al giorno. Dopo l'interruzione della penicillina, il test diretto dell'antiglobulina può rimanere positivo per 6-8 settimane (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).
- Determinazione delle proteine urinarie mediante tecniche di precipitazione (acido solfosalicilico, acido tricloroacetico), il metodo Folin-Ciocalteu-Lowry o il metodo del biuretto possono portare a risultati falsi positivi. Si deve pertanto usare cautela nell'interpretare i risultati di tali test in pazienti che assumono benzilpenicillina. La determinazione delle proteine con le strisce reattive non è influenzata.
- Allo stesso modo, la determinazione degli aminoacidi urinari mediante il metodo della ninidrina può portare a risultati falsi positivi.
- Le penicilline si legano all'albumina. Nei metodi di elettroforesi per determinare l'albumina, la pseudobisalbuminemia può quindi essere simulata.
- Durante la terapia con benzilpenicillina, il rilevamento del glucosio urinario non enzimatico e il rilevamento dell'urobilinogeno possono rivelarsi falsi positivi. I test enzimatici della glicemia nelle urine devono essere utilizzati nei pazienti in terapia con benzilpenicillina potassica poiché questi non sono influenzati da questa interazione.
- Quando si determinano i 17-chetosteroidi (usando la reazione di Zimmermann) nelle urine, possono verificarsi valori aumentati durante la terapia con benzilpenicillina.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

La somministrazione di antibiotici batteriostatici (per es. eritromicina o tetraciclina) può ridurre gli effetti battericidi delle penicilline rallentando la velocità di crescita batterica. È stato dimostrato *in vitro* che gli agenti battericidi sono più efficaci quando agiscono sulla parete di cellule immature di microrganismi in rapida proliferazione. Tuttavia il significato clinico di questa interazione non è ben documentato. Sono poche le situazioni cliniche in cui è indicato l'uso concomitante di antibiotici batteriostatici e battericidi; comunque, in circostanze selezionate dove tale terapia è appropriata, il potenziale d'interazione dovrebbe essere minimizzato dall'impiego di dosi adeguate di antibatterici, e iniziando per primo il trattamento con penicillina.

I livelli ematici di penicillina possono essere prolungati dalla somministrazione concomitante di probenecid che blocca la secrezione tubulare renale delle penicilline.

Le penicilline possono ridurre l'escrezione di metotrexato, causando un potenziale aumento nella tossicità.

Gli anticoagulanti orali e le penicilline sono stati ampiamente usati nella pratica clinica senza segnalazioni di interazioni. Tuttavia, in letteratura vi sono casi di aumentato rapporto internazionale normalizzato in pazienti in corso di mantenimento con acenocumarolo o warfarin, ai quali era stato prescritto un trattamento con penicillina. Se è necessaria la co-somministrazione, il tempo di protrombina o il rapporto internazionale normalizzato devono essere attentamente monitorati nel caso di aggiunta o sospensione di penicillina. Inoltre, possono essere necessari aggiustamenti del dosaggio degli anticoagulanti orali (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Antinfiammatori, antireumatici e antipiretici: In caso di somministrazione concomitante di benzilpenicillina con antinfiammatori, antireumatici o antipiretici (soprattutto indometacina,

fenilbutazone, salicilati ad alte dosi), va sottolineato che l'escrezione è inibita in modo competitivo, con conseguente aumento di concentrazione sierica e prolungamento dell'emivita di eliminazione.

Digossina: nei pazienti in trattamento con digossina, la benzilpenicillina deve essere usata solo con cautela, poiché esiste il rischio di bradicardia a causa delle interazioni

Nei pazienti trattati con benzilpenicillina, il test di Coombs può comportare risultati falsi positivi.

Analogamente, i metodi non enzimatici per la determinazione del glucosio nelle urine possono dare risultati falsi positivi. Per questa ragione, la determinazione del livello di glucosio nell'urina durante la terapia con benzilpenicillina deve essere eseguita con metodica enzimatica.

Le penicilline possono inoltre interferire con:

- test per la determinazione di proteine sieriche o urinarie
- test che utilizzano batteri

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Non sono stati condotti studi per indagare l'effetto della benzilpenicillina sodica sulla fertilità.

Gravidanza

La benzilpenicillina attraversa la placenta. 1-2 ore dopo la somministrazione, nel siero fetale si raggiungono concentrazioni corrispondenti a quelle nel siero materno. Gli studi sugli animali non hanno mostrato indicazioni di effetti sulla salute diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva.

Allattamento

Piccole quantità di penicillina compaiono nel latte materno.

Sebbene fino ad oggi non siano stati segnalati effetti indesiderati nei lattanti allattati al seno, occorre comunque considerare la possibilità di sensibilizzazione o di un effetto avverso sulla flora intestinale.

Nei lattanti alimentati anche con alimenti per l'infanzia, le madri devono sospendere l'allattamento durante il trattamento con benzilpenicillina.

L'allattamento al seno può essere ripreso 24 ore dopo la cessazione del trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

BENZILPENICILLINA POTASSICA K24 PHARMACEUTICALS non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito suddivisi per classificazione per sistemi ed organi. La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Patologie del sistema emolinfopoietico: anemia emolitica, leucopenia, neutropenia, agranulocitosi trombocitopenia, raramente riscontrate e per lo più in seguito a somministrazione endovenosa di alti dosaggi, Prolungamento del tempo di sanguinamento e di protrombina (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi del sistema immunitario: reazioni allergiche: orticaria, reazioni tipo malattia da siero, anafilassi (occasionalmente con effetti letali), angioedema, Reazioni di Jarisch-Herxheimer (segnalate durante il trattamento della lue).

Patologie gastrointestinali: glossite, stomatite, nausea, vomito, diarrea causata da *Clostridium difficile* (frequenza “rara” - vedere paragrafo 4.4).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: pustolosi Esantematica Acuta Generalizzata (AGEP), prurito, rash maculo-papulare, rash morbilliforme, eritema, dermatite esfoliativa, orticaria.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: dolore al sito di iniezione, brividi, febbre, edema.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: artralgie.

Patologie renali e urinarie: nefropatia (raramente riscontrata e per lo più in seguito a somministrazione endovenosa di alti dosaggi).

Patologie epatobiliari: epatite, colestasi.

Patologie del sistema nervoso: neuropatia (raramente riscontrate e per lo più in seguito a somministrazione endovenosa di alti dosaggi), encefalopatia metabolica.

Le reazioni d'ipersensibilità segnalate talvolta possono avere effetti letali. In caso di comparsa di effetti collaterali, la terapia penicillinica deve essere sospesa. Nei trattamenti per via endovenosa prolungati (10-100 milioni di unità al giorno) si può avere, particolarmente in presenza d'insufficienza renale, intossicazione da potassio, talvolta con effetti letali. La comparsa di iperreflessia, convulsioni e/o coma può essere un indice di questa sindrome.

Esami diagnostici: aumento delle transaminasi, test di Coombs diretto positivo, determinazione falsa positiva delle proteine urinarie quando vengono utilizzate tecniche di precipitazione (metodo di Folin-Ciocalteu-Lowry, metodo del biureto), determinazione falsa positiva degli amminoacidi urinari (metodo alla ninidrina), simulazione della pseudobisalbuminemia quando vengono utilizzati metodi di elettroforesi per determinare l'albumina, rilevazione falsa positiva del glucosio urinario non enzimatico e dell'urobilinogeno, livelli aumentati durante la determinazione di 17-chetosteroidi nelle urine (quando viene utilizzata la reazione di Zimmermann).

Descrizione di reazioni indesiderate selezionate:

Reazioni avverse cutanee gravi SCAR (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici, pustolosi esantematica acuta generalizzata) sono state riportate con antibiotici beta-lattamici, comprese le penicilline (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione

avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio può portare a reazioni avverse neurologiche con elevati livelli di betalattamici nel liquido cefalo-rachidiano. In caso di sovradosaggio o di trattamento discontinuo istituire un trattamento sintomatico e adottare misure di supporto.

La benzilpenicillina è emodializzabile.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico, penicilline sensibili alle betalattamasi; codice ATC: J01CE01.

Meccanismo d'azione

La benzilpenicillina è battericida nei confronti dei microrganismi penicillino-sensibili in fase di moltiplicazione attiva. Agisce inibendo la biosintesi dei mucopeptidi della parete cellulare. Non è attiva sui batteri produttori di penicillinasi, che includono molti ceppi di Stafilococchi.

La benzilpenicillina è spiccatamente attiva *in vitro* contro stafilococchi (esclusi i ceppi penicillinasi-produttori), streptococchi (gruppi A, C, G, H, L e M) e pneumococchi. Altri microrganismi sensibili *in vitro* alla benzilpenicillina sono: *Neisseria.gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacillus anthracis*, *Clostridia*, *Actinomyces bovis*, *Streptobacillus moniliformis*, *Listeria monocytogenes* e *Leptospira*; il *Treponema pallidum* è altamente sensibile. Alcune specie di bacilli gram-negativi sono sensibili a concentrazioni moderatamente alte o alte di penicillina ottenibili mediante somministrazione endovenosa. Tra questi sono inclusi la maggior parte dei ceppi di *Escherichia Coli*, tutti i ceppi di *Proteus Mirabilis*, *Salmonelle*, *Shigelle* e alcuni ceppi di *Aerobacter aerogenes* e di *Alcaligenes fecalis*.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La benzilpenicillina in soluzione acquosa è rapidamente assorbita sia dopo iniezione intramuscolare sia dopo iniezione sottocutanea. In seguito a somministrazione parenterale gli iniziali livelli nel sangue sono alti ma transienti.

Distribuzione

Le penicilline si legano alle proteine seriche, principalmente l'albumina. I livelli terapeutici delle penicilline sono facilmente raggiungibili, in normali condizioni, nel fluido extracellulare e nella maggior parte degli altri tessuti corporei.

Le penicilline sono distribuite in diverso grado nel liquido pleurico, pericardico, peritoneale, ascitico, sinoviale e interstiziale.

Le penicilline sono escluse nel latte materno.

Il passaggio nel fluido cerebrospinale, negli occhi e nella prostata è limitato.

Eliminazione

La benzilpenicillina è rapidamente escretata, principalmente in forma attiva nelle urine per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva.

Circa il 60% di una dose di 300.000 UI viene eliminato con le urine entro un periodo di 5 ore. Pertanto per mantenere gli elevati tassi serici richiesti per trattare talune infezioni gravi in pazienti con funzione renale integra, sono necessari dosaggi alti e frequentemente ripetuti.

Nei neonati, nei bambini nella prima infanzia e nei soggetti con alterata funzione renale, l'escrezione è considerevolmente ritardata.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Non esistono dati preclinici rilevanti che aggiungono informazioni rispetto a quelle già riportate negli altri paragrafi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Flaconcini di polvere: sodio citrato anidro, acido citrico

Fiala solvente: acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altre sostanze.

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

Dal punto di vista chimico-fisico la soluzione ricostituita è stabile per 7 giorni a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C. Dal punto di vista microbiologico deve essere invece utilizzata immediatamente. In caso contrario, i tempi e le condizioni di conservazione dopo ricostituzione sono responsabilità dell'utilizzatore, comunque non devono superare le 24 ore ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C, a meno che la ricostituzione non avvenga in condizioni di asepsi controllata e validata.

6.5 Natura e contenuto del contenitore.

Flaconcini di vetro incolore tipo III con tappi in materiale elastomero e capsule di alluminio; fiale di vetro incolore di tipo I.

BENZILPENICILLINA POTASSICA K24 PHARMACEUTICALS 1'000'000 UI/4ml polvere e solvente per soluzione iniettabile - 1 Flaconcino di polvere + 1 fiala solvente da 4 ml.

BENZILPENICILLINA POTASSICA K24 PHARMACEUTICALS 1'000'000 UI polvere per soluzione iniettabile - 100 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione della soluzione:

Il flaconcino può essere ricostituito aggiungendovi il contenuto della fiala di solvente (acqua per preparazioni iniettabili 4 ml) in modo da ottenere una soluzione limpida per somministrazione intramuscolare o per l'allestimento della soluzione per endovena.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

K24 Pharmaceuticals S.r.l.

Via Generale Orsini 46 - 80132 Napoli

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BENZILPENICILLINA POTASSICA K24 PHARMACEUTICALS 1'000'000 UI/4ml polvere e solvente per soluzione iniettabile: AIC n. 036981013

BENZILPENICILLINA POTASSICA K24 PHARMACEUTICALS 1'000'000 UI polvere per soluzione iniettabile: AIC n. 036981025

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 maggio 2011

Data del rinnovo più recente: 22 dicembre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO