

## **1. Nome do medicamento**

Phenoxymethylpenicillin Oral Solution BP 250 mg/ 5 mL

## **2. Composição qualitativa e quantitativa**

Cada 5ml de Solução Oral contém 125mg de Fenoximetilpenicilina

Excipientes: Ver secção 6.1.

## **3. Forma farmacêutica**

Pó para solução oral

pó granular colorido que na reconstituição com água dá uma solução transparente límpida.

## **4. Informações clínicas**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

O fenoximetilpenicilina é indicado para o tratamento de infecções leves a moderadamente graves associadas a microrganismos cuja susceptibilidade à penicilina está dentro da faixa dos níveis séricos alcançados com a forma farmacêutica.

O fenoximetilpenicilina é indicado para profilaxia contra:

- Infecção pneumocócica (por exemplo, na asplenia e em pacientes com doença falciforme).

**Nota:** Empiema grave, bacteremia, pericardite, meningite e artrite não devem ser tratados com fenoximetilpenicilina durante a fase aguda.

Devem ser consideradas as orientações oficiais sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos.

As seguintes infecções geralmente respondem a doses adequadas:

**Infecções estreptocócicas (sem bacteremia):** Infecções leves a moderadas do trato respiratório superior, escarlatina e erisipela leve.

**Infecções pneumocócicas:** infecções leves a moderadamente graves do trato respiratório. Infecções estafilocócicas sensíveis à penicilina: infecções leves da pele e tecidos moles. Fusospiroquetose (gengivite e faringite de Vincent): infecções leves a moderadamente graves da orofaringe geralmente respondem à terapia com penicilina oral.

**Uso profilático:** a profilaxia com penicilina oral mostrou-se eficaz na prevenção da recorrência de febre reumática e coreia.

Pacientes com história pregressa de febre reumática recebendo profilaxia contínua podem abrigar organismos resistentes à penicilina. Nesses pacientes, o uso de outro agente profilático deve ser considerado.

**Nota:** a penicilina oral não deve ser usada como profilaxia adjuvante para instrumentação ou cirurgia genito-urinária, cirurgia do trato intestinal inferior, sigmoidoscopia e parto.

## 4.2 Posologia e modo de administração

### Posologia

Fenoximetilpenicilina deve ser administrado em doses fracionadas (4 vezes ao dia) e preferencialmente meia hora antes das refeições ou pelo menos três horas após uma refeição.

O seguinte esquema de dosagem se aplica a fenoximetilpenicilina

Adultos (incluindo idosos) e crianças com mais de 12 anos:

*Uso profilático:*

250mg - 500mg a cada seis horas

250mg duas vezes ao dia é recomendado para profilaxia a longo prazo da febre reumática

*Crianças:*

Bebês (até 1 ano)

1-5 anos

6-12 anos

62,5mg a cada seis horas

125mg a cada seis horas

250mg a cada seis horas

Método de Administração

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

Apenas para administração oral

*Pacientes com Insuficiência Renal*

Reduzir a dose se a função renal estiver marcadamente comprometida.

Para evitar complicações tardias (febre reumática), as infecções por estreptococos  $\beta$ -hemolíticos devem ser tratadas por 10 dias.

### **4.3 Contra-indicações**

O fenoximetilpenicilina é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à penicilina e deve ser usada com cautela em pacientes com histórico conhecido de alergia.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de uso**

O fenoximetilpenicilina deve ser usado com cautela em indivíduos com histórico de alergias significativas e/ou asma.

Todos os graus de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia fatal, foram observados com penicilina oral. Essas reacções são mais prováveis de ocorrer em indivíduos com histórico de sensibilidade às penicilinas, cefalosporinas e outros alérgenos. Devem ser feitas indagações sobre essa história antes do início da terapia. Se ocorrer alguma reacção alérgica, o medicamento deve ser descontinuado e o paciente tratado com os agentes usuais (por exemplo, adrenalina e outras aminas pressoras, anti-histamínicos e corticosteróides).

A terapia oral não deve ser utilizada em pacientes com doença grave ou com náuseas, vômitos, dilatação gástrica, acalasia ou hipermotilidade intestinal. Ocasionalmente, os pacientes não absorvem quantidades terapêuticas de penicilina administrada por via oral.

Administrar com cautela na presença de função renal marcadamente comprometida, pois a dosagem segura pode ser menor do que as doses normalmente recomendadas.

As infecções estreptocócicas devem ser tratadas por um período mínimo de 10 dias e culturas pós-terapia devem ser realizadas para confirmar a erradicação dos organismos.

O uso prolongado de antibióticos pode promover o crescimento excessivo de organismos não susceptíveis, incluindo fungos. Se ocorrer superinfecção, medidas apropriadas devem ser tomadas.

#### **Sacarose:**

Este produto contém sacarose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, má absorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento. Contém 2,80g de sacarose por dose de 5ml. A ser levado em consideração por pacientes com diabetes mellitus. Pode ser prejudicial aos dentes.

#### Benzoato de sódio:

O aumento da bilirrubinemia após o seu deslocamento da albumina pode aumentar a icterícia neonatal que pode evoluir para kernicterus (depósitos de bilirrubina não conjugada no tecido cerebral). Este medicamento contém 16 mg de benzoato de sódio em cada dose de 5 ml, o que equivale a 320 mg/frasco de 100 ml.

#### Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose de 5 ml, ou seja, essencialmente “isento de sódio”.

#### E110 e E124:

Este produto contém Ponceau 4R (E124) e amarelo do pôr-do-sol (E110) que podem causar reacções alérgicas.

#### Potássio:

Fenoximetilpenicilina contém 14,2 mg de potássio por dose de 5ml. Isso deve ser levado em consideração por pacientes com função renal reduzida ou pacientes em dieta controlada de potássio.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

*Aminoglicosídeos:* Foi relatado que a neomicina reduz a absorção da fenoximetilpenicilina.

*Anticoagulantes:* As penicilinas podem interferir no controle anticoagulante.

*Antibióticos bacteriostáticos:* Certos antibióticos bacteriostáticos, como Cloranfenicol, Eritromicina e Tetraciclina, foram relatados como antagonizando a actividade bactericida das penicilinas e o uso concomitante não é recomendado.

*Goma de guar*: absorção reduzida de fenoximetilpenicilina

*Metotrexato*: O uso de fenoximetilpenicilina enquanto estiver tomando metotrexato pode causar redução da excreção de metotrexato, aumentando assim o risco de toxicidade.

*Probenecida*: excreção reduzida de fenoximetilpenicilina por competir com ela pela secreção tubular renal.

*Sulfinpirazona*: Excreção de penicilinas reduzida pela sulfinpirazona.

*Vacina contra a febre tifoide (oral)*: As penicilinas podem inactivar a vacina contra a febre tifoide oral se ingeridas concomitantemente.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez:

Não há ou há uma quantidade limitada de dados sobre o uso de Fenoximetilpenicilina em mulheres grávidas. Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de Fenoximetilpenicilina durante a gravidez.

##### Aleitamento:

Os metabólitos da fenoximetilpenicilina são excretados no leite humano de tal forma que são prováveis efeitos em recém-nascidos amamentados.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Nenhum conhecido

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

As reacções mais comuns à penicilina oral são efeitos gastrointestinais e reacções de hipersensibilidade. Embora reacções de hipersensibilidade tenham sido relatadas com muito menos frequência após terapia oral do que após terapia parenteral, deve-se lembrar que todas as formas de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia fatal, foram observadas com penicilina oral.

##### *Distúrbios sanguíneos e linfáticos:*

Houve relatos muito raros (<1/10.000) de alterações nas contagens sanguíneas, incluindo trombocitopenia, neutropenia, leucopenia, eosinofilia e anemia hemolítica. Distúrbios de coagulação (incluindo prolongamento do tempo de sangramento e função plaquetária defeituosa) também foram relatados.

##### *Problemas gastrointestinais:*

Náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia são comuns (>1/100 a <1/10). Boca dolorida e língua preta pilosa (descoloração da língua) foram relatadas raramente (>1/10.000 a <1/1.000). Descoloração superficial dos dentes tem sido relatada em crianças. Uma boa higiene bucal pode ajudar a prevenir a descoloração dos dentes, pois geralmente pode ser removida pela escovação.

##### *Distúrbios hepatobiliares:*

Hepatite e icterícia colestática foram relatadas muito raramente (<1/10.000).

##### *Distúrbios imunológicos:*

Reacções alérgicas podem ocorrer comumente (>1/100 a <1/10) e geralmente se manifestam como reacções cutâneas (consulte Distúrbios cutâneos e subcutâneos). Reacções alérgicas graves causando angioedema, edema laríngeo e anafilaxia foram relatadas raramente (>1/10.000 a <1/1.000).

As reacções semelhantes à doença do soro são caracterizadas por febre, calafrios, artralgia e edema.

### Infecções e infestações:

A colite pseudomembranosa raramente ( $>1/10.000$  a  $<1/1.000$ ) foi relatada.

### Distúrbios do sistema nervoso:

Foi relatada toxicidade do sistema nervoso central, incluindo convulsões (especialmente com altas doses ou em insuficiência renal grave); parestesia pode ocorrer com o uso prolongado.

A neuropatia é uma reacção infrequente e geralmente está associada a altas doses de penicilina parenteral.

### Distúrbios renais e urinários:

A nefrite intersticial ocorreu em casos muito raros ( $<1/10.000$ ).

A nefropatia é uma reacção infrequente e geralmente está associada a altas doses de penicilina parenteral.

### Distúrbios da pele e subcutâneos

Erupção urticariforme, eritematosa ou mobiliforme e prurido ocorrem comumente ( $>1/100$  a  $<1/10$ ), enquanto a dermatite esfoliativa ocorre raramente ( $>1/10.000$  a  $<1/1.000$ ).

## **Notificação de suspeitas de reacções adversas**

A notificação de suspeitas de reacções adversas após a autorização do medicamento é importante. Permite a monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reacções adversas através do esquema de cartão amarelo em [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard).

## 4.9 Sobredosagem

**Sintomas:** Uma grande sobredosagem oral de penicilina pode causar náuseas, vômitos, dor de estômago, diarreia e, raramente, convulsões motoras graves. Se outros sintomas estiverem presentes, considere a possibilidade de uma reacção alérgica. A hipercalemia pode resultar de superdosagem, particularmente em pacientes com insuficiência renal.

**Tratamento:** Nenhum antídoto específico é conhecido. Recomenda-se terapia sintomática e de suporte. O carvão activado com um catártico, como o sorbitol, pode acelerar a eliminação do fármaco. A penicilina pode ser removida por hemodiálise.

## 5. Propriedades farmacológicas

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Código ATC: **J01CE02**

A fenoximetilpenicilina é uma penicilina natural sensível à beta-lactamase.

#### **Mecanismo de acção:**

O fenoximetilpenicilina actua por interferência na etapa final de síntese da parede celular bacteriana. A acção depende de sua capacidade de se ligar a certas proteínas ligadas à membrana (proteínas de ligação à penicilina ou PBPs) que estão localizadas abaixo da parede celular. Estas proteínas estão envolvidas na manutenção da estrutura da parede celular, na síntese da parede celular e na divisão celular, e parecem possuir actividade de transpeptidase e carboxipeptidase.

#### Relação PK/PD

O tempo acima da concentração inibitória mínima ( $T > MIC$ ) é considerado o principal determinante da eficácia da fenoximetilpenicilina.

### **Mecanismo(s) de Resistência:**

O fenoximetilpenicilina é inibido pela penicilinase e outras beta-lactamases que são produzidas por certos microrganismos. A incidência de organismos produtores de beta-lactamase está aumentando.

### Mecanismos de resistência

Os dois principais mecanismos de resistência à fenoximetilpenicilina são:

- Inativação por penicilinas bacterianas e outras beta-lactamases
- Alteração dos PBPs, que reduzem a afinidade do agente antibacteriano pelo alvo.

A impermeabilidade das bactérias ou os mecanismos de bomba de efluxo podem causar ou contribuir para a resistência bacteriana.

Os pontos de interrupção de MIC clínica do EUCAST para separar patógenos susceptíveis (S) de patógenos resistentes (R) (versão 1.0 22.11.210) são:

A susceptibilidade dos estreptococos Grupos A, C e G e *S. pneumoniae* à fenoximetilpenicilina é inferida a partir da susceptibilidade à benzilpenicilina.

<b>Pontos de interrupção relacionados à espécie EUCAST (Susceptível≤/Resistente&gt;) Unidades: mg/L</b>	
Estafilococo	≤0.12/>0.12
Estreptococos A, C, G	≤0.25/>0.25
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0.06/>2

**Estafilococos:** A maioria dos estafilococos são produtores de penicilinase. As cepas produtoras de penicilinase são resistentes. O ponto de quebra da benzilpenicilina (mostrado) separará principalmente, mas não inequivocamente, os produtores de beta-lactamase dos não produtores.

***Streptococcus pneumoniae:*** Para fenoximetilpenicilina, relata *S. pneumoniae* com MICs de benzilpenicilina acima de 0,06 mg/L de resistência.

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies selecionadas e informações locais sobre resistência são desejáveis, particularmente no tratamento de infecções graves. Aconselhamento especializado deve ser procurado quando necessário quando a prevalência local de resistência é tal que a utilidade do agente em pelo menos alguns tipos de infecção é questionável.

<b>Espécies comumente susceptíveis</b>
Estreptococos A, C, G
<b>Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

**Absorção:** Absorção rápida mas incompleta após administração oral (cerca de 60% de uma dose oral é absorvida). Os sais de cálcio e potássio são melhor absorvidos do que o ácido livre. A absorção parece ser reduzida em pacientes com doença celíaca. A absorção parece ser mais rápida em jejum do que em indivíduos sem jejum.

**Concentração sanguínea:** após uma dose oral de 125mg, as concentrações séricas máximas de 200 a 700ng/ml são atingidas em 2 horas. Após uma dose oral de 500mg, as concentrações séricas máximas atingem 3 a 5 microgramas/ml em 30 a 60 minutos.

**Meia-vida:** A meia-vida biológica é de cerca de 30 minutos, aumentada para cerca de 4 horas na insuficiência renal grave.

**Distribuição:** Amplamente distribuído por todo o corpo e entra nos líquidos pleural e ascítico e também no líquido cefalorraquidiano quando as meninges estão inflamadas; A

fenoximetilpenicilina atravessa a placenta e é secretada no leite; (ligação às proteínas 50 a 80% das proteínas plasmáticas ligadas).

Reacções metabólicas: Pode ocorrer hidroxilação

**Excreção:** 20% a 35% de uma dose oral é excretada na urina em 24 horas

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Não aplicável.

## **6. Informações farmacêuticas**

### **6.1 Lista de excipientes**

Fenoximetilpenicilina potássica BP (40 # passes) 4% Excessos

Novopower DCSP-301

### **6.2. Incompatibilidades**

Não aplicável

### **6.3. Prazo de validade**

36 meses

### **6.4. Precauções especiais de conservação**

Conservar em local fresco e seco e a uma temperatura abaixo de 30°C

Proteger da luz directa e da umidade

Mantenha fora do alcance das crianças

### **6.5. Natureza e conteúdo de recipiente**

O pó de Fenoximetilpenicilina é embalado em frascos de 100 ml

#### **6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Segundo a lei local aplicável e procedimento operacional padrão do fabricante

#### **7. Titular de Autorização de Introdução no Mercado**

Farma Holdings SA

Av. de Angola, 3016, Maputo – Moçambique

#### **Fabricado por:**

Strides Pharma Mozambique SA.

Av. das Indústrias, Talhão nº 3217, Parcela nº 726 – Machava.

#### **8. Número de registo/número de Autorização de Introdução no Mercado**

J6038

#### **9. Data da primeira Autorização/Renovação de Introdução no Mercado**

23 de Abril de 2020

#### **10. Data da revisão do texto**