

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Penicilline G Kabi 1 000 000 UI poudre pour solution injectable/pour perfusion
Penicilline G Kabi 2 000 000 UI poudre pour solution injectable/pour perfusion
Penicilline G Kabi 5 000 000 UI poudre pour solution injectable/pour perfusion
Penicilline G Kabi 10 000 000 UI poudre pour solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 1 000 000 UI correspondant à environ 600 mg de benzylpénicilline sodique.
Chaque flacon contient 39 mg de sodium.

Chaque flacon contient 2 000 000 UI correspondant à environ 1200 mg de benzylpénicilline sodique.
Chaque flacon contient 77 mg de sodium.

Chaque flacon contient 5 000 000 UI correspondant à environ 3 000 mg de benzylpénicilline sodique.
Chaque flacon contient 194 mg de sodium.

Chaque flacon contient 10 000 000 UI correspondant à environ 6 000 mg de benzylpénicilline sodique.
Chaque flacon contient 387 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable/pour perfusion.

Poudre pour solution injectable/pour perfusion blanche à blanc cassé

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Penicilline G Kabi est indiqué pour le traitement des infections suivantes causées par des pathogènes sensibles à la pénicilline, chez les adultes, les adolescents, les enfants, les nouveau-nés et les nourrissons prématurés (voir rubrique 5.1) :

- Infections bactériennes aiguës de la peau et des structures cutanées (ABSSSI)
- diphtérie (en plus de l'antitoxine)
- pneumonie communautaire
- empyème
- endocardite bactérienne
- péritonite
- méningite
- abcès cérébraux
- ostéomyélite
- infections de l'appareil génital causées par une fusobactérie
- gonorrhée compliquée (endocardite ou arthrite gonococcique)
- syphilis (syphilis congénitale)

- borréliose de Lyme (méningopolynéurite de Garin-Bujadoux-Bannwarth, acrodermatite chronique atrophique, arthrite de Lyme, cardite de Lyme)

Penicilline G Kabi est également utilisé pour le traitement des infections spécifiques suivantes :

- maladie du charbon
- tétanos
- gangrène gazeuse
- listériose
- pasteurellose
- fièvre due à une morsure de rat
- fusospirochétose
- actinomycose

Les lignes directrices généralement reconnues pour l'utilisation appropriée des agents antibactériens doivent être prises en compte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Pour les valeurs des unités internationales (IU) et de la masse, les rapports suivants s'appliquent :

1 mg de benzylpénicilline sodique est équivalent à 1670 UI de benzylpénicilline.

1 million d'UI de benzylpénicilline est équivalent à 598,9 mg de benzylpénicilline sodique.

En général, on considère que 600 mg de benzylpénicilline sodique sont équivalents à 1 million d'UI de benzylpénicilline.

La benzylpénicilline a une large marge posologique, qui est guidée par la méthode d'administration, le niveau de dose et l'intervalle d'administration selon le type et la sensibilité de l'agent pathogène, la gravité de l'infection et l'état du patient.

Posologie

Adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus) :

Posologie normale (par voie intramusculaire ou intraveineuse) : $0,03 \text{ méga IU/kg/jour} = 0,018 \text{ g/kg/jour} = 18 \text{ mg/kg/jour}$, équivalent à environ $1\text{-}5 \text{ méga UI par jour} = 0,6\text{-}3 \text{ g par jour} = 600\text{-}3\,000 \text{ mg par jour}$, répartis en 4 à 6 doses.

Posologie élevée (par voie intraveineuse) : $0,3 \text{ méga IU/kg/jour} = 0,18 \text{ g/kg/jour} = 180 \text{ mg/kg/jour}$, équivalent à environ $10\text{-}40 \text{ méga UI par jour} = 6\text{-}24 \text{ g par jour} = 6\,000\text{-}24\,000 \text{ mg par jour}$, répartis en 4 à 6 doses.

Nourrissons (âgés d'un mois et plus) et enfants (jusqu'à 12 ans) :

Posologie normale (par voie intramusculaire ou intraveineuse) : $0,03\text{-}0,1 \text{ méga IU/kg/jour} = 0,018\text{-}0,06 \text{ g/kg/jour} = 18\text{-}60 \text{ mg/kg/jour}$, répartis en 4 à 6 doses.

Posologie élevée (par voie intraveineuse) : $0,1\text{-}0,5 \text{ (-}1,0\text{) méga IU/kg/jour} = 0,06\text{-}0,3 \text{ (-}0,6\text{) g/kg/jour} = 60\text{-}300 \text{ (-}600\text{) mg/kg/jour}$, répartis en 4 à 6 doses.

Attention : Des crises convulsives cérébrales et un déséquilibre des électrolytes peuvent survenir si les perfusions sont trop rapides. Un débit n'excédant pas $500\,000 \text{ IU/minute} = 0,3 \text{ g/minute} = 300 \text{ mg/minute}$ est recommandé pour les doses intraveineuses supérieures à $2\,000\,000 \text{ UI} = 1,2 \text{ g} = 1\,200 \text{ mg}$.

Nouveau-nés (âgés de 2 à 4 semaines) :

Posologie normale (par voie intramusculaire ou intraveineuse) : $0,03\text{-}0,1 \text{ méga IU/kg/jour} = 0,018\text{-}0,06 \text{ g/kg/jour} = 18\text{-}60 \text{ mg/kg/jour}$, en 3 à 4 doses uniques.

Posologie élevée (par voie intraveineuse) : $0,2\text{-}0,5 \text{ (-}1,0\text{) méga IU/kg/jour} = 0,12\text{-}0,3 \text{ g (-}0,6 \text{ g/kg/jour} = 120\text{-}300 \text{ mg (-}600 \text{ mg)/kg/jour}$, en 3 à 4 doses uniques.

Nourrissons prématurés et nouveau-nés (jusqu'à l'âge de 2 semaines) :

Posologie normale (par voie intramusculaire ou intraveineuse) : $0,03\text{-}0,1 \text{ méga IU/kg/jour} = 0,018\text{-}0,06 \text{ g/kg/jour} = 18\text{-}60 \text{ mg/kg/jour}$, en 2 doses uniques.

Posologie élevée (par voie intraveineuse): 0,2-0,5 (-1,0) méga IU/kg/jour = 0,12-0,3 g (-0,6 g)/kg/jour = 120-300 mg (-600 mg)/kg/jour, en 2 doses uniques.

Chez les nourrissons prématurés et les nouveau-nés, l'intervalle d'administration ne doit pas être inférieur à 12 heures en raison d'une immaturité et d'une excrétion réduite de la benzylpénicilline (voir rubrique 5.2).

Sujets âgés :

Les processus d'élimination peuvent être retardés en cas d'âge avancé. La posologie doit donc être ajustée selon la fonction rénale dans chaque cas (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Si la fonction rénale est gravement altérée, la dégradation et l'excrétion des pénicillines peuvent être retardées. Cela devrait être pris en compte pour la détermination de la posologie. Il est donc recommandé que les doses uniques et/ou les intervalles d'administration de Penicilline G Kabi soient ajustés aux valeurs de clairance dans chaque cas :

Posologie de Penicilline G Kabi pour les adultes et les adolescents, basée sur la clairance de la créatinine CAVE : relatif à une posologie normalisée de 40 méga UI par jour (= 6000-24000 mg par jour) chez les patients ayant une fonction rénale normale				
Clairance de la créatinine en ml/min	100 - 60	50 - 40	30 - 10	< 10
Créatinine sérique en mg %	0,8 – 1,5	1,5 - 2,0	2 - 8	15
Penicilline G Kabi (dose quotidienne)	<u>Âge inférieur à 60 ans :</u> 40 (-60) méga UI 24 g (-36) g 24 000 mg (-36 000 mg) ; <u>Âge supérieur à 60 ans :</u> 10-40 méga UI 6-24 g 6 000-24 000 mg	10-20 méga UI 6-12 g 6 000-12 000 mg	5-10 méga UI 3-6 g 3 000-6 000 mg	2-5 méga UI 1,2-3 g = 1 200-3 000 mg
Intervalle d'administration	en 3 à 6 doses uniques	en 3 doses uniques	en 2 à 3 doses uniques	en 1 à 2 doses uniques

Posologie de Penicilline G Kabi pour les nourrissons (âgés de 1 mois et plus) et les enfants (jusqu'à l'âge de 12 ans) basée sur la clairance de la créatinine			
Clairance de la créatinine en ml/min	100 - 60	50 - 10	< 10
Créatinine sérique en mg %	0,8 - 1,5	1,5 - 8,0	15
Penicilline G Kabi (dose quotidienne)	0,03-0,1 méga IU/kg = 0,018-0,06 g/kg 18-60 mg/kg	0,02-0,06 méga IU/kg 0,012-0,036 g/kg = 12-36 mg/kg	0,01-0,04 méga IU/kg 0,006-0,024 g/kg 6-24 mg/kg
Intervalle d'administration	en 4 à 6 doses uniques	en 2 à 3 doses uniques	en 2 doses uniques

Nourrissons (âgés d'un mois et plus) et enfants (jusqu'à 12 ans) : si la fonction rénale est modérément à gravement altérée (débit de filtration glomérulaire = 10–50 ml/minute/1,73 m²), la dose normale est administrée toutes les 8 à 12 heures. Dans les cas très graves de fonction rénale altérée ou d'insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire < 10 ml/minute/1,73 m²), la dose normale est administrée toutes les 12 heures.

Nourrissons prématurés et nouveau-nés (jusqu'à l'âge de 4 semaines) : Penicilline G Kabi ne convient pas pour le traitement des nourrissons prématurés et des nouveau-nés avec une fonction rénale altérée.

Insuffisance hépatique :

Aucune réduction de dose n'est nécessaire à condition que la fonction rénale ne soit pas altérée.

Doses spéciales

Endocardite bactérienne : Les adultes reçoivent 10 - 80 méga IU/jour, 6 - 48 g/jour, 6000 à 48000 mg/jour par voie intraveineuse en association avec des aminoglycosides.

Méningite : en raison de la sensibilité accrue aux crises convulsives et de réactions de Jarisch-Herxheimer, il ne faut pas administrer plus de 20-30 méga IU/jour = 12-18 g/jour = 12 000-18 000 mg/jour chez les adultes, et pas plus de 12 méga IU/jour = 7,2 g/jour = 7200 mg/jour chez les enfants.

Borreliose de Lyme : chez les adultes, 20-30 méga IU/jour = 12-18 g/jour = 12 000-18 000 mg/jour par voie intraveineuse en 2 à 3 doses sur 14 jours, et chez les enfants, 0,5 méga IU/kg/jour = 0,3 g/kg/jour = 300 mg/kg/jour par voie intraveineuse en 2 à 3 doses sur 14 jours.

Mode d'administration

Penicilline G Kabi peut être administré **par voie intraveineuse** (injection ou perfusion courte à 10 méga IU/100 ml = 6 g/100 ml = 6 000 mg/100 ml) ou également par voie **intramusculaire**.

Remarques pour l'injection par voie IM :

Jusqu'à un maximum de 10 méga UI (= environ 6 g) = 6 g = 6 000 mg de Penicilline G Kabi, dissous dans 6 à 10 ml d'eau pour préparations injectables, est administré jusqu'à deux fois par jour sous forme d'injection intramusculaire profonde dans le quadrant supérieur, extérieur du muscle grand glutéal ou dans le champ ventroglutéal d'Hochstetter.

Une dose de 5 ml par site d'injection doit être considérée comme la limite supérieure de tolérance. Des injections répétées doivent être administrées en alternant les côtés. Des doses plus élevées peuvent être administrées par perfusion IV.

Des réactions locales graves peuvent survenir avec l'administration intramusculaire, en particulier chez les nourrissons. Si possible, un traitement intraveineux doit être effectué.

Attention : Des crises convulsives cérébrales et un déséquilibre des électrolytes peuvent survenir si la perfusion est trop rapide. Un débit n'excédant pas 500 000 IU/minute = 0,3 g/minute = 300 mg/minute est recommandé pour les doses intraveineuses supérieures à 2 000 000 UI = 1,2 g = 1 200 mg.

La solution reconstituée doit être claire, incolore à légèrement jaune et pratiquement exempte de particules visibles.

Pour de plus amples informations sur la préparation, voir rubrique 6.6.

Durée d'utilisation

La durée du traitement par Penicilline G Kabi peut varier selon l'indication spécifique, elle doit suivre les recommandations de la dernière mise à jour des directives des autorités nationales.

Selon les recommandations de l'OMS, une période de traitement d'au moins 10 jours doit être observée pour les maladies à streptocoques.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active
- Antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline

- Antécédents de réaction d'hypersensibilité immédiate grave (par ex., anaphylaxie) à un autre agent de la classe des bêta-lactamines (par ex. céphalosporine, carbapénème ou monobactame)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En cas d'hypersensibilité à la céphalosporine, une allergie croisée est possible (fréquence selon la littérature : 5 à 10 %). Avant le traitement, un test d'hypersensibilité doit être réalisé. Les patients doivent être informés de la possible survenue d'une réaction d'hypersensibilité. Une attention particulière est nécessaire chez les patients souffrant de diathèse allergique ou d'asthme bronchique. Après l'administration du médicament, les patients doivent demeurer en observation pendant 30 minutes et une solution d'adrénaline doit être prête pour l'injection en cas d'urgence. Si une réaction allergique survient, le traitement doit être arrêté et, si nécessaire, un traitement symptomatique doit être instauré.

Des réactions indésirables cutanées graves (SCAR), notamment le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportées dans le cadre de traitement par des antibiotiques bêta-lactamiques (notamment la pénicilline) (voir rubrique 4.8).

La benzylpénicilline est contre-indiquée chez les patients hypersensibles à la pénicilline. Les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux céphalosporines, aux pénicillines ou à d'autres antibactériens bêta-lactamiques peuvent également être hypersensibles à la benzylpénicilline (voir rubrique 4.3). La benzylpénicilline doit être utilisée avec prudence chez des patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité non grave à d'autres antibiotiques bêta-lactamiques (par exemple, céphalosporines ou carbapénèmes) et ne doit pas être utilisée du tout chez les patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité grave. Si une réaction allergique grave ou SCAR survient pendant le traitement par la benzylpénicilline, le traitement par ce médicament doit être arrêté et les mesures appropriées prises.

Il convient de faire preuve de prudence chez les patients souffrant des affections suivantes :

- Diathèse allergique (urticaire ou rhume des foins) ou asthme (risque accru de réactions d'hypersensibilité)
- Pathologies cardiaques graves ou troubles électrolytiques graves de toute autre origine (une attention particulière doit être accordée à l'apport électrolytique dans ce groupe de patients, en particulier l'apport en potassium)
- Insuffisance rénale (pour l'ajustement de la dose, voir rubrique 4.2)
- Lésions hépatiques (pour l'ajustement de la dose, voir rubrique 4.2)
- Épilepsie, œdème cérébral ou méningite (risque accru de convulsions, en particulier avec une administration à dose élevée (> 20 mega UI = 12 g = 12 000 mg) de Penicilline G Kabi; voir rubrique 4.8)
- Mononucléose existante (risque accru d'éruption cutanée)
- Lors du traitement des infections concomitantes chez les patients atteints d'une leucémie lymphoïde aiguë (risque accru de réactions cutanées)
- Dermatomycoses (des réactions para-allergiques sont possibles, car il peut y avoir une antigénicité commune entre les pénicillines et les produits métaboliques des dermatophytes; voir rubrique 4.8)

Dans de rares cas, un allongement du temps de prothrombine a été rapporté chez des patients recevant des pénicillines. Une surveillance appropriée doit être réalisée lorsque des anticoagulants sont administrés conjointement. Un ajustement de la dose d'anticoagulant oral peut être nécessaire pour obtenir le degré d'anticoagulation souhaité (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Il convient de rappeler que l'absorption de Penicilline G Kabi est retardée après une administration intramusculaire chez les patients diabétiques (voir rubrique 5.2).

En cas de maladies vénériennes, des examens sur fond noir doivent être effectués avant le début du traitement si une syphilis co-existant est suspectée. Des analyses sérologiques à des fins de contrôle doivent également être réalisées pendant au moins 4 mois.

Dans le cadre d'un traitement à long terme, la vigilance est nécessaire pour la possible survenue d'une surprolifération des organismes résistants. Si des infections secondaires surviennent, des mesures appropriées doivent être prises.

Si une diarrhée grave, persistante survient, une colite pseudomembraneuse associée aux antibiotiques doit être envisagée (diarrhée aqueuse mucohéorrhagique, douleurs abdominales sourdes, diffuses rappelant la colique, fièvre, occasionnellement ténésme), ce qui

peut engager le pronostic vital. Dans ces cas, Penicilline G Kabi doit donc être interrompu immédiatement et un traitement basé sur l'identification du pathogène instauré. Les préparations qui inhibent le péristaltisme sont contre-indiquées.

Lors du traitement de la borréliose de Lyme ou de la syphilis, une réaction de Jarisch-Herxheimer peut survenir à la suite de l'action bactéricide de la pénicilline sur les agents pathogènes, qui est caractérisée par de la fièvre, des frissons, des symptômes généraux et des symptômes focaux (principalement 2 à 12 heures après la dose initiale). Les patients doivent être informés qu'il s'agit d'une séquelle transitoire habituelle du traitement antibiotique. Pour la suppression ou l'atténuation d'une réaction de Jarisch-Herxheimer (voir rubrique 4.8), un traitement approprié devrait être instauré.

Pour des maladies telles que la pneumonie sévère, l'empyème, la septicémie, la méningite ou la péritonite, qui nécessitent des taux sériques plus élevés de pénicilline, un traitement par le sel alcalin hydrosoluble de benzylpénicilline doit être instauré.

Si une atteinte neurologique ne peut pas être exclue chez les patients atteints de syphilis congénitale, des formes de pénicilline atteignant un niveau plus élevé dans le liquide céphalorachidien doivent être utilisées.

Des réactions locales graves peuvent survenir lors l'administration intramusculaire chez les nourrissons. Si possible, un traitement intraveineux doit être effectué.

Lors de l'administration par voie intraveineuse de doses très élevées (supérieures à 10 méga IU/jour = 6 g/jour = 6 000 mg/jour), le site d'administration doit être alterné tous les deux jours pour éviter des surinfections et une thrombophlébite.

En raison de possibles perturbations électrolytiques, Penicilline G Kabi doit être administré lentement avec les perfusions de plus de 10 méga UI = 6 g = 6 000 mg et, en raison de la possibilité de réactions de crises convulsives, lors de l'administration de plus de 20 méga UI = 12 g = 12 000 mg (voir rubrique 4.8).

En cas de traitement prolongé (plus de 5 jours) avec des doses élevées de pénicilline, la surveillance de l'équilibre électrolytique, la surveillance de la numération globulaire et des tests de la fonction rénale sont recommandés.

Effet sur les procédures de laboratoire diagnostiques :

- Un résultat positif au test de Coombs direct se développe souvent ($\geq 1\%$ à $< 10\%$) chez les patients recevant 10 millions d'UI (équivalent à 6 g) = 6 g = 6 000 mg de benzylpénicilline ou plus par jour. À l'arrêt de la pénicilline, le test direct à l'antiglobuline pourrait encore rester positif pendant 6 à 8 semaines (voir rubriques 4.5 et 4.8).
- La détermination de la protéinurie à l'aide de techniques de précipitation (acide sulphasalicylique, acide trichloroacétique), de la méthode de Folin-Ciocalteu-Lowry ou de la méthode du biuret peut conduire à des résultats faux-positifs. La prudence s'impose donc lors de l'interprétation des résultats de ces tests chez les patients recevant Penicilline G Kabi. La détermination de la protéinurie avec des bandelettes réactives n'est pas affectée.
- De même, la détermination des acides aminés urinaires à l'aide de la méthode à la ninhydrine peut conduire à un résultat faux-positif.
- Les pénicillines se lient à l'albumine. Dans les méthodes d'électrophorèse utilisées pour déterminer l'albumine, une pseudobisalbuminémie peut ainsi être simulée.
- Pendant le traitement par Penicilline G Kabi, une méthode non enzymatique de détection du glucose urinaire et de détection de l'urobilinogène peut s'avérer faussement positive. Des tests enzymatiques du glucose urinaire doivent être utilisés chez les patients sous traitement par Penicilline G Kabi, car ces tests ne sont pas affectés par cette interaction.
- Lors de la détermination des 17-cétostéroïdes (utilisant la réaction de Zimmermann) dans les urines, une augmentation des valeurs peut survenir pendant le traitement avec Penicilline G Kabi.

Penicilline G Kabi contient du sodium

[1 000 000 UI poudre pour solution injectable/pour perfusion]

Ce médicament contient 39 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 2,0 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

[2 000 000 UI poudre pour solution injectable/pour perfusion]

Ce médicament contient 77 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 3,9 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

[5 000 000 UI poudre pour solution injectable/pour perfusion]

Ce médicament contient 194 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 9,7 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

[10 000 000 UI poudre pour solution injectable/pour perfusion]

Ce médicament contient 387 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 19,4 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration concomitante de Penicilline G Kabi n'est pas recommandée avec :

Conformément au principe général consistant à ne pas mélanger des antibiotiques bactériostatiques et bactéricides, Penicilline G Kabi ne doit pas être combiné avec des antibiotiques bactériostatiques.

Injections ou perfusions mixtes : afin d'éviter les réactions chimiques indésirables, l'administration d'injections ou de perfusions mixtes ou de mélanges avec des solutions contenant des glucides tels que le glucose, doit être évitée (voir rubrique 6.2).

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante avec :

Probenécide : l'administration de probénécide entraîne une inhibition de la sécrétion tubulaire de la benzylpénicilline, entraînant une augmentation de la concentration sérique et un allongement de la demi-vie d'élimination. En outre le probénécide inhibe le transport de la pénicilline à partir du liquide céphalo-rachidien, de sorte que l'administration concomitante de probénécide diminue encore la pénétration de la benzylpénicilline dans le tissu cérébral.

Anti-inflammatoires, antirhumatismaux et antipyrétiques : lors de l'administration concomitante de Penicilline G Kabi avec des anti-inflammatoires, des antirhumatismaux ou des antipyrétiques (en particulier l'indométacine, la phénylbutazone, les salicylates à doses élevées), il doit être souligné que l'excrétion est inhibée de façon compétitive, entraînant une augmentation de la concentration sérique et un allongement de la demi-vie d'élimination.

Digoxine : chez les patients traités par digoxine, Penicilline G Kabi doit uniquement être utilisé avec prudence, car il existe un risque de bradycardie en raison d'interactions.

Méthotrexate : lorsqu'il est pris en même temps que Penicilline G Kabi, l'excrétion du méthotrexate est réduite. Cela peut conduire à une augmentation de la toxicité du méthotrexate. L'utilisation concomitante de méthotrexate et de pénicilline doit être évitée, si possible. Si l'utilisation concomitante est inévitable, une réduction de la dose de méthotrexate doit être envisagée et les taux sériques de méthotrexate doivent être surveillés. Le patient doit être surveillé pour déceler d'éventuelles réactions indésirables supplémentaires du méthotrexate, notamment une leucopénie, une thrombocytopénie et une suppuration de la peau.

Anticoagulants oraux : les anticoagulants oraux et les antibiotiques à base de pénicilline ont été largement utilisés en pratique sans interactions. Cependant, dans la littérature, une augmentation du nombre de patients ayant présenté un événement de saignement a été signalée quand il leur a été prescrit de l'acénocoumarol ou de la warfarine en même temps que la pénicilline. Si l'utilisation concomitante est nécessaire, le temps de prothrombine ou d'autres paramètres de coagulation appropriés doivent être attentivement surveillés lors de la co-administration ou de l'arrêt de la pénicilline. En outre, un ajustement de la dose d'anticoagulant oral peut être nécessaire (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Synergie entre les antibiotiques :

Penicilline G Kabi doit uniquement être administré en association avec d'autres antibiotiques si un effet synergique ou au moins un effet additif est prévu. En général, les composants individuels de l'association doivent être administrés à la dose efficace complète (exception : si la synergie est prouvée, la dose du partenaire le plus toxique de l'association peut être réduite).

Si cela est dûment indiqué, il faut, en particulier, garder à l’esprit que Penicilline G Kabi peut être combiné aux antibiotiques bactéricides suivants :

- isoxazolympénicillines (par exemple, flucloxacilline et autres bêta-lactamines à spectre étroit)
- aminopénicillines
- aminosides

Les pénicillines mentionnées ci-dessus sont administrées par injection intraveineuse lente avant la perfusion de Penicilline G Kabi. Dans la mesure du possible, les aminosides doivent être administrés séparément par voie intramusculaire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La benzylpénicilline traverse le placenta. Une à 2 heures après l’administration, des concentrations correspondant à celles du sérum maternel sont atteintes dans le sérum fœtal. Les études chez l’animal n’ont montré aucune indication d’effets directs ou indirects sur la santé en matière de toxicité sur la reproduction.

Penicilline G Kabi peut être utilisé pendant la grossesse si cela est dûment indiqué et après considération des bénéfices et des risques.

Allaitement

De petites quantités de pénicillines apparaissent dans le lait maternel. Bien qu’aucun effet indésirable n’ait été signalé chez les nourrissons allaités à ce jour, la possibilité d’une sensibilisation ou d’un effet indésirable sur la flore intestinale doit néanmoins être envisagée.

Chez les nourrissons également nourris avec des aliments pour bébé, les mères doivent exprimer et jeter leur lait maternel pendant le traitement par Penicilline G Kabi. L’allaitement peut être repris 24 heures après l’arrêt du traitement.

Fertilité

Aucune étude n’a été réalisée pour étudier l’effet de Penicilline G Kabi sur la fertilité.

4.7 Effets sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

De manière générale, Penicilline G Kabi n’a aucune influence sur la capacité à se concentrer et à réagir. En raison de la survenue de possibles effets indésirables graves (par ex. choc anaphylactique avec collapsus et réactions anaphylactoïdes, voir également la rubrique 4.8), Penicilline G Kabi peut avoir une influence sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Effets indésirables

Les effets indésirables sont classés en fonction des systèmes d’organes et de la fréquence selon la classification suivante :

- Très fréquent (≥ 1/10)
- Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)
- Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)
- Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
- Très rare (<1/10 000)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classes de Systèmes d’organes MedDRA	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée

<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>				Éosinophilie, leucopénie, neutropénie, granulocytopénie, agranulocytose, pancytopénie, anémie hémolytique, troubles de la coagulation	Prolongation du temps de saignement et du temps de prothrombine (voir rubrique 4.4), thrombocytopénie
<i>Affections du système immunitaire</i>		Réactions allergiques : urticaire, érythème polymorphe, dermatite exfoliative, fièvre, arthralgie, anaphylaxie ou réactions anaphylactoïdes (asthme, purpura, symptômes gastrointestinaux). Des réactions para-allergiques peuvent survenir chez des patients avec dermatomycoses, car il peut y avoir une antigénicité commune entre les pénicillines et les produits métaboliques des dermatophytes.			Maladie sérique, réaction de Jarisch-Herxheimer en association avec des infections à spirochète (syphilis et borréliose de Lyme), angioœdème
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>			Des déséquilibres électrolytiques peuvent survenir suite à une perfusion rapide de plus de 10 méga UI = 6 g = 6 000 mg.		

<i>Affections du système nerveux</i>			Neuropathie. Des réactions Convulsives peuvent survenir suite à la perfusion de doses élevées (chez les adultes, plus de 20 méga IU=12 g = 12 000 mg) ; cela devrait être particulièrement pris en considération chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, une épilepsie, une méningite, un œdème cérébral, ou pendant une circulation extracorporelle.		Encéphalopathie métabolique
<i>Affections gastro-intestinales</i>		Stomatite, glossite, lingua villosa nigra, nausées, vomissements Si une diarrhée se développe pendant le traitement, la possibilité de colite pseudomembraneuse doit être envisagée (voir rubrique 4.4).	Diarrhée provoquée par <i>Clostridium difficile</i>		
<i>Affections hépatobiliaires</i>					Hépatite, cholestase
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>					Pemphigoïde, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), prurit, éruption maculopapuleux, éruption morbilliforme, érythème.

<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>			Néphropathie (après l'administration intraveineuse de plus de 10 méga UI = 6 g = 6 000 mg de Penicilline G Kabi), albuminurie, cylindrurie et hématurie Oligurie ou anurie, qui peut rarement se produire pendant un traitement par pénicilline à dose élevée ; disparaît généralement dans les 48 heures après l'arrêt du traitement. Une diurèse peut également être stimulée avec une solution de mannitol à 10 %.		
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>			Réactions locales graves pendant l'administration intramusculaire chez les nourrissons.		

Investigations	- Test de Coombs direct positif - Résultat faux positif lors de la détermination de la protéinurie à l'aide des techniques de précipitation (méthode de Folin-Ciocalteu-Lowry, méthode du biuret) - Résultat faux positif lors de la détermination des acides aminés urinaires (méthode à la ninhydrine) - Falsification de la pseudobisalbuminémie lorsque vous utilisez des méthodes d'électrophorèse pour déterminer l'albumine. - Résultat faux positif au test de détection du glucose urinaire et de détection de l'urobilinogène non enzymatiques - Augmentation des valeurs lors de la détermination des 17-cétostéroïdes dans l'urine (en utilisant la réaction de Zimmermann) (voir rubrique 4.5)				
-----------------------	--	--	--	--	--

Description d'une sélection de réactions indésirables

Des réactions indésirables cutanées graves SCAR (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, pustulose exanthématique aiguë généralisée) ont été rapportées dans le cadre de traitement par des antibiotiques bêta-lactamiques, notamment la pénicilline (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Belgique :

l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be.

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

Surdosage

Une augmentation de l'hyperexcitabilité neuromusculaire ou de la susceptibilité aux crises convulsives cérébrales peut être attendue en cas de surdosage. Contre-mesures : arrêt du traitement, surveillance clinique et traitement symptomatique, si nécessaire. Penicilline G Kabi peut être hémodialysé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique

La benzylpénicilline (pénicilline G) est un antibiotique bêta-lactame semi-synthétique, sensible aux bêta-lactamases.

Code ATC : J01CE01

Mécanisme d'action

Pour la benzylpénicilline, le mécanisme d'action est basé sur l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne (pendant la phase de croissance) via un blocage des protéines de liaison à la pénicilline (PLP) telles que les transpeptidases. Cela entraîne une action bactéricide.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

L'efficacité dépend largement de la durée pendant laquelle le taux de la substance active reste au-dessus de la CIM de l'agent pathogène.

Mécanismes de résistance

La résistance à la benzylpénicilline peut être due aux mécanismes suivants :

- Inactivation par les bêta-lactamases : la benzylpénicilline est sensible aux bêta-lactamases et, par conséquent, est inactive contre les bactéries productrices de bêta-lactamases (par exemple staphylocoques ou gonocoques).
- Affinité réduite des PLP pour la benzylpénicilline : la résistance acquise à la benzylpénicilline dans les pneumocoques et quelques autres streptocoques est due à des modifications des PLP existantes en tant que résultat d'une mutation. Cependant, la formation d'une PLP supplémentaire avec une affinité réduite pour la benzylpénicilline est responsable de la résistance dans le staphylocoque résistant à la méticilline (oxacilline).
- Dans les bactéries à Gram négatif, une pénétration inadéquate de la benzylpénicilline à travers la paroi cellulaire externe peut conduire à une inhibition insuffisante des PLP.
- La benzylpénicilline peut être activement transportée à partir de la cellule par les pompes à efflux.

La benzylpénicilline présente partiellement ou complètement une résistance croisée à d'autres pénicillines et céphalosporines.

Concentrations critiques

Les analyses de la benzylpénicilline sont réalisées en utilisant la série de dilution standard. Les résultats sont évalués sur la base des concentrations critiques pour la benzylpénicilline.

Points de rupture des tests de sensibilité

Les seuils de concentration minimale inhibitrice (CMI) établis par le Comité européen des essais de sensibilité aux antimicrobiens (EUCAST) sont énumérés sur le site web de l'Agence européenne des médicaments (EMA) :

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

Prévalence de la résistance acquise

La prévalence de la résistance acquise dans chacune des espèces peut varier en fonction de la géographie et au fil du temps. Ainsi, des informations locales sur la situation de résistance sont nécessaires, particulièrement pour le traitement adéquat des infections sévères. Si, sur la base de la situation de résistance locale, l'efficacité de la benzylpénicilline est discutable, des conseils thérapeutiques d'expert doivent être sollicités. Particulièrement dans les cas d'infection grave ou de traitement infructueux, un diagnostic microbiologique doit être recherché, avec détection de l'agent pathogène et de sa sensibilité à la benzylpénicilline.

Prévalence de la résistance acquise basée sur les données des 5 dernières années provenant des projets et études de surveillance de la résistance au niveau national (version : avril 2019) :

Espèces couramment sensibles
<i>Micro-organismes aérobies à Gram positif</i>
<i>Actinomyces israelii</i> °
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> °
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> °
<i>Gardnerella vaginalis</i> °
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> sous-espèce <i>equisimilis</i> (streptocoques des Groupes C et G)
Streptocoques du groupe « Viridans » ° ^
<i>Micro-organismes aérobies à Gram négatif</i>
<i>Borrelia burgdorferi</i> °
<i>Eikenella corrodens</i> ° \$
<i>Haemophilus influenzae</i> ° \$
<i>Neisseria meningitidis</i> °
<i>Micro-organismes anaérobies</i>
<i>Clostridium perfringens</i> °
<i>Clostridium tetani</i> °
<i>Fusobacterium</i> spp. °
<i>Peptoniphilus</i> spp. °
<i>Peptostreptococcus</i> spp. °
<i>Veillonella parvula</i> °
<i>Autres micro-organismes</i>

<i>Treponema pallidum</i> °
Espèces dans lesquelles la résistance acquise peut représenter un problème pendant l'utilisation
<i>Micro-organismes aérobies à Gram positif</i>
<i>Enterococcus faecalis</i> §
<i>Staphylococcus aureus</i> +
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
<i>Micro-organismes aérobies à Gram négatif</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> §
Espèces naturellement résistantes
<i>Micro-organismes aérobies à Gram positif</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Nocardia asteroides</i>
<i>Micro-organismes aérobies à Gram négatif</i>
Toutes les espèces d' <i>Enterobacterales</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Micro-organismes anaérobies</i>
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Autres micro-organismes</i>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

° Au moment de la publication du tableau, aucune donnée actuelle n'était disponible. La sensibilité est supposée dans la littérature principale, les travaux standards et les recommandations thérapeutiques.

§ La sensibilité naturelle de la plupart des isolats se trouve dans la plage intermédiaire.

+ Dans au moins une région, le taux de résistance est supérieur à 50 %.

^ Nom collectif pour un groupe hétérogène d'espèces de streptocoques. Le taux de résistance peut varier selon les espèces de streptocoques présentes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La benzylpénicilline n'est pas acido-stable et peut donc être administrée uniquement par voie parentérale.

Les sels alcalins de benzylpénicilline sont rapidement et complètement absorbés après l'injection IM.

Les concentrations plasmatiques maximales de 150-200 IU/ml = 0,00009-0,00012 g/ml = 0,09-0,12 mg/ml sont atteintes 15 à 30 min. après l'injection IM de 10 méga UI = 6 g = 6 000 mg de Penicilline G Kabi. Après une courte perfusion (30 min.), des concentrations maximales de jusqu'à 500 IU/ml = 0,0003 g/ml = 0,3 mg/ml peuvent être atteintes. Environ 55 % de la dose administrée est liée aux protéines plasmatiques.

Distribution

Lors de l'administration du traitement par pénicilline à forte dose, les concentrations efficaces sur le plan thérapeutique sont atteintes même dans les tissus difficilement accessibles, tels que les valves cardiaques, les os, le liquide céphalo-rachidien ou l'empyème, etc.

La benzylpénicilline traverse le placenta. 10 à 30 % des concentrations plasmatiques de la mère sont présents dans la circulation

fœtale. Des concentrations élevées sont également atteintes dans le liquide amniotique. D'un autre côté, le passage dans le lait maternel est faible. Le volume de distribution est d'environ 0,3 à 0,4 l/kg ; chez les enfants, environ 0,75 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 55 %.

Biotransformation et élimination

L'élimination se produit en grande partie (50 à 80 %) sous forme inchangée par les reins (85 à 95 %) et, à un degré moindre, sous une forme active avec la bile (environ 5 %).

La demi-vie plasmatique est d'environ 30 min. chez les adultes ayant des reins en bonne santé.

Cinétiques de groupes de patients particuliers

- *Diabétiques* : l'absorption à partir du dépôt intramusculaire est susceptible d'être retardée chez les diabétiques.
- *Nourrissons prématurés et nouveau-nés* : en raison de l'immaturité du rein et du foie à cet âge, la demi-vie sérique peut être de jusqu'à trois heures (ou plus). L'intervalle posologique ne doit donc pas être inférieur à 8 à 12 heures (en fonction de la maturité).
- *Sujets âgés* : de la même manière, le processus d'élimination peut être retardé avec l'âge avancé ; la posologie doit donc être ajustée à la fonction rénale dans chaque cas.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études sur la reproduction menées chez la souris, le rat et le lapin n'ont montré aucun effet négatif sur la fertilité ni sur le fœtus. Il n'existe aucune étude à long terme disponible chez les animaux de laboratoire portant sur la carcinogenèse, la mutagenèse ou la fertilité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Aucun

6.2 Incompatibilités

Le contenu du flacon doit être utilisé uniquement dans une solution avec de l'eau pour préparations injectables, une solution de glucose à 5 % ou du chlorure de sodium à 0,9 %, afin d'éviter les incompatibilités.

Afin d'éviter des réactions chimiques indésirables ou des effets indésirables, les flacons déjà dissous ne doivent pas être mélangés avec d'autres injections ou perfusions mélangées (par exemple, solution de lactate de Ringer etc.).

Les substances oxydantes et réductrices, l'alcool, le glycérol, les macrogols et d'autres composés hydroxylés peuvent désactiver la benzylpénicilline.

Les solutions de benzylpénicilline sont les plus stables dans la plage de pH de 6 à 7 (pH optimal de 6,8).

La benzylpénicilline est incompatible en solution avec les substances suivantes :

- cimétidine
- cytarabine
- chlorhydrate de chlorpromazine
- chlorhydrate de dopamine
- héparine
- chlorhydrate d'hydroxyzine
- lactate
- chlorhydrate de lincomycine
- métaminol
- hydrogénocarbonate de sodium
- oxytétracycline
- pentobarbital
- chlorhydrate de tétracycline

- thiopental sodique
- vancomycine

La benzylpénicilline n’est pas compatible avec le complexe de vitamines B ni avec l’acide ascorbique dans les solutions mixtes.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert
2 ans

La stabilité chimique et physique du produit reconstitué et dilué dépend de la concentration et de la température. Les durées de conservation suivantes ont été démontrées :

	2°C - 8°C	En dessous de 25°C
500 000 – 910 000 IU/ml 0.3-0,546 g/ml 300-546 mg/ml (cette catégorie comprend la concentration recommandée pour l'injection IM)	6 heures	1 heure
100 000 IU/ml 0.06 g/ml 60mg/ml (concentration recommandée pour une injection/perfusion IV)	8 heures	1 heure

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, sauf si la méthode d'ouverture/de reconstitution/de dilution exclut le risque de contamination microbienne. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées de conservation et les conditions avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

Flacon en verre de type II avec bouchon en caoutchouc bromobutyle et scellé par des bouchons centraux en aluminium avec couvercle en plastique.

Tailles des boîtes :

Penicilline G Kabi 1 000 000 UI poudre pour solution injectable/pour perfusion : 10 flacons (avec volume nominal de 15 ml)

Penicilline G Kabi 2 000 000 UI poudre pour solution injectable/pour perfusion : 10 flacons (avec volume nominal de 15 ml)

Penicilline G Kabi 5 000 000 UI poudre pour solution injectable/pour perfusion : 10 flacons (avec volume nominal de 15 ml)

Penicilline G Kabi 10 000 000 UI poudre pour solution injectable/pour perfusion : 10 flacons (avec volume nominal de 50 ml)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Afin d’éviter les réactions d’hypersensibilité provoquées par les produits de dégradation, il est recommandé d’utiliser la solution pour l’injection ou pour la perfusion immédiatement après la préparation. L’administration doit intervenir au moins au cours de la durée de conservation maximale recommandée (voir rubrique 6.3).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Ce médicament est destiné à un usage unique.

Préparation d’une solution pour injection ou perfusion IV :

Une solution pour administration intraveineuse peut être préparée avec les solvants suivants :

- Eau pour préparations injectables (EPI)
- Solution de glucose à 5 % (50mg/ml)
- Solution de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml)

La concentration recommandée pour l’utilisation intraveineuse est de 100 000 IU/ml = 0,06 g/ml = 60 mg/ml.

Une solution isotonique est obtenue lorsque l’on utilise de l’EPI comme solvant (l’osmolarité de 100 000 IU/ml = 0,06 g/ml = 60 mg/ml dans de l’EPI est de 337 mOsmol/l). Il est nécessaire de prendre en compte le fait que des solutions plus concentrées et des solutions dans le glucose à 5 % ou le chlorure de sodium à 0,9 % sont hypertoniques et que l’utilisation de chlorure de sodium à 0,9 % entraîne une quantité additionnelle d’électrolytes.

Pour Penicilline G Kabi 1 000 000 IU, 2 000 000 IU, 5 000 000 UI et 10 000 000 UI poudre pour solution injectable/pour perfusion, une préparation en deux étapes est requise, c.-à-d. la reconstitution dans le flacon d’origine suivie par une dilution de la solution concentrée dans un autre contenant.

Les instructions pour la reconstitution et la dilution figurant dans le tableau ci-dessous entraînent une injection/perfusion IV de 100 000 IU/ml = 0,06 g/ml = 60 mg/ml.

Instructions de reconstitution et de dilution pour injection/perfusion IV				
	Étape de reconstitution		Étape de dilution	
1 flacon	Volume recommandé de solvant à ajouter pour la reconstitution	Solution (solution à diluer) pour injection/perfusion IV en résultant	Dilution jusqu’à 10 méga IU/100 ml = 6 g/100 ml = 6 000 mg/100 ml (ou 100 000 IU/ml = 0,06 g/ml = 60 mg/ml)l	Solution pour injection/perfusion IV en résultant
Penicilline G Kabi 1 000 000 UI poudre pour solution injectable/pour perfusion (contient ± 0,6 gramme de poudre)	4,6 ml	la solution à diluer doit être diluée avant utilisation 5 ml = 1 méga UI (200 000 IU/ml) 5 ml = 0,6 g (0,12 g/ml) 5 ml = 600 mg (120 mg/ml)	1 volume de solution à diluer + 1 volume de diluant par ex. ajouter 5 ml de solution à diluer à 5 ml de diluant	prêt à l’utilisation 10 ml = 1 méga UI (100 000 IU/ml) 10 ml = 0,6 g (0,06 g/ml) 10 ml = 600 mg (60 mg/ml)

Penicilline G Kabi 2 000 000 UI poudre pour solution injectable / pour perfusion (contient $\pm$ 1,2 grammes de poudre)	9,2 ml	la solution à diluer doit être diluée avant utilisation 10 ml = 2 méga UI 200 000 IU/ml) 10 ml = 1,2 g (0,12 g/ml) 10 ml = 1200 mg (120 mg/ml)	1 volume de solution à diluer + 1 volume de diluant par ex. ajouter 10 ml de solution à diluer à 10 ml de diluant	prêt à l'utilisation 20 ml = 2 méga UI (100 000 IU/ml) 20 ml = 1,2 g (0,06 g/ml) 20 ml = 1200 mg (60 mg/ml)
Penicilline G Kabi 5 000 000 UI poudre pour solution injectable / pour perfusion (contient $\pm$ 3 grammes de poudre)	7,9 ml	la solution à diluer doit être diluée avant utilisation 10 ml = 5 méga UI (500 000 IU/ml) 10 ml = 3 g (0,3 g/ml) 10 ml = 3 000 mg (300 mg/ml)	1 volume de solution à diluer + 4 volumes de diluant par ex. ajouter 10 ml de solution à diluer à 40 ml de diluant	prêt à l'utilisation 50 ml = 5 méga UI (100 000 IU/ml) 50 ml = 3 g (0,06 g/ml) 50 ml = 3000 mg (60 mg/ml)
Penicilline G Kabi 10 000 000 UI poudre pour solution injectable/pour perfusion (contient $\pm$ 6 grammes de poudre)	15,8 ml	la solution à diluer doit être diluée avant Utilisation 20 ml = 10 méga IU (500 000 IU/ml) 20 ml = 6 g (0,3 g/ml) 20 ml = 6 000 mg (300 mg/ml)	1 volume de solution à diluer + 4 volumes de diluant par ex. ajouter 20 ml de solution à diluer à 80 ml de diluant	prêt à l'utilisation 100 ml = 10 méga IU (100 000 IU/ml) 100 ml = 6 g (0,06 g/ml) 100 ml = 6 000 mg (60 mg/ml)

Préparation d'une solution pour injection IM :

Une solution pour administration par voie intramusculaire peut être préparée avec les solvants suivants :

- Eau pour préparations injectables (EPI)

En raison de la nature concentrée d'une solution pour injection intramusculaire, le solvant recommandé est l'EPI, afin de garder une tonicité aussi faible que possible (toute solution dépassant 100 000 IU/ml = 0,06 g/ml = 60 mg/ml est hypertonique).

Le volume maximum pour une administration intramusculaire est de 5 ml par site d'injection et la dose intramusculaire maximale est de 10 000 000 IU = 6 g = 6 000 mg. Des doses plus élevées peuvent être administrées en perfusion intraveineuse (voir rubrique 4.2).

Les instructions pour la reconstitution en une étape dans le flacon original dans la quantité minimale de solvant sont décrites dans le tableau ci-dessous. Une dilution supplémentaire est possible, mais dépend de la combinaison de la dose prévue et du volume maximal de l'injection de 5 ml par site d'injection.

Instructions de reconstitution pour une injection IM

<i>1 flacon</i>	<i>Volume recommandé de solvant à ajouter pour la reconstitution</i>	<i>Solution pour injection IM en résultant (maximum de 5 ml par site d'injection)</i>
Penicilline G Kabi 1 000 000 UI poudre pour solution injectable/pour perfusion <i>(contient ± 0,6 gramme de poudre)</i>	0,6 - 1 ml	
	par exemple 0,6 ml	1.1 ml = 1 méga UI = 0,6 g = 600 mg (909 090 IU/ml = 0,545 g/ml = 545 mg/ml)
	par exemple, 1 ml	1.5 ml = 1 méga UI = 0,6 g = 600 mg (666 667 IU/ml = 0,400 g/ml = 400 mg/ml)
Penicilline G Kabi 2 000 000 UI poudre pour solution injectable/pour perfusion <i>(contient ± 1,2 grammes de poudre)</i>	1,2-2 ml	
	Par exemple 1,2 ml	2.2 ml = 2 méga UI 1,2 g 1200 mg (909 090 IU/ml 1.2 g/ml 545 mg/ml)
	Par exemple 2 ml	3 ml = 2 méga UI 1,2 g 1200 mg (666 667 IU/ml 0,400 g/ml 400 mg/ml)
Penicilline G Kabi 5 000 000 UI poudre pour solution injectable/pour perfusion <i>(contient ± 3 grammes de poudre)</i>	3 - 5 ml	
	par exemple, 3 ml	5.5 ml = 5 méga UI 3 g 3000 mg (909 090 IU/ml = 0,545 g/ml = 545 mg/ml)
	par exemple, 5 ml	7.5 ml = 5 méga UI = 3 g = 3000 mg (666 667 IU/ml = 0,400 g/ml = 400 mg/ml)
Penicilline G Kabi 10 000 000 UI poudre pour solution injectable/pour perfusion <i>(contient ± 6 grammes de poudre)</i>	6 - 10 ml	
	par exemple, 6 ml	11 ml = 10 méga UI = 6 g = 6000 mg (909 090 IU/ml = 0,545 g/ml = 545 mg/ml)
	par exemple, 10 ml	15 ml = 10 méga UI = 6 g = 6000 mg (666 667 IU/ml = 0,400 g/ml = 400 mg/ml)

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Fresenius Kabi nv/sa
Brandekensweg 9
B-2627 Schelle

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Penicilline G Kabi 1 000 000 UI poudre pour solution injectable/pour perfusion : BE663290
Penicilline G Kabi 2 000 000 UI poudre pour solution injectable/pour perfusion : BE663291
Penicilline G Kabi 5 000 000 UI poudre pour solution injectable/pour perfusion : BE663292
Penicilline G Kabi 10 000 000 UI poudre pour solution injectable/pour perfusion : BE663293

9. DATE DE LA PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 24/09/2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation: 09/2024.

Date d'approbation AFMPS : 06/2026