

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Penicillin L.A., 150 mg/ml + 112,5 mg/ml, zawiesina do wstrzykiwań dla koni, bydła, owiec, świń, psów i kotów

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancje czynne:

Benzylopenicylina prokainowa	150 mg/ml
Benzylopenicylina benzatynowa	112,5 mg/ml

Substancje pomocnicze:

Metylu parahydroksybenzoesan (E 218) 1,5 mg/ml

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań
Biaława zawiesina.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Koń, bydło, owca, świnia, pies, kot

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Penicillin L.A. przeznaczony jest dla koni, bydła, owiec, świń, psów i kotów do zwalczania chorób wywołanych przez mikroorganizmy wrażliwe na działanie penicyliny benzatynowej i prokainowej. W szczególności Penicillin L.A. przeznaczony jest do zwalczania zakażeń wywołanych przez: *Streptococcus* spp., *Bacillus* spp., *Actinomyces* spp., *Listeria monocytogenes*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Corynebacterium renale*, *C. pseudotuberculosis*, *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Haemophilus somnus*, *Staphylococcus* spp., *Borrelia* spp., *Pasteurella* spp., *Moraxella* spp., *Proteus* spp., *Treponema* spp., *Taylorella equigenitalis*;
u bydła w zakażeniach układu oddechowego, moczowego (w tym zakażne odmiedniczkowe zapalenie nerek), tkanek miękkich, ropniach, zakażenia stawów, zapalenie macicy, *mastitis*, beztlenowcowej enterotoksemii;
u świń w zakażeniach układu oddechowego, układu moczowego, zakażeniach stawów, różycy, beztlenowcowej enterotoksemii;
u koni w zakażeniach układu oddechowego i zatok, żołądach wywoływanych przez *Streptococcus equi*, wrzodziejącym zapaleniu naczyń chłonnych i ropniach podskórnych;
u owiec przy leptospirozie, zakażeniach stawów, zapaleniu macicy;
u psów i kotów w przypadkach zakażeń układu oddechowego, moczowego, skóry oraz tkanek miękkich (np. ropnie, zapalenie mieszków włosowych, zapalenie dziąseł i przyzębia), w zakażeniach przyrannych.

4.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na penicyliny lub na dowolną substancję pomocniczą.
Nie podawać dożylnie.
Nie stosować u królików, świnek morskich, gerbili i chomików.

Prokaina figuruje na liście substancji niedozwolonych Międzynarodowej Federacji Jeździeckiej. Nie stosować u koni wyścigowych na 2 tygodnie przed zawodami.

4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Brak

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

U bydła i koni nie należy podawać więcej niż 20 ml produktu w jedno miejsce iniekcji.

Produkt powinien być stosowany w oparciu o wyniki badań lekowrażliwości i z uwzględnieniem oficjalnych i lokalnych zasad antybiotykoterapii. Nieodpowiednie stosowanie produktu może być przyczyną rozpowszechniania bakterii opornych na penicyliny i zmniejszania skuteczności leczenia innymi antybiotykami β -laktamowymi na skutek oporności krzyżowej.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Osoby o znanej nadwrażliwości na antybiotyki β -laktamowe lub na cefalosporyny powinny unikać kontaktu z produktem.

Należy zachować ostrożność aby uniknąć przypadkowej samoiniekcji.

W przypadku samoiniekcji należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską.

Penicyliny mogą wywołać reakcje nadwrażliwości (alergie) po iniekcji, wdychaniu, spożyciu lub kontakcie ze skórą. Nadwrażliwość na penicyliny może doprowadzić do krzyżowej nadwrażliwości na cefalosporyny i vice versa.

Reakcje alergiczne na te substancje mogą być poważne.

1. Nie należy posługiwać się tym produktem w przypadku stwierdzonej nadwrażliwości lub w przypadku wcześniejszych ostrzeżeń przed kontaktem z tego rodzaju produktami.
2. Należy posługiwać się produktem z ostrożnością, stosując się do wszystkich zalecanych środków ostrożności. Po użyciu należy umyć ręce.

W przypadku zaobserwowania objawów takich jak wysypka skórna należy zwrócić się o pomoc lekarską i pokazać lekarzowi niniejsze ostrzeżenia. Obrzęk twarzy, warg, oczu, trudności z oddychaniem są poważniejszymi objawami wymagającymi szybkiej interwencji lekarskiej.

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

Działania niepożądane Penicillin L.A. wynikają z obecności penicyliny prokainowej. Uwalniająca się prokaina może prowadzić do wstrząsu lub skórnych zmian uczuleniowych.

4.7 Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Penicillin L.A. może być stosowany w okresie ciąży i laktacji.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie stosować łącznie z tetracyklinami, cefalosporynami. Ze względu na synergistyczne działanie penicyliny można stosować w terapii łączonej z aminoglikozydami.

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Penicillin L.A. podaje się jednorazowo w głębokiej iniekcji domięśniowej w następującej ilości:

Duże zwierzęta (koń, bydło, owca, świnia): 1 ml na 25 kg m.c. jednorazowo, co odpowiada dawce 6 mg/kg m.c. benzylopenicyliny prokainowej oraz 4,5 mg/kg m.c. benzylopenicyliny benzatynowej.
Małe zwierzęta (psy, koty, prosięta o masie ciała poniżej 10 kg): 1 ml na 10 kg m.c. jednorazowo, co odpowiada dawce 15 mg/kg m.c. benzylopenicyliny prokainowej oraz 11,25 mg/kg m.c. benzylopenicyliny benzatynowej.

Przed użyciem wstrząsnąć.

4.10 Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeśli konieczne

Objawy przedawkowania opisano u koni i świń po podaniu penicyliny prokainowej. Głównym objawem jest pobudzenie, drżenia mięśni, niezdolności ruchowe i ewentualnie gorączka. Brak specyficznej odtrutki. Zaleca się leczenie objawowe.

U koni wysokie dawki penicyliny prokainowej podane domięśniowo mogą powodować pobudzenie, zaburzenia koordynacji ruchowej, anemię hemolityczną, żółtaczkę, a nawet śmierć. Przy stosowaniu leku w większych dawkach u świń może pojawić się przemijająca gorączka, wymioty, drżenia mięśni, apatia i zaburzenia koordynacji ruchowej. U loch w ciąży obserwuje się niekiedy rozszerzenie warg sromowych, które może być związane z ronieniami.

4.11 Okres (-y) karencji

Tkanki jadalne bydła, owiec i świń: 21 dni

Mleko krów: 5 dni

Nie stosować u koni, których tkanki przeznaczone są do spożycia przez ludzi.

Nie stosować u owiec w okresie laktacji, produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, antybiotyki beta-laktamowe, połączenia penicylin

Kod ATCvet: QJ01CE30

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Związkami aktywnymi farmakodynamicznie w produkcie Penicillin L.A. są sole penicyliny benzylowej: prokainowa i benzatynowa. Są to antybiotyki z grupy beta-laktamów, o takim samym mechanizmie działania.

Efektywność działania Penicillin L.A. wynika bezpośrednio z wartości maksymalnego stężenia penicyliny benzylowej osiąganego we krwi po podaniu leku. Mikroorganizmy o wartości MIC równej lub mniejszej od $\frac{1}{2} C_{\max}$ uznaje się za wrażliwe na działanie penicylin. Oznaczona doświadczalnie wartość MIC dla 213 izolatów mikroorganizmów pochodzących od chorych zwierząt (bydło, owce i świny) wskazuje, iż Penicillin L.A. jest skuteczny przeciwko: *Arcanobacterium pyogenes* (dawniej *Corynebacterium pyogenes*), *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Listeria* spp., *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. Skuteczność względem pozostałych mikroorganizmów wymienionych w punkcie 4.1 jest udokumentowana w piśmiennictwie.

Obecnie uważa się, iż główny mechanizm działania penicylin związany jest z istnieniem na powierzchni błony komórkowej wrażliwych drobnoustrojów specyficznych białek wiążących beta-laktamy. Białka te, o ogólnej nazwie PBP mają różną masę molową i wykazują powinowactwo do różnych związków beta-laktamowych. Penicyliny łączą się szczególnie z podjednostkami PBP1a, PBP1b, PBP4, 5 i 6. Po połączeniu penicylin ze swoistym białkiem nowo powstały kompleks przejawia aktywność karboksypeptydazy (kompleksy penicylin PBP4, 5 i 6) lub transpeptydazy (kompleksy z PBP1a i 1b). Uaktywnienie tych enzymów prowadzi do zaburzeń w syntezie ściany komórkowej bakterii na etapie tworzenia wiązań poprzecznych między jednostkami muramylopentapeptydowymi. Liczne dowody świadczą o tym, iż pierwotna teoria tłumacząca mechanizm działania penicylin – jako zahamowanie tworzenia wiązań peptydowych muramylopentapeptydów z powodu podobieństwa strukturalnego penicylin z końcówką D-alanylo-D-alaniną pentapeptydu przyłączonego do kwasu acetylmuraminowego – nie odpowiada rzeczywistości. Zahamowanie tworzenia peptydoglikanu ściany komórkowej bakterii prowadzi w konsekwencji do różnych efektów, w zależności od rodzaju drobnoustroju. Bakterie Gram-ujemne, charakteryzujące się małą ilością rzadko usieciowanego peptydoglikanu, po zadziałaniu penicylin zostają zabite z powodu lizy osmotycznej. Te szczepy bakteryjne, które wykształcają odpowiednią osłonę osmotyczną (np. niskie ciśnienie osmotyczne wewnątrz komórki) i mogą przeżyć w postaci

sferoplastów lub tworów nitkowatych są niewrażliwe na bójcze działanie penicylin. Liza osmotyczna jest również przyczyną śmierci gronkowców, u których dochodzi do stopniowego osłabiania ściany komórkowej. Czas, jaki upływa od momentu zadziałania penicylin do lizy, jest przyczyną niejednorodności populacji mikroorganizmów. W przypadku pneumokoków śmierć komórek bakteryjnych ma charakter procesu aktywnego i polega na autolizie peptydoglikanu uruchamianej po zaktywowaniu PBP, a następnie uwolnieniu kwasu lipoteichowego. Zjawisko zahamowania aktywności bójczej penicylin w przypadku zbyt wysokiej ich koncentracji w środowisku przebywania bakterii (tzw. efekt Eagle'a) lub efekt „komórek pozostających”, wskazuje na możliwość istnienia jeszcze innych mechanizmów działania penicylin niż opisane powyżej. Jednak bez względu na owe inne możliwe mechanizmy działania penicylin z całą pewnością antybiotyki te są bardziej aktywne wobec drobnoustrojów pozostających w fazie logarytmicznego wzrostu, a więc w fazie, której towarzyszy intensywna synteza ściany komórkowej.

Oporność na penicyliny może być związana z aktywnością beta-laktamaz, brakiem zdolności przenikania penicyliny przez błonę komórkową bakterii do miejsc wiązania (*P. aeruginosa*) lub zmianami w białkach wiążących (enterokoki). Wśród bakterii Gram-dodatnich obserwuje się również zjawisko tolerancji, polegające na ograniczeniu działania bójczego na rzecz działania bakteriostatycznego, co jest tłumaczone brakiem enzymów autolitycznych aktywowanych przez penicyliny. Penicyliny benzylowe nie są odporne na działanie beta-laktamaz. Wszystkie szczepy bakterii Gram-ujemnych zawierają kodowaną chromosomalnie beta-laktamazę, która jednak nie zawsze jest aktywna względem penicylin benzylowych. Natomiast beta-laktamaza kodowana plazmidowo posiada wysoką aktywność, jednak nie występuje u wszystkich drobnoustrojów Gram-ujemnych. Bakterie Gram-dodatnie posiadają formę (egzogenną, indukowaną) beta-laktamazy. Wysoką wrażliwością (MIC $\leq 0,12$ $\mu\text{g/ml}$) wykazuje wiele tlenowych bakterii Gram-dodatnich, włączając w to wszystkie beta-hemolityczne paciorkowce (takie jak *Streptococcus agalactiae*, *S. canis*, *S. zooepidemicus*, *S. dysgalactiae*, *S. suis*, *S. uberis*), *Bacillus anthracis*, *Actinomyces* spp., większość *Corynebacterium* spp. (włączając *C. pseudotuberculosis*, *C. renale*), *Erysipelothrix rhusiopathiae*, większość *Listeria monocytogenes*, do wrażliwych beztlenowców zalicza się *Clostridium* spp., większość *Fusobacterium* spp., niektóre *Bacteroides*, do wrażliwych bakterii Gram-ujemnych zalicza się *Haemophilus somnus*.

Zmienną wrażliwość wykazuje *Staphylococcus aureus* i inne gronkowce, jednak w przypadku braku oporności, gronkowce są wysoce wrażliwe.

Średnią wrażliwość (MIC 0,25–2 $\mu\text{g/ml}$), które może być czasami zmienna ze względu na nabywanie oporności, wykazują *Actinobacillus* spp., *Borrelia* spp., *Brucella* spp., *Haemophilus* spp., *Leptospira* spp., *Moraxella* spp., *Pasteurella* spp., *Proteus* spp., *Taylorella equigenitalis*, *Serpulina* spp.

Oporność (MIC ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$) wykazują *Enterobacteriaceae* (z wyjątkiem niektórych *Proteus* spp.), *Bacteroides fragilis*, *Bordetella* spp., większość *Campylobacter* spp., *Nocardia* spp. Oporne na działanie penicyliny są szczepy *Staphylococcus* wytwarzające penicylinazę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyczne Penicillin L.A. polegały na pomiarze stężenia penicyliny benzylowej we krwi krów, owiec i świń w okresie do 96 godzin od jednokrotnego, domięśniowego podania leku w dawkach odpowiednio: 20 ml, 2 ml i 2 ml na zwierzę. Badania przeprowadzono na 5 zdrowych osobnikach z każdego gatunku. Dodatkowo prowadzono farmakokinetyczne badania porównawcze Penicillin L.A. z Duplocillin LA. Średnie, maksymalne stężenie penicyliny we krwi (C_{max}) wynosiło u cieląt, owiec i świń odpowiednio 0,998 $\mu\text{g/ml}$, 1,33 $\mu\text{g/ml}$ i 1,086 $\mu\text{g/ml}$ i było stwierdzane po czasie (T_{max}) wynoszącym 1,5 godz., 0,8 godz. i 1,1 godz. Stwierdzono podobną wartość wskaźnika AUC u cieląt i owiec (odpowiednio 9,974 i 10,08 $\mu\text{g/ml} \times \text{godz.}$) oraz ponad dwukrotnie wyższą u świń (25,51 $\mu\text{g/ml} \times \text{godz.}$). U cieląt w 48 godzinie od podania Penicillin L.A. stwierdzano obecność penicyliny we krwi na poziomie 0,07 $\mu\text{g/ml}$, zaś po 72 godz. – 0,05 $\mu\text{g/ml}$. U owiec stężenie penicyliny o wartości 0,1 $\mu\text{g/ml}$ obserwowano po 24 godz., po 36 godz. pozostawało we krwi 0,08 μg penicyliny w 1 ml, a po 48 godz. 0,03 $\mu\text{g/ml}$. U świń po 72 godzinach stężenie penicyliny wynosiło 0,23 $\mu\text{g/ml}$, a po 96 godz. 0,06 $\mu\text{g/ml}$. Powyższe wyniki wskazują na stosunkowo długo utrzymujący się wysoki poziom penicyliny benzylowej we krwi. U koni objętość dystrybucji penicyliny benzatynowej wynosi 0,65 l/kg, a okres półtrwania eliminacji wynosi 0,88 h. U koni po podaniu penicyliny prokainowej $T_{1/2}$ wynosi 0,88 h, objętość dystrybucji wynosi 0,65 l/kg, a klirens wynosi 3,6 ml/kg/h. U psów po podaniu domięśniowym penicyliny prokainowej T_{max} wynosi 8–10h, $T_{1/2}$ wynosi 0,5 h, objętość

dystrybucji wynosi 0,16 l/kg, klirens wynosi 3,6 ml/kg/h. Objętość dystrybucji penicyliny jest niska i w zależności od gatunku waha się w granicach od 0,2 do 0,3 l/kg. Penicylina benzylowa dobrze penetruje do płynu tkankowego, lecz nie przenika przez bariery biologiczne z powodu słabej rozpuszczalności w tłuszczach (forma zjonizowana). Penicylina benzylowa eliminowana jest w formie niezmienionej przez nerki, w moczu osiąga wysoką koncentrację.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 80
Powidon K-12
Disodu edetynian
Potasu diwodorofosforan
Sodu cytrynian
Karmeloza sodowa
Metylu parahydroksybenzoesan
Simetikon emulsja
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego weterynaryjnego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 3 lata
Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Chronić przed światłem.

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Butelka z bezbarwnego szkła typu II o zawartości 50 ml i 100 ml, zamykana korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym uszczelnieniem.
Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

ScanVet Poland Sp. z o.o.
Skierszewo, ul. Kiszowska 9
62-200 Gniezno
Tel. 61 426 49 20
Fax. 61 424 11 47

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

917/00

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

15.10.1999

14.12.2004

19.08.2005

**10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU
LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

**ZAKAZ WYTWARZANIA, IMPORTU, POSIADANIA, SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB
STOSOWANIA**

Nie dotyczy