

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

PANCILLIN,
prašak za suspenziju za injekciju, 200.000 i. j. + 600.000 i. j.
benzilpenicilin-natrijum, benzilpenicilin-prokain

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna boćica praška za suspenziju za injekciju sadrži:
benzilpenicilin-natrijuma 200.000 i. j. (120 mg);
benzilpenicilin-prokaina 600.000 i. j. (600 mg).
Kako 600 mg benzilpenicilin-prokaina odgovara 360 mg benzilpenicilin-natrijuma, to se sadržaj jedne boćice može izraziti kao 800 mg benzilpenicilin-prokaina, kao glavne komponente lijeka.
Za listu svih pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za suspenziju za injekciju (bijeli do skoro bijeli prašak).

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

PANCILLIN je indikovan za liječenje i profilaksu infekcija izazvanih mikroorganizmima osjetljivim na penicilin.

Najčešće se koristi kod:

- nekomplikovanih slučajeva pneumokokne pneumonije;
- streptokoknih infekcija (angina, šarlah, sinuzitis);
- difterije;
- gonoreje;
- sifilisa.

Kod gonoreje i sifilisa lijek se primjenjuje samo kad je potvrđena osjetljivost uzročnika.

- Profilaktična primjena prije hirurških zahvata na glavi, vratu, u ustima i na kardiovaskularnom sistemu.

4.2. Doziranje i način primjene

Benzilpenicilin ima izuzetno veliku terapijsku širinu, pa doze i doziranje mogu biti vrlo elastični, tj. zavisiće od težine oboljenja i stanja pacijenta.

Odrasli

Pneumonija

Umjereno teška nekomplikovana pneumokokna pneumonija: 600 000 - 1 000 000 i.j./dan.

Streptokokne infekcije (Grupa A)

Umjereno teški do teški oblici tonsilitisa, erizipela, šarlah, infekcija gornjeg respiratornog trakta i infekcija kože i mekih tkiva: 600 000 - 1 000 000 i.j./dan tokom najmanje 10 dana.

Sifilis

Primarni, sekundarni i latentni: 600 000 i.j. /dan tokom 8 dana.

Kasni (tercijarni i latentni sifilis sa pozitivnim nalazom u spinalnoj tečnosti): 600 000 i.j./dan tokom 10-15 dana (ukupno 6-9 miliona i.j.)

Neurosifilis: 2,4 miliona i.j./dan tokom 10-14 dana; primjeniti sa probenecidom 4 x 500 mg/dan

Antraks

Kožni oblik: 600 000-1 000 000 i.j./dan

Inhalacioni oblik (post-eksposiciono): 1,2 miliona i.j. na 12h u trajanju do 2 sedmice; zatim preći na terapiju per os (ukupno trajanje terapije 60 dana)

Difterija

Dodatna terapija uz primjenu antitoksina: 300 000 - 600 000 i.j./dan

Stanje nosioca: 300 000 i.j./dan

Bubrežna insuficijencija

CrCl 10-50 mL/min: smanjenje doze za 25%

CrCl <10 mL/min: smanjenje doze za 50-70%

Hemodializa:s obzirom na to da se lijek uklanja ovim postupkom primijeniti poslije procesa hemodialize

Pedijatrijska populacija

Opšta preporuka za doziranje

Dojenčad/djeca: 25 000 - 50 000 i.j./kg/dan

Izbegavati primjenu kod novorođenčadi uslijed povećanog rizika od nastanka apscesa i toksičnosti prokaina

Pneumonija

Pneumonija izazvana streptokokom grupe A i stafilokokom

< 27 kg t.m.: 300 000 i.j./dan

≥ 27 kg t.m.: kao odrasli - 600 000 i.j./dan

Sifilis

Kongenitalni sifilis: <32 kg t.m.: 50 000 i.j./kg/dan tokom 10 dana

Primarni, sekundarni i latentni sifilis (uzrasta 12 godina i više): Kao odrasli; 600 000 i.j./dan tokom 8 dana

Antraks

Inhalacioni oblik (post-eksposiciono): 25 000 i.j./kg na 12 sati do 2 sedmice; ne premašiti 1,2 miliona i.j. na 12 sati, zatim preći na terapiju per os (ukupno trajanje terapije 60 dana)

Bubrežna insuficijencija

Nije definisano; vidjeti preporuke koje se odnose na odraslu populaciju.

Po pravilu, PANCILLIN se daje jednom dnevno, ali se kod težih infekcija može davati na 12 sati.

U hirurškoj profilaksi se prva doza primjenjuje 1 sat prije hirurške intervencije, a poslije nje se daju još 1-2 doze.

PANCILLIN se daje isključivo intramuskularno.

Lijek ne smije ni pod kojim uslovima da se aplikuje intravaskularno (arterija, vena) i u blizinu nerva!

Za rekonstituciju koristiti najmanje 3 ml sredstva za rekonstituciju (sterilna voda za injekcije) i po njegovom dodavanju bočicu promučkati duž njene uzdužne ose i proizvod upotrijebiti odmah po rekonstituisanju. Ukoliko se proizvod ne upotrijebi odmah nakon rekonstitucije može doći do sedimentacije suspendovanih čestica i otežanog aplikovanja proizvoda.

Trajanje liječenja zavisi od vrste infekcije i stanja pacijenta, tj. njegovog odgovora na terapiju.

Za liječenje streptokoknih infekcija tipa b, Pancillin bi trebalo давати najmanje 10 dana, bez obzira на то što se znaci bolesti mogu povući i ranije; na ovaj način se sprečavaju komplikacije na srcu i bubrežima.

4.3. Kontraindikacije

Apsolutne kontraindikacije za primjenu lijeka su alergija na penicilin i/ili prokain. Pacijenti koji u anamnezi imaju preosjetljivost na cefalosporine, peniciline ili druge beta-laktamske antibiotike, takođe mogu biti preosjetljivi na benzilpenicilin.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Pri upotrebi penicilina treba biti obazriv kod pacijenata koji imaju insuficijenciju bubrega i bilo koji oblik alergije u anamnezi, posebno alergije na cefalosporine (mogućnost ukrštene alergijske reakcije).

Novorođenčadi ne bi trebalo davati PANCILLIN.

Teške kožne neželjene reakcije (SCARs), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek sa eozinofiljom i sistemskim simptomima (DRESS) i akutnu generalizovanu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koja je u vezi sa terapijom beta-laktamskim antibioticima (uključujući peniciline). Benzilpenicilin treba sa oprezom primjenjivati i kod pacijenata koji u anamnezi nisu imali ozbiljne neželjene reakcije preosjetljivosti na bilo koji drugi beta-laktamski antibiotik (npr. cefalosporine ili karbapeneme), a nipošto kod pacijenata koji u anamnezi imaju navedene ozbiljne reakcije preosjetljivosti. Ako se tokom terapije sa benzilpenicilinom javi ozbiljna alergijska reakcija ili SCAR, terapiju treba prekinuti i preduzeti odgovarajuće mjere.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Tetracikline, eritromicin, hloramfenikol i sulfonamide ne treba kombinovati s penicilinom, jer mogu da antagonizuju baktericidni efekt penicilina.

Druga, klinički relevantna, interakcija je između penicilina i probenecida. Probenecid (4 x 500 mg/dan, oralno, kod odraslih) kompetitivno blokira tubularnu sekreciju penicilina, a na taj način se koncentracija penicilina povećava nekoliko puta u plazmi.

Aminoglikozidi – sinergistički efekt.

Diuretici koji štede kalijum – moguća hiperkalijemija.

Heparin i oralni antikoagulansi – povećan rizik od krvarenja (treba je pratiti protrombinsko vrijeme i INR).

Klavulanska kiselina – pojačan baktericidni efekt.

Metotreksat – povećanje nivoa metotreksata u serumu.

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi – prolongiran poluživot penicilina.

Sulfinpirazon – produžava poluživot penicilina.

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Pancillin se može davati trudnicama uz poseban oprez i samo u slučajevima kada je to neophodno.

Dojenje

Benzilpenicilin se izlučuje u mlijeku dojilja, pa je potreban poseban oprez prilikom njegove primjene kod dojilja.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama

Benzilpenicilin ne utiče na psihofizičke sposobnosti, pa nema ograničenja pri upravljanju motornim vozilima i mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Penicilin je jedan od najmanje toksičnih antibiotika, tj. lijekova uopšte. Jedino kada se daju vrlo velike doze (20–30 pa i više mega jedinica ili velike doze kod renalne insuficijencije) ili kada se daje intratekalno (intralumbalno), moguće su neurotoksičke reakcije. Sekundarne toksičke pojave mogu nastati oslobadanjem toksičnih metaboličkih produkata uništenih klica (*Jarish-Herxheimerova reakcija*).

Gastrointestinalni poremećaji: dijareja izazvana Clostridium difficile (učestalost rijetko $\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$).

Nepoznata učestalost:

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: makulo-papulozni osip

Poremećaji krvi i limfnog sistema: anemija, trombocitopenija

Poremećaji nervnog sistema: metabolička encefalopatija.

Alergijske reakcije su ozbiljan problem u terapiji penicilinom. One se javljaju kod oko 0,4–5% pacijenata, a mogu biti fatalne kod 0,002% pacijenata. Po vremenu nastanka, ove reakcije se dijele na neposredne, ubrzane i kasne alergijske reakcije.

Neposredne (rane) alergijske reakcije su najopasnije (nastaju 3–30 min. poslije primjene penicilina).

Ispoljavaju se kao: eritem (nepoznata učestalost), pruritus (nepoznata učestalost), urtikarija, angioedem (nepoznata učestalost), kihanje, rinitis, bronhospazam i hipotenzivni šok. Bronhospazam i hipotenzivni šok mogu biti fatalni za pacijenta.

Ubrzane alergijske reakcije nastaju 1–72 sata poslije primjene penicilina. Ispoljavaju se kao: eritem (nepoznata učestalost), pruritus (nepoznata učestalost), urtikarija, angioedem (nepoznata učestalost), laringealni edem, kihanje i rinitis. Ove reakcije ne ugrožavaju život pacijenta, osim laringealnog edema (asfiksija).

Kasne alergijske reakcije nastaju 72 sata i više od primjene penicilina. Ovaj tip reakcije je najčešći (80–90%). Ispoljava se kao morbiliformna osip (nepoznata učestalost), ali se može, znatno rjeđe, ispoljiti i kao urtikarija, angioedem (nepoznata učestalost), urtikarija-artralgija i serumska bolest.

Terapija šoka mora da bude što brža (adrenalin, oksigenacija, i. v. steroidi):

Adrenalin – i. m. 1 mg za odrasle i 10 mikrograma/kg t. t. za djecu; i. v. 10–20 puta manje doze. Ove doze se ponavljaju na 10–20 min, a obično je dovoljno 4–5 puta. Neki autori preporučuju 0,3–0,5 ml 0,1%-tnog rastvora adrenalina, i. m.

Antihistaminik i. v. (difenhidramin, hlorpiramin, prometazin), a zatim se nastavlja s oralnim davanjem istog preparata još 24–48 sati.

Aminofilin, 250–500 mg, sporom i. v. injekcijom, ukoliko kliničkom slikom dominira bronhospazam.

Kortikosteroidi i. m. (dejstva im započinju tek za 45 min).

U svakom slučaju, pacijenta treba posmatrati najmanje 1/2 sata poslije injekcije penicilina, jer se obično u tom vremenu razvija anafilaktički šok!

Pouzdanih testova za utvrđivanje alergije na penicilin još uvijek nema. Najbolja prevencija alergijskih reakcija je pažljivo uzimanje anamneze prije početka liječenja (alergija u porodici, bolesti s alergijskom komponentom, alergija na druge lijekove, ranije alergijske manifestacije poslije primjene penicilina i sl.). Alergija na penicilin se može javiti i poslije prve injekcije penicilina, jer se male količine lijeka mogu unositi hranom.

Preosjetljivost na peniciline je unakrsna (ona važi za sve peniciline, a oko 10% pacijenata alergičnih na penicilin je alergično i na cefalosporine).

Prokainska (pseudoalergijska) reakcija (*Hoigneov sindrom*). Odmah poslije i. m. injekcije benzilpenicilin prokaina pacijent može da se žali na promijenjen ukus u ustima (tzv. „metalni” ukus), vrtoglavicu, palpitacije, poremećaje vida i sluha, a javlja se i strah od neposredne smrti. Pacijent može da bude uz nemire, da ima neuromuskularne trzaje ili čak i „grand mal” napad. Ovi simptomi obično nestaju poslije 5–10 min. Ovakva reakcija se zapaža kod manje od 1% pacijenata koji primaju velike i. m. doze benzilpenicilin prokaina (npr. terapija gonoreje kada se koristi 4,8 miliona jedinica). Sindrom nastaje najvjeroatnije zbog oslobođanja velikih količina prokaina koji dostiže toksične koncentracije u plazmi. Rijetko se javljaju i druga neželjena dejstva: granulocitopenija, pulmonarni infiltrati s eozinofilijom, intersticijalni nefritis, neuropatija, groznica, hipersenzitivni vaskulitis, multiformni eritem.

Pacijenti koji duže primaju velike doze penicilina i. m. mogu da imaju bolna, lokalna oštećenja tkiva.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Teške kožne neželjene reakcije (SCARs), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP- nepoznata učestalost), koja je u vezi sa terapijom beta-laktamskim antibioticima, uključujući peniciline (vidjeti odjeljak 4.4).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilans) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjeno obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Velika Mlađenovića b. b., Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

S obzirom da je penicilin jedan od najmanje toksičnih lijekova uopšte, u praksi gotovo da ne postoji problem sa njegovim predoziranjem. U slučaju da do toga ipak dođe, treba primijeniti simptomatsku terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamički podaci

Farmakoterapijska grupa: antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu.

ATC kod: J01CE30.

Mehanizam dejstva

PANCILLIN je preparat koji sadrži benzilpenicilin-natrijum i benzilpenicilin-prokain u odnosu 1 : 3. Po svom sastavu PANCILLIN pripada bipenicilinima. Bipenicilini su smješte u vodi rastvorljivog benzilpenicilina koji se poslije i. m. ubrizgavanja brzo resorbuje i postiže antimikrobne koncentracije u plazmi i nerastvorljive komponente – benzilpenicilin-prokaina, koja se usporeno resorbuje osiguravajući dugotrajne antimikrobne koncentracije u plazmi.

Antibakterijsko dejstvo preparata PANCILLIN se zasniva isključivo na aktivnosti benzilpenicilina, koji djeluje baktericidno samo na osjetljive mikroorganizme u fazi diobe, inhibirajući sintezu peptidoglikana čelijskog zida. Na dejstvo benzilpenicilina osjetljivi su sljedeći mikroorganizmi:

Gram pozitivne koke: streptokoke, stafilokoke koje ne stvaraju penicilinazu, pneumokoke, enterokoke;

Gram-pozitivni bacili: *Bacillus anthracis*, klostridiye, *Erysipelotrix rhusiopathiae*, *Lysteria monocytogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*;

Gram-negativne koke: *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*,

Gram-negativni bacili: *Fusobacterium fusiforme*, *Bacteroides spp.* – izuzev *B. fragilis*, *Spirillum minus*, *Streptobacillus moniliformis*, *Pasteurella multocida*, *Eikenella corrodens*,

Spirohete: *Treponema pallidum*, *Treponema vicinti*, *Borrelia recurrentis*, *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira interrogans*,

Aktinomicete.

5.2. Farmakokinetički podaci

Benzilpenicilin se posle resorpcije neravnomjerno raspodjeljuje po organizmu. Maksimalnu koncentraciju u plazmi dostiže za 15–30 minuta.

Vезује se za proteine plazme oko 60%. Najveća koncentracija se postiže u bubrežima, a nešto manja u jetri, koži i crijevima. Dobro prodire u sinovijalnu, pleuralnu i perikardnu tečnost. Umjereno prodire u amnionsku tečnost, fetalni krvotok, mišiće i cerebrospinalnu tečnost (10% samo u slučaju meningitisa). Izlučuje se u mlijeko dojilja. Volumen distribucije lijeka je 0,35 l/kg.

Izlučuje se iz organizma tubularnom sekrecijom (90%), a djelimično glomerularnom filtracijom. Izlučivanje penicilina je usporeno kod prijevremeno rođene djece, novorođenčadi i pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega.

Benzilpenicilin-prokain se sporo resorbuje poslije intramuskularne primjene, što omogućava produženo dejstvo lijeka Pancillin. Maksimalnu koncentraciju u plazmi dostiže poslije 1–4 sata.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Nema značajnih pretkliničkih podataka o bezbjednosti lijeka koji bi se mogli dodati informacijama koje su date u drugim poglavljima Sažetka karakteristika lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

PANCILLIN, prašak za suspenziju za injekciju, 200.000 i. j. + 600.000 i. j.

- natrijum-dihidrogenfosfat, bezvodni;
- dinatrijum-hidrogenfosfat, bezvodni.

6.2. Inkompatibilnost

Nisu poznate inkompatibilije.

6.3. Rok upotrebe

3 godine. Lijek ne treba primjenjivati poslije datuma označenog na pakovanju.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije: upotrijebiti odmah.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati van domaćaja i vidokruga djece.

Čuvati na temperaturi do 25 °C . Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Bočica od bezbojnog stakla (staklo tip III) sa gumenim čepom i alu kapicom u kartonskoj kutiji.

Pakovanje sadrži 50 bočica (800.000 i. j.).

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

7. NOSILAC DOZVOLE

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d. o. o. Banjaluka
Novakovići b. b., Banjaluka, Republika Srpska, BiH

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d. o. o. Banjaluka
Novakovići b. b., Banjaluka, Republika Srpska, BiH

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d. o. o. Banjaluka
Novakovići b. b., Banjaluka, Republika Srpska, BiH

8. BROJ I DATUM OBNOVE DOZVOLE

04-07.3-2-3980/21 od 23.12.2021.