

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

БЕНЗИЛПЕНІЦИЛІН (BENZYL PENICILLIN)

Склад:

діюча речовина: benzylpenicillin;

1 флакон містить бензилпеніциліну натрієвої солі стерильної – 500 000 ОД або 1 000 000 ОД.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: кристалічний порошок білого або майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Протимікробні засоби для системного застосування. Пеніциліни, чутливі до дії β-лактамаз.

Код АТХ J01C E01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лікарський засіб є водорозчинним бензилпеніциліном, який чинить бактерицидну дію на чутливі мікроорганізми шляхом пригнічення біосинтезу клітинної стінки. Спектр дії бензилпеніциліну поширюється на стрептококи груп А, В, С, G, H, L та M, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, ентерококи, пеніциліназонепродукуючі штами стафілококів, а також *Neisseriae*, коринебактерії, *Bacillus anthracis*, актиноміцети, *Pasteurella multocida*, різновиди спірохет, наприклад *Leptospira*, *Treponema*, *Borrelia* та інші спірохети, а також численні мікроорганізми (пептококи, пептострептококи, фузобактерії, клостридії). У високих концентраціях препарат також активний щодо інших грамнегативних мікроорганізмів, наприклад *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, сальмонел, шигел, *Enterobacter aerogenes* та *Alcaligenes faecalis*. При інфекціях, спричинених стафілококами, ентерококами, *E. coli* або *E. aerogenes*, рекомендується проводити бактеріологічні дослідження, включаючи тести на чутливість. Продукування пеніцилінази (наприклад стафілококами) спричиняє резистентність.

Фармакокінетика.

Після застосування пеніциліну у високих дозах терапевтичні концентрації досягаються також у тяжкодоступних тканинах, таких як клапани серця, кістки та ліквор. Максимальні рівні у плазмі крові 150–200 МО/мл досягаються через 15–30 хвилин після внутрішньом'язового введення 10 млн МО препарату. Після короткочасних інфузій (30 хвилин) рівні можуть досягати максимуму до 500 МО/мл. Зв'язування з білками плазми крові становить приблизно 55 % загальної дози. Більша частина введеної дози (50–80 %) виділяється нирками у незміненому вигляді (85–95 %). Виведення активної речовини з жовчю обмежується незначною частиною дози (приблизно 5 %).

Оскільки функції нирок та печінки у недоношених дітей та немовлят ще нерозвинуті, період напіввиведення із сироватки крові становить приблизно від 3 годин. Тому інтервал між прийомом доз має бути не менше 8-12 годин (залежно від ступеня зрілості органа). Виведення може також бути уповільнене у пацієнтів літнього віку.

Для збільшення інтервалу між дозами препарат можна комбінувати з препаратами пеніцилінів, що утворюють депо.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекційні захворювання, спричинені пеніцилінчутливими мікроорганізмами: сепсис, ранові інфекції та інфекції шкіри, дифтерія (як додаток до антитоксину), пневмонія, емпієма, еризипелоїд, перикардит, бактеріальний ендокардит, медіастеніт, перитоніт, менінгіт, абсцеси мозку, артрит,

остеомієліт; інфекції статевих шляхів, спричинені фузобактеріями; а також при *специфічних інфекціях*: сибірська виразка; інфекції, спричинені клостридіями, включаючи правець, лістеріоз, пастерельоз; пропасницю, спричинену укусами щурів; фузоспірохетоз, актиномікоз; лікування ускладнень, спричинених гонореєю та сифілісом; бореліоз Лайма після першої стадії захворювання.

Протипоказання. Гіперчутливість до бензилпеніциліну або до інших бета-лактамних антибіотиків (пеніцилінів, цефалоспоринов, карбапенемів). Протипоказано застосовувати новонародженим, матері яких мають підвищену чутливість до антибіотиків групи пеніцилінів. Епілепсія (при інтралюмбальному введенні). Тяжкі алергічні реакції або бронхіальна астма чи кропив'янка, сінна гарячка в анамнезі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Пеніцилінові препарати, які мають бактерицидну дію, не слід застосовувати у поєднанні з бактеріостатичними антибіотиками. Комбінація з іншими антибіотиками доцільна лише тоді, коли можна очікувати синергічної дії або якогось додаткового ефекту. Окремі компоненти терапевтичної комбінації слід призначати у повній дозі (дозу більш токсичного компонента можна зменшити, якщо показана синергічна дія).

До бактерицидних антибіотиків, які застосовують у комбінації з препаратом, належать ізоксазолілпеніциліни, наприклад флуклоксацилін та інші бета-лактамні антибіотики вузького спектра дії, амінопеніциліни, аміноглікозиди. Їх слід вводити шляхом повільної внутрішньовенної ін'єкції до введення бензилпеніциліну. Якщо можливо, аміноглікозиди слід вводити внутрішньом'язово окремо. Слід мати на увазі можливість конкурентного інгібування процесу виведення з організму при одночасному застосуванні бензилпеніциліну з протизапальними, протиревматичними і жарознижувальними засобами (індометацином, фенілбутазоном, саліцилатами у високих дозах). Аспірин, пробенецид, тіазидні діуретики, фуросемід, етакринова кислота збільшують період напіввиведення бензилпеніциліну, підвищуючи його концентрацію у плазмі крові, внаслідок чого зростає ризик розвитку його токсичної дії шляхом впливу на каналцеву секрецію нирок. Алопуринол підвищує ризик розвитку алергічних реакцій (шкірні висипи). Застосування бензилпеніциліну може в окремих випадках стати причиною зниження ефективності пероральних контрацептивів.

Слід уникати одночасного застосування з хлорамфеніколом, еритроміцином, тетрацикліном, сульфаніламидами.

При одночасному застосуванні з метотрексатом зменшується екскреція останнього та збільшується ризик його токсичності.

Одночасного застосування метотрексату та бензилпеніциліну слід по можливості уникати. Якщо супутнє застосування є необхідним, треба знизити дозу метотрексату та контролювати рівень метотрексату в сироватці крові. Потрібен нагляд на предмет можливих додаткових побічних реакцій, у тому числі лейкопенії, тромбоцитопенії та нагноєння шкіри.

При одночасному введенні бензилпеніциліну з протизапальними, протиревматичними або жарознижувальними лікарськими засобами (особливо з індометацином, фенілбутазоном, саліцилатами у високих дозах) екскреція конкурентно пригнічується, що призводить до збільшення концентрації в сироватці крові і подовження періоду напіввиведення.

При застосуванні пеніциліну разом з аценокумаролом або варфарином слід ретельно контролювати протромбіновий час або інші відповідні параметри коагуляції. Крім того, може знадобитися коригування пероральної дози антикоагулянту.

Вплив на показники лабораторних досліджень

- Позитивний результат прямого тесту Кумбса часто спостерігається (від 1 % до 10 %) у пацієнтів, які отримують 10000000 МО (еквівалентно 6 г) бензилпеніциліну або більше на добу. Після припинення застосування пеніциліну результат тесту може залишатися позитивним протягом 6–8 тижнів.

- При визначенні білка в сечі з використанням методів осадження (сульфосаліцилової кислоти, трихлороцтової кислоти), методу Фоліна – Чокальтеу – Лоурі або методу Біурета можуть бути отримані хибнопозитивні результати. Тому слід зважено підходити до інтерпретації результатів

таких тестів у хворих, які отримують пеніцилін. На визначення білка за допомогою тесту-смужки пеніцилін не впливає.

- При визначенні сечової кислоти з використанням нінгідрину можуть бути отримані хибно позитивні результати.

- Пеніциліни зв'язуються з альбуміном. У разі використання методу електрофорезу для визначення альбуміну може бути хибна псевдобісальбунемія.

- Під час терапії пеніциліном неферментативне визначення глюкози в сечі може мати хибно позитивний результат. Хворим, які приймають пеніцилін, слід використовувати ферментні тести для визначення глюкози в сечі.

- При визначенні 17-кетостероїдів (з використанням реакції Циммермана) в сечі може відзначатися збільшення їх кількості.

Особливості застосування.

Якщо існує ймовірність виникнення реакції гіперчутливості на пеніциліни і цефалоспорини, рекомендовано зробити попередній тест в межах спеціалізованої установи, який повинні проводити фахівці згідно з регламентованою процедурою, що мають досвід в інтерпретації результатів тесту. У хворих із гіперчутливістю до цефалоспоринів можлива перехресна алергія.

Тяжкі та іноді летальні випадки гіперчутливості (анафілактична реакція, сінна гарячка, кропив'янка) спостерігалися у хворих, які проходили пеніцилінову терапію. Такі реакції виникають частіше у пацієнтів із тяжкими алергічними реакціями в анамнезі. Якщо виникають симптоми гіперчутливості, лікування бензилпеніциліном необхідно припинити та призначити інше відповідне лікування. Може бути необхідним лікування симптомів анафілактичної реакції, наприклад негайне введення адреналіну, стероїдів (внутрішньовенно) та невідкладна терапія дихальної недостатності.

З особливою обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам із іншими алергічними захворюваннями, пацієнтам із тяжкими серцевими захворюваннями або тяжкими електролітними порушеннями будь-якого іншого походження (слід звернути увагу на споживання електролітів, особливо споживання калію); пацієнтам з нирковою недостатністю; з ураженням печінки; з набряком головного мозку або менінгітом (підвищений ризик розвитку судом, особливо при введенні високих доз (> 20 МО млн) пеніциліну); пацієнтам із дерматомікозами (можливі параалергічні реакції, оскільки можлива загальна антигенність між пеніцилінами і продуктами метаболізму дерматофітів).

У рідкісних випадках повідомлялося про подовження протромбінового часу у пацієнтів, які отримують пеніциліни. Відповідний моніторинг слід проводити у хворих, які приймають антикоагулянти. Може бути необхідним регулювання дози антикоагулянту.

Пеніцилін не рекомендується застосовувати для лікування хворих із гострим лімфолейкозом або інфекційним мононуклеозом через підвищений ризик еритематозних висипів на шкірі. Слід мати на увазі, що у хворих на цукровий діабет може бути знижене всмоктування діючої речовини із внутрішньом'язових депо.

У пацієнтів, які застосовують препарат у високих дозах більше 5 днів, слід контролювати електролітний баланс, формулу крові та ниркову функцію.

При тяжких розладах функції нирок великі дози пеніциліну можуть спричинити церебральні порушення, судоми, кому.

Слід дотримуватись обережності при застосуванні препарату немовлятам, пацієнтам із тяжкою кардіопатією, гіповолемією, епілепсією, порушеннями функції нирок або печінки.

При внутрішньовенному введенні препарату у високих дозах (понад 10 млн МО/добу) місця введення слід змінювати кожні 2 дні, щоб запобігти розвитку суперінфекції та тромбофлебиту.

При внутрішньом'язовому введенні препарату немовлятам можливий розвиток серйозних місцевих реакцій, тому перевагу слід надавати внутрішньовенному введенню.

Тривале застосування препарату може призводити до розвитку колонізації стійких мікроорганізмів або дріжджів. Можливе виникнення суперінфекції, що потребує ретельного нагляду за такими пацієнтами.

При виникненні тяжкої діареї, характерної для псевдомембранозного коліту (у більшості випадків

спричиненого *Clostridium difficile*), рекомендується припинити застосування препарату і вжити відповідних заходів. Застосування засобів, що пригнічують перистальтику, протипоказане. При лікуванні венеричних захворювань з підозрою на сифіліс перед початком терапії та протягом 4 місяців після її завершення необхідно провести серологічні дослідження.

При лікуванні бореліозу Лайма або сифілісу реакція Яриша – Герксгеймера може бути результатом бактерицидної дії пеніциліну на патогени, яка характеризується лихоманкою, ознобом, загальними та осередковими симптомами (в основному від 2 до 12 годин після первинної дози). Пацієнти повинні бути проінформовані, що це зазвичай минулі ускладнення антибактеріальної терапії.

Для пригнічення або полегшення реакції Яриша – Герксгеймера при першому застосуванні препарату вводити 50 мг преднізолону або його еквівалент. У хворих на сифіліс у стадії, що проявляється ураженням серцево-судинної системи, кровоносних судин та мозкових оболонок, реакції Яриша – Герксгеймера можна запобігти шляхом застосування преднізолону по 50 мг на добу або еквівалентного стероїду протягом 1–2 тижнів.

Для хворих на тяжку пневмонію, емпієму, сепсис, менінгіт або перитоніт, яким потрібні більш високі сироваткові рівні пеніциліну, необхідне лікування водорозчинними лужними солями бензилпеніциліну.

Якщо неврологічні ураження не можуть бути виключені у хворих із вродженим сифілісом, необхідно використовувати лікарські форми пеніциліну, що досягають найвищої концентрації у спинномозковій рідині.

Через можливі електролітні порушення бензилпеніцилін слід вводити повільно та не більше 10 млн МО у зв'язку з можливістю епілептичних нападів при введенні більше 20 млн МО.

Свіжоприготовлені розчини для ін'єкцій або інфузій необхідно використати негайно. Навіть при зберіганні у холодильнику водні розчини натрієвої солі бензилпеніциліну розпадаються до утворення продуктів розпаду та метаболітів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Бензилпеніцилін проникає через плацентарний бар'єр, і його концентрація у плазмі крові плода через 1–2 години після введення відповідає концентрації у сироватці крові матері. Наявні дані щодо застосування препарату у період вагітності свідчать про відсутність небажаного впливу на плід/новонародженого. Застосування препарату у період вагітності можливе лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

Бензилпеніцилін проникає у незначній кількості у грудне молоко, тому не можна виключити ризик розвитку гіперчутливості у дитини. Застосування лікарського засобу у період годування груддю можливе тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для дитини. У немовлят, які знаходяться на частковому штучному вигодовуванні, грудне вигодовування потрібно припинити, якщо мати приймає бензилпеніцилін. Відновлення грудного годування можливе через 24 години після припинення лікування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Негативного впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не спостерігалось.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб вводити внутрішньом'язово, підшкірно, внутрішньовенно (струминно або краплинно), інтратекально, у порожнини організму. Найпоширеніший внутрішньом'язовий шлях введення.

Внутрішньовенно: при інфекціях середньої тяжкості разова доза препарату для дорослих становить зазвичай 250 000–500 000 ОД, добова – 1 000 000–2 000 000 ОД, при тяжких інфекціях вводити до 10 000 000–20 000 000 ОД на добу, при газовій гангрені – до 40 000 000–60 000 000 ОД. Зазвичай добова доза для дітей віком до 1 року становить 50 000–100 000 ОД/кг, віком від 1 року – 50 000 ОД/кг, при необхідності добову дозу можна збільшити до 200 000–300 000 ОД/кг, за життєвими

показаннями – до 500 000 ОД/кг. Кратність введення препарату – 4–6 разів на добу. Розчин Бензилпеніциліну готувати безпосередньо перед його застосуванням. Для внутрішньовенного струминного введення разову дозу (1 000 000–2 000 000 ОД) препарату розчинити у 5–10 мл стерильної води для ін'єкцій або у 0,9 % розчину натрію хлориду і вводити повільно протягом 3–5 хвилин. Для внутрішньовенного краплинного введення 2 000 000–5 000 000 ОД антибіотика розчиняти у 100–200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або 5 % розчину глюкози і вводити зі швидкістю 60–80 крапель за 1 хвилину.

Внутрішньовенно препарат вводити 1–2 рази на добу, поєднуючи з внутрішньом'язовими введеннями.

Внутрішньом'язово: при інфекціях середньої тяжкості разова доза препарату для дорослих становить зазвичай 250 000–500 000 ОД, добова – 1 000 000–2 000 000 ОД, при тяжких інфекціях вводити до 10 000 000–20 000 000 ОД на добу, при газовій гангрені – до 40 000 000–60 000 000 ОД. Зазвичай добова доза для дітей віком до 1 року становить 50 000–100 000 ОД/кг, віком від 1 року – 50 000 ОД/кг, при необхідності добову дозу можна збільшити до 200 000–300 000 ОД/кг, за життєвими показаннями – до 500 000 ОД/кг. Кратність введення препарату – 4–6 разів на добу. Для внутрішньом'язового введення додавати до вмісту флакона 1–3 мл стерильної води для ін'єкцій або 0,9 % розчину натрію хлориду, або 0,5 % розчину новокаїну. Розчин, що утворився, вводити глибоко у м'яз у верхній зовнішній квадрант сідниці.

Підшкірно: Бензилпеніцилін застосовувати для обколювання інфільтратів у концентрації 100 000–200 000 ОД у 1 мл 0,25–0,5 % розчину новокаїну. У порожнини (черевну, плевральну) розчин Бензилпеніциліну дорослим вводити у концентрації 10 000–20 000 ОД в 1 мл, дітям – 2 000–5 000 ОД у 1 мл. Розчиняти у стерильній воді для ін'єкцій або 0,9 % розчині натрію хлориду. Тривалість лікування – 5–7 днів з наступним переходом на внутрішньом'язове введення.

Інtrateкально: препарат вводити при гнійних захворюваннях головного, спинного мозку, мозкових оболонок. Дорослим призначати у дозі 5 000–10 000 ОД, дітям віком від 1 року – 2 000–5 000 ОД, вводити повільно – 1 мл за хвилину 1 раз на добу. Препарат розводити у стерильній воді для ін'єкцій або у 0,9 % розчині натрію хлориду із розрахунку 1 000 ОД у 1 мл. Перед ін'єкцією зі спинномозкового каналу видалити 5–10 мл спинномозкової рідини і додати її до розчину антибіотика у рівній пропорції. Ін'єкції повторювати протягом 2–3 днів, після чого переходити на внутрішньом'язове введення.

Лікування хворих на сифіліс, гонорею проводити за спеціально розробленими схемами. Залежно від форми та тяжкості захворювання, Бензилпеніцилін застосовувати від 7–10 днів до 2 місяців і більше (сепсис, септичний ендокардит).

Діти.

Застосовувати дітям від народження. З особливою обережністю слід застосовувати лікарський засіб дітям віком до 2 років.

Передозування.

Симптоми передозування значною мірою відповідають характеру побічних ефектів. Можливі шлунково-кишкові розлади та порушення водно-електролітного балансу. Можлива підвищена нервово-м'язова збудливість або схильність до церебральних судом.

Лікування: специфічний антидот відсутній. Лікування включає гемодіаліз, промивання шлунка та симптоматичну терапію; особливу увагу слід приділяти водно-електролітному балансу.

Побічні реакції.

З боку системи крові та лімфатичної системи: еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія. Гемолітична анемія, порушення згортання крові та позитивний результат тесту Кумбса. Подовження часу кровотечі і протромбінового часу.

З боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи кропив'янку, мультиформну еритему, ексfolіативний дерматит, контактний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячку, біль у суглобах, анафілактичні або анафілактоїдні реакції (бронхіальна астма, тромбоцитопенічна

пурпура, симптоми з боку шлунково-кишкового тракту).

Параалергічні реакції можуть виникати у пацієнтів із дерматомікозами як наслідок антигенності між пеніциліном і продуктами метаболізму дерматофітів. Повідомлялося про сироваткову хворобу, реакцію Яриша – Герксгеймера у поєднанні зі спірохетною інфекцією (сифіліс і кліщовий бореліоз).
З боку нервової системи: при інфузії високої дози (понад 20 млн МО для дорослих) особливо високий ризик виникнення судом у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції нирок, епілепсією, менінгітом, набряком головного мозку або при використанні апарату для екстракорпорального кровообігу. Нейротоксичні реакції, включаючи гіперрефлексію, міоклонічні посмикування; кома, симптоми менінгізму, парестезії. Нейропатія.

Порушення метаболізму та розлади харчування: порушення балансу електролітів, яке можливе при швидкому введенні дози понад 10 млн МО, підвищення рівня азоту у сироватці крові.

З боку травного тракту: стоматит, глосит, забарвлення язика у чорний колір, нудота, блювання, діарея. Якщо під час лікування з'являється діарея потрібно розглянути можливість псевдомембранозного коліту.

З боку шкіри: пемфігоїд.

З боку гепатобіліарної системи: гепатит, застій жовчі.

З боку нирок та сечовидільної системи: інтерстиціальний нефрит, нефропатія (при в/в введенні дози понад 10 млн МО), альбумінурія, циліндрурія та гематурія. Олігурія або анурія, як правило, минають через 48 годин після відміни терапії. Діурез може бути відновлений після застосування 10 % розчину маніту.

Інші: реакції у місці введення; при в/в введенні можливий розвиток флебіту або тромбофлебіту; тяжкі місцеві реакції при в/м введенні немовлятам; тривале застосування антибіотиків може призвести до розвитку вторинних суперінфекцій, спричинених резистентними мікроорганізмами; кандидоз; при лікуванні сифілісу або інших інфекційних захворювань, збудником яких є спірохети, процес лізису бактерій може спричинити реакцію Яриша – Герксгеймера, для якої характерні такі симптоми: підвищення температури тіла, озноб, міалгія, головний біль, загострення шкірних симптомів, тахікардія, вазодилатація зі змінами артеріального тиску; реакції гіперчутливості (свербіж, ларингоспазм, бронхоспазм, артеріальна гіпотензія, васкулярний колапс); сироваткова хвороба, включаючи такі прояви, як гарячка, слабкість, артралгія, біль у животі, висипання (усіх типів); високі дози препарату можуть призвести до розвитку застійної серцевої недостатності.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність. Для запобігання небажаним хімічним реакціям не слід змішувати в одній ємності два препарати для ін'єкції або інфузії, а також застосовувати розчини, які містять глюкозу.

Препарат несумісний з іонами металів, особливо міді, ртуті, цинку та цинкових сполук, які можуть входити до складу гумових пробок інфузійних флаконів. Речовини з окиснювальними та відновними властивостями, спирт, гліцерин, макроголі та інші гідроксильні сполуки можуть також інактивувати його. У слабколужних розчинах препарат швидко інактивується цистеїном та іншими амінотіоловими сполуками. Симпатоміметичні аміни також несумісні з бензилпеніциліном.

Препарат не слід застосовувати у розчині глюкози.

Не змішувати з іншими ін'єкційними розчинами, які містять циметидин, цитарабін, хлорпромазин, допамін, гепарин, гідроксизин, лактат, лінкоміцин, метарамінол, натрію гідрокарбонат, окситетрациклін, пентобарбітал, тетрациклін, тіопентал натрію, ванкоміцин. Бензилпеніцилін несумісний у розчині з комплексом вітамінів групи В та аскорбіновою кислотою.

Упаковка.

По 500 000 ОД або 1 000 000 ОД у флаконах; у флаконах № 10 у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139.

