

## 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.**

Препарат 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, кластридії). 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-х 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, еризипелюїд,

перикардит, бактеріальний ендокардит, медіастеніт, перитоніт, менінгіт, абсцеси мозку, артрит, остеомиєліт; інфекції статевих шляхів, спричинені фузобактеріями; а також при *специфічних інфекціях*: сибірська виразка; інфекції, спричинені клостридіями, включаючи правець, лістеріоз, пастерельоз; пропасницю, спричинену укусами шурів; 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, цефалоспоринів, карбапенемів). 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 будь-якого 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 в/в ін'єкції до введення бензилпеніциліну. Якщо можливо, аміноглікозиди слід вводити в/м 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 канальцеву секрецію нирок. Алопуринол підвищує ризик розвитку алергічних реакцій (шкірні висипання). Застосування бензилпеніциліну може в окремих випадках стати причиною зниження ефективності пероральних контрацептивів.

Уникати одночасного застосування з хлорамфеніколом, еритроміцином, тетрацикліном, сульфаніламидами.

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

### ***Особливості застосування.***

Перед початком лікування необхідно зробити попередній тест на можливість виникнення реакції гіперчутливості на пеніциліни і цефалоспорини. У хворих із відомою гіперчутливістю до цефалоспоринів слід брати до уваги можливість перехресної алергії.

Тяжкі та іноді летальні випадки гіперчутливості (анафілактична реакція) спостерігалися у хворих, які перебували на пеніциліновій терапії. Такі реакції виникають частіше у пацієнтів із відомими тяжкими алергічними реакціями в анамнезі. Лікування препаратом необхідно припинити та замінити іншим відповідним лікуванням. 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 сінною гарячкою, кропив'янкою та іншими алергічними захворюваннями.

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

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

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.

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.

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 препарату у період годування груддю можливе тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для дитини.

***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.***

Перед введенням необхідно провести попередню шкірну пробу на переносимість препарату та новокаїну за умови використання його для розведення, при відсутності протипоказань до її проведення.

Препарат 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 застосувати 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.

*Інтратекально:* 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 препарат дітям віком до 2 років.

### ***Передозування.***

Симптоми передозування значною мірою відповідають характеру побічних ефектів. Можливі шлунково-кишкові розлади та порушення водно-електролітного балансу.

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. А також можливі гемолітична анемія, порушення згортання крові та позитивний результат при проведенні тесту Кумбса.

*З боку імунної системи:* алергічні реакції, включаючи кропив'янку, мультиформну еритему, ексфолюативний дерматит, контактний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячку, біль у суглобах, анафілактичні або анафілактоїдні реакції (bronхіальна астма, тромбоцитопенічна пурпура, симптоми з боку шлунково-кишкового тракту).

*З боку нервової системи:* при інфузії високої дози (дорослим понад 20 млн МО) 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.

*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.

*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 наступні 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 в 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, макроголи 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.