

## 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 b-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, 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 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, 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 гонореею та сифілісом; бореліоз Лайма після першої стадії захворювання.

***Протипоказання.*** Гіперчутливість до бензилпеніциліну або до інших бета-лактамних антибіотиків (пеніцилінів, цефалоспоринів, 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-лактамі 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 канальцеву 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 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.

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 розчинити 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.

*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, ексфолювативний дерматит, контактний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячку, біль у суглобах, анафілактичні або анафілактоїдні реакції (bronхіальна 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, 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.

## **ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного средства**

# БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН

## (BENZYL PENICILLIN )

### **Состав:**

действующее вещество: benzylpenicillin;

1 флакон содержит бензилпенициллина натриевой соли стерильной - 500 000 ЕД  
или 1 000 000 ЕД.

**Лекарственная форма.** Порошок для раствора для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* кристаллический порошок белого или почти белого цвета.

### **Фармакотерапевтическая группа.**

Противомикробные средства для системного применения. Пенициллины, чувствительные к действию  $\beta$ -лактамаз.

Код АТХ J01C E01.

### **Фармакологические свойства.**

#### *Фармакодинамика.*

Лекарственное средство является водорастворимым бензилпенициллином, который оказывает бактерицидное действие на чувствительные микроорганизмы путем угнетения биосинтеза клеточной стенки. Спектр действия бензилпенициллина распространяется на стрептококки групп А, В, С, G, H, L и M, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, энтерококки, пеницилиназонепродуцирующие штаммы стафилококков, а также *Neisseriae*, коринебактерии, *Bacillus anthracis*, актиномицеты, *Pasteurella multocida*, разновидности спирохет, например *Leptospira*, *Treponema*, *Borrelia* и другие спирохеты, а также многочисленные микроорганизмы (пептококки, пептострептококки, фузобактерии, клостридии). В высоких концентрациях препарат также активен в отношении других грамотрицательных микроорганизмов, например *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, сальмонелл, шигелл, *Enterobacter aerogenes* и *Alcaligenes faecalis*. При инфекциях, вызванных стафилококками, энтерококками, *E. coli* или *E. aerogenes*, рекомендуется проводить бактериологические исследования, включая тесты на чувствительность. Выработка пеницилиназы (например стафилококками) вызывает резистентность.

#### *Фармакокинетика.*

После применения пенициллина в высоких дозах терапевтические концентрации достигаются также в труднодоступных тканях, таких как клапаны сердца, кости и ликвор. Максимальные

уровни в плазме крови 150–200 МЕ/мл достигается через 15–30 минут после внутримышечного введения 10 млн МО препарата. После кратковременных инфузий (30 минут) уровень может достигать максимума в 500 МЕ/мл. Связывание с белками плазмы крови составляет приблизительно 55 % общей дозы. Большая часть введенной дозы (50–80 %) выделяется почками в неизмененном виде (85–95 %). Выведение активного вещества с желчью ограничивается незначительной частью дозы (около 5 %).

Поскольку функции почек и печени у недоношенных детей и младенцев еще неразвитые, период полувыведения из сыворотки крови составляет приблизительно от 3 часов. Поэтому интервал между приемом доз должен быть не менее 8–12 часов (в зависимости от степени зрелости органа). Также может быть замедленное выведение препарата у пациентов пожилого возраста.

Для увеличения интервала между дозами препарат можно комбинировать с препаратами пенициллина, образующими депо.

### **Клинические характеристики.**

#### ***Показания.***

Инфекционные заболевания, вызванные пенициллинчувствительными микроорганизмами: сепсис, раневые инфекции и инфекции кожи, дифтерия (в дополнение к антитоксину), пневмония, эмпиема, эризипеллоид, перикардит, бактериальный эндокардит, медиастинит, перитонит, менингит, абсцессы мозга, артрит, остеомиелит; инфекции половых путей, вызванные фузобактериями; а также при *специфических инфекциях*: сибирская язва; инфекции, вызванные клостридиями, включая столбняк, листериоз, пастереллез; лихорадку, вызванную укусами крыс; фузоспирохетоз, актиномикоз; лечение осложнений, вызванных гонореей и сифилисом; боррелиоз Лайма после первой стадии заболевания.

***Противопоказания.*** Гиперчувствительность к бензилпенициллину или другим β-лактамам антибиотикам (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы). Противопоказано применять новорожденным, матери которых имеют повышенную чувствительность к антибиотикам группы пенициллина. Эпилепсия (при интралюмбальном введении). Тяжелые аллергические реакции либо бронхиальная астма или крапивница, сенная лихорадка в анамнезе.

***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.*** Пенициллиновые препараты, обладающие бактерицидным действием, не следует применять в сочетании с бактериостатическими антибиотиками. Комбинация с другими антибиотиками целесообразна только тогда, когда возможно синергическое действие или какой-либо дополнительный эффект. Отдельные компоненты терапевтической комбинации следует назначать в полной дозе (дозу более токсического компонента можно уменьшить, если показано синергическое действие).

К бактерицидным антибиотикам, применяемым в комбинации с препаратом, относятся изоксазолилпенициллины, например флуклоксациллин и другие бета-лактамы антибиотиков узкого спектра действия, аминопенициллины, аминогликозиды. Их следует вводить путем медленной внутривенной инъекции до введения бензилпенициллина. Если возможно,

аминогликозиды следует вводить внутримышечно отдельно. Следует иметь в виду возможность конкурентного ингибирования процесса выведения из организма при одновременном применении бензилпенициллина с противовоспалительными, противоревматическими и жаропонижающими средствами (индометацином, фенилбутазоном, салицилатами в высоких дозах). Аспирин, пробенецид, тиазидные диуретики, фуросемид, этакриновая кислота увеличивают период полувыведения бензилпенициллина, повышая его концентрацию в плазме крови, вследствие чего возрастает риск развития его токсического действия путем влияния на канальцевую секрецию почек. Аллопуринол повышает риск развития аллергических реакций (кожные высыпания). Применение бензилпенициллина может в отдельных случаях привести к снижению эффективности пероральных контрацептивов.

Следует избегать одновременного применения с хлорамфениколом, эритромицином, тетрациклином, сульфаниламидами.

При одновременном применении с метотрексатом уменьшается экскреция последнего и увеличивается риск его токсичности.

Одновременного применения метотрексата и бензилпенициллина следует по возможности избегать. Если сопутствующее применение является необходимым, нужно снизить дозу метотрексата и контролировать уровень метотрексата в сыворотке крови. Требуется надзор на предмет возможных дополнительных побочных реакций, в том числе лейкопении, тромбоцитопении и нагноения кожи.

При одновременном введении бензилпенициллина с противовоспалительными, противоревматическими или жаропонижающими лекарственными средствами (особенно с индометацином, фенилбутазоном, салицилатами в высоких дозах) экскреция конкурентно подавляется, что приводит к увеличению концентрации в сыворотке крови и удлинению периода полувыведения.

При применении пенициллина вместе с аценокумаролом или варфарином следует тщательно контролировать протромбиновое время или другие соответствующие параметры коагуляции. Кроме того, может потребоваться корректировка пероральной дозы антикоагулянта.

### Влияние на показатели лабораторных исследований

- Положительный результат прямого теста Кумбса часто наблюдается (от 1 % до 10 %) у пациентов, получающих 10000000 МЕ (эквивалентно 6 г) бензилпенициллина или более в сутки. После отмены пенициллина результат теста может оставаться положительным в течении 6-8 недель.

- При определении белка в моче с использованием методов осаждения (сульфосалициловой кислоты, трихлоруксусной кислоты), метода Фолина - Чокальтеу - Лоури или метода Биурета возможно получение ложноположительных результатов. Поэтому следует взвешено подходить к интерпретации результатов таких тестов у больных, получающих пенициллин. На определение белка с помощью теста полоски пенициллин не влияет.

- При определении мочевой кислоты с использованием нингидрина возможно получение ложноположительных результатов.

- Пенициллины связываются с альбумином. В случае использования метода электрофореза для определения альбумина может быть ошибочная псевдобисальбунемия.

- Во время терапии пенициллином неферментативное определение глюкозы в моче может

иметь ложно положительный результат. Больным, принимающим пенициллин, следует использовать ферментные тесты для определения глюкозы в моче.

- При определении 17-кетостероидов (с использованием реакции Циммермана) в моче может отмечаться увеличение их количества.

### **Особенности применения.**

Если существует вероятность возникновения реакции гиперчувствительности на пенициллины и цефалоспорины, рекомендуется сделать предварительный тест в пределах специализированного учреждения, который должны проводить специалисты согласно регламентированной процедуре, имеющие опыт интерпретации результатов теста.

У больных с гиперчувствительностью к цефалоспорином возможна перекрестная аллергия.

Тяжелые, а иногда летальные случаи гиперчувствительности (анафилактическая реакция, сенная лихорадка, крапивница) наблюдались у больных, проходивших терапию пенициллином. Такие реакции возникают чаще у пациентов с тяжелыми аллергическими реакциями в анамнезе. Если возникают симптомы гиперчувствительности, лечение бензилпенициллином необходимо прекратить и назначить другое соответствующее лечение. Может потребоваться лечение симптомов анафилактической реакции, например немедленное введение адреналина, стероидов (внутривенно) и неотложная терапия дыхательной недостаточности.

С особой осторожностью следует применять лекарственное средство пациентам с другими аллергическими заболеваниями, пациентам с тяжелыми сердечными заболеваниями или тяжелыми электролитными нарушениями любого другого происхождения (следует обратить внимание на потребление электролитов, особенно потребление калия); пациентам с почечной недостаточностью; с поражением печени; с отеком головного мозга или менингитом (повышенный риск развития судорог, особенно при введении высоких доз (> 20 МЕ млн) пенициллина); пациентам с дерматомикозами (возможны парааллергические реакции, поскольку возможна общая антигенность между пенициллинами и продуктами метаболизма дерматофитов).

В редких случаях сообщалось о продлении протромбинового времени у пациентов, получающих пенициллины. Соответствующий мониторинг следует проводить у больных, принимающих антикоагулянты. Может потребоваться регулирование дозы антикоагулянта.

Пенициллин не рекомендуется применять для лечения больных с острым лимфолейкозом или инфекционным мононуклеозом из-за повышенного риска эритематозных высыпаний на коже. Следует иметь в виду, что у больных сахарным диабетом может быть снижено всасывание действующего вещества из внутримышечных депо.

У пациентов, которые применяют препарат в высоких дозах более 5 дней, следует контролировать электролитный баланс, формулу крови и функцию почек.

При тяжелых расстройствах функции почек большие дозы пенициллина могут вызывать церебральные нарушения, судороги, кому.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата младенцам, пациентам с тяжелой кардиопатией, гиповолемией, эпилепсией, нарушениями функции почек или печени.

При в/в введении препарата в высоких дозах (более 10 млн МЕ/сут) места введения следует менять каждые 2 дня, чтобы предотвратить развитие суперинфекции и тромбофлебита.

При внутримышечном введении препарата младенцам возможно развитие серьезных местных реакций, поэтому предпочтение следует отдавать внутривенному введению.

Длительное применение препарата может приводить к развитию колонизации устойчивых микроорганизмов или дрожжей. Возможно возникновение суперинфекции, что требует тщательного наблюдения за такими пациентами.

При возникновении тяжелой диареи, характерной для псевдомембранозного колита (в большинстве случаев вызванного *Clostridium difficile*), рекомендуется прекратить применение препарата и принять соответствующие меры. Применение средств, угнетающих перистальтику, противопоказано. При лечении венерических заболеваний с подозрением на сифилис перед началом терапии и в течение 4 месяцев после ее завершения необходимо провести серологические исследования.

При лечении боррелиоза Лайма или сифилиса реакция Яриша - Герксгеймера может быть результатом бактерицидного действия пенициллина на патогены, которое характеризуется лихорадкой, ознобом, общим и очаговыми симптомами (в основном от 2 до 12 часов после первичной дозы). Пациенты должны быть проинформированы, что это обычно транзиторные осложнения антибактериальной терапии.

Для подавления или облегчения реакции Яриша - Герксгеймера при первом применении препарата вводить 50 мг преднизолона или его эквивалент. У больных сифилисом в стадии, проявляющейся поражением сердечно-сосудистой системы, кровеносных сосудов и мозговых оболочек, реакции Яриша - Герксгеймера можно предотвратить путем применения преднизолона по 50 мг в сутки или эквивалентного стероида в течение 1-2 недель.

Для больных тяжелой пневмонией, эмпиемой, сепсисом, менингитом или перитонитом, которым требуются более высокие сывороточные уровни пенициллина, необходимо лечение водорастворимыми щелочными солями бензилпенициллина.

Если неврологические поражения не могут быть исключены у больных с врожденным сифилисом, необходимо использовать лекарственные формы пенициллина, которые достигают наивысшей концентрации в спинномозговой жидкости.

Из-за возможных электролитных нарушений бензилпенициллин следует вводить медленно и не более 10 млн МЕ в связи с возможностью эпилептических приступов при введении более 20 млн МЕ.

Свежеприготовленные растворы для инъекций или инфузий необходимо использовать немедленно. Даже при хранении в холодильнике водные растворы натриевой соли бензилпенициллина распадаются до образования продуктов распада и метаболитов.

*Применение в период беременности или кормления грудью.*

Бензилпенициллин проникает через плацентарный барьер, и его концентрация в плазме крови плода через 1-2 часа после введения соответствует концентрации в сыворотке крови матери. Имеющиеся данные по применению препарата в период беременности свидетельствуют об отсутствии отрицательного влияния на плод/новорожденного. Применение лекарственного

средства в период беременности возможно только после тщательной оценки соотношения польза/риск.

Бензилпенициллин проникает в незначительном количестве в грудное молоко, поэтому нельзя исключить риск развития гиперчувствительности у ребенка. Применение препарата в период кормления грудью возможно только тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для ребенка.

У младенцев, которые находятся на частичном искусственном вскармливании, грудное вскармливание следует прекратить, если мать принимает бензилпенициллин. Восстановление грудного вскармливания возможно через 24 часа после прекращения лечения.

*Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.* Негативного влияния на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами не наблюдалось.

### **Способ применения и дозы.**

Лекарственное средство вводить внутримышечно, подкожно, внутривенно (струйно и капельно), интратекально, в полости организма. Наиболее распространен внутримышечный путь введения.

*Внутривенно:* при инфекциях средней тяжести разовая доза препарата для взрослых составляет обычно 250 000–500 000 ЕД, суточная – 1 000 000–2 000 000 ЕД, при тяжелых инфекциях вводить до 10 000 000–20 000 000 ЕД в сутки, при газовой гангрене – до 40 000 000–60 000 000 ЕД. Обычно суточная доза для детей в возрасте до 1 года составляет 50 000–100 000 ЕД/кг, в возрасте от 1 года – 50 000 ЕД/кг, при необходимости суточную дозу можно увеличить до 200 000–300 000 ЕД/кг, по жизненным показаниям – до 500 000 ЕД/кг. Кратность введения препарата – 4–6 раз в сутки. Раствор Бензилпенициллина готовить непосредственно перед его применением. Для внутривенного струйного введения разовую дозу (1 000 000–2 000 000 ЕД) препарата растворять в 5–10 мл стерильной воды для инъекций или 0,9 % раствора натрия хлорида и вводить медленно в течение 3–5 минут. Для внутривенного капельного введения 2 000 000–5 000 000 ЕД антибиотика растворить в 100–200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 5 % раствора глюкозы и вводить со скоростью 60–80 капель в 1 минуту.

Внутривенно препарат вводить 1–2 раза в сутки, сочетая с внутримышечными введениями.

*Внутримышечно:* при инфекциях средней тяжести разовая доза препарата для взрослых составляет обычно 250 000–500 000 ЕД, суточная – 1 000 000–2 000 000 ЕД, при тяжелых инфекциях вводят до 10 000 000–20 000 000 ЕД в сутки, при газовой гангрене – до 40 000 000–60 000 000 ЕД. Обычно суточная доза для детей в возрасте до 1 года составляет 50 000–100 000 ЕД/кг, в возрасте от 1 года – 50 000 ЕД/кг, при необходимости суточную дозу можно увеличить до 200 000–300 000 ЕД/кг, по жизненным показаниям – до 500 000 ЕД/кг. Кратность введения препарата – 4–6 раз в сутки. Для внутримышечного введения добавлять к содержимому флакона 1–3 мл стерильной воды для инъекций или 0,9 % раствора натрия хлорида, или 0,5 % раствора новокаина. Образующийся раствор вводить глубоко в мышцу в верхний наружный квадрант ягодицы.

*Подкожно:* Бензилпенициллин применять для обкалывания инфильтратов в концентрации 100 000–200 000 ЕД в 1 мл 0,25–0,5 % раствора новокаина. В полости (брюшную, плевральную) раствор Бензилпенициллина взрослым вводить в концентрации 10 000–20 000 ЕД в 1 мл, детям – 2 000–5 000 ЕД в 1 мл. Растворить в стерильной воде для инъекций или 0,9 % растворе натрия хлорида. Продолжительность лечения – 5–7 дней с последующим переходом на внутримышечное введение.

*Инtrateкально:* препарат вводить при гнойных заболеваниях головного, спинного мозга, мозговых оболочек. Взрослым назначать в дозе 5 000–10 000 ЕД, детям в возрасте от 1 года – 2 000–5 000 ЕД, вводить медленно – 1 мл в минуту 1 раз в сутки. Препарат разводить в стерильной воде для инъекций или в 0,9 % растворе натрия хлорида из расчета 1 000 ЕД на 1 мл. Перед инъекцией из спинномозгового канала удалить 5–10 мл спинномозговой жидкости и добавить ее к раствору антибиотика в равном соотношении. Инъекции повторяют в течение 2–3 дней, после чего переходят на внутримышечное введение.

Лечение больных сифилисом, гонореей проводить по специально разработанным схемам. В зависимости от формы и тяжести болезни Бензилпенициллин применять от 7–10 дней до 2 месяцев и более (сепсис, септический эндокардит).

### **Дети.**

Применять детям от рождения. С особой осторожностью следует применять лекарственное средство детям до 2 лет.

### **Передозировка.**

Симптомы передозировки в значительной мере соответствуют характеру побочных эффектов. Возможны желудочно-кишечные расстройства и нарушения водно-электролитного баланса. Возможна повышенная нервно-мышечная возбудимость или склонность к церебральным судорогам.

*Лечение:* специфический антидот отсутствует. Лечение включает гемодиализ, промывание желудка и симптоматическую терапию; особое внимание следует уделять водно-электролитному балансу.

### **Побочные реакции.**

*Со стороны системы крови и лимфатической системы:* эозинофилия, лейкопения, нейтропения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения. Гемолитическая анемия, нарушение свертывания крови и положительный результат теста Кумбса. Продление времени кровотечения и протромбинового времени.

*Со стороны иммунной системы:* аллергические реакции, включая крапивницу, мультиформную эритему, эксфолиативный дерматит, контактный дерматит, ангионевротический отек, лихорадку, боль в суставах, анафилактические или анафлактоидные реакции (бронхиальная астма, тромбоцитопеническая пурпура, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта).



Парааллергические реакции могут возникать у пациентов с дерматомикозами как следствие антигенности между пенициллином и продуктами метаболизма дерматофитов. Сообщалось о сывороточной болезни, реакции Яриша - Герксгеймера в сочетании со спирохетной инфекцией (сифилис и клещевой боррелиоз).

*Со стороны нервной системы:* при инфузии высокой дозы (взрослым более 20 млн МЕ) особенно высок риск возникновения судорог у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, эпилепсией, менингитом, отеком головного мозга или при использовании аппарата для экстракорпорального кровообращения. Нейротоксические реакции, включая гиперрефлексию, миоклонические подергивания; кома, симптомы менингизма, парестезии. Нейропатия.

*Нарушение метаболизма и расстройства питания:* нарушение баланса электролитов, которое возможно при быстром введении дозы свыше 10 млн МЕ, повышение уровня азота в сыворотке крови.

*Со стороны пищеварительного тракта:* стоматит, глоссит, окраска языка в черный цвет, тошнота, рвота, диарея. Если во время лечения появляется диарея, нужно рассмотреть возможность псевдомембранозного колита.

*Со стороны кожи:* пемфигоид.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* гепатит, застой желчи.

*Со стороны почек и мочевыделительной системы:* интерстициальный нефрит, нефропатия (при в/в введении дозы свыше 10 млн МЕ), альбуминурия, цилиндрурия и гематурия. Олигурия или анурия, как правило, проходят через 48 часов после отмены терапии. Диурез может быть восстановлен после применения 10 % раствора маннита.

*Другие:* реакции в месте введения; при в/в введении возможно развитие флебита или тромбофлебита; тяжелые местные реакции при в/м введении младенцам; длительное применение антибиотиков может привести к развитию вторичной суперинфекции, вызванных резистентными микроорганизмами; кандидоз; при лечении сифилиса или других инфекционных заболеваний, возбудителем которых является спирохеты, процесс лизиса бактерий может вызвать реакцию Яриша - Герксгеймера, для которой характерны следующие симптомы: повышение температуры тела, озноб, миалгия, головная боль, обострение кожных симптомов, тахикардия, вазодилатация с изменениями артериального давления; реакции гиперчувствительности (зуд, ларингоспазм, бронхоспазм, артериальная гипотензия, васкулярный коллапс); сывороточная болезнь, включая такие проявления как лихорадка, слабость, артралгия, боль в животе, сыпь (всех типов); высокие дозы препарата могут привести к развитию застойной сердечной недостаточности.

**Срок годности.** 4 года.

### **Условия хранения.**

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Несовместимость.** Для предотвращения нежелательных химических реакций не следует смешивать в одной емкости два препарата для инъекции или инфузии, а также применять растворы, содержащие глюкозу.

Препарат несовместим с ионами металлов, особенно меди, ртути, цинка и цинковых соединений, которые могут входить в состав резиновых пробок инфузионных флаконов. Вещества с окислительными и восстановительными свойствами, спирт, глицерин, макроголы и другие гидроксильные соединения могут также его инактивировать. В слабощелочных растворах препарат быстро инактивируется цистеином и другими аминотиоловыми соединениями. Симпатомиметические амины также несовместимы с бензилпенициллином.

Препарат не следует применять в растворе глюкозы.

Не смешивать с другими инъекционными растворами, содержащими циметидин, цитарабин, хлорпромазин, допамин, гепарин, гидроксизин, лактат, линкомицин, метараминол, натрия гидрокарбонат, окситетрациклин, пентобарбитал, тетрациклин, тиопентал натрия, ванкомицин. Бензилпенициллин несовместим в растворе с комплексом витаминов группы В и аскорбиновой кислотой.

#### **Упаковка.**

По 500 000 ЕД или 1 000 000 ЕД во флаконах; во флаконах № 10 в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** ПАО «Киевмедпрепарат».

**Местонахождение производителя и его адрес места ведения деятельности.**

Украина, 01032, г. Киев, ул. Саксаганского, 139.