

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПЕНІЦИЛІН G НАТРІЄВА СІЛЬ САНДОЗ®

(Penicillin G sodium SANDOZ®)

Склад:

діюча речовина: benzylpenicillin sodium;

1 флакон містить бензилпеніциліну натрієвої солі 1 000 000 МО.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

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

Фармакотерапевтична група.

Бета-лактамі антибіотики. Пеніциліни, чутливі до дії бета-лактамаз. Код АТХ J01C E01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Пеніцилін G натрієва сіль є водорозчинним бензилпеніциліном, який чинить бактерицидну дію на чутливі мікроорганізми шляхом пригнічення біосинтезу клітинної стінки за рахунок блокади пеніцилінзв'язуючих білків.

Резистентність

Стійкість до бензилпеніциліну може спостерігатися у наступних випадках:

- інактивація бета-лактамаз: бензилпеницилін чутливий до бета-лактамази і тому неактивний щодо бактерій, які продукують бета-лактамазу (наприклад, стафілококів або гонококів);
- зниження спорідненості пеніцилін-зв'язуючих білків до бензилпеніциліну: набута резистентність до пневмококів та кількох інших стрептококів до бензилпеніциліну зумовлена змінами існуючих пеніцилінзв'язуючих білків у результаті мутації. Проте, формування додаткових пеніцилінзв'язуючих білків зі зменшеною спорідненістю до бензилпеніциліну є результатом резистентності у метицилін (оксацилін) резистентних стафілококів;
- у грамнегативних бактерій недостатнє проникнення пеніциліну через зовнішню

клітинну стінку може призвести до недостатнього гальмування пеніцилінз'язуючих білків;

- бензилпеніцилін може активно транспортуватися з клітини за допомогою ефлюксних насосів;
- бензилпеніцилін частково або повністю крос-резистентний до інших пеніцилінів і цефалоспоринів.

Контрольні точки

Тестування бензилпеніциліну виконується з використанням стандартної серії розведень. Результати оцінюються на основі контрольних точок для бензилпеніциліну. Наступні мінімальні інгібуючі концентрації були встановлені для сприйнятливих і стійких мікробів:

Патоген	Чутливий	Резистентний
Staphylococcus spp.	≤ 0,12 мг/л	> 0,12 мг/л
Streptococcus spp. (Groups A, B, C, G)	≤ 0,25 мг/л	> 0,25 мг/л
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,06 мг/л	> 2 мг/л
Streptococci of the "Viridans" Group	≤ 0,25 мг/л	>2 мг/л
Neisseria meningitidis	≤ 0,06 мг/л	>0,25 мг/л
Neisseria gonorrhoeae	≤ 0,06 мг/л	>1 мг/л
Gram-negative anaerobes	≤ 0,25 мг/л	>0,5 мг/л
Gram-negative anaerobes	≤ 0,25 мг/л	>0,5 мг/л
Неспецифічні до контрольних точок *	≤ 0,25 мг/л	>2 мг/л

Інформація стосовно резистентності збудників

Сприятливі види

Аеробні грампозитивні мікроорганізми: Actinomyces israelii, Corynebacterium diphtheriae, Erysipelothrix rhusiopathiae, Gardnerella vaginalis, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus dysgalactiae subsp. Equisimilis (Group C & G streptococci)

Аеробні грамнегативні мікроорганізми: Borrelia burgdorferi, Eikenella corrodens, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis.

Анаеробні мікроорганізми: Clostridium perfringens, Clostridium tetani, Fusobacterium spp., Peptoniphilus spp., Peptostreptococcus spp., Veillonella parvula.

Інші мікроорганізми: Treponema pallidum.

-

Види, в яких набута резистентність може стати проблемою під час лікування

Аеробні грампозитивні мікроорганізми: Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis.

Аеробні грамнегативні мікроорганізми: Neisseria gonorrhoeae.

-

Природно стійкі види

Аеробні грампозитивні мікроорганізми: Enterococcus faecium, Nocardia asteroides.

Аеробні грамнегативні мікроорганізми: всі Enterobacteriaceae species, Moraxella catarrhalis, Pseudomonas aeruginosa.

Анаеробні мікроорганізми: Bacteroides spp.

Інші мікроорганізми: Chlamydia spp., Chlamydophila spp., Legionella pneumophila, Mycoplasma spp.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Бензилпеницилін не кислотостійкий, тому вводиться тільки парентерально. Лужні солі бензилпеніциліну швидко і повністю всмоктуються після внутрішньом'язової ін'єкції. 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.

Розподіл

Після застосування пеніциліну у високих дозах терапевтичні концентрації досягаються також у тяжкодоступних тканинах, таких як клапани серця, кістки та ліквор. Бензилпеніцилін проникає через плаценту. 10-30 % від концентрації у плазмі крові матері виявляються в крові плода. Високі концентрації також досягаються в амніотичній рідині. З іншого боку, проникнення в грудне молоко є низьким. Об'єм розподілу становить близько 0,3-0,4 л/кг; у дітей близько 0,75 л/кг. Зв'язування з білками плазми крові становить близько 55 %.

Метаболізм та виведення

Виведення відбувається в основному (50-80 %) у вигляді незміненої речовини через нирки (85-95 %) і, меншою мірою, в активній формі з жовчю (близько 5 %). Напіврозпад у плазмі крові становить близько 30 хвилин у дорослих зі здоровими нирками.

Кінетика особливих груп пацієнтів

Хворі на діабет: імовірно сповільнене всмоктування з внутрішньом'язового депо.

Недоношені та новонароджені немовлята: оскільки функції нирок та печінки у недоношених дітей та немовлят ще нерозвинуті, період напіввиведення із сироватки крові становить приблизно 3 години (та більше). Тому інтервал між прийомом доз має бути не менше 8-12 годин (залежно від ступеня зрілості органа).

Пацієнти літнього віку: виведення може бути сповільнене, дозування необхідно скоригувати відповідно до ниркової функції в кожному окремому випадку.

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 бета-лактамних антибіотиків (пеніцилінів і цефалоспоринів), слід брати до уваги можливість перехресної алергії. Новонароджені, матері яких мають підвищену чутливість до антибіотиків групи пеніцилінів. Епілепсія (при інтралюмбальному введенні). Тяжкі алергічні реакції та бронхіальна астма в анамнезі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне введення пеніциліну не рекомендується з бактеріостатичними антибіотиками, оскільки пеніциліни діють лише на проліферуючі мікроби.

Змішані ін'єкції або інфузії: щоб уникнути небажаних хімічних реакцій, введення змішаної ін'єкції або інфузії або добавок з розчинами, які містять вуглеводи, такі як глюкоза, слід уникати.

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 (доза більш токсичного компонента може бути зменшена, 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, фенілбутаноном, саліцилатами у високих дозах).

Аспірин, пробенецид, тiazидні 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.

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

При одночасному застосуванні з метотрексатом зменшується екскреція останнього та збільшується ризик його токсичності. Одночасне застосування метотрексату та бензилпеніциліну слід уникати, якщо це можливо. Якщо супутнє використання є неминучим, слід знизити дозу метотрексату та контролювати рівень метотрексату в сироватці крові. Портібен 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 індометацин, фенілбутазон, саліцилати у високих дозах) слід зазначити, що 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 прямий тест Кумбса часто розвивається ($\geq 1\%$ до $<10\%$) у пацієнтів, які отримують 10000000 МО (еквівалентно 6 г) бензилпеніциліну або більше на добу. Після припинення застосування пеніциліну, тест може залишатися позитивним протягом від 6 до 8 тижнів;

- визначення білка в сечі з використанням методів осадження (сульфосаліцилової кислоти, трихлороцтової кислоти), метод Фоліна-Чокальтеу-Лоурі або метод Біурета може привести до хибно-позитивних результатів. Тому слід дотримуватися обережності при інтерпретації результатів таких тестів у хворих, які отримують пеніцилін. На визначення білка за допомогою тесту смужки пеніцилін не впливає;

- рівною мірою, визначення сечової кислоти з використанням нингідрану може призвести до хибно-позитивних результатів;

- пеніциліни зв'язуються з альбуміном. У методах електрофорезу для визначення

альбуміну, може бути хибна псевдобісальбунемія;

- під час терапії пеніциліном неферментативне визначення глюкози в сечі може виявитися хибно-позитивним. Ферментні тести глюкози в сечі слід застосовувати хворим, які приймають пеніцилін, оскільки на них не впливає дана взаємодія;
- при визначенні 17-кетостероїдів (з використанням реакції Циммермана) в сечі може відзначатися збільшення їх значення.

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 наступним пацієнтам:

- алергічний діатез (кропив'янка або сінна гарячка) або астма (підвищений ризик розвитку реакцій підвищеної чутливості);
- тяжкі серцеві захворювання або важкі електролітні порушення будь-якого іншого походження (увага: слід звернути на споживання електроліту в цій групі пацієнтів, особливо споживання калію);
- ниркова недостатність;
- ураження печінки;
- епілепсія, набряк головного мозку або менінгіт (підвищений ризик розвитку судом, особливо з при введенні високих доз (> 20 МО млн) пеніциліну);
- існуючий мононуклеоз (підвищений ризик розвитку шкірного висипу);
- при лікуванні супутніх інфекцій у хворих із гострим лімфолейкозом (підвищений ризик шкірних реакцій);
- дерматомікози (параалергічні реакції можливі, оскільки там можлива загальна антигенність між пеніцилінами і продуктами метаболізму дерматофітами).

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

Слід мати на увазі, що у хворих на діабет може бути знижене всмоктування діючої речовини із внутрішньом'язових депо.

При лікуванні венеричних захворювань з підозрою на сифіліс перед початком терапії та протягом 4 місяців після її завершення необхідно провести серологічні дослідження.

Тривале застосування препарату може призводити до розвитку колонізації стійких мікроорганізмів або дріжджів. Можливе виникнення суперінфекції, що потребує ретельного спостереження 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, протипоказано.

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 минучі 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 важку пневмонію, емпієму, сепсис, менінгіт або перитоніт, які потребують більш високих сироваткових рівнів 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.

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

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.

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.

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 з тяжкою кардіопатією, гіповолемією, епілепсією, порушеннями функції нирок та печінки.

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.

1 млн МО (приблизно 0,6 г) бензилпеніциліну містить 1,68 ммоль натрію; 10 млн МО еквівалентно 100 мл ізотонічного сольового розчину натрію.

У пацієнтів, які отримували бензилпеніцилін, спостерігалися важкі шкірні побічні реакції, такі як синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP). Якщо з'являються ознаки та симптоми, що свідчать про ці реакції, слід негайно припинити застосування лікарського засобу та розглянути альтернативне лікування.

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. Препарат можна застосовувати у період вагітності після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

Бензилпеніцилін проникає у незначній кількості у грудне молоко, тому не можна виключити ризик розвитку гіперчутливості у дитини, яка перебуває на грудному вигодовуванні. Застосування препарату у цей період можливе тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для дитини.

У немовлят, які знаходяться на частковому штучному вигодовуванні, грудне годування 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.

Перед введенням необхідно зібрати у пацієнта анамнез переносимості препарату та провести попередню внутрішньошкірну пробу на його переносимість.

Для приготування розчину використовують тільки воду для ін'єкцій.

Вік (маса тіла)	Звичайна доза (в/м, в/в введення)	Висока доза (в/в введення)
Недоношені та новонароджені діти (до 2-х тижнів)	0,03-0,1 млн МО/кг/добу 2 введення	0,2-0,5 млн МО/кг/добу 2 введення

Новонароджені діти (від 2-х до 4-х тижнів)	0,03-0,1 млн МО/кг/добу 3-4 введення	0,2-0,5 млн МО/кг/добу 3-4 введення
Немовлята від 1 місяця та діти до 12 років	0,03-0,1 млн МО/кг/добу 4-6 введень	0,1-0,5 млн МО/кг/добу 4-6 введень
Дорослі та діти від 12 років	1-5 млн МО/добу 4-6 введень	10-40 млн МО/добу 4-6 введень

Для недоношених та новонароджених дітей (до 2-х тижнів) інтервал дози повинен бути не менше 12 годин.

Дозування при порушенні функції нирок

У пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок разові дози препарату та інтервали між ними мають бути встановлені згідно з показниками кліренсу креатиніну.

Дорослі та підлітки

Кліренс креатиніну, мл/хв	100-60	50-40	30-10	< 10
Креатинін сироватки крові, мг %	0,8-1,5	1,5-2	2-8	15
Добова доза препарату	<i>Дорослі:</i> < 60 років: 40-60 млн МО > 60 років: 10-40 млн МО, розподілених на 3-6 доз	10-20 млн МО, розподілених на 3 дози	5-10 млн МО, розподілених на 2-3 дози	2-5 млн МО, розподілених на 1-2 дози

Немовлята віком від 1 місяця та діти до 12 років

Кліренс креатиніну, мл/хв	100-60	50-10	< 10
Креатинін сироватки крові, мг %	0,8-1,5	1,5-8,0	15
Добова доза препарату	0,03-0,1 млн МО/кг/добу розподілених на 4-6 доз	0,02-0,06 млн МО/кг/добу розподілених на 2-3 доз	0,01-0,4 млн МО/кг/добу розподілених на 2 дози

Якщо функція нирок порушена від помірного до серйозного ступеня (швидкість клубочкової фільтрації = 10-50 мл/хв/1,73 м²), нормальну дозу вводити кожні 8-12 годин. У дуже важких випадках порушення функції нирок або ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації <10 мл/хв/1,73 м²), нормальну дозу вводити через кожні 12 годин.

Недоношені та новонароджені діти (віком до 4-х тижнів)

Не застосовувати для недоношених та новонароджених дітей з порушенням функції нирок.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Зниження дози не потрібно за умови, що ниркова функція не порушена.

Спеціальні рекомендації щодо дозування:

- при стрептококових інфекціях з метою запобігання ускладненням слід застосовувати препарат щонайменше 10 днів;
- бактеріальний ендокардит: дорослим призначати 10-80 млн МО/добу внутрішньовенно у комбінації з аміноглікозидами;
- менінгіт: добові дози не слід перевищувати 20-30 млн МО для дорослих та 12 млн МО для дітей, щоб запобігти судомам та реакції Яриша-Герксгеймера. При тяжких клінічних станах першу дозу слід розтягнути у часі, починаючи з $\frac{1}{4}$ індивідуально призначеної разової дози, та вводити повільно, уважно спостерігаючи за пацієнтом;
- отруєння блідою поганкою: звичайна доза 0,5-10 млн МО/кг/добу;
- бореліоз Лайма: 20-30 млн МО на добу внутрішньовенно дорослим та 0,5 млн МО/кг/добу внутрішньовенно дітям, розподілені на 2-3 дози, протягом 14 днів.

Препарат можна також застосовувати:

- внутрішньоплеврально у дозах до 0,2 млн МО (5 000 МО/мл розчинника);
- внутрішньосуглобово у дозах до 0,1 млн МО (25 000 МО/мл розчинника);
- інтралюмбально у дозах не більше 10 000-20 000 МО для дорослих та 8 000 МО для дітей віком 6-12 років, 5 000 МО для дітей віком 1-6 років та 2 500 МО новонародженим (1-23 місяці).

Стерильний розчин (концентрація не вище 1000 МО/мл розчинника) підігріти до температури тіла і вводити повільно (1 мл/хв) після видалення відповідної кількості спинномозкової рідини. При інтралюмбальному введенні доза препарату є доповненням до системного лікування, тому загальну добову дозу бензилпеніциліну для системного введення (внутрішньовенно або внутрішньом'язово) необхідно відповідно зменшити.

Спосіб застосування

Препарат вводити внутрішньовенно (в/в) у вигляді ін'єкцій або короткочасних інфузій та внутрішньом'язово (в/м).

Для приготування розчину для в/в ін'єкцій розчинити у 10 мл води для ін'єкцій не більше 10 млн МО бензилпеніциліну.

При в/м введенні загальний об'єм рідини, що вводиться, не має перевищувати 5 мл на одне місце ін'єкції. При повторних ін'єкціях місця введення препарату слід міняти. Вищі дози вводити в/в крапельно. У дітей можуть виникнути важкі місцеві реакції при внутрішньом'язовому введенні, тому бажано використовувати внутрішньовенний спосіб введення.

Для приготування інфузійного розчину 10-20 млн МО бензилпеніциліну розчинити відповідно у 100 або 200 мл води для ін'єкцій; при вказаних співвідношеннях отримують розчин, близький до ізотонічного.

Не рекомендується використовувати розчин Рінгера, лактат або інші розчини, які містять натрій, щоб запобігти розвитку електролітного дисбалансу. Інфузію проводити протягом 15-30 хвилин.

Увага: церебральні напади можуть виникнути, при швидкому введенні.

Звичайна тривалість лікування становить 10 - 14 днів для більшості показань. Проте тривалість лікування повинна бути скоригована відповідно до тяжкості інфекції, чутливості збудника, клінічного та бактеріологічного статусу пацієнта. Лікування слід продовжувати ще протягом 2-3 днів після зникнення основних симптомів захворювання.

Діти.

Призначати 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. Можлива підвищена нервово-м'язева 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.

Критерії оцінки частоти розвитку побічних реакцій: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$), в тому числі окремі повідомлення.

З боку системи крові та лімфатичної системи: рідкісні - еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія. Крім того, можливі гемолітична анемія, порушення зсідання крові та позитивний результат при проведенні тесту Кумбса. Повідомлялося про подовження часу кровотечі і протромбінового часу.

З боку імунної системи: поодинокі - алергічні реакції: кропив'янка, ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, ексфоліативний дерматит, контактний дерматит, гарячка, біль у суглобах, анафілактичні або анафілактоїдні реакції (астма, тромбоцитопенічна пурпура, симптоми з боку шлунково-кишкового тракту). Параалергічні реакції можуть виникати у пацієнтів із дерматомікозами, оскільки можуть бути наслідком 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: рідкісні – при інфузії великої дози (дорослим понад 20 млн МО) особливо високий ризик виникнення конвульсій у пацієнтів з 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.

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

З боку травного тракту: нечасто – стоматит, глосит, забарвлення язика у чорний колір, нудота, блювання, діарея. Якщо діарея з'являється під час лікування, потрібно розглянути можливість псевдомембранозного коліту, рідко-діарея, спричинена *Clostridium difficile*.

З боку гепатобіліарної системи: дуже рідко – гепатит, застій жовчі.

З боку шкіри: пемфігоїд, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP).

З боку нирок та сечовидільної системи: рідкісні – 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 (хвороба Лайма, поворотний тиф), процес лізису бактерій може спричинити реакцію Яриша-Герксгеймера з наступними симптомами: озноб, міалгія, головний біль, тахікардія, вазодилатація зі змінами артеріального тиску; реакції гіперчутливості (свербіж, ларингоспазм, бронхоспазм, гіпотензія, васкулярний колапс); сироваткова хвороба (включаючи такі прояви як гарячка, слабкість, артралгія, абдомінальний біль, висипання); високі дози препарату можуть призвести до розвитку застійної серцевої недостатності.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Розчин після приготування необхідно використати негайно.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Порошок слід розводити у воді для ін'єкцій.

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, розчин Рінгера. Бензилпеніцилін несумісний у розчині з комплексом вітамінів групи В та аскорбіновою кислотою.

Розчин бензилпеніциліну є найбільш стабільними у діапазоні рН 6-7 (оптимально рН 6,8).

Упаковка.

Порошок у флаконі. По 100 флаконів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Сандоз ГмбХ - ТехОпс/

Sandoz GmbH - TechOps.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Біохеміштрассе 10, 6250 Кундль, Австрія/

Biochemiestrassen 10, 6250 Kundl, Austria.