

ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ
лекарственного препарата
БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИНА НАТРИЕВАЯ СОЛЬ

НД РБ

7791 - 2021

Торговое наименование препарата: Бензилпенициллина натриевая соль, 1 000 000 ЕД, порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения.

Международное непатентованное наименование: бензилпенициллин.

Описание: белый или почти белый кристаллический порошок.

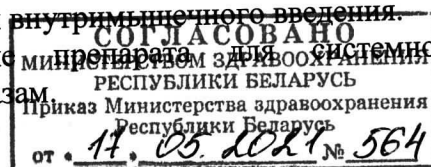
Состав на один флакон:

Действующее вещество: бензилпенициллина натриевая соль стерильная – 1 000 000 ЕД.

Форма выпуска: порошок для приготовления раствора для внутримышечного введения.

Фармакотерапевтическая группа: антибактериальные препараты для системного применения. Пенициллины, чувствительные к бета-лактамазам.

Код АТС: [J01CE01].



Показания к применению

Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными возбудителями: внебольничная пневмония, эмпиема плевры, бронхит; перитонит; остеомиелит; инфекции мочеполовой системы (пиелонефрит, пиелит, цистит, уретрит, гонорея, сифилис, цервицит), желчевыводящих путей (холангит, холецистит), раневая инфекция, инфекции кожи и мягких тканей: рожа, импетиго, вторично инфицированные дерматозы; дифтерия; скарлатина; сибирская язва; актиномикоз; ЛОР-заболевания.

Следует принимать во внимание официальные руководства по надлежащему применению антибактериальных средств.

Способ применения и дозы

Бензилпенициллина натриевую соль вводят внутримышечно.

Перед применением лекарственного препарата необходимо собрать анамнез с целью выявления у пациента гиперчувствительности, если возможно, провести пробу на переносимость.

Лекарственный препарат имеет широкий диапазон доз и интервалов дозирования, в зависимости от чувствительности возбудителя, тяжести инфекции, локализации процесса и состояния пациента. Длительность лечения определяет врач, лечение должно быть продолжено в течение двух, трех дней после исчезновения клинических симптомов заболевания.

При среднетяжелом течении инфекций дыхательных путей, мочеполовой системы, желчевыводящих путей, кожи и мягких тканей средняя суточная доза препарата для взрослых и детей старше 12 лет (с массой тела более 40 кг) составляет 1 000 000 – 6 000 000. Препарат можно применять детям с рождения. Для новорожденных и недоношенных детей средняя доза составляет 50 000 – 100 000 ЕД/кг/сутки, для детей в возрасте от 1 месяца до 12 лет 50 000 – 150 000 ЕД/кг/сутки.

Обычно суточная доза делится на 4 – 6 введений. Новорожденным и недоношенным детям препарат вводится не чаще чем 1 раз в 8 или 12 часов, так как у таких пациентов снижен почечный клиренс, а период полувыведения бензилпенициллина может увеличиваться до 3 часов.

При тяжелых инфекциях суточная доза препарата может быть увеличена.

При тяжелом течении инфекций (сепсис, бактериальный эндокардит) доза для взрослых обычно составляет 10 000 000 – 20 000 000 ЕД/сутки, при газовой гангрене – 40 000 000 – 60 000 000 ЕД/сутки.

Суточные дозы при тяжелых инфекциях у детей могут увеличиваться до 200 000 – 300 000 ЕД/кг, по жизненным показаниям – до 500 000 ЕД/кг.

При менингите суточные дозы не должны превышать 20 000 000 – 30 000 000 ЕД/сут для взрослых и 12 000 000 ЕД/сут для детей, чтобы не допустить развития нейротоксичности.

Высокие дозы следует вводить путем внутривенной инъекции или инфузии (данная форма выпуска не предусмотрена для внутривенного введения), при этом внутривенные дозы, превышающие 2 млн. ЕД, вводятся медленно, занимая не менее одной минуты на каждые 0,5 млн. ЕД, чтобы избежать высоких доз, вызывающих раздражение центральной нервной

ПД ГЛ
7791 - 2021
системы и/или нарушения баланса электролитов. Слишком быстрое введение может вызвать церебральные судороги.

Высокая доза бензилпенициллина натрия может привести к гипернатриемии и гипокалиемии, если не принимать во внимание содержание натрия в препарате.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

У пациентов с нарушением функций почек начальная доза такая же, как у пациентов со здоровыми почками.

Однако поддерживающая доза должна быть уменьшена или интервал дозирования увеличен. Коррекция доз обычно требуется только в случаях тяжелой почечной недостаточности.

Рекомендуемый режим дозирования: пациентам с клиренсом креатинина более 10 мл/мин/1,73 м², вводят полную нагрузочную дозу (см. рекомендуемые дозы выше), за которой следует половина ударной дозы каждые 4-5 часов.

Если клиренс креатинина менее 10 мл/мин/1,73 м², вводится полная ударная доза (см. рекомендуемые дозы выше), за которой следует половина ударной дозы каждые 8-10 часов.

Пациентам с нарушениями функций печени и почек следует вносить дополнительные изменения в режим дозирования.

Если требуется гемодиализ, во время процедуры следует вводить дополнительную дозу (0,5 млн. единиц) каждые 6 часов.

Пациенты пожилого возраста: У пожилых пациентов возможно замедление элиминации препарата, следовательно, может потребоваться снижение дозы.

Инструкция по восстановлению лекарственного препарата перед введением

Препарат предназначен для приготовления раствора для внутримышечного введения.

Для приготовления раствора используют стерильную воду для инъекций.

Перед применением к содержимому флакона добавляют 1 – 3 мл стерильной воды для инъекций и интенсивно встряхивают с целью перемешивания.

Полученный водный раствор лекарственного препарата после восстановления должен быть прозрачным. Свежеприготовленный раствор для инъекций необходимо использовать немедленно. Не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Образующийся раствор вводят глубоко в мышцу в верхний наружный квадрант ягодицы.

При повторных введениях рекомендуется менять место инъекции.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к пенициллинам.

Следует учитывать возможность перекрестной аллергии на другие бета-лактамы антибиотики, такие как цефалоспорины, карбапенемы.

Передозировка

Токсичность, связанная с дозой, может возникнуть при использовании высокой дозы пенициллинов внутривенно (от 40 до 100 миллионов единиц в день), особенно у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (см. раздел «Меры предосторожности»).

Симптомы могут включать возбуждение, спутанность сознания, астериксис, галлюцинации, ступор, кому, мультифокальные миоклонии, судороги и энцефалопатию. Гиперкалиемия также возможна.

Лечение симптоматическое, следует обращать внимание на водно-электролитный баланс.

Для снижения уровня бензилпенициллина натрия в крови может быть использован гемодиализ.

Побочное действие

Подобно всем лекарственным препаратам Бензилпенициллина натриевая соль может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.

Информация о нежелательных реакциях представлена в соответствии с системно-органный классификацией MedDRA и частотой встречаемости. Категории частоты определяются по следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Очень часто (могут возникать не менее чем у 1 человека из 10): крапивница.

Часто (могут возникать не менее чем у 1 человека из 10): реакции гиперчувствительности в виде сыпи (всех типов), реакция Яриша-Герксгеймера, аллергический васкулит, бронхоспазм, отек гортани, эозинофильные легочные инфильтраты, синдром сывороточной

болезни, полиморфная экзантема с и без эозинофилии, эритема узловатая, адлеровская пурпура, нейротоксичность: сонливость, гиперрефлексия и миоклонус (при терапии высокими дозами), боль в месте инъекций.

Нечасто (могут возникать менее чем у 1 человека из 100): стоматит, глоссит, тошнота, рвота, интерстициальный нефрит.

Редко (могут возникать менее чем у 1 человека из 1000): лихорадка, анафилактический шок, гипоксия, апноэ, одышка, ангионевротический отек, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит.

Очень редко (могут возникать менее чем у 1 человека из 10000): гранулоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, нарушения гемостаза, эксфолиативный дерматит, гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения или эозинофилия, нарушение насосной функции миокарда, острый гепатит, холестаз, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, альбуминурия, гематурия, олигурия или анурия, судороги, кома.

Частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно): суперинфекция, гипокалиемия, а также метаболический ацидоз как результат отравления натрием (при терапии высокими дозами), галлюцинации (при терапии высокими дозами), застойная сердечная недостаточность (при терапии высокими дозами из-за перегрузки натрием), острая почечная недостаточность (при терапии высокими дозами).

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у вас возникают какие-либо нежелательные реакции, сообщите об этом своему врачу. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов. Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Меры предосторожности

Пенициллин не является препаратом выбора для лечения острого среднего отита.

Поскольку обострения хронического бронхита часто также вызываются патогенами, которые обычно (*Staphylococcus aureus*) или всегда (*Moraxella catarrhalis*, хламидии, микоплазма, *Legionella*) устойчивы к бензилпенициллину или против которых бензилпенициллин эффективен лишь частично (*Haemophilus influenzae*), при указанных заболеваниях перед началом терапии следует определить возбудителя и, при необходимости, его чувствительность. У пациентов с внебольничной пневмонией с дополнительными факторами риска (например, структурные изменения легких, предшествующая терапия антибиотиками) эмпирическая терапия бензилпенициллином не рекомендуется из-за ожидаемого спектра патогенов.

У пациентов, получавших терапию пенициллином, зарегистрированы серьезные реакции гиперчувствительности (анафилактические), иногда со смертельным исходом. Следует иметь в виду, что у любого пациента с аллергией в анамнезе, особенно на лекарственные препараты, более вероятно развитие реакции гиперчувствительности к пенициллину. Пациенты должны наблюдаться в течение 30 минут после введения, а при возникновении аллергической реакции препарат следует отменить и назначить соответствующее лечение. Необходимо соблюдать предосторожности при лечении больных с кардиопатией, гиповолемией (снижение объема циркулирующей крови), эпилепсией, нефропатией и патологией печени.

При назначении в высоких дозах на срок более пяти дней рекомендуются исследования электролитного баланса, функции почек, печени и гематологические анализы.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ лечение при стрептококковых инфекциях должно продолжаться, по крайней мере, 10 дней.

У больных диабетом может быть задержка всасывания бензилпенициллина из внутримышечных депо.

При длительном лечении антибиотиками следует принимать во внимание возможность появления резистентных штаммов микроорганизмов и грибов.

В случае венерических заболеваний, если есть подозрение на сифилис, ^{НД РБ} перед началом лечения и впоследствии на протяжении, по крайней мере, четырех месяцев следует провести исследования в темном поле и серологические анализы. 7791 - 2021

Применение препарата возможно лишь при патологических процессах, обусловленных чувствительными к нему микроорганизмами. За последние годы отмечается изменение чувствительности гонококков, гемолитических стрептококков, стафилококков и пневмококков к бензилпенициллину. Распространенность антибиотикорезистентности может существенно варьировать для отдельных видов микроорганизмов. При назначении препарата необходимо учитывать региональную информацию об антибиотикоустойчивости, особенно при лечении тяжелых инфекций.

В случае, если эффект от применения препарата отсутствует через 3-5 дней после начала лечения, необходимо перейти к применению других антибиотиков либо сочетать бензилпенициллин с другими антибиотиками или химиотерапевтическими препаратами. Применять препарат у детей в возрасте до 2 лет следует с осторожностью.

Реакция Яриша-Герксгеймера

При лечении инфекций, вызванных спирохетами (сифилис, боррелиоз), может возникнуть реакция Яриша-Герксгеймера. Реакция обычно начинается через 1-2 часа после начала терапии и исчезает в течение 12-24 часов. Проявляется лихорадкой, ознобом, общими и очаговыми симптомами (миалгии, головная боль, обострение кожных поражений, тахикардия, гипервентиляция, вазодилатация с гиперемией и отеком тканей).

Воздействие на кровь и лимфатическую систему

После продолжительной терапии высокими дозами бензилпенициллина может возникнуть дозозависимая реакция – нейтропения. При ^{Министерством здравоохранения Республики Беларусь} ^{Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь} ^{№ 200/МЗ} общих дозах (200 млн. ЕД) бензилпенициллина этот побочный эффект наблюдается часто ($\geq 1\%$ до $< 10\%$) или очень часто ($\geq 10\%$), при меньших дозах – очень редко. После прекращения терапии в 90% случаев в течение 2-8 часов происходит восстановление количества нейтрофилов. Если терапия будет продолжаться, может наступить агранулоцитоз.

Нарушения свертывания крови в результате угнетения агрегации тромбоцитов на фоне терапии бензилпенициллином также зависят от дозы. Происходит соответствующее удлинение времени кровотечения, если суточная доза бензилпенициллина превышает 20 млн. ЕД.

Расстройство возникает в течение 24 часов после начала терапии и сохраняется до 4 дней после отмены бензилпенициллина. При более высоких концентрациях происходят нарушения плазматической коагуляции, а именно за счет нарушения полимеризации фибрина, повышения активности антитромбина III и ингибирование активации фактора Ха.

У небольшого процента пациентов, получавших длительную терапию высокими дозами, развивалась иммуноопосредованная гемолитическая анемия. Средняя общая доза составила 411 млн. ЕД бензилпенициллина в течение среднего времени лечения 20 дней. Другие аллергические проявления обычно отсутствуют. При отмене пенициллина гемолиз может сохраняться в течение 6-8 недель.

Воздействие на нервную систему

В рамках терапии высокими дозами бензилпенициллина, особенно у пациентов с нарушениями функций почек или готовностью к судорогам (эпилепсия), возможны нейротоксические реакции (см. раздел «Побочное действие»). Последние могут переходить в очаговые, позже генерализованные судороги и коматозное состояние.

В некоторых случаях сообщалось о летальном исходе. При судорогах показано соответствующее лечение.

Нейротоксические реакции наблюдались при суточных дозах бензилпенициллина от 40 до 60 млн. ЕД при здоровых почках, от 20 млн. ЕД при почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести и 10 млн. ЕД у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Особую осторожность необходимо соблюдать у младенцев и пожилых пациентов, пациентов с судорожной готовностью, сепсисом, вызванным граммотрицательными возбудителями, эндокардитом или в случае кардиохирургических вмешательств с использованием аппаратов искусственного кровообращения.

В случае нейротоксических реакций, которые обычно возникают через 12-72 часа после начала терапии, следует немедленно отменить бензилпенициллин или при необходимости

уменьшить дозу.

Воздействие на желудочно-кишечный тракт

Если во время или после терапии возникает тяжелая водянистая диарея, которая сопровождается повышением температуры тела или болями в животе, это может быть связано с вызванным антибиотиками псевдомембранозным энтероколитом, который может быть опасным для жизни. В этих редких случаях ($\geq 0,01\%$ до $< 0,1\%$) лечение пенициллином следует немедленно прекратить и назначить соответствующую терапию. Противопоказаны антиперистальтические препараты.

Воздействие на почки

Нечасто (от $\geq 0,1\%$ до $< 1\%$) после длительной терапии в высоких дозах бензилпенициллином сообщалось о возникновении интерстициального нефрита. Ежедневная доза бензилпенициллина варьировала от 12 до 60 млн. ЕД (в среднем 28 млн. ЕД), продолжительность терапии составляла от 7 до 42 дней (в среднем 17 дней). Помимо протеинурии и гематурии обычно наблюдались лихорадка, эозинофилия и высыпания. Зарегистрированы гломерулонефротические поражения, а также острая почечная недостаточность с полной анурией после однократной инъекции бензилпенициллина.

Влияние на электролитный баланс

Зарегистрированы отравления натрием (гипокалиемия, метаболический ацидоз) после применения 100 млн. ЕД бензилпенициллина натрия/сутки.

Меры предосторожности для групп риска

У пациентов с сердечными заболеваниями или тяжелой почечной недостаточностью нарушениями другого происхождения следует обратить внимание на потребление электролитов, особенно на потребление калия. У пациентов с дерматомикозами возможны параллергические реакции при первом применении, поскольку между пенициллинами и продуктами метаболизма дерматофитов могут существовать перекрестные антигены.

Влияние на лабораторные диагностические исследования

Положительный результат прямого теста Кумбса часто (от $\geq 1\%$ до $< 10\%$) развивается у пациентов, получающих дозу 10 млн. ЕД бензилпенициллина или более в сутки. После отмены пенициллина прямой антиглобулиновый тест может оставаться положительным в течение 6-8 недель.

Определение белка в моче с помощью процессов преципитации (сульфосалициловая кислота, трихлоруксусная кислота), метод Фолина-Чокальте-Лоури или метод биурета могут привести к ложноположительным результатам.

Поэтому определение белка в моче следует проводить другими методами.

Также к ложноположительным результатам может привести определение аминокислоты в моче с помощью нингидрина.

Пенициллины связываются с альбумином. В электрофоретических методах определения альбумина это может дать псевдодизальбуминемию.

Во время терапии бензилпенициллином неферментативное определение сахара в моче и обнаружение уробилиногена будет ложноположительным.

При определении 17-кетостероидов (с использованием реакции Циммермана) в моче на фоне терапии бензилпенициллином наблюдаются повышенные значения.

Пенициллины могут вмешиваться в тесты, в которых используются бактерии, например тест Гатри.

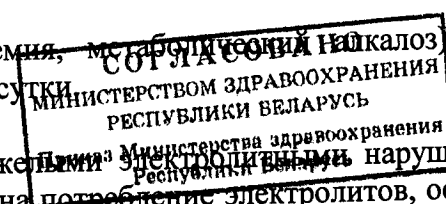
Примечание о местном применении

Бензилпенициллин, как и все другие пенициллины, не следует применять местно, например, в виде мазей, порошков или капель, так как аллергенная активность особенно высока при местном применении.

У лиц, которые готовили растворы пенициллина, наблюдался контактный дерматит.

При попадании на кожу препарат следует немедленно смыть водой. В случае попадания в глаза немедленно промыть большим количеством воды.

Содержание натрия в одном флаконе препарата 1,68 ммоль (38,65 мг) составляет примерно 2 % от рекомендованного ВОЗ взрослого максимального суточного потребления 2 г натрия с пищей.



Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Антациды, глюкозамин, слабительные препараты, пища, аминогликозиды замедляют и снижают абсорбцию бензилпенициллина натриевой соли; аскорбиновая кислота повышает абсорбцию.

При одновременном применении с бензилпенициллином противовоспалительных, противоревматических и жаропонижающих препаратов, особенно индометацина, фенилбутазона и салицилатов, может наблюдаться подавление по конкурентному типу механизма выведения.

Бактерицидные антибиотики (в т.ч. цефалоспорины, ванкомицин, рифампицин, аминогликозиды) оказывают синергидное действие; бактериостатические (в т.ч. макролиды, хлорамфеникол, линкозамиды, тетрациклины) - антагонистическое.

Поэтому не рекомендуется применять пенициллин одновременно с бактериостатическими химиотерапевтическими препаратами, такими как тетрациклин, хлорамфеникол, макролиды и сульфаниламиды.

Бензилпенициллина натриевая соль повышает эффективность антикоагулянтов (подавляя кишечную микрофлору, снижает протромбиновый индекс).

Эффективность пероральных контрацептивов может быть снижена при одновременном применении бензилпенициллина натрия, что может привести к нежелательной беременности. Женщины, принимающие оральные контрацептивы, должны знать об этом и должны быть проинформированы об альтернативных методах контрацепции.

Диуретики, аллопуринол, блокаторы канальцевой секреции, фенилбутазон, нестероидные противовоспалительные препараты, снижая канальцевую секрецию, повышают концентрацию бензилпенициллина натриевой соли.

Аллопуринол при совместном применении повышает риск развития аллергических реакций (кожной сыпи).

Бензилпенициллин снижает клиренс и увеличивает токсичность метотрексата.

Одновременный прием пробенецида приводит к угнетению канальцевой секреции бензилпенициллина и повышению концентрации в сыворотке и увеличению периода полувыведения. Кроме того, пробенецид также подавляет транспорт пенициллина в цереброспинальную жидкость, так что при одновременном введении пробенецида уже плохое проникновение бензилпенициллина в ткани мозга еще больше снижается.

Растворы бензилпенициллина наиболее стабильны в диапазоне pH от 6 до 7 (оптимальный pH 6,8).

Бензилпенициллин натрия и растворы, содержащие ионы металлов, следует вводить отдельно.

Бензилпенициллин натрия не следует вводить в одном шприце с такими лекарственными препаратами как амфотерицин В, циметидин, цитарабин, флуклоксациллин, гидроксизин, метилпреднизолон или прометазин, ванкомицин, хлорпромазина гидрохлорид, гепарин, гидрохлорид гидроксизина, гидрохлорид линкомицина, гидрохлорид окситетрациклина, прохлорперазина мезилат, тетрациклина гидрохлорид, тиопентал натрия, комплекс витаминов В, аскорбиновая кислота, тартрат метараминола, пентобарбитал, карбонаты или лактаты водорода, поскольку имеется информация о несовместимости с этими препаратами. При отсутствии исследований совместимости этот лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

Беременность и лактация

Исследования на животных и опыт применения бензилпенициллина у беременных не выявили тератогенных эффектов или других прямых или косвенных вредных воздействий на плод. Исследование с участием беременных женщин не проводилось.

Поэтому применение препарата при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Хотя неизвестно, может ли бензилпенициллин натрия выделяться в грудное молоко кормящих матерей, он активно транспортируется из крови в молоко у животных, и были обнаружены следовые количества других пенициллинов в человеческом молоке.

Концентрация в грудном молоке может составлять от 2 до 15 % уровня в сыворотке крови

матери. Хотя у младенцев, вскармливаемых грудным молоком, о побочных эффектах не сообщалось, следует учитывать возможности сенсibilизации или нарушений кишечной флоры.

Влияние на способность управлять транспортными препаратами и работать с другими механизмами

Согласно опыту применения, пенициллин обычно не влияет на способность концентрироваться и реагировать. Однако из-за возникновения побочных эффектов меняются навыки и реакции и, следовательно, активное участие в дорожном движении и управление механизмами может ухудшаться (см. раздел «Побочное действие»).

Поэтому, во время применения препарата следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, механизмами и при выполнении других потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Условия и срок хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Упаковка

По 1 000 000 ЕД во флаконы стеклянные.

10 флаконов с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

50 флаконов с 50 инструкциями по медицинскому применению помещают в коробку из картона для поставки в стационары.

Информация о производителе

Открытое акционерное общество «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез» (ОАО «Синтез»)

Россия, 640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 7

Тел/факс: (3522) 48-16-89

e-mail: contact@ksintez.ru

www.ksintez.ru

Дистрибьютор ОАО «Синтез» в Республике Беларусь

Общество с ограниченной ответственностью «Биоком» (ООО «Биоком»)

Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Белуша, 22А

Телефон/факс: 8 10 375 152 68-20-96

Электронный адрес: med@biocom.by

