

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ПЕНІЦИЛІН G НАТРІЄВА СІЛЬСАНДОЗ®
(PENICILLIN G SODIUM SANDOZ®)

Склад:

діюча речовина: benzylpenicill sodium

1 флакон містить бензилпеніциліну натрієвої солі 1 000 000 МО.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група.

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

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*: сибірка, інфекції, спричинені клостридіями, включаючи правець, лістеріоз, пастерельоз, пропасницю, спричинену укусами шурів, фузоспірохетоз, актиномікоз; лікування ускладнень, спричинених гонореєю та сифілісом, бореліоз Лайма після першої стадії захворювання.

Протипоказання.

Гіперчутливість до бета-лактамічних антибіотиків (пеніцилінів і цефалоспоринів). Новонароджені, мати яких мають підвищену чутливість до антибіотиків групи пеніцилінів. Епілепсія (при інтралюмбальному введенні). Тяжкі алергічні реакції та бронхіальна астма в анамнезі.

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.

Як правило, призначають 30 000 МО (= 0,03 млн МО) / кг маси тіла на добу. Кількість введень – 2-6 разів на добу залежно від призначеної дози.

Загальні рекомендації щодо середньої добової дози пеніциліну (1 000 000 МО = 1 млн МО)

Вік (маса тіла)	Звичайна доза (в/м, в/в введення)	Висока доза (в/в введення)
Недоношені діти та новонароджені (близько 3,5 кг)	0,03-0,1 млн МО/кг/добу	0,2-0,5 млн МО/кг/добу
Немовлята до 1 року (до 10 кг) та діти до 12 років (до 40 кг)	0,03-0,1 млн МО/кг/добу	0,1-0,5 млн МО/кг/добу; в окремих випадках – до 1 млн МО/кг/добу
Дорослі (від 40 кг)	1-5 млн МО/добу	10-40 млн МО/добу

У разі необхідності добову дозу можна підвищувати.

Лікування слід продовжувати ще протягом 3 днів після зникнення основних симптомів захворювання.

Спеціальні рекомендації щодо дозування:

- при стрептококових інфекціях з метою запобігання ускладненням слід застосовувати препарат щонайменше 10 днів;
- бактеріальний ендокардит: дорослим призначають 10-80 млн МО/добу внутрішньовенно (у комбінації з аміноглікозидами);

- менингіт: добові дози не повинні 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 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, які 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. 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.

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.

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

Для дітей з нирковою недостатністю дозу слід встановлювати, враховуючи масу тіла хворого.

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 вводять в/в крапельно.

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 Рингера лактат або інші розчини, які містять натрій, щоб запобігти розвитку електролітного дисбалансу. Інфузію проводити протягом 15-30 хв.

Побічні реакції.

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

З боку системи крові та лімфатичної системи: дуже рідко – еозинофілія, лейкопенія, нейтропенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, панцитопенія. Крім того, можливі гемолітична анемія, порушення зсідання крові та позитивний результат при проведенні тесту Кумбса

З боку імунної системи: рідко – алергічні реакції: кропив'янка, ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, ексфолювативний дерматит, контактний дерматит, лихоманка, біль у суглобах, анафілактична або анафілактоїдні реакції (астма, тромбоцитопенічна пурпура, симптоми з боку шлунково-кишкового тракту).

З боку нервової системи: рідко – при інфузії високої 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, симптоми менінгізму, парестезії.

Порушення метаболізму та розлади харчування: рідко – 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.

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

З боку нирок та сечовидільної системи: рідко – інтерстиціальний нефрит, нефропатія (при в/в введенні доз 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 викликати реакцію Яриша-Герксгеймера з наступними симптомами: озноб, міалгія, головний біль, тахікардія, вазодилатація з коливанням артеріального тиску; реакції гіперчутливості (свербіж, ларингоспазм, бронхоспазм, гіпотензія, васкулярний колапс); сироваткова хвороба (включаючи такі прояви, як лихоманка, слабкість, артралгія, абдомінальний біль, висипання); високі дози препарату можуть призвести до розвитку застійної серцевої недостатності.

Передозування.

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

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

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.

Діти.

Призначають дітям від народження. З особливою обережністю слід застосовувати препарат дітям віком до 2 років.

Особливості застосування.

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

Тяжкі та іноді летальні випадки гіперчутливості (анафілактична реакція) спостерігалися у хворих, які перебували на пеніциліновій терапії. Такі реакції виникають частіше у пацієнтів із відомими тяжкими алергічними реакціями в анамнезі. Лікування препаратом необхідно припинити та замінити іншим відповідним лікуванням. Може бути необхідним лікування симптомів анафілактичної реакції, наприклад негайне введення адреналіну, стероїдів (внутрішньовенно) та невідкладна терапія дихальної недостатності.

З особливою обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам з сінною гарячкою, кропив'янкою та іншими алергічними захворюваннями.

Пеніцилін не рекомендується застосовувати для лікування хворих з гострим лімфолейкозом або інфекційним мононуклеозом через підвищений ризик еритематозних висипань на шкірі.

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

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

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

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

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

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

Тривале застосування препарату може призводити до розвитку колонізації стійких мікроорганізмів або дріжджів. Можливе виникнення суперінфекції, що потребує ретельного 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 венеричних захворювань з підозрою на сифіліс перед початком терапії та протягом 4 місяців після її завершення необхідно провести серологічні дослідження.

Для пригнічення або полегшення реакції Яриша-Геркстеймера при першому застосуванні препарату вводять 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-Геркстеймера можна запобігти шляхом застосування преднізолону по 50 мг на добу або еквівалентного стероїду протягом 1-2 тижнів.

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Пеніцилінові препарати, які мають бактерицидну дію, не слід застосовувати у поєднанні з бактеріостатичними антибіотиками. Комбінація з іншими антибіотиками доцільна лише тоді, коли можна очікувати синергічної дії або будь-якого додаткового ефекту. Окремі компоненти терапевтичної комбінації повинні призначатися в повній дозі (доза більш токсичного компонента може бути зменшена, якщо показана синергічна дія).

До бактерицидних антибіотиків, які застосовують у комбінації з препаратом, належать ізоксазоліпеніциліни, наприклад, флуклоксацилін та інші бета-лактамі антибіотики вузького спектра дії, амінопеніциліни, аміноглікозиди. Їх слід вводити шляхом повільної в/в ін'єкції до введення бензилпеніциліну. Якщо можливо, аміноглікозиди слід вводити в/м окремо.

Слід мати на увазі можливість конкурентного інгібування процесу виведення з організму при одночасному застосуванні бензилпеніциліну з протизапальними, протиревматичними і жарознижувальними засобами (індометацином, фенілбутазоном, саліцилатами у високих дозах).

Аспірин, пробенезд, 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 у окремих випадках стати причиною зниження ефективності пероральних контрацептивів.

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

Препарат несумісний з іонами металів, особливо міді, ртуті, цинку та цинкових сполук, які можуть входити до складу гумових пробок інфузійних флаконів. Речовини з окиснювальними та відновними властивостями, спирт, гліцерин, макроголі та інші гідроксильні сполуки можуть також інактивувати його.

У слабколужних розчинах препарат швидко інактивується цистеїном та іншими амінотіоловими сполуками.

Симпатоміметичні аміни також несумісні з бензилпеніциліном.

Препарат не слід застосовувати у розчині декстрази. Уникати одночасного застосування з хлорамфеніколом, еритроміцином, тетрацикліном, сульфаніламидами.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Пеніцилін G натрієва сіль є водорозчинним бензилпеніциліном, який чинить бактерицидну дію на чутливі мікроорганізми шляхом пригнічення біосинтезу клітинної стінки. Спектр дії бензилпеніциліну поширюється на стрептококи груп А, В, С, G, H, L та M, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, ентерококи, пеніциліназонепродукуючі штами стафілококів, а також *Neisseriae*, коринебактерії, *Bacillus anthracis*, актиноміцети, *Pasteurella multocida*, різновиди спірохет, наприклад *Leptospira*, *Treponema*, *Borrelia* та інші спірохети, а також численні мікроорганізми (пептококи, пептострептококи, фузобактерії, клостридії). У високих концентраціях препарат також активний щодо інших грамнегативних мікроорганізмів, наприклад *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, сальмонел, шигел, *Enterobacter aerogenes* та *Alcaligenes faecalis*.

При інфекціях, спричинених стафілококами, ентерококами *E. coli* або *E. aerogenes*, рекомендується проводити бактеріологічні дослідження, включаючи тести на чутливість.

Продукція 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 хв після внутрішньом'язового введення 10 млн МО препарату. Після короткочасних інфузій (30 хв) 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 в 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 3 години (та більше). Тому інтервал між прийомом доз має бути не менше 8-12 годин (залежно від ступеня зрілості органа). Виведення може також бути сповільнене у пацієнтів літнього віку.

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

Фармацевтичні характеристики.

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

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

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.

Упаковка.

Порошок у флаконі. По 100 флаконів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Сандоз ГмбХ, Австрія /Sandoz GmbH, Austria

Адреса.

Біохеміштрассе, 10, 6250 Кундль, Австрія Biochemiestrassę 10, 6250 Kundl, Austria