

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВА

1. Название лекарственного средства

Бициллин®-5 порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения 1200000 ЕД + 300000 ЕД

2. Количественный и качественный состав

Активные вещества:

| | |
|--|------------|
| Бензатина бензилпенициллина | 1200000 ЕД |
| Бензилпенициллина новокаиновой соли (бензилпенициллин прокаина) | 300000 ЕД |

3. Лекарственная форма

Порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения

Описание. Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок, склонный к комкованию, образующий при прибавлении воды стойкую суспензию.

4. Клинические характеристики

Терапевтические показания

Бициллин-5 применяется для лечения и профилактики инфекций, вызванных микроорганизмами, высокочувствительными к пенициллину:

Бициллин-5 используется для лечения следующих заболеваний:

- Острый тонзиллит;
- Скарлатина;
- Рожа (хроническая), эризипелоид;
- Раневые инфекции, укушенные раны;
- Сифилис (в виде однократной дозы, достаточной при первичном сифилисе);
- Другие инфекции, вызванные трепонемой (фрамбезия, тропический сифилис, пинта).

Бициллин-5 используется для профилактики следующих заболеваний:

- Рецидивы ревматизма;
- Ревматическая лихорадка (хорея, заболевания сердца ревматической этиологии);
- Постстрептококковый гломерулонефрит;
- Рожа.

Способы применения и дозы

Дозы зависят от тяжести и типа инфекции, возраста пациента, функционального состояния печени/почек.

Взрослым-по 1200000 ЕД+ 300000 ЕД 1 раз в 4 недели.

Детям дошкольного возраста - 480000 ЕД + 1200000 ЕД 1 раз в 3 недели.

Детям старше 8 лет - 960000 ЕД + 240000 ЕД 1 раз в 4 недели.

Продолжительность лечения определяется ответом возбудителя и клиническим течением заболевания.

Профилактика рецидива ревматизма должна продолжаться, по крайней мере, 5 лет после последней атаки.

Следует учитывать официальные рекомендации по лечению и профилактике заболеваний, указанных в разделе «Показания».

Печеночная недостаточность

При тяжелой печеночной недостаточности метаболизм и экскреция пенициллинов могут замедляться, Бициллин-5 применяется с осторожностью, может потребоваться корректировка дозы.

Почечная недостаточность

При лечении пациентов данной группы дозу препарат следует рассчитывать в зависимости от выраженности нарушения функции почек, согласно приведенным ниже данным:

При клиренсе креатинина (КК) > 60 мл/мин - коррекция дозы не требуется.

При КК 10-50 мл/мин (креатинин сыворотки в мг% - 1.5-8.0) – рекомендуемая доза составляет 75 % от расчетной.

При тяжелой почечной недостаточности (КК < 10 мл/мин) дозу препарата следует уменьшить до 20-50 % от расчетной, может потребоваться разделение однократной дозы на несколько введений (2-3).

Бензилпенициллин удаляется во время гемодиализа. Исследования по влиянию диализа на уровни бензилпенициллина в плазме недоступны, поэтому решение о введении препарата пациентам, находящимся на гемодиализе, принимается индивидуально.

Пациенты пожилого возраста

Перед началом терапии препаратом Бициллин-5 в данной группе пациентов следует оценить функцию почек и, если необходимо, произвести соответствующую коррекцию дозы.

Клинические исследования пенициллина и пенициллина прокаина не включают достаточное количество пациентов в возрасте 65 лет. Сообщения о клиническом опыте не выявили различия в ответах пожилых и молодых пациентов. В целом подбор дозы для пожилого пациента должен проводиться с осторожностью, обычно начинать надо с низших величин диапазона дозирования, с учетом большей частоты снижения функции печени, почек или сердечной функции и сопутствующих болезней или другой лекарственной терапии. Бициллин-5 преимущественно выделяется почками, и риск развития токсических реакций на этот препарат существенно больше у больных с нарушениями функции почек. Так как пожилые пациенты более склонны к снижению почечной функции, следует позаботиться о подборе дозы, и может быть полезен мониторинг почечной функции.

Способ применения:

Только для глубоких внутримышечных инъекции.

Нельзя вводить подкожно, внутривенно, эндолумбально, а также в полости тела.

Не вводить вблизи артерии или нерва. Инъекция вблизи нервов или в нервы может привести к необратимым неврологическим повреждениям.

Для приготовления суспензии используют стерильную воду для инъекций, изотонический раствор натрия хлорида или 0.25-0.5 % раствор прокаина (новокаина). Суспензию Бициллин-5 готовят асептический, непосредственно перед употреблением (ex tempore): во флакон с препаратом под давлением медленно (со скоростью 5 мл за 20-25 сек) вводят 5-6 мл растворителя. Содержимое флакона перемешивают и встряхивают вдоль продольной оси флакона до образования гомогенной суспензии в течение не менее 20 секунд. Допускается наличие пузырьков на поверхности суспензии у стенок флакона. Суспензию препарата после приготовления вводят немедленно глубоко внутримышечно в верхний наружный квадрат ягодичной мышцы, используя иглу размером минимум 0.8-0.9 мм.

Отбирают только одну дозу.

Используют только свежеприготовленные суспензии.

Перед введением дозы необходимо убедиться в том, что конец инъекционной иглы не находится в кровеносном сосуде. Для того чтобы избежать случайного внутрисосудистого введения препарата, рекомендуется перед проведением внутримышечной инъекции произвести аспирацию (поршневая проба) с целью выявления возможного попадания иглы в сосуд. Если во время инъекции происходит аспирация крови или возникает боль, то инъекция должна быть прекращена.

При повторных дозах необходимо изменять участок введения препарата.

Вводят путем глубокой внутримышечной инъекции в наружный верхний ягодичный квадрант. Для детей предпочтительнее введение в передненаружную область бедра (четырёхглавую мышцу бедра). При хорошем развитии мышечной массы для инъекций можно использовать дельтовидную мышцу.

Максимально допустимый объем инъекции для одного участка составляет 5 мл. Следовательно, в один участок следует вводить не более 5 мл суспензии для инъекций. Более высокие разовые дозы (т.е. 2400000 ЕД+ 600000 ЕД Бициллин-5) вводят в два разных участка.

Инъекции всегда должны проводиться глубоко внутримышечно в верхний наружный ягодичный квадрант, игла должна быть направлена в сторону гребня подвздошной кости или по методу фон Хохштеттера (вентроглютеальный метод). Прокол должен выполняться настолько вертикально к поверхности кожи, насколько это возможно, и вводиться препарат должен настолько далеко от крупных сосудов, насколько это возможно. До введения всегда должна быть проведена поршневая проба. Если во время инъекции происходит аспирация крови или возникает боль, то инъекция должна быть прекращена.

Препарат следует вводить как можно медленнее, не прилагая значительных усилий. После инъекции место укола не массировать и не растирать. При задержке введения немедленно после приготовления изменяются физические и коллоидные свойства суспензии, в результате чего может затрудниться ее движение через иглу шприца.

При случайном подкожном введении могут наблюдаться болезненные уплотнения. В таких случаях помогают пакеты со льдом.

В результате высокого давления при инъекции может произойти ретроградное поступление жидкости в общую подвздошную артерию, аорту или спинальные артерии.

У младенцев и детей младшего возраста во избежание повреждения седалищного нерва, область верхнего наружного ягодичного квадранта должна использоваться в качестве области для инъекций лишь в исключительных случаях (например, обширные ожоги).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к компонентам препарата, другим пенициллинам;
- Тяжелые реакции гиперчувствительности немедленного типа (например, анафилаксия) к другим бета-лактамам антибиотикам (например, цефалоспорины, карбапенемы или монобактамы) в анамнезе;
- Повышенная чувствительность к местным анестетикам эфирного типа, сульфаниламидам, парабенам в связи с наличием возможной перекрестной чувствительности (см. раздел «Меры предосторожности»);
- В период грудного вскармливания;
- Лечение новорожденных с врожденным сифилисом с неврологическими симптомами;
- Бициллин-5 нельзя вводить подкожно, внутривенно, внутриартериально, эндолюмбально, в полости тела, а также в ткани с нарушенной перфузией.

4.4 Специальные предостережения и особые меры предосторожности

Анафилаксия

Перед началом лечения по возможности следует выполнять тест на гиперчувствительность.

Пациент должен быть осведомлен о возможном возникновении аллергических реакций и о необходимости сообщать о них.

При появлении признаков аллергических реакций лечение должно быть отменено и при необходимости назначено симптоматическое лечение.

Эти реакции более вероятны у лиц с гиперчувствительностью к пенициллину и/или повышенной чувствительностью к нескольким аллергенам. Так были сообщения о гиперчувствительности на пенициллин у пациентов, которые испытали тяжелые реакции при лечении цефалоспоридами. До начала лечения Бициллином-5 следует выяснить относительно предыдущих реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины или другие аллергены. Аллергические реакции на пенициллин могут быть перекрестными с реакциями гиперчувствительности на цефалоспорины. В связи с этим при указаниях в анамнезе на тяжелые аллергические реакции на цефалоспорины противопоказано применение пенициллинов.

Небольшой процент пациентов чувствителен к прокаину. При наличии аллергических реакций в анамнезе следует провести обычный тест: ввести внутрикожно 0.1 мл 1–2 % раствора прокаина. Развитие эритемы, волдырей, жара или повреждений кожи указывает на гиперчувствительность к прокаину. Гиперчувствительность следует лечить обычными методами. Немедленно прекратить лечение препаратами бензилпенициллина прокаина. В лечении реакций на прокаин могут использоваться антигистаминные препараты.

Если известно, что имеется аллергия на прокаин, то может возникать перекрестная аллергия к другим эфирным применяемым местно анестетикам химически родственными веществам в виде «аллергии к веществам с подобной химической структурой».

Химическая основа такой аллергии к веществам с подобной химической структурой – наличие аминной или гидроксильной группы, связанной с бензольным кольцом, которая находится в параположении к другим группам.

Даже при наличии аллергии к прокаину в кожной форме может развиваться аллергия с соответствующими симптомами на сульфаниламиды, пероральные препараты для лечения диабета, некоторые красители, проявители для рентгеновских пленок и т. д.

Следует проявлять осторожность у пациентов, страдающих:

- аллергическим дерматитом или бронхиальной астмой. Существует повышенный риск развития реакции гиперчувствительности. Пациент должен оставаться под наблюдением в течение получаса после инъекции и необходимо подготовить раствор адреналина для инъекций. При появлении признаков аллергических реакций лечение должно быть отменено и назначены обычные средства, такие как адреналин, антигистаминные препараты и кортикостероиды;

- почечной недостаточностью (возможно, потребуются коррекция дозы);
- нарушением функции печени (возможно, потребуются коррекция дозы);
- дерматомикозом (возможны парааллергические реакции, так как между пенициллинами и метаболитами дерматофитов может существовать общая антигенность).

При лечении сифилиса, в результате бактерицидного действия пенициллина на патогены может развиваться реакция Яриша-Герксгеймера (головная боль, лихорадка, потливость, озноб, мышечные боли и боли в суставах, тошнота, тахикардия, повышение артериального давления и последующее снижение артериального давления). Пациенты должны быть проинформированы о том, что это обычное, транзиторное состояние – результат терапии антибиотиками. Для подавления или ослабления реакции Яриша-Герксгеймера должна быть назначена соответствующая терапия.

У пациентов с сахарным диабетом может наблюдаться замедленное всасывание из депо.

При длительной терапии бициллином, особенно высокими дозами, следует периодически оценивать функции почек и системы кроветворения.

В связи с возможностью развития грибковых поражений целесообразно при лечении Бициллином-5 применять витамины группы В и витамин С. В случае подозрения на развитие грибковой инфекции показано применение противогрибковых препаратов.

Необходимо учитывать, что применение недостаточных доз или слишком раннее прекращение лечения часто приводит к появлению резистентных штаммов возбудителей.

При длительном лечении необходимо следить за ростом резистентности микробов. При развитии вторичных инфекций, вызванных бактериями или грибами, следует прекратить введение препарата и принять соответствующие меры.

При лечении венерических заболеваний, если подозревается сопутствующий сифилис, до начала терапии должно быть проведено соответствующее диагностическое обследование. Кроме того, в течение 4 месяцев должны быть выполнены серологические тесты. При врожденном сифилисе до начала терапии должно быть проведено исследование спинномозговой жидкости.

У пациентов с врожденным сифилисом нельзя исключать неврологические осложнения, поэтому у таких пациентов следует использовать формы пенициллина, которые создают более высокие концентрации в спинномозговой жидкости.

При таких заболеваниях, как острая пневмония, эмпиема, сепсис, менингит или перитонит, которые требуют более высокой концентрации пенициллина в сыворотке крови, лечение должно быть начато с водорастворимой щелочной соли бензилпенициллина

Лечение стрептококковых инфекций должно быть достаточным для устранения микроорганизма, в противном случае, могут произойти осложнения стрептококковых заболеваний. После завершения лечения следует культурально определить, ликвидированы ли стрептококки.

Так как в состав Бициллина-5 входит бензилпенициллин прокаин, препарат следует использовать с осторожностью при следующих заболеваниях:

- миастения;
- нарушение сердечной проводимости;
- сердечная недостаточность.

У пациентов с дефицитом псевдохолинэстеразы и значительным снижением активности фермента следует учитывать риск развития токсических симптомов при применении прокаина.

Антибиотик-ассоциированная диарея

Необходимо учитывать возможность развития тяжелой и упорной диареи, псевдомембранозного колита, связанного с введением антибиотика (кровавые/слизистые, водянистые диареи, тупая боль, диффузные боли в животе или колики, лихорадка, иногда тенезмы), такие симптомы могут быть опасными для жизни. В этих случаях препарат должен быть немедленно отменен и назначена терапия на основании результатов обнаруженных патогенов (например, ванкомицин перорально 250 мг x 4 раза). Противоперистальтические препараты противопоказаны.

О случаях диареи, связанных с *Clostridium difficile*, сообщается при использовании практически всех антибактериальных средств, в том числе Бициллина-5. Степень тяжести варьирует и может изменяться от легкой диареи до смертельного колита. Лечение антибактериальными средствами изменяет нормальную флору кишечника, что ведет к избыточному росту *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* производит токсины А и В, которые способствуют развитию диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*. Штаммы *Clostridium difficile*, продуцирующие токсины, служат причиной повышенной заболеваемости и смертности, так как эти инфекции могут быть устойчивы к antimicrobial терапии и могут потребовать колэктомии. Диарея, ассоциированная с *Clostridium difficile*, должна рассматриваться у всех больных с энтероколитом, развившимся после применения антибиотиков. Необходимо проводить тщательный сбор анамнеза, так как диарея, ассоциированная с *Clostridium difficile*, как сообщается, развивается в течение более двух месяцев после введения антибактериальных средств. Если диарея, ассоциированная с *Clostridium difficile*, подозревается или подтверждена, следует прекратить использование антибиотиков, не направленных против *Clostridium difficile*. И назначить соответствующее введение жидкости, электролитов, белковых

добавок, лечение антибиотиками, к которым чувствительны *Clostridium difficile*, а также хирургическое – по показаниям.

Способ введения

Не вводить вблизи артерии или нерва.

Инъекция в нерв или вблизи нерва может привести к необратимым неврологическим повреждениям. Случайное внутрисосудистое введение, в том числе случайная прямая внутриартериальная инъекция или инъекция в непосредственной близости от артерии приводит к тяжелым нервно-сосудистым повреждениям, в том числе поперечному миелиту с постоянным параличом, гангрене, требующей ампутации более проксимальных участков конечностей, некрозу и отторжению тканей, окружающих место инъекции. Такие тяжелые последствия наблюдались при инъекциях в ягодицу, бедро и дельтовидную область. Другие серьезные осложнения при внутрисосудистом введении, которые были зарегистрированы, включают бледность, пятнистость, или цианоз конечностей в дистальных и проксимальных отделах от места инъекций, с последующим образованием пузырька, тяжелых отеков, требующих передней и/или задней фасциотомии в нижней части конечности. Вышеописанные серьезные последствия и осложнения наиболее часто происходили у младенцев и маленьких детей.

Не вводить внутривенно. Не смешивать с другими внутривенными растворами. Имеются сообщения о непреднамеренном внутривенном введении бициллина, которые были связаны с остановкой сердца, дыхания и смертью.

После неоднократных внутримышечных инъекций препаратов пенициллина в переднелатеральную часть бедра были зарегистрированы фиброз и атрофия четырехглавой мышцы бедра.

В случае непреднамеренного внутривенного введения может развиваться синдром Уанье (Hoigne), который проявляется различными симптомами со стороны ЦНС, такими как острое возбуждение, со спутанностью сознания, зрительными и слуховыми галлюцинациями и страхом надвигающейся смерти (синдром, о котором сообщалось после введения пенициллина прокаина и, реже, после инъекций комбинации бензилпенициллина и пенициллина прокаина); также могут возникнуть другие симптомы, связанные с этим синдромом, такие как психоз, судороги, головокружение, шум в ушах, цианоз, сердцебиение, тахикардия и/или ненормальное вкусовое восприятие. Симптомы регрессируют в течение часа. Если случай тяжелый, рекомендуется парентеральное введение седативных средств.

В случае непреднамеренного внутриартериального введения, особенно у детей, может развиваться синдром Николау (Nicolau). Симптоматический комплекс осложнений эмболической природы возникает после внутримышечного введения детям пенициллина с кристаллической структурой: начальные признаки – бледные пятна на коже ягодиц, внезапная ишемия на месте инъекции; боль в конечностях или животе, парестезии (эти явления стихают через несколько минут); появление болезненных синюшных неравномерных пятен с последующим формированием пузырей и некроза в зависимости от величины закупоренной артерии; возможно развитие вялого паралича конечности, в редких случаях – параплегии; из отдаленных осложнений наблюдаются гематурия и кровавый стул.

4.5 Взаимодействия

Одновременное введение бензилпенициллина не рекомендуется с:

Бактериостатическими антибиотиками

Так как пенициллины действуют только на пролиферирующие бактерии, Бициллин-5 не следует комбинировать с бактериостатическими антибиотиками. Комбинации с другими антибиотиками возможны, только если ожидается синергизм или, по крайней мере, аддитивный эффект. Отдельные компоненты комбинации должны рассматриваться как полная эффективная доза (исключение: если синергизм доказан).

Чтобы избежать нежелательных химических реакций, инъекции не следует смешивать.

Ингибиторами холинэстеразы

Не следует использовать препарат вместе с ингибиторами холинэстеразы. Использование ингибиторов холинэстеразы влияет на метаболизм прокаина, существует возможность повышения токсичности прокаина.

Следует проявлять осторожность при совместном введении:

Противовоспалительных, противоревматических и жаропонижающих средств

При совместном введении противовоспалительных, противоревматических или жаропонижающих средств (особенно индометацин, фенилбутазон, высокие дозы салицилатов), следует учитывать конкурентное ингибирование экскреции.

Пробенецида

Введение пробенецида приводит к ингибированию секреции бензилпенициллина почечными канальцами, что приводит к увеличению концентрации в сыворотке и продлению периода полувыведения. Пробенецид также ингибирует транспорт пенициллина из спинномозговой жидкости, поэтому одновременное введение пробенецида снижает дальнейшее проникновение бензилпенициллина в ткани головного мозга.

Гормональных контрацептивов

В редких случаях во время использования препарата, как и при приеме других антибиотиков, может наблюдаться снижение эффективности пероральных контрацептивов. Поэтому рекомендуется дополнительное использование других методов контрацепции.

Дигоксина

У пациентов, получавших дигоксин, следует использовать Бициллин-5 с осторожностью, так как существует значительный риск развития брадикардии в результате лекарственного взаимодействия.

Метотрексата

При одновременном применении с Бициллином-5 выведение метотрексата снижается. Это может привести к увеличению токсичности метотрексата.

Антикоагулянтов

Одновременное применение Бициллина-5 с пероральными антикоагулянтами может усилить их эффект и увеличить риск кровотечений. Рекомендуется регулярно контролировать международное нормализованное отношение (МНО) и соответственно корректировать дозировку антагонистов витамина К во время и после лечения Бициллином-5.

Сульфаниламидов

При известной аллергии в анамнезе на сульфаниламиды не исключена перекрестная реакция на прокаин. Бензилпенициллин прокаин может снижать эффективность сульфаниламидов.

Недеполяризующих миорелаксантов

Бензилпенициллин прокаин может усилить действие недеполяризующих миорелаксантов.

Физостигмина

Бензилпенициллин прокаин может усиливать действие физостигмина. Физостигмин в низких дозах может оказывать защитное действие против токсических эффектов прокаина.

4.6 Применение во время беременности и кормления грудью

Беременность

Бензатин бензилпенициллин и бензилпенициллин прокаин проникают через плаценту. Исследования на животных не указывают на прямые или косвенные вредные

воздействия, вызванные репродуктивной токсичностью. Бициллин-5 можно применять во время беременности при надлежащих показаниях и с учетом пользы и рисков.

Бициллин-5 не показан для лечения сифилиса во время беременности.

Грудное вскармливание

Бензатин бензилпенициллин и бензилпенициллин прокаином проникают в небольших количествах в грудное молоко. Хотя на сегодняшний день не сообщалось о каких-либо нежелательных эффектах у грудных детей, получавших грудное молоко, тем не менее следует учитывать возможность сенсibilизации или вредного воздействия на кишечную микрофлору.

Младенцев не следует кормить грудным молоком во время лечения Бициллин-5. Грудное вскармливание может быть возобновлено после прекращения лечения через 24 часа.

Фертильность

Никаких исследований фертильности у человека не проводилось. Исследования репродуктивности на мышах, крысах и кроликах не выявили каких-либо негативных влияний на фертильность. Долгосрочных исследований фертильности у лабораторных животных не проводилось.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами

При лечении Бициллином-5 могут возникать серьезные нежелательные эффекты (анафилактикоидные реакции, анафилактический шок с развитием коллапса), следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности.

4.8 Побочные действия

Побочные эффекты перечислены по частоте возникновения:

очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (частота не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Инфекционные и паразитарные заболевания

Часто: кандидоз.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень редко: гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, эозинофилия, лимфаденопатия.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: аллергические реакции: крапивница, отек Квинке, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, лихорадка, боль в суставах, анафилактический шок и анафилактоидные реакции (астма, пурпура, желудочно-кишечные симптомы), гиперчувствительность (включая аллергический васкулит, зуд, реакции, подобные сывороточной болезни).

Частота неизвестна: сывороточная болезнь. При лечении сифилиса, в результате бактериолиза может развиваться реакция Яриша-Герксгеймера (обычно от 2 до 12 часов после первой дозы), характеризующаяся лихорадкой, ознобом, общей и очаговой симптоматикой. У пациентов с дерматомикозом могут возникать парааллергические реакции, так как между пенициллинами и метаболитами дерматофитов существует общая антигенность.

Нарушения со стороны нервной системы

Редко: головная боль, невралгия, нервозность, тремор, головокружение, сонливость, спутанность сознания, тревожность, эйфория, поперечный миелит, судороги, кома, синдром Уанье (который проявляется различными симптомами со стороны ЦНС, такими как острое возбуждение, со спутанностью сознания, зрительными и слуховыми галлюцинациями и страхом надвигающейся смерти, также могут возникнуть другие

симптомы, связанные с этим синдромом, такие как психоз, судороги, головокружение, шум в ушах, цианоз, сердцебиение, тахикардия и/или ненормальное вкусовое восприятие).

Нарушения зрения

Редко: помутнение зрения, слепота.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Редко: гипоксия, апноэ, одышка.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: диарея, тошнота.

Нечасто: стоматит, глоссит.

Частота неизвестна: рвота, кровь в стуле, кишечный некроз.

Если во время терапии развивается диарея, следует рассмотреть вероятность развития псевдомембранозного колита.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень редко: синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла, пемфигоид, усиленное потоотделение.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко: нефропатия, интерстициальный нефрит, увеличение уровня мочевины, креатинина в сыворотке крови, нейрогенный мочевой пузырь.

Очень редко: гематурия; протеинурия; почечная недостаточность.

Нарушения со стороны репродуктивной системы

Очень редко: импотенция; приапизм.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Частота неизвестна: гепатит, холестаза.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Редко: гипотензия, тахикардия, учащенное сердцебиение.

Очень редко: остановка сердца, легочная гипертензия, легочная эмболия; вазодилатация, вазовагальные реакции, нарушение мозгового кровообращения, обмороки.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата

Очень редко: воспаление надкостницы, обострение артрита, миоглобинурия, рабдомиолиз.

Общие расстройства и реакции в месте введения

Редко: боль в месте инъекции, отек, кровоизлияние, целлюлит, слабость, астения.

Очень редко: инфильтраты в месте инъекции, воспаление, абсцесс, некроз, атрофия, экхимозы и язва кожи, а также нейрососудистые реакции, включая тепло, спазмы сосудов, бледность, гангрена, онемение конечностей, цианоз конечностей и сосудисто-нервные повреждения, синдром Николау (острая медикаментозная эмболия сосудов кожи).

У детей возможно развитие местных реакций на введение препарата.

При длительной терапии возможно развитие суперинфекции устойчивыми микроорганизмами.

Влияние на результаты диагностических лабораторных анализов:

▪ У пациентов, получающих 10 миллионов МЕ (эквивалентно 6 г) бензилпенициллина или более в сутки часто развивается положительная прямая проба Кумбса (> 1 % до < 10 %). После отмены пенициллина результаты прямой антиглобулиновой пробы могут оставаться положительными от 6 до 8 недель.

▪ Определение белка в моче с использованием методик осаждения (сульфосалициловая кислота, трихлоруксусная кислота), метода Фолина-Чикальтеу-Лоури или биуретового метода может привести к получению ложноположительных результатов. Поэтому определение белка в моче должно проводиться с помощью других методов.

▪ Определение мочевых аминокислот с использованием нингидринового метода может также дать ложноположительные результаты.

- Пенициллины связываются с альбумином. При использовании метода электрофореза для определения альбумина можно получить ложную дисальбуминемию.
- Во время терапии бензилпенициллином неферментное обнаружение глюкозы и уробилиногена в моче может дать ложноположительные результаты.

Во время терапии бензилпенициллином определение 17-кетостероидов (с помощью реакции Циммермана) в моче может дать увеличенные значения.

4.9 Передозировка

Применение высоких доз бета-лактамов, особенно при почечной недостаточности, может вызвать развитие энцефалопатии (нарушение сознания, двигательные нарушения, эпилептиформные припадки, судороги). Бензилпенициллин прокаин в низких токсичных дозах стимулирует центральную нервную систему (ЦНС), в высокотоксичных дозах приводит к депрессии центральных функций.

Инттоксикация прокаином развивается в 2 этапа:

Стимуляция:

- со стороны ЦНС: периоральная парестезия, возбуждение, делирий, судороги (тонико-клонические);
- со стороны сердечно-сосудистой системы: увеличение частоты сердечных сокращений, повышение артериального давления крови.

Депрессия:

- со стороны ЦНС: кома, остановка дыхания;
- со стороны сердечно-сосудистой системы: слабый пульс, падение артериального давления, остановка сердца.

У больных с начинающейся интоксикацией прокаином отмечаются беспокойство, чувство страха, жалобы на покалывания, особенно на языке и губах, зрительные и звуковые галлюцинации, подергивания мышц, которые являются предвестниками надвигающихся генерализованных приступов. При прогрессирующей интоксикации ЦНС наблюдаются растущие нарушения функции ствола мозга с симптомами угнетения дыхания, комой и даже смертью.

Снижение артериального давления является первым признаком токсического воздействия на сердечно-сосудистую систему.

Если имеются подозрения на передозировку, рекомендуется проводить клинический контроль и симптоматическое лечение.

Бензилпенициллин удаляется гемодиализом.

В случае интоксикации прокаином противопоказаны центрально действующие аналептики.

5. Фармакологические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные средства для системного применения. Пенициллины, чувствительные к бета-лактамазам, в комбинации.

Код АТХ: [J01CE30]

5.1 Фармакодинамика

Комбинированный бактерицидный антибиотик, состоящий из двух солей бензилпенициллина длительного действия. Подавляет синтез клеточной стенки микроорганизма.

Спектр антибактериальной активности

Чувствительные виды

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Actinomyces israeli; Corynebacterium diphtheriae; Enterococcus faecalis; Erysipelothrix rhusiopathiae; Gardnerella vaginalis; Streptococcus agalactiae; Streptococcus pneumoniae;

Streptococcus pyogenes; *Streptococcus dysgalactiae* подвид *equisimili* (Стрептококки группы А, С, G, H, L и M); Стрептококки группы “Viridans”.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Borrelia burgdorferi; *Eikenella corrodens*; *Haemophilus influenzae*; *Neisseria meningitidis*.

Анаэробные микроорганизмы

Clostridium perfringens; *Clostridium tetani*; *Fusobacterium* spp.; *Peptococcus* spp.; *Peptostreptococcus* spp.; *Veillonella parvula*.

Другие микроорганизмы

Treponema pallidum.

Виды микроорганизмов, которые могут приобретать резистентность

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Staphylococcus aureus; *Staphylococcus epidermidis*; *Staphylococcus haemolyticus*; *Staphylococcus hominis*.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Neisseria gonorrhoeae.

Резистентные виды

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Enterococcus faecium; *Nocardia asteroides*.

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Все виды группы *Enterobacteriaceae*; *Moraxella catarrhalis*; *Pseudomonas aeruginosa*.

Анаэробные микроорганизмы

Bacteroides spp..

Другие микроорганизмы

Chlamydia spp.; *Chlamydophila* spp.; *Legionella pneumophila*; *Mycoplasma* spp.

5.2 Фармакокинетика

Бициллин-5 является препаратом пролонгированного действия, высокая концентрация антибиотика в крови сохраняется до 4-х недель.

Бензоина бензилпенициллин.

После внутримышечной инъекции бензатина бензилпенициллин очень медленно гидролизуется, высвобождая бензилпенициллин. Максимальная концентрация препарата в сыворотке крови достигается через 12-24 часа после инъекции. Длительный период полувыведения обеспечивает стабильную и длительную концентрацию препарата в крови: на 14 день после введения 2400000 МЕ препарата концентрация в сыворотке составляет 0.12 мкг/мл; на 21-й день после введения 1200000 МЕ препарата – 0.06 мкг/мл (1 МЕ = 0.6 мкг). Диффузия препарата в жидкости полная, диффузия в ткани очень слабая. Связь с белками плазмы 40-60 %. Бензатина бензилпенициллин проходит в небольших количествах через плацентарный барьер, а также проникает в грудное молоко матери. Биотрансформация препарата незначительна. Выводится преимущественно почками в неизменном виде. За 8 суток выделяется до 33 % введенной дозы.

Бензилпенициллин прокаина.

Максимальная концентрация в плазме крови при внутримышечном введении достигается через 20-30 мин.; через 24 часа в плазме еще сохраняются терапевтические уровни бензилпенициллина. После однократной инъекции бензилпенициллин прокаина 300 000 ЕД его пиковые значения составляют 0.9 мкг/мл в пределах от 1 до 3 часов, снижаясь через 24 часа до 0, 1 мкг/мл и до 0.03 мкг/мл после 48 часов. Период полувыведения бензилпенициллин прокаина составляет 12 часов. Связь с белками плазмы - 60 %. Проникает в органы, ткани и биологические жидкости, кроме ликвора, тканей глаза и предстательной железы.

При воспалении менингеальных оболочек проникает через гематоэнцефалический барьер. Проходит через плаценту и проникает в грудное молоко. Выводится

почками в неизменном виде от 80 до 90 %: в активной форме - до 70 %, остальные - в виде неактивных метаболитов.

Печеночная недостаточность

При тяжелой печеночной недостаточности метаболизм и экскреция пенициллинов могут замедляться.

Недоношенные и новорожденные дети

Вследствие функциональной незрелости почек и печени у пациентов данной категории возможно увеличение периода полувыведения.

Пациенты пожилого возраста

Возможно замедление скорости выведения препарата из организма.

5.3 Предклинические данные по безопасности

Нет данных.

6. Фармацевтические характеристики

6.1 Вспомогательные вещества

Отсутствуют.

6.2 Несовместимость

Нет данных.

6.3 Срок хранения

3 года.

6.4 Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

6.5 Тип и вместимость упаковки

1200000 ЕД + 300000 ЕД во флаконы вместимостью 10 мл по ТУ 9461-025-870007803-2007 или ТУ 9461-010-00480514-99 или импортные по ISO 8362-1, разрешенные к применению РФ, герметически укупоренные пробками резиновыми по ТУ 9467-021-00152164-2005 или ТУ 9398-001-44111344-2005 или импортными по ISO 8362-2, разрешенными к применению РФ, обжатými колпачками алюминиевыми по ГОСТ Р 51314-99 или ТУ 9467-003-05749470-94 или ТУ 9467-049-00480201-2002 или импортными по ISO 8362-3, разрешенными к применению РФ, или колпачками комбинированными алюминиевыми с пластмассовыми крышками по ГОСТ Р 51314-99, ТУ 9467-060-00480201-2002.

На пластмассовой крышке по ТУ 9467-060-00480201-2002 наносится товарный знак предприятия, выполненный методом литья под давлением.

На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся или из прозрачной полимерной пленки.

50 флаконов с 5 инструкциями по применению помещают в коробку из картона по ГОСТ 7933-89, ТУ 5453-010-04766354-2006, ТУ 5441-005-00278882-2004 или импортного, для поставки в стационары.

Групповая упаковка и транспортная тара в соответствии с ГОСТ 17768-90.

6.6 Особые инструкции по применению и обращению с препаратом

Нельзя вводить подкожно, внутривенно, эндолумбально, а также в полости тела. При случайном внутрисосудистом введении могут отмечаться переходящее чувство угнетенности, тревоги и нарушения зрения (синдром Уанье). Для того чтобы избежать

случайного внутрисосудистого введения препарата, рекомендуется перед проведением внутримышечной инъекции произвести аспирацию с целью выявления возможного попадания иглы в сосуд.

При лечении сифилиса перед началом терапии и затем в течение 4 месяцев необходимо проведение микроскопических и серологических исследований. В связи с развитием грибковых инфекций целесообразно одновременно назначать витамины группы В и витамин С, а при необходимости – противогрибковые препараты для системного применения. Необходимо учитывать, что применение недостаточных доз или слишком раннее прекращение лечения часто приводит к появлению резистентных штаммов возбудителей.

7. Производитель

Открытое Акционерное Общество «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез» (ОАО «Синтез»)
640008, Россия, г. Курган, пр. Конституции, 7
(352-2) 48-16-11, 48-15-02
(352-2) 48-16-11

8. Держатель регистрационного сертификата

Открытое Акционерное Общество «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез» (ОАО «Синтез»)
640008, Россия, г. Курган, пр. Конституции, 7
Тел/факс: (3522) 48-16-89
E-mail: real@kurgansintez.ru

9. Дата последнего пересмотра документации: 16.06.2021 года