

Tiêm bắp/Tiêm tĩnh mạch

Lần đầu: 23/ 3/ 16

BENZYL PENICILLIN SODIUM INJECTION
1.000.000 I.U./U.I

Nhà sản xuất:
Reyoung Pharmaceutical Co., Ltd
No.8 Erlengshan Rd., Yiyuan County, Shandong Province, Trung Quốc

8010 (Lot/No)
NSX (Mfg. Date)
HD (Exp. Date)
SDK (Prog. No)

INDICATION, CONTRAINDICATION, DOSAGE & ADMINISTRATION: See the insert inside the box
Specification: BP2013
Storage: in dry and cool place. Protect from light
Keep out of reach of children
Carefully read the insert before use

Đặc kỹ hướng dẫn sử dụng như sau

Rx Thuốc bán theo đơn

GMP

50 Lọ

BENZYLPENICILLIN

THUỐC BỘT TIÊM

Mỗi lo chứa:

BENZYL PENICILLIN SODIUM BP
tương đương

1.000.000 I.U./U.I

Sản xuất bởi: Reyoung Pharmaceutical Co., Ltd
No.6 Erlangshan RD, Yiyuan County, Shandong province, Trung Quốc

R₂ "Thuốc bán theo đơn"

BENZYL PENICILLIN
THUỐC BỘT TIÊM

Mỗi lọ chứa:
BENZYL PENICILLIN SODIUM BP
tương đương

1.000.000 I.U./U.I

Model 82:
Reyong Pharmaceutical Co., Ltd
N.6, Erlangshan Rd, Wuyuan County, Shandong Province,
Tianjin, China

Số hồ sơ (Lot No)
NBX (Mfg Date)
HD (Exp. Date)
SDX (Reg. No)



GIÁM ĐỐC

Ds: *Nguyễn Văn Lâm*

R, THUỐC BÁN THEO ĐƠN

Bột pha tiêm benzylpenicillin sodium 1,000,000 IU

(Natri benzylpenicillin)

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ, dược sỹ.

Tên thuốc: Bột pha tiêm benzylpenicillin sodium 1,000,000 IU

Thành phần: Mỗi lọ chứa:

Hoạt chất:

Natri benzylpenicillin..... 0.6g (tương đương benzylpenicillin 1000 000 IU)

Dạng bào chế: Thuốc bột pha tiêm.

Quy cách đóng gói: 50 lọ/hộp

Dược lực học

Benzylpenicillin hay penicillin G là kháng sinh nhóm beta – lactam, là một trong những penicillin được dùng đầu tiên trong điều trị. Benzylpenicillin diệt khuẩn bằng cách ức chế sự tổng hợp vỏ tế bào vi khuẩn. Tuy nhiên, tác dụng này bị giảm bởi penicillinase và các beta - lactamase khác. Benzylpenicillin không bền trong môi trường acid, do đó không được hấp thu qua đường uống. Sinh khả dụng theo đường uống chỉ đạt khoảng 15 - 30%. Do vậy, benzylpenicillin chủ yếu được dùng đường tiêm và tốt nhất nên tiêm tĩnh mạch dưới dạng muối natri hoặc kali.

Benzylpenicillin có tác dụng tốt với cầu khuẩn Gram dương, bao gồm cả các *Streptococcus* nhóm B. Tuy nhiên, các cầu khuẩn *Enterococcus* kém nhạy cảm và đôi khi kháng hoàn toàn với benzylpenicillin. Các *Pneumococcus* cũng kháng benzylpenicillin và các kháng sinh beta - lactam khác. Trước đây, benzylpenicillin được cho rằng có tác dụng ức chế cả các cầu khuẩn Gram âm, như *Meningococcus* và *Gonococcus* nhưng đến nay, *Gonococcus* gần như kháng benzylpenicillin hoàn toàn do tạo beta - lactamase. Nói chung, benzylpenicillin có hiệu quả với *Haemophilus influenzae* tốt hơn penicillin V và ampicillin. Nhưng hiện tượng kháng thuốc phổ biến đối với *H. influenzae* do tạo ra beta - lactamase đã làm giảm hiệu quả của benzylpenicillin đối với vi khuẩn này. Phần lớn các vi khuẩn kỵ khí khá nhạy cảm với benzylpenicillin gồm *Clostridium* spp., *Fusobacterium* spp. và *Actinomyces israelii*, trừ *Bacteroides fragilis*. *Treponema pallidum* (xoắn khuẩn giang mai) và những loài *Treponema* nhiệt đới khác thường nhạy cảm với benzylpenicillin và benzylpenicillin cũng có khả năng tác dụng với *Leptospira* và *Actinomyces*. Ngay cả những vi khuẩn gây ra độc tố như *Corynebacterium diphtheriae*, các vi khuẩn hoại thư, vi khuẩn có thể gây nguy hiểm đến tính mạng người như *Cytocapnophagia caninorsis* (bị nhiễm do chó cắn), cũng nhạy cảm với benzylpenicillin. Benzylpenicillin thường có tác dụng tốt với *Streptococcus pyogenes* (nhóm A), *Streptococcus viridans*, *S. bovis* và *Staphylococcus aureus* nhạy cảm với penicillin (tuy nhiên, sự nhạy cảm của *Staphylococcus aureus* với penicillin hiện nay đang bị giảm).

Benzylpenicillin dùng đơn độc không có tác dụng với nhiễm khuẩn nặng do *Enterococcus* như viêm màng trong tim. Với các *Pneumococcus*, cần lưu ý đặc biệt, do hiện nay các loài vi khuẩn *Pneumococcus* kháng benzylpenicillin đã tăng lên. Theo chiều hướng kháng thuốc, và do khó duy trì nồng độ cao trong dịch não tủy, nên hiện nay benzylpenicillin không được dùng để điều trị viêm màng não có mủ do *Pneumococcus* nữa.

Viêm màng não do *Neisseria* vẫn thường được điều trị bằng benzylpenicillin, nhưng hiện nay cũng đáng lo ngại, vì các vi khuẩn *Meningococcus* kháng benzylpenicillin cao rất phổ biến. Benzylpenicillin có thể vẫn là một thuốc được chọn để điều trị nhiễm *Neisseria meningitidis* và *Pasteurella multocida*, nhưng không còn được dùng để điều trị *Neisseria gonorrhoeae* nữa.

Dược động học

Benzylpenicillin vào máu nhanh sau khi tiêm bắp dạng muối tan trong nước và thường đạt được nồng độ cao nhất trong vòng 15 - 30 phút. Sau khi tiêm tĩnh mạch liều 3 g benzylpenicillin, nồng độ huyết tương cao nhất đạt được khoảng 300 - 400 microgam/ml. Thuốc phân bố nhanh và đào thải nhanh, làm giảm nồng độ xuống 40 - 50 microgam/ml trong vòng 1 giờ. Sau 4 giờ, nồng độ huyết tương giảm xuống còn 3 microgam/ml, cao hơn 10 - 100 lần phần lớn các giá trị MIC. Vì vậy, nên tiêm thuốc 4 - 6 giờ một lần, nhưng thực tế lâm sàng cho thấy nếu tiêm 8 giờ một lần vẫn đảm bảo đủ liều cho điều trị. Khi nghi ngờ có sự kháng thuốc, cần dùng khoảng 4 giờ một lần.

Benzylpenicillin phân bố rộng với nồng độ khác nhau trong các mô và dịch cơ thể. Nó xuất hiện trong dịch màng phổi, màng tim, màng bụng và hoạt dịch, nhưng trong trường hợp không có viêm khuếch tán, chỉ đến một lượng nhỏ vào khoang áp xe, mắt, tai giữa, và dịch não tủy. Tuy nhiên, benzylpenicillin lại dễ dàng thâm nhập hơn khi có tình trạng viêm, ví dụ, trong bệnh viêm màng não, benzylpenicillin đạt được nồng độ cao hơn trong dịch não tủy. Benzylpenicillin khuếch tán qua nhau thai vào tuần hoàn thai nhi, và một lượng nhỏ xuất hiện trong sữa mẹ.

Nửa đời trong huyết tương khoảng 30 - 50 phút ở người bệnh bình thường, 7 - 10 giờ ở người bệnh suy thận và trong trường hợp suy cả gan và thận, thời gian bán thải trong huyết tương có thể kéo dài đến 20 - 30 giờ. Do vậy, liều cho người bệnh trên 60 tuổi nên giảm khoảng 50% so với liều người lớn, vì chức năng thận bị giảm. Khoảng 60% thuốc gắn với protein huyết tương. Benzylpenicillin được chuyển hóa rồi bài tiết nhanh ở ống thận ra đường nước tiểu, chủ yếu qua ống thận và khoảng 20% liều uống được xuất hiện không thay đổi trong nước tiểu, khoảng 60 đến 90 % của liều benzylpenicillin tiêm bắp xuất hiện trong nước tiểu, chủ yếu là trong giờ đầu. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường chỉ có một lượng nhỏ benzylpenicillin được bài tiết qua mật. Benzylpenicillin được loại bỏ bằng cách chạy thận nhân tạo.

Benzylpenicillin, khi tiêm tĩnh mạch với liều 150.000 - 250.000 đơn vị/kg/ngày, cho nồng độ huyết tương cao hơn MIC vài lần, thậm chí cả khi *S. pneumoniae* kháng penicillin. Do đó, tiêm benzylpenicillin tĩnh mạch liều cao có thể vẫn còn là một cách điều trị có giá trị và hiệu

quả trong một số trường hợp, nếu benzylpenicillin được dùng đủ liều và tại những khoảng cách thời gian đúng. Một số nhà nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra rằng liều cao benzylpenicillin 150,000 – 200,000 đơn vị/kg/ngày vẫn có tác dụng trên các *Pneumococcus* kháng penicillin.

Chỉ định

Benzylpenicillin được chỉ định trong hầu hết các vết thương nhiễm khuẩn và các nhiễm khuẩn ở mũi, họng, xoang mũi, đường hô hấp và tai giữa do các vi khuẩn nhạy cảm.

Nhiễm khuẩn máu hoặc nhiễm mủ huyết do vi khuẩn nhạy cảm.

Viêm xương tủy cấp và mạn do các vi khuẩn nhạy cảm.

Viêm màng trong tim do các vi khuẩn nhạy cảm.

Viêm màng não do các vi khuẩn nhạy cảm.

Viêm phổi nặng do *Pneumococcus* (các chủng nhạy cảm).

Liều lượng

Liều dùng tùy thuộc từng người bệnh, sự nhạy cảm của vi khuẩn với kháng sinh, chức năng thận, cân nặng, tuổi. Thuốc được dùng dưới dạng tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm hoặc tiêm truyền trong khoảng 20 - 30 phút.

Pha dung dịch tiêm

Dung dịch tiêm bắp: 600 mg (1 triệu đơn vị) thường được pha trong 1,6 - 2,0 ml nước cất tiêm.

Dung dịch tiêm tĩnh mạch: Nồng độ thích hợp là 600 mg pha trong 4 - 10 ml nước cất tiêm.

Dung dịch tiêm truyền: Hòa tan 600mg trong ít nhất 10 ml natri clorid tiêm hoặc một dịch truyền khác.

Các trường hợp nhiễm khuẩn thông thường:

Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm hoặc truyền tĩnh mạch:

Người lớn: 1,2 g (2 triệu đơn vị)/ngày chia làm 2 - 4 lần. Liều này có thể tăng nếu cần tới 2,4 g (4 triệu đơn vị) hoặc hơn (xem dưới).

Trẻ đẻ thiếu tháng và trẻ sơ sinh: 50 mg/kg/ngày chia làm 2 lần (85.000 đơn vị/kg/ngày).

Trẻ sơ sinh từ 1 - 4 tuần: 75 mg/kg/ngày chia làm 3 lần (127.500 đơn vị/kg/ngày).

Trẻ em 1 tháng - 12 tuổi: 100 mg/kg/ngày chia làm 4 lần (liều có thể cao hơn, xem dưới) (170.000 đơn vị/kg/ngày).

Viêm nội tâm mạc do vi khuẩn nhạy cảm: tiêm tĩnh mạch chậm hoặc tiêm truyền tĩnh mạch. Benzylpenicillin và gentamicin được dùng phối hợp trong điều trị nhiễm *Enterococcus* và *Streptococcus* trong viêm nội tâm mạc

+ Người lớn: 7,2 g/ngày chia làm 4 - 6 lần (12 triệu đơn vị/ngày), không chỉ định dùng liều cao trên 30 triệu đơn vị/ngày vì gây nhiễm độc thần kinh.

+ Trẻ thiếu tháng và sơ sinh: 100 mg/kg/ngày chia làm 2 lần (170.000 đơn vị/kg/ngày)

+ Trẻ nhỏ 1 - 4 tuần 150 mg/kg/ngày chia làm 3 lần (255.000 đơn vị/kg/ngày).

+ Trẻ từ 1 tháng - 12 tuổi: 180 - 300 mg/kg/ngày chia làm 4 - 6 lần (300.000 đơn vị - 500.000 đơn vị/kg/ngày).

Viêm màng não do não mô cầu:

- + Người lớn: 2,4 g cách 4 - 6 giờ/1 lần (4 triệu đơn vị/1 lần), , không chỉ định dùng liều cao trên 30 triệu đơn vị/ngày vì gây nhiễm độc thần kinh.
- + Trẻ thiếu tháng và sơ sinh: 100 mg/kg/ngày chia làm 2 lần (170.000 đơn vị/kg/ngày)
- + Trẻ nhỏ 1 - 4 tuần 150 mg/kg/ngày chia làm 3 lần (255.000 đơn vị/kg/ngày).
- + Trẻ từ 1 tháng - 12 tuổi: 180 - 300 mg/kg/ngày chia làm 4 - 6 lần (300.000 đơn vị - 500.000 đơn vị/kg/ngày).

Viêm phổi:

Liều trung bình: 8 - 12 triệu đơn vị/ngày trong trường hợp viêm phổi sắc hoặc áp xe phổi, viêm phổi nặng đến trung bình, hoặc trường hợp nhiễm khuẩn mô mềm nặng đến trung bình do *Streptococcus* nhóm A. Với liều này, khi dùng cùng với một aminoglycosid cho tác dụng hiệp đồng tốt. Benzylpenicillin và gentamicin được dùng phối hợp trong điều trị nhiễm *Enterococcus* và *Streptococcus* trong viêm màng trong tim

Mặc dù hầu hết các *Enterococcus* nhạy cảm với phối hợp benzylpenicillin và gentamicin, nhưng số ca kháng gentamicin hoặc penicillin đã tăng lên. Ví dụ như *Enterococcus*, *Streptococcus faecium* đã tăng kháng penicillin ở mức cao. Cần theo dõi cẩn thận trong trường hợp này.

Nhiễm khuẩn máu hoặc nhiễm mủ huyết do vi khuẩn nhạy cảm: 4 – 6 triệu đơn vị/ngày trong 2 tuần.

Trong trường hợp chức năng thận giảm, có nguy cơ tích lũy benzylpenicillin, do đó tăng nguy cơ gây độc với hệ thần kinh trung ương. Liều 24 giờ cần phải giảm và khoảng cách thời gian giữa các liều phải dài hơn (như dùng 3 g, cách 12 hoặc 24 giờ một lần) hoặc dùng liều thấp hơn trong mỗi lần tiêm.

Với bệnh nhân trên 60 tuổi: nên giảm 50% liều người lớn thông thường.

Thuốc chỉ dùng khi có sự kê đơn của Bác sĩ.

Chống chỉ định

Dị ứng với các penicillin.

Thận trọng

Dùng natri benzylpenicillin liều cao ồ ạt có thể dẫn đến giảm kali huyết và đôi khi tăng natri huyết. Nên dùng kèm theo thuốc lợi tiểu giữ kali.

Với người bệnh suy giảm chức năng thận, dùng liều cao (trên 8 g/ngày/người lớn) có thể gây kích ứng não, co giật và hôn mê.

Tuyệt đối thận trọng với người có tiền sử dị ứng với cephalosporin, do có nguy cơ phản ứng chéo miễn dịch giữa benzylpenicillin và các cephalosporin. Thận trọng với người bệnh suy giảm chức năng thận, đặc biệt ở trẻ sơ sinh và người cao tuổi. Với người suy tim, cần chú ý đặc biệt, do nguy cơ tăng natri huyết sau khi tiêm liều cao benzylpenicillin natri (tùy thuộc vào từng loại thuốc có thể khác nhau về lượng muối thêm vào cùng với bột benzylpenicillin. Lượng thường dùng xấp xỉ 2,8 mmol Na⁺ trong lọ 1 triệu đơn vị penicillin, tương ứng lượng natri cho vào khoảng 18 ml nước muối sinh lý đẳng trương).

Có thể xảy ra quá mẫn với da khi tiếp xúc với kháng sinh, nên thận trọng tránh tiếp xúc với thuốc. Cần phát hiện xem người bệnh có tiền sử dị ứng không, đặc biệt dị ứng với thuốc, vì dễ tăng phản ứng mẫn cảm với penicillin.

Thận trọng đặc biệt khi dùng benzylpenicillin liều cao cho người đã bị động kinh.

Điều trị với penicillin làm thay đổi hệ vi khuẩn bình thường và có thể dẫn đến bội nhiễm với các vi sinh vật kháng penicillin bao gồm *Clostridium difficile* hoặc *Candida*, đặc biệt với việc sử dụng kéo dài.

Penicillin có thể ảnh hưởng tới một số xét nghiệm chẩn đoán như những xét nghiệm cho đường tiết niệu sử dụng đồng sunfat, antiglobulin trực tiếp, và một số xét nghiệm cho protein niệu hay huyết thanh. Penicillin cũng có thể ảnh hưởng tới các xét nghiệm sử dụng vi khuẩn, ví dụ như kiểm tra Guthrie cho phenylketonuria sử dụng *Bacillus subtilis*.

Tác dụng phụ

Penicillin có độc tính thấp, nhưng là chất gây mẫn cảm đáng kể, thường gặp nhất là phản ứng da, xấp xỉ 2% trong số bệnh nhân điều trị. Những phản ứng tại chỗ ở vị trí tiêm thuốc cũng hay gặp.

Thường gặp, $ADR > 1/100$

Toàn thân: Ngoại ban.

Khác: Viêm tĩnh mạch huyết khối.

Ít gặp, $1/1000 < ADR < 1/100$

Máu: Tăng bạch cầu ưa eosin.

Da: Mày đay.

Hiếm gặp, $ADR < 1/1000$

Toàn thân: Phản ứng phản vệ.

Máu: Thiếu máu tan máu, giảm bạch cầu.

Chú ý: Có thể thấy những triệu chứng của não như động kinh, đặc biệt ở những người bệnh có chức năng thận giảm và liều dùng hàng ngày trên 18 gam với người lớn. Đặc biệt thận trọng với người trên 60 tuổi và trẻ sơ sinh. Nên xem xét cho giảm liều penicillin và điều trị chống co giật. Nồng độ thuốc cao trong dịch truyền có thể gây viêm tĩnh mạch huyết khối.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Trường hợp mày đay, rát đỏ da, các phản ứng giống bệnh huyết thanh, có thể dùng các thuốc kháng histamin để khống chế, nếu cần, dùng corticoid toàn thân. Khi đó nên ngừng thuốc, trừ trường hợp có quyết định của bác sĩ khi chỉ có thuốc này mới cứu được tính mạng người bệnh. Trường hợp có phản ứng phản vệ nghiêm trọng, cần dùng ngay adrenalin, oxy và tiêm tĩnh mạch corticoid.

Thông báo ngay cho bác sĩ khi gặp phải các tác dụng không mong muốn của thuốc.

Tương tác thuốc

Dùng đồng thời các kháng sinh kìm khuẩn (như erythromycin, tetracyclin) có thể làm giảm tác dụng diệt khuẩn của penicillin do làm chậm tốc độ phát triển của vi khuẩn.

Nồng độ penicillin trong máu có thể kéo dài khi dùng đồng thời với probenecid do ngăn cản sự bài tiết penicillin ở ống thận. Tương tác này có thể được dùng trong điều trị để đạt được nồng độ thuốc trong huyết tương cao và kéo dài hơn.

Cimetidin có thể làm tăng khả dụng sinh học của penicillin.

Aspirin, indomethacin, phenylbutazon, sulfaphenazol và sulfinpyrazon kéo dài thời gian bán thải của benzylpenicillin một cách có ý nghĩa.

Cloramphenicol có thể làm giảm tác dụng của penicillin trong điều trị viêm màng não do *Pneumococcus*. Do đó phải dùng penicillin diệt khuẩn vài giờ trước khi dùng cloramphenicol.

Tác dụng của các thuốc chống đông máu dạng uống bình thường không bị ảnh hưởng bởi penicillin, nhưng trường hợp cá biệt có thể làm tăng thời gian prothrombin và gây chảy máu khi người bệnh dùng penicillin G. Do vậy, cần theo dõi khi sử dụng đồng thời, để có thể dự đoán trước và xử lý kịp thời.

Sự thải methotrexat ra khỏi cơ thể có thể bị giảm rõ rệt do dùng đồng thời với penicillin. Cần chăm sóc và theo dõi cẩn thận khi dùng cùng penicillin. Kiểm tra tiểu cầu, bạch cầu 2 lần một tuần, trong hai tuần đầu, và xác định nồng độ methotrexat nếu nghi ngờ có độc và điều trị nhiễm khuẩn nếu cần.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Không thấy có khuyết tật hoặc tác dụng có hại trên bào thai. Tuy nhiên, chưa có những nghiên cứu đầy đủ và có kiểm tra kỹ trên người mang thai để có thể kết luận loại trừ những tác dụng có hại của thuốc trên bào thai. Chỉ dùng benzylpenicillin cho người mang thai khi thật cần.

Benzylpenicillin được bài tiết qua sữa. Nên thận trọng khi dùng trong thời kỳ cho con bú, vì có những ảnh hưởng của kháng sinh nói chung với trẻ nhỏ như: dị ứng, thay đổi hệ vi khuẩn đường ruột.

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc

Không ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Quá liều và cách xử trí

Nồng độ thuốc trong máu quá thừa có thể gây phản ứng có hại tới thần kinh như co giật, liệt và có thể tử vong. Khi dùng quá liều, phải ngừng dùng thuốc và điều trị triệu chứng và hỗ trợ theo yêu cầu.

Bảo quản: Bảo quản trong bao bì kín, nơi thoáng mát, tránh ẩm, tránh ánh sáng, ở nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất. 24 giờ sau khi pha thành dung dịch tiêm ở nhiệt độ dưới 30°C.

ĐỂ THUỐC TRÁNH XA TÀM TAY TRẺ EM.

Nhà sản xuất

REYOUNG PHARMACEUTICAL CO., LTD.

No.6 Erlangshan Rd, Yiyuan County, Shandong Province, Trung Quốc



GIÁM ĐỐC

Ds: *Nguyễn Văn Lam*