МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Инструкция

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Ретарпен®

МИНЗДРАВ РОССИИ
П N011272-230315
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Ретарпен®.

Международное непатентованное название: бензатина бензилпенициллин.

Лекарственная форма: порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия.

Состав

1 флакон содержит:

Ретарпен® 1200000 МЕ: *действующее вещество*: бензатина бензилпенициллин - 1,0256 г; *вспомогательные вещества*: симетикон - 0,001 г; маннит - 0,009 г; повидон - 0,025 г; натрий-цитратный буфер pH 7.0 - 0,075 г.

Ретарпен® 2400000 МЕ: *действующее вещество*: бензатина бензилпенициллин - 2,0513 г; *вспомогательные вещества*: симетикон - 0,002 г; маннит - 0,018 г; повидон - 0,050 г; натрий-цитратный буфер pH 7.0 - 0,150 г.

Описание: порошок от белого до желтовато-белого цвета, слегка агломерирующий.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик, пенициллин.

Код АТХ: [J01CE08].

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Бензатина бензилпенициллин является бета-лактамным антибиотиком из группы пенициллинов типа G пролонгированного действия. Оказывает бактерицидное действие на чувствительные микроорганизмы за счет

подавления синтеза мукопептидов клеточной оболочки. Активен в отношении грамположительных микроорганизмов: возбудителей сифилиса и фрамбезии (*Treponema spp.*), основных возбудителей острого тонзиллита, скарлатины и ревматической лихорадки (*Staphylococcus spp.* (пенициллиназонеобразующие), *Streptococcus spp.*, в т.ч. *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*).

Наблюдается широкое распространение приобретенной резистентности к препарату у следующих микроорганизмов: *Enterococcus faecalis, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis.*

К действию препарата устойчивы штаммы *Staphylococcus spp.*, продуцирующие пенициллиназу, разрушающую бензилпенициллин, а также следующие микроорганизмы: *Enterococcus faecium, Nocardia asteroids, Enterobacteriaceae spp., Moraxella catarrhalis, Pseudomonas aeruginosa, Bacteroides spp., Chlamydia spp., Chlamydophila spp., Legionella pneumophila, Mycoplasma spp.*

Фармакокинетика

После внутримышечной инъекции бензатина бензилпенициллин очень медленно гидролизуется, высвобождая бензилпенициллин.

Максимальная концентрация (C_{max}) препарата в сыворотке крови достигается через 24 часа (у детей) или 48 часов (у взрослых) после инъекции. Длительный период полувыведения ($T_{1/2}$) обеспечивает стабильную и длительную концентрацию препарата в крови: на 14-й день после введения 2400000 МЕ препарата концентрация в сыворотке крови составляет 0,12 мкг/мл; на 21-й день после введения 1200000 МЕ препарата у 89-97,4 % пациентов его концентрация составляет 0,06 мкг/мл (1 МЕ = 0,6 мкг). Диффузия препарата в жидкости полная, диффузия в ткани очень слабая. Связь с белками плазмы крови 40-60 %.

Бензатина бензилпенициллин преодолевает в небольших количествах плацентарный барьер, а также проникает в молоко матери.

Биотрансформация препарата незначительная. Выводится преимущественно почками в неизмененном виде. За 8 суток выделяется до 33 % введенной дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты с сахарным диабетом: возможно замедление абсорбции препарата после внутримышечного введения.

Недоношенные и новорожденные дети: вследствие функциональной незрелости почек и печени у пациентов данной категории, возможно увеличение $T_{1/2}$.

Пациенты пожилого возраста: возможно замедление скорости выведения препарата из организма.

Показания к применению

Лечение инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами, при необходимости длительного воздействия на них:

- сифилис (в качестве монотерапии);
- фрамбезия, пинта;
- острый тонзиллит, скарлатина.

Профилактика инфекций, вызванных чувствительными к препарату микроорганизмами:

- повторные атаки после острой ревматической лихорадки;
- рецидивы рожи;

Противопоказания

- повышенная чувствительность к бензатина бензилпенициллину и другим бета-лактамным антибиотикам (пенициллинам и цефалоспоринам);
- период грудного вскармливания.

С осторожностью следует применять при склонности к аллергическим реакциям (пациенты с бронхиальной астмой, аллергическими высыпаниями), псевдомембранозном колите, почечной и/или печеночной недостаточности, дерматомикозах, беременности, сахарном диабете.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Ретарпен® способен проникать через плацентарный барьер. Хотя исследования на животных не показали прямого или непрямого неблагоприятного влияния на плод, применение препарата при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Не рекомендуется применение препарата для лечения сифилиса во время беременности.

Препарат проникает в грудное молоко в небольших количествах. Хотя данные, свидетельствующие о нежелательных эффектах у детей, находящихся на грудном вскармливании, чьи матери получали препарат, отсутсвуют, тем не менее, так как возможно негативное влияние препарата на микрофлору кишечника ребенка, рекомендуется прекратить кормление грудью при необходимости применения препарата.

Грудное вскармливание может быть возобновлено спустя 24 ч после отмены препарата.

Способ применения и дозы

Препарат вводится только глубоко внутримышечно. Препарат нельзя вводить внутривенно!

В асептических условиях приготовить суспензию путем введения во флакон:

- 3 мл воды для инъекций на 1200000 МЕ;
- 5 мл воды для инъекций на 2400000 МЕ.

Тщательно перемешать перед применением путем прокатывания флакона между ладонями рук, стараясь избегать образования обильной пены.

Бензатина бензилпенициллин в виде приготовленной суспензии может храниться в холодильнике не более 24 ч.

Препарат вводят путем глубокой внутримышечной инъекции в верхний наружный квадрант большой ягодичной мышцы. Для исключения попадания препарата в сосуд, перед непосредственным введением препарата, рекомендуется произвести аспирацию с целью выявления возможного

попадания иглы в сосуд. При аспирации крови или выраженной болезненности инъекция должна быть прекращена (см. также раздел «Особые указания»).

Лечение сифилиса

Первичный и вторичный сифилис

Взрослые и подростки - 2400000 МЕ;

Дети с массой тела 30 кг и выше – 600000-2400000 МЕ;

курс лечения – 1 инъекция (в случае возвращения клинических и/или лабораторных проявлений заболевания курс лечения следует повторить).

Поздние стадии сифилиса (включая латентный серопозитивный сифилис) Взрослые и подростки - 2400000 МЕ, по 1 инъекции внутримышечно 1 раз в неделю, курс 3 недели.

Лечение врожденного сифилиса (без признаков вовлечения центральной нервной системы) - 50000 МЕ/кг массы тела, по 1 инъекции внутримышечно 1 раз в неделю, курс 3 недели.

Фрамбезия, пинта (эндемические трепонематозы)

- Взрослые и подростки - 1200000 МЕ внутримышечно однократно;
- Дети с массой тела 30 кг и выше - 1200000 МЕ внутримышечно однократно;
- Дети с массой тела менее 30 кг - 600000 МЕ внутримышечно однократно.

Острый тонзиллит и скарлатина

- Взрослые и подростки - 1200000 МЕ внутримышечно однократно;
- Дети с массой тела 30 кг и выше - 1200000 МЕ внутримышечно однократно;
- Дети с массой тела менее 30 кг - 600000 МЕ внутримышечно однократно.

Профилактика острой ревматической лихорадки, постстрептококкового гломерулонефрита и рожи

- Взрослые и подростки - 1200000 МЕ один раз в 3-4 недели;

- Дети с массой тела 30 кг и выше - 1200000 МЕ внутримышечно один раз в 3-4 недели;
- Дети с массой тела менее 30 кг - 600000 МЕ внутримышечно один раз в 3-4 недели.

Рекомендуемая продолжительность терапии:

- при отсутствии поражения сердца - в течение по крайней мере 5 лет, или до достижения 21 года;
- при преходящем поражении сердца - в течение по крайней мере 10 лет, или до достижения 21 года;
- персистирующее поражение сердца – в течение по крайней мере 10 лет, или до достижения 40 летнего возраста. В некоторых случаях показано проведение пожизненной профилактики.

Длительность профилактики устанавливается индивидуально.

Особые популяции пациентов:

Почечная недостаточность

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

При клиренсе креатинина (КК) ≥60 мл/мин - коррекции дозы не требуется.

При КК ≥10 мл/мин - 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.

Пожилые пациенты

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

Печеночная недостаточность

При тяжелой печеночной недостаточности, метаболизм и экскреция пенициллинов могут замедляться.

Побочные эффекты

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (>1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000), частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Инфекции и паразитарные инвазии

часто: кандидоз.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

очень редко: гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы

редко: аллергические реакции (крапивница, ангионевротический отек, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, лихорадка, боли в суставах, анафилактический шок с развитием коллапса, анафилактоидные реакции (астматический приступ, пурпура, симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта));

очень редко: злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла);

частота неизвестна: реакция Яриша-Герксгеймера (см. также раздел «Особые указания»), сывороточная болезнь. У пациентов с сопутствующими дерматомикозами могут развиваться парааллергические реакции (из-за сходства антигенов пенициллинов и метаболитов дерматофитов).

Нарушения со стороны нервной системы

редко: нейропатия.

Нарушения со стороны пищеварительной системы

часто: диарея, тошнота, рвота;

нечасто: стоматит, глоссит;

частота неизвестна: на фоне терапии препаратом были описаны отдельные случаи развития псевдомембранозного колита.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

частота неизвестна: гепатит, холестаз.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

частота неизвестна: пемфигоид.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

редко: нефропатия, интерстициальный нефрит.

Изменения в лабораторных показателях

часто: положительная прямая реакция Кумбса, ложно-положительные реакции определения белка в моче при использовании методик преципитации (при применении сульфосалициловой, трихлоруксусной кислот), метода Фолина-Чокальтеу или биуретового метода; ложно-положительные реакции определения аминокислот в моче (при использовании нингидринового метода), искажение результатов электрофореза белков плазмы крови, ложноположительные реакции определения глюкозы в моче (при использовании неферментативных методов), ложноположительные реакции на уробилиноген, повышение содержания 17-кетостероидов в моче (при использовании реакции Циммерманна).

Сообщалось о появлении других побочных эффектов иммуноаллергической природы: умеренное транзиторное повышение активности сывороточных трансаминаз, острый интерстициальный нефрит.

Общие расстройства и реакции в месте введения

частота неизвестна: боль в месте инъекции, инфильтраты в месте инъекции, синдром Хойна (острый пенициллиновый психотический синдром), синдром Николау (острая медикаментозная эмболия сосудов кожи).

У детей возможно развитие местных реакций на введение препарата.

При длительной терапии возможно развитие суперинфекции устойчивыми микроорганизмами.

Передозировка

Применение высоких доз бета-лактамных антибиотиков, особенно при почечной недостаточности, может вызвать развитие энцефалопатии (нарушение сознания, двигательные нарушения, судороги).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Совместное применение не рекомендуется

Так как производные пенициллина действуют только на делящиеся микробные клетки, препарат не следует комбинировать с бактериостатическими антибиотиками (например, макролидами, хлорамфениколом, линкозамидами, тетрациклинами). Комбинации с другими антибиотиками возможны только в случае, если можно ожидать синергического, или, хотя бы, аддитивного действия комбинации препаратов.

Во избежание нежелательного химического взаимодействия не следует вводить препарат в одном шприце с другими лекарственными препаратами.

Комбинации, которые следует применять с осторожностью

При одновременном применении бензатина бензилпенициллина с нестероидными противовоспалительными препаратами (индометацином, фенилбутазоном, салицилатами), аллопуринолом, пробенецидом следует иметь в виду возможность конкурентного ингибирования выведения препаратов из организма.

Повышает эффективность непрямых антикоагулянтов (подавляя кишечную микрофлору, снижает протромбиновый индекс), необходимо тщательно контролировать международное нормализованное отношение (МНО) во время совместной терапии.

При совместном применении с дигоксином значительно возрастает риск развития брадикардии.

Уменьшает экскрецию метотрексата, следствием чего может явиться повышение его токсичности.

Особые указания

Перед началом терапии следует провести тщательный сбор анамнеза на предмет возможной сенсибилизации к пенициллинам и/или другим бета-лактамным антибиотикам. При лечении препаратом могут наблюдаться тяжелые (вплоть до развития анафилактического шока), и иногда фатальные аллергические реакции. Пациента следует проинформировать о возможных симптомах аллергии и о необходимости немедленно информировать врача об их возникновении. В случае появления аллергических реакций лечение препаратом следует немедленно прекратить и при необходимости назначить симптоматическую терапию.

В 5-10 % случаев аллергические реакции на пенициллин могут быть перекрестными с аллергическими реакциями на цефалоспорины. В связи с этим при указаниях в анамнезе на аллергические реакции на цефалоспорины противопоказано применение пенициллинов.

Следует соблюдать особую осторожность в отношении следующих групп пациентов:

- пациенты с бронхиальной астмой, кожными аллергическими высыпаниями имеют повышенный риск реакций гиперчувствительности. Такие пациенты должны оставаться под наблюдением врача, как минимум, в течение 30 мин после инъекции препарата. В случае возникновения аллергических реакций препарат должен быть отменен, при необходимости показано проведение симптоматической и/или противошоковой терапии;
- пациенты с почечной и/или печеночной недостаточностью (см. также раздел «Способ применения и дозы»);
- пациенты с сопутствующими дерматомикозами (возможно развитие парааллергических реакций).

При терапии сифилиса, вследствие массивного лизиса бактерий и высвобождения эндотоксинов может развиться реакция Яриша-Герксгеймера (лихорадка, озноб, другие общие и локальные симптомы). Пациент должен

быть проинформирован о возможности возникновения этой реакции, в случае ее возникновения должна проводиться соответствующая симптоматическая терапия.

У пациентов с сахарным диабетом, вследствие нарушения периферического кровообращения, возможно замедление абсорбции препарата в системный кровоток.

Препарат Ретарпен® не следует вводить в ткани с нарушенной перфузией.

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

Следует проводить периодической контроль функции почек и картины периферической крови.

В случае случайного подкожного введения может возникнуть болезненное уплотнение в месте введения. Болезненность может уменьшиться после прикладывания льда к месту введения.

При случайном внутрисосудистом введении препарата могут отмечаться преходящее чувство тревоги и нарушения зрения (синдром Хойна). Симптоматика, как правило, проходит в течение часа. При выраженности симптомов может потребоваться введение седативных препаратов.

На фоне применения препарата возможно развитие синдрома Николау, острой медикаментозной эмболии сосудов кожи. Синдром Николау – редкое осложнение, возникающее при внутримышечном введении лекарственных препаратов, чьи проявления включают некроз кожи и/или подлежащих тканей различной степени выраженности. При случайном внутриартериальном введении препарата, особенно у детей, могут наблюдаться серьезные осложнения, такие как тромбоз артерий и некроз тканей (гангрена). Начальными проявлениями этих осложнений могут быть бледные «пятна» на кожи ягодичной области. В результате высокого давления в месте введения может наблюдаться ретроградный заброс препарата в общую подвздошную артерию, аорту или спинальные артерии.

У детей и подростков периферическую область наружного верхнего квадранта ягодицы следует использовать для введения препарата только в исключительных случаях (например, при распространенных ожогах) во избежание повреждения седалищного нерва.

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

Растирание ягодицы после инъекции не рекомендуется.

При лечении венерических заболеваний, если имеется подозрение на сифилис, перед началом терапии следует выполнить темнопольную микроскопию и затем в течение 4 месяцев необходимо проведение серологических исследований. В случае врожденного сифилиса также следует исследовать спинномозговую жидкость (СМЖ). Если вовлечение ЦНС (нейросифилис) не могут быть исключены, следует использовать другие препараты пенициллина, лучше проникающие в СМЖ.

При тяжелых гнойно-воспалительных заболеваниях (тяжелая пневмония, эмпиема, сепсис, менингит, перитонит) требуются препараты, создающие более высокую концентрацию бензилпенициллина в плазме крови. Следует использовать водорастворимые соли препарата.

В случае возникновения тяжелой, стойкой диареи следует заподозрить псевдомембранозный колит (возможные симптомы - водянистый стул с примесями крови/слизи, тенезмы, диффузная спастическая боль в животе, лихорадка). Данное состояние может быть жизнеугрожающим, терапия препаратом Ретарпен® должна быть немедленно отменена, назначена соответствующая терапия, основанная на чувствительности выявленного патогена (например, ванкомицин внутрь 250 мг, 4 раза в сутки). Препараты, тормозящие перистальтику кишечника, противопоказаны.

В связи с возможностью развития грибковых поражений целесообразно при лечении бензилпенициллином применять витамины группы В и витамин С. В

случае подозрения на развитие грибковой инфекции показано применение противогрибковых препаратов, например, нистатина или леворина, согласно действующим инструкциям по применению данных лекарственных препаратов.

Содержание натрия на 1200000 МЕ препарата составляет 11,0 мг или 0,48 ммоль, на 2400000 МЕ - 22,0 мг или 0,96 ммоль, что необходимо учитывать при проведении гипосолевой диеты.

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

Возможность появления резистентных штаммов возбудителей следует учитывать при долговременном лечении. В случае возникновения вторичных инфекций (суперинфекций) следует принять соответствующие меры.

Нельзя исключить (в очень редких случаях) возможность накопления повидона (вспомогательное вещество в составе препарата) в ретикулоэндотелиальной системе, с последующим развитием гранулемы, из которой, в дальнейшем, могут развиваться опухоли.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Так как на фоне терапии препаратом могут возникать серьезные нежелательные эффекты (анафилактоидные реакции, анафилактический шок с развитием коллапса), следует соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности.

Форма выпуска

Порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения пролонгированного действия 1200000 МЕ, 2400000 МЕ.

Первичная упаковка

Ретарпен 1 200 000 МЕ

По ~ 1,14 г препарата во флакон из бесцветного стекла типа 3 вместимостью 5 мл, укупоренный резиновой пробкой, закатанной алюминиевым колпачком.

Ретарпен 2 400 000 МЕ

По ~ 2,27 г препарата во флакон из бесцветного стекла типа 3 вместимостью 15 мл, укупоренный резиновой пробкой, закатанной алюминиевым колпачком.

Вторичная упаковка

Ретарпен 1 200 000 МЕ

По 1 флакону в картонную пачку с инструкцией по применению.

Упаковка для стационаров: по 100 флаконов в картонную коробку с инструкциями по применению в количестве, равном количеству флаконов.

Ретарпен 2 400 000 МЕ

По 1 флакону в картонную пачку с инструкцией по применению.

Упаковка для стационаров: по 50 флаконов в картонную коробку с инструкциями по применению в количестве, равном количеству флаконов

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Держатель РУ: Сандоз ГмбХ, Биохемиштрассе 10, А-6250, Кундль, Австрия;

Произведено: Фрезениус Каби Анти-Инфективс С.Р.Л., Виа С. Леонардо, 23, 45010 Вилладозе (Ровиго), Италия.

Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»:

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3.;
телефон: (495) 660-75-09; факс: (495) 660-75-10.

С уважением,
Директор по развитию бизнеса,
регистрации и ценообразованию
ЗАО «Сандоз»

Геворкян А.В.