

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РЕТАРПЕН
(RETARPEN®)

Склад:

діюча речовина: benzathine benzylpenicillin;

1 флакон містить бензатину бензилпеніциліну 2 400 000 МО;

допоміжні речовини: симетикон, маніт (Е 421), повідон, натрію цитрат.

Лікарська форма. Порошок для суспензії для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: порошок від білого до кремового кольору, можлива агломерація порошку.

Фармакотерапевтична група.

Бета-лактамі антибіотики, пеніциліни. Код АТХ J01C E08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Бензатин бензилпеніцилін – це бета-лактамічний антибіотик з групи пеніцилінів типу G пролонгованої дії. Проявляє бактерицидну дію відносно чутливих мікроорганізмів за рахунок пригнічення синтезу мукопептидів клітинної стінки.

Активний щодо грампозитивних збудників: *Staphylococcus spp.* (пеніцилінаzoneутворюючих), *Streptococcus spp.*, у тому числі *Streptococcus pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, анаеробних спороутворюючих паличок, *Bacillus anthracis*, *Clostridium spp.*, *Actinomyces israelii*, грамнегативних мікроорганізмів: *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, а також щодо *Treponema spp.* До дії препарату стійкі штами *Staphylococcus spp.*, що продукують пеніциліназу, яка руйнує бензилпеніцилін. У зв'язку з тривалою дією препарат призначений для лікування інфекцій, спричинених *Streptococcus spp.* і *Treponema pallidum*

Фармакокінетика.

При внутрішньом'язовому введенні бензатин бензилпеніцилін дуже повільно всмоктується з місця введення, забезпечуючи пролонговану дію.

Максимальна концентрація в сироватці крові досягається через 12-24 години після ін'єкції. Тривалий період напіввиведення забезпечує стабільну та тривалу концентрацію препарату в крові: на 14-ту добу після введення 2 400 000 МО препарату концентрація в сироватці крові становить 0,12 мкг/мл. Ступінь зв'язування з білками плазми крові становить приблизно 55 %.

Бензатин бензилпеніцилін у невеликій кількості проникає крізь плацентарний бар'єр, а також у грудне молоко. Біотрансформація препарату незначна. Виводиться переважно нирками у незміненому вигляді; за 8 діб виводиться до 33 % введеної дози.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами:

- гострого тонзиліту;
- скарлатини;
- бешихи (хронічної), еризипелоїду;
- інфікованих ран та ран від укусів;
- сифілісу та інших захворювань, спричинених трепонемами (фрамбезія, ендемічний сифіліс, пінта).

Профілактика:

- ревматичних захворювань (хорея, ревмокардит);
- постстрептококового гломерулонефриту;
- скарлатини (після контакту з хворим);
- бешихи;
- сифілісу (після контакту з хворим).

Протипоказання.

Гіперчутливість до будь-якого компонента препарату, бета-лактамічних антибіотиків (пеніцилінів і карбапенемів), сої, арахісу. Перехресна чутливість до цефалоспоринів (5-10 % випадків) в анамнезі. Для лікування захворювань, що потребують високих концентрацій пеніциліну в сироватці крові та цереброспінальній рідині (тяжкі пневмонії, емпієма, сепсис, перикардит, менінгіт, перитоніт, артрит, вроджений нейросифіліс), слід використовувати водорозчинну натрієву сіль бензилпеніциліну. Кропив'янка, поліноз, тяжкі алергічні реакції та бронхіальна астма в анамнезі.

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 можлива 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).

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

Одночасне застосування з метотрексатом зменшує виведення останнього та може призвести до підвищення токсичності. Комбінування Ретарпену і метотрексату не рекомендується.

При одночасному застосуванні підвищується ефективність непрямих антикоагулянтів. При застосуванні з оральними антикоагулянтами може зростати вплив антивітамінів К та ризик кровотеч. Рекомендовано періодично визначати рівень Міжнародного Нормалізованого Індексу (МНІ) та відповідно коригувати застосування препаратів антивітамінів К під час та після лікування Ретарпеном.

Застосування бензатину бензилпеніциліну може в окремих випадках стати причиною зниження ефективності пероральних контрацептивів.

Для запобігання небажаним хімічним реакціям суспензію Ретарпену не слід змішувати з іншими ін'єкційними розчинами.

Бензатин бензилпеніцилін з обережністю слід призначати пацієнтам, які отримують дигоксин, оскільки при одночасному застосуванні існує ризик виникнення брадикардії.

Алопуринол підвищує ризик розвитку алергічних реакцій (шкірні висипання).

Аспірин, пробенецид, 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 каналцеву секрецію нирок.

Вплив на лабораторні дослідження:

- позитивний прямий тест Кумбса ($\geq 1\%$ до $< 10\%$) у пацієнтів, які отримують 10 000 000 МО (еквівалентно 6 г) бензилпеніциліну або більше на добу. Після припинення застосування Ретарпену прямий антиглобуліновий тест може залишатися позитивним від 6 до 8 тижнів;
- можливий хибно-позитивний результат тесту на наявність білка у сечі при реакції преципітації (сульфосаліцилова кислота, трихлороцтова кислота), методом Фоліна-Чокальтеу-Лоурі, біуретним методом. Слід використовувати інші методи для визначення білка у сечі;
- можливий хибно-позитивний результат тесту на виявлення амінокислот у сечі (нінгідринний метод);
- пеніцилін зв'язується з альбуміном. При використанні електрофорезу для визначення альбуміну може спостерігатися псевдобісальбумінемія;
- можливий хибно-позитивний результат визначення глюкози та уробліногену неферментативним методом;
- при визначенні 17-кетостероїдів у сечі (при використанні реакції Циммермана) можливе отримання завищених значень.

Особливості застосування.

Препарат застосовувати тільки внутрішньом'язово. Перед початком лікування Ретарпеном пацієнтів слід перевірити на переносимість препарату. Перехресна чутливість (5-10 %) можлива у випадку гіперчутливості до інших бета-лактамічних антибіотиків (у т.ч. цефалоспоринів, іміпенему).

Тяжкі та іноді летальні випадки гіперчутливості (анафілактична реакція) спостерігалися у хворих, які перебували на пеніциліновій терапії. Такі реакції виникають частіше у пацієнтів з відомими тяжкими

алергічними реакціями в анамнезі. Для лікування симптомів анафілактичної реакції може бути необхідним: негайне введення адреналіну, стероїдів (внутрішньовенно) та невідкладна терапія дихальної недостатності. З особливою обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам із сінною гарячкою, кропив'ячкою та іншими алергічними захворюваннями. Препарат не рекомендується застосовувати для лікування хворих із гострим лімфолейкозом або інфекційним мононуклеозом у зв'язку з підвищеним ризиком еритематозних висипань на шкірі. При тяжких розладах функції нирок великі дози пеніциліну можуть спричинити церебральні порушення, судоми, кому.

При призначенні препарату хворим на цукровий діабет необхідно брати до уваги знижене всмоктування Ретарпену із м'язового депо.

З обережністю застосовувати при алергічному діатезі, нирковій недостатності, порушенні функції печінки, дерматомікозах (можливі пара-алергічні реакції між пеніцилінами та метаболітами дерматофітів).

Повинне бути забезпечене медичне спостереження за пацієнтом, особливо у першу годину після введення, тяжкі алергічні реакції негайного типу можуть виникнути навіть після першого введення.

При лікуванні сифілісу може відбутися реакція Яриша-Герксгеймера в результаті бактерицидної дії пеніциліну на збудників. Від 2 до 12 годин після введення можливі: головний біль, гарячка, пітливість, тремтіння, міалгія, артралгія, нудота, тахікардія, підвищення артеріального тиску з подальшою гіпотензією. Ці симптоми зникають через 10 до 12 годин. Пацієнти повинні бути проінформовані, що це зазвичай перехідні ускладнення антибактеріальної терапії.

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

У разі випадкового підшкірного введення можливе ущільнення шкіри, при цьому добре допомагають пакети з льодом.

При випадковому внутрішньосудинному введенні Ретарпену може з'являтися відчуття пригніченості, страху, тривожності, можливі галюцинації, шок, сплутаність свідомості, непритомність, розвиток ціанозу, тахікардія, порушення моторики (синдром *Hoigne*). Симптоми зникають впродовж години. У випадку тяжкої реакції показане введення седативних засобів.

У разі випадкового внутрішньоартеріального введення можуть розвинути ускладнення, наприклад, судинна оклюзія, тромбоз, гангрена. Передвісниками цього є поява блідих бляшок на шкірі сідничної ділянки.

Повторні ін'єкції можуть спричинити пошкодження тканин та підвищення васкуляризації.

При лікуванні венеричних захворювань перед початком терапії необхідно провести дослідження у темному полі мікроскопа, якщо є підозра на сифіліс. Крім цього, необхідно проводити серологічні дослідження протягом 4 місяців. Для лікування вродженого сифілісу необхідно проводити дослідження цереброспінальної рідини перед початком терапії. У разі неможливості виключення неврологічних симптомів у пацієнтів з вродженим сифілісом слід використовувати лікарські форми, що містять пеніцилін, які збільшують концентрацію бензилпеніциліну в цереброспінальній рідині. У разі появи захворювань, а саме - тяжкої пневмонії, емпієми, сепсису, менінгіту або перитоніту, що потребують високих концентрацій пеніциліну в сироватці крові, лікування слід починати із застосування водорозчинної натрієвої солі бензилпеніциліну.

При довготривалому лікуванні препаратом рекомендується періодичний контроль показників крові та ниркової функції. Також слід брати до уваги можливість розвитку резистентних мікроорганізмів та грибів.

У разі наявності тяжкої і персистуючої діареї слід враховувати можливість виникнення псевдомембранозного коліту, спричиненого застосуванням антибіотиків. У такому разі слід негайно припинити введення препарату і призначити відповідну терапію. В цьому випадку протипоказані препарати, що пригнічують перистальтику.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Бензатин бензилпеніцилін проникає через плаценту. Препарат можна застосовувати після ретельної оцінки користь/ризик.

Годування груддю. Бензатин бензилпеніцилін проникає у грудне молоко в невеликих кількостях. Концентрація у молоці може досягати від 2 % до 15 % від концентрації у плазмі матері. Не було отримано повідомлень щодо небажаних реакцій у немовлят, проте слід брати до уваги можливу сенсibiliзацію чи інтерференцію з кишковою флорою. Годування груддю слід припинити при виникненні діареї, кандидозу чи висипання у дитини.

Немовлят, які перебувають на комбінованому вигодовуванні, слід на час лікування матері Ретарпенем перевести на вигодовування дитячим харчуванням. Годування груддю можна відновити через 24 години після припинення лікування.

Оральні контрацептиви. Як і у випадку з іншими антибіотиками, ефективність оральних контрацептивів може знижуватись у поодиноких випадках. Рекомендуються використання додаткових засобів контрацепції.
Вплив на репродуктивну функцію. Досліджень щодо впливу на репродуктивну функцію людини не проводили.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Внаслідок можливості виникнення серйозних побічних реакцій (таких як анафілактичний шок та анафілактоїдні реакції) слід утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Перед введенням необхідно зібрати у пацієнта анамнез переносимості препарату та провести попередню внутрішньошкірну пробу на його переносимість.

Ретарпен застосовувати тільки внутрішньом'язово!

Для приготування суспензії слід ввести у флакон 5 мл води для ін'єкцій. Використовувати тільки свіжоприготовлену суспензію, яку енергійно збовтати протягом 20 секунд і ввести негайно, використовуючи голку товщиною принаймні 0,9 мм. Ретарпен вводити у верхній квадрант сідничного м'яза. Щоб ввести препарат, необхідно перпендикулярно до поверхні шкіри різким рухом вколоти голку, уникаючи при цьому сусідства великих судин. Якщо при введенні препарату має місце аспірація крові або біль, ін'єкцію слід припинити. Препарат вводити якомога повільніше тільки під низьким тиском. Не можна терти місце ін'єкції після введення. При необхідності повторних ін'єкцій слід змінювати місце введення. Необхідно провести аспірацію безпосередньо перед введенням препарату, щоб запобігти потраплянню голки у кровоносні судини. Одноразово в одне місце слід вводити не більше 5 мл суспензії.

Лікування сифілісу.

Первинний сифіліс. Одноразово 2 400 000 МО Ретарпену, розподіляючи на 2 місця введення.

Вторинний сифіліс. По 2 400 000 МО Ретарпену у 2 місця введення.

Якщо клінічні прояви повторюються або результати лабораторних досліджень залишаються позитивними – лікування слід повторити.

Пізній сифіліс (серопозитивний латентний сифіліс). 2 400 000–4 800 000 МО щотижня протягом 3-5 тижнів.

Лікування фрамбезії.

1 200 000 – 2 400 000 МО одноразово. Особам, які мали контакт з хворими або хворими з латентною формою інфекції, вводити половину дози.

Лікування пінти.

2 400 000 МО Ретарпену одноразово.

Лікування інших інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами (гострий тонзиліт, скарлатина, бешиха, еризипелюїд, інфіковані рани та рани від укусів).

2 400 000 МО Ретарпену щотижня.

Профілактика ревматичної лихоманки і ревматичного ендокардиту, хорей, пост-стрептококового гломерулонефриту та бешихи.

1 200 000 – 2 400 000 МО Ретарпену 1 раз на 4 тижні.

Тривалість профілактики встановлює лікар індивідуально.

Профілактика скарлатини в осіб, які мали контакт з хворими.

2 400 000 МО Ретарпену одноразово.

При стрептококових захворюваннях курс лікування має становити не менше 10 днів для запобігання ускладнень. Як правило, достатньо однієї ін'єкції Ретарпену 2 400 000 МО.

Особливі категорії пацієнтів.

Пацієнти з порушенням функції нирок.

Дозування Ретарпену залежно від кліренсу креатиніну			
Кліренс креатиніну, мл /хв	100–60	50–10	< 10
Креатинін сироватки крові в мг %	0,8–1,5	1,5–8,0	15
Частина звичайної добової дози	100 %	75 %	20-50 % (макс. 1 000 000–3 000 000 МО/добу)
Інтервал введення	1 введення	1 введення	Розподілити на 2-3 введення

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі.

Бензатин бензилпеніцилін можна виводити гемодіалізом. Немає достатніх даних щодо впливу діалізу на рівень бензатин бензилпеніциліну у плазмі крові.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

При серйозних порушеннях функцій печінки та нирок можлива затримка у деградації і виведенні пеніцилінів.

Діти.

Препарат не застосовувати дітям.

Передозування.

Застосування високих доз бета-лактамних антибіотиків, особливо при печінковій недостатності, може спричинити розвиток енцефалопатії (сплутаність свідомості, порушення руху). Пеніциліни у надзвичайно великих дозах можуть спричинити нейром'язову збудливість або судоми, подібні до епілептичних. Потенційно при передозуванні можливі гастроінтестинальні симптоми та порушення електролітного балансу.

Лікування: симптоматична і підтримуюча терапія, гемодіаліз. Специфічний антидот невідомий.

Побічні реакції.

Нижченаведені побічні реакції згруповані за класами систем організму та частотою виникнення реакцій: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$, $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко поширені ($< 1/10000$), частота невідома (частота не може бути оцінена через відсутність даних).

Інфекції та інвазії:

поширені – резистентна бактеріальна та грибкова інфекція (у тому числі кандидоз).

З боку системи крові та лімфатичної системи:

дуже рідко поширені – гемолітична анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, еозинофілія.

З боку імунної системи:

рідко поширені – реакції гіперчутливості, включаючи висипання; кропив'янка, набряк Квінке, мультиформна еритема, ексфоліативний та контактний дерматит, пропасниця, бль у суглобах, ларингоспазм, бронхоспазм, анафілактичний шок іноді з колапсом та летальним наслідком, анафілактоїдні реакції (астма, пурпура, симптоми з боку травного тракту); частота невідома – сироваткова хвороба; при терапії сифілісу через вивільнення ендотоксинів може розвинути реакція Яриша-Герксгеймера, для якої характерні наступні симптоми: підвищення температури тіла, озноб, міалгія, головний біль, загострення шкірних симптомів, тахікардія, вазодилатація зі зміною артеріального тиску (реакція може бути небезпечною при серцево-судинному сифілісі або станах, при яких існує серйозний ризик підвищеного локального пошкодження, наприклад, атрофія зорового нерва). У пацієнтів з дерматомікозом можливий розвиток параалергічних реакцій у результаті можливої спільної антигенності між пеніцилінами і метаболітами дерматофітів. Синдром Стівена-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла).

З боку нервової системи:

рідко поширені – нейропатія.

З боку травного тракту:

поширені – діарея, нудота; рідко поширені – стоматит, глосит, блювання; частота невідома – псевдомембранозний коліт, забарвлення язика у чорний колір.

З боку гепатобіліарної системи:

частота невідома – гепатит, холестааз.

З боку шкіри:

частота невідома – пемфігоїд.

З боку сечовидільної системи:

рідко поширені – нефропатія, інтерстиційний нефрит.

Загальні порушення:

частота невідома – біль, інфільтрація у місці введення, синдром Уаньє, синдром Хойне (Hoigne) та Ніколау (Nicolau).

Лабораторні дослідження:

поширені – позитивний тест Кумбса, хибно-позитивний результат тесту на наявність білка у сечі при реакції преципітації (метод Фоліна-Чокальтеу-Лоурі, біуретний метод), хибно-позитивний результат тесту на виявлення амінокислот у сечі (нінгідриновий метод), симуляція псевдобісальбумінемії при використанні електрофорезу для визначення альбуміну, хибно-позитивний результат визначення глюкози та уробіліногену неферментативним методом, підвищений рівень при визначенні 17-кетостероїдів у сечі (при використанні реакції Циммермана).

Препарат містить повідон, тому дуже рідко останній може накопичуватися в ретикуло-ендотеліальній системі або локальних депо, що може призводити до розвитку гранульоми.

Термін придатності.

4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °C в оригінальній упаковці для захисту від світла місці.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Не змішувати з іншими ін'єкційними розчинами.

Порошок слід розводити у воді для ін'єкцій.

Упаковка.

Порошок у флаконі. По 50 флаконів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Сандоз ГмбХ–ТехОпс, Австрія/Sandoz GmbH–TechOps, Austria

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Біохеміштрассе 10, 6250 Кундль, Австрія/Biochemiestrasse 10, 6250 Kundl, Austria.