

1265 -2016

**ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА  
РЕТАРПЕН®**

**ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА**

**Ретарпен®**

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь  
29.11.2017 № 1493

**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ**

Бензатина бензилпенициллин / Benzathine benzylpenicillin

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Порошок для приготовления суспензии для внутримышечного введения

**ОПИСАНИЕ**

Порошок от белого до желтовато-белого цвета, с тенденцией к слеживанию.

**СОСТАВ**

В 1 флаконе содержится 2,0513 г бензатина бензилпенициллина (соответствует 2400000 ME). *Вспомогательные вещества:* симетикон, маннитол, повидон, буферный цитрат натрия, pH 7.

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА**

Антибактериальные средства для системного применения. Пенициллины, чувствительные к бета-лактамазам.

Код АТХ: J01CE08.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**Фармакодинамика**

Механизм действия

Механизм действия бензатина бензилпенициллина основан на ингибировании синтеза клеточной стенки бактерий во время фазы роста посредством блокады пенициллинсвязывающих белков (ПСБ), таких как транспептидазы. Это приводит к бактерицидному действию.

Взаимосвязь между фармакокинетикой и фармакодинамикой

Эффективность во многом зависит от продолжительности времени, в течение которого уровень активного вещества остается выше МПК патогена.

Механизмы развития резистентности

Резистентность к бензатина бензилпенициллину может быть обусловлена следующими механизмами:

- инактивация бета-лактамазами: бензатина бензилпенициллин не устойчив к бета-лактамазе и поэтому не оказывает влияния на бактерии, продуцирующие бета-лактамазу (например, стафилококки или гонококки);
- снижение сродства ПСБ к бензатина бензилпенициллину: приобретенная резистентность пневмококков и некоторых других стрептококков к бензатина бензилпенициллину обусловлена модификациями существующих ПСБ в результате мутации. Однако резистентность метициллин (оксациллин)-резистентных стафилококков обусловлена образованием дополнительного ПСБ с уменьшенным сродством к бензатина бензилпенициллину;
- у грамотрицательных бактерий недостаточное проникновение бензатина бензилпенициллина через наружную клеточную стенку может привести к недостаточному ингибированию ПСБ;

- бензатина бензилпенициллин может активно транспортироваться из клетки эффлюксными насосами.

Бензатина бензилпенициллин частично или полностью перекрестно резистентен к другим пенициллинам и цефалоспорином.

#### Пограничные значения

Значения пограничных концентраций основаны на значениях для бензилпенициллина. Для чувствительных и резистентных микроорганизмов были установлены следующие минимальные подавляющие концентрации (МПК).

Минимальные подавляющие концентрации (МПК), установленные Европейским комитетом по оценке антибиотикочувствительности (EUCAST).

Микроорганизм	Чувствительные (мг/л)	Резистентные (мг/л)
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 0,12	> 0,12
<i>Streptococcus spp.</i> группы А, В, С, G	≤ 0,25	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>#</sup>	≤ 0,06	> 2
<i>Streptococcus</i> группы Viridans	≤ 0,25	> 2
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,06	> 0,25
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,06	> 1
Грамотрицательные анаэробы	≤ 0,25	> 0,5
Грамположительные анаэробы	≤ 0,25	> 0,5
Пограничные значения вне зависимости от вида*	≤ 0,25	> 2

<sup>#</sup> инфекции, кроме менингита.

\*на основании фармакокинетических показателей в сыворотке.

#### Распространенность приобретенной резистентности

Распространенность приобретенной резистентности отдельных видов характеризуется географической и временной зависимостью, в связи с чем следует получить местную информацию по антибиотикорезистентности, особенно в случае тяжелых инфекций. Если местные показатели антибиотикорезистентности ставят под сомнение эффективность бензилпенициллина, следует обратиться за помощью к соответствующим специалистам-экспертам. В частности, в случае тяжелой инфекции или неудачной терапии необходимо провести микробиологический диагноз с выявлением патогена и его восприимчивости к бензилпенициллину.

Традиционно чувствительные микроорганизмы
<b>Грамположительные аэробы</b>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis</i> °
(стрептококки группы С и G)
<i>Streptococcus</i> группы Viridans ° ^
<b>Другие микроорганизмы</b>
<i>Treponema pallidum</i> °

° Данные получены из опубликованной литературы, клинического опыта и терапевтических рекомендаций.

^ Коллективное название гетерогенной группы видов стрептококков. Степень резистентности может варьироваться в зависимости от присутствия стрептококков

#### **Фармакокинетика**

##### Всасывание

После внутримышечного введения бензилпенициллин очень медленно всасывается. Ретарпен является пенициллиновым депо-препаратом самого продолжительного действия. При многих показаниях достаточно 1-2 инъекций в месяц. Следовательно, может быть уменьшена частота инъекций и местных реакций.

1265 - 2016

Время достижения пиковой концентрации после инъекции составляет 24 ч у детей и 48 ч у взрослых.

#### Распределение

Около 55% введенной дозы связывается с белками плазмы. При применении высоких доз пенициллина терапевтически эффективные концентрации достигаются даже в труднодоступных местах, таких как клапаны сердца, костная ткань, спинномозговая жидкость, эмпиема и др.

Бензилпенициллин проникает через плацентарный барьер. В фетальном кровообращении было обнаружено 10-30% от концентрации бензилпенициллина в плазме крови матери. Высокие концентрации достигаются также в амниотической жидкости. Напротив, передача в грудное молоко низка. Объем распределения составляет около 0,3-0,4 л/кг у взрослых и около 0,75 л/кг у детей.

#### Биотрансформация и выведение

Выведение в значительной степени (50 - 80%) происходит в неизменном виде через почки (85 - 95%) и, в меньшей степени, в активной форме с желчью (около 5%). Период полувыведения у взрослых с нормальной функцией почек составляет приблизительно 30 мин.

#### Особые группы пациентов

Недоношенные и новорожденные дети: из-за незрелости почек и печени в этом возрасте период полувыведения составляет вплоть до 3 ч и более. Поэтому интервал дозирования должен быть не менее 8-12 ч (в зависимости от степени зрелости почек и печени).

Пожилые пациенты: процессы выведения также могут быть замедлены. Дозу следует подбирать в зависимости от состояния функции почек.

#### Доклинические данные

Репродуктивные исследования у мышей, крыс и кроликов не выявили негативного влияния на фертильность или плод. Долгосрочные исследования на лабораторных животных в отношении канцерогенности, мутагенности и фертильности отсутствуют.

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Ретарпен применяется у взрослых, подростков, детей и новорожденных для лечения и профилактики инфекций, вызванных патогенами, чувствительными к пенициллину:

*для лечения:*

- рожа
- сифилис: ранний сифилис (первичный и вторичный)
- скрытый сифилис (исключение: нейросифилис и наличие обнаруженной патологии в спинномозговой жидкости)
- фрамбезия
- пинта

*для профилактики:*

- ревматическая лихорадка (хорея, ревматический кардит)
- постстрептококковый гломерулонефрит
- рожа

При применении Ретарпена следует принимать во внимание общие руководства по надлежащему применению антибактериальных препаратов.

### **ДОЗЫ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ**

Доза зависит от тяжести и типа инфекции, возраста и функции печени и почек пациента. При некоторых особых показаниях (например, сифилис, профилактика ревматической лихорадки) следует принимать во внимание международные руководства в дополнение к национальным или местным инструкциям.

#### *Стандартная доза*

Взрослые и подростки: 1200000 МЕ один раз в неделю.

Дети с массой тела > 30 кг: 1200000 МЕ один раз в неделю.

Дети с массой тела < 30 кг: 600000 МЕ один раз в неделю.

Продолжительность терапии: однократная доза.

Для предотвращения возникновения повторного заболевания у пациентов со стрептококковой инфекцией наименьший срок лечения должен составлять 10 дней. Это может быть обеспечено однократным введением 600000 МЕ Ретарпена, 1200000 МЕ Ретарпена или 2400000 МЕ Ретарпена.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

#### *Лечение сифилиса*

##### *первичная и вторичная стадии*

Взрослые и подростки: 1 x 2400000 МЕ.

Дети: 50000 МЕ/кг массы тела, но не более 2400000 МЕ.

Лечение повторяют, если клинические симптомы возвращаются или лабораторные тесты постоянно положительны.

Продолжительность терапии: однократная доза.

##### *последняя стадия (латентный сероположительный сифилис)*

Взрослые и подростки: 2400000 МЕ один раз в неделю.

Дети: 50000 МЕ/кг массы тела, но не более 2400000 МЕ.

Продолжительность терапии: 3 недели.

##### *врожденный сифилис (без неврологических симптомов)*

Новорожденные и дети младшего возраста: 1 x 50000 МЕ/кг массы тела.

Продолжительность терапии: однократная доза.

#### *Лечение фрамбезии, тинты*

Взрослые и подростки: 1 x 1200000 МЕ.

Дети с массой тела > 30 кг: 1 x 1200000 МЕ.

Дети с массой тела < 30 кг: 1 x 600000 МЕ.

Продолжительность терапии: однократная доза.

#### *Профилактика ревматической лихорадки, постстрептококкового гломерулонефрита и рожжи:*

Взрослые и подростки: 1 x 1200000 МЕ каждые 3-4 недели.

Дети с массой тела > 30 кг: 1 x 1200000 МЕ каждые 3-4 недели.

Дети с массой тела < 30 кг: 1 x 600000 МЕ каждые 3-4 недели.

Продолжительность терапии:

а) при отсутствии вовлечения поражения сердца в патологический процесс: не менее 5 лет или вплоть до 21 года.

б) с переходным вовлечением поражения сердца в патологический процесс: не менее 10 лет или вплоть до 21 года.

в) с постоянным вовлечением поражения сердца в патологический процесс: не менее 10 лет или вплоть до 40 лет; иногда необходима профилактика в течение всей жизни.

#### *Особые группы пациентов*

При нарушении функции почек 1265 - 2016

Доза Ретарпена для взрослых, подростков и детей на основании клиренса креатинина				
Клиренс креатинина, мл/мин	100-60	50-10	<10	
Креатинин сыворотки крови, мг%	0,8-1,5	1,5-8,0	15	
Доля от обычной суточной дозы Ретарпена	100%	75%	20-50% (макс.1000000- 3000000 МЕ/сут.)	
Интервал введением	1 однократное введение	1 однократное введение	2-3 однократных введения	

#### При проведении гемодиализа

Бензилпенициллин может выводиться с помощью гемодиализа. Данные о влиянии гемодиализа на уровни бензилпенициллина в плазме отсутствуют. Поэтому вопрос о назначении Ретарпена пациентам, находящимся на гемодиализе, должен рассматриваться в каждом конкретном случае.

#### При нарушении функции печени

В случаях очень тяжелых нарушений функции печени и почек может наблюдаться замедленный распад и выведение пенициллинов.

#### Способ применения

Только для внутримышечных инъекций. Ретарпен не должен вводиться в области с плохим кровоснабжением.

Инъекции должны вводиться глубоко внутримышечно в верхний наружный ягодичный квадрант, игла должна быть направлена в сторону гребня подвздошной кости или в вентро-глютеальную область по Хохштеттеру. Прокол должен выполняться настолько перпендикулярно к поверхности кожи, насколько это возможно, и вводится 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.

Для детей предпочтительнее введение в передне-наружную область бедра (четырёхглавую мышцу бедра). При хорошем развитии мышечной массы для инъекций можно использовать дельтовидную мышцу; в этом случае внимание должно быть уделено радиальному нерву.

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).

Максимально допустимый объем инъекции для одного участка составляет 5 мл. Следовательно, в один участок в любой момент времени следует вводить не более 5 мл готовой суспензии для инъекций.

Препарат следует вводить как можно медленнее, не прилагая значительных усилий. После инъекции место укола не массировать и не тереть.

При внутримышечном введении могут наблюдаться тяжелые реакции в месте введения, особенно у маленьких детей. По возможности, следует рассмотреть альтернативные методы лечения, например, внутривенное введение подходящего пенициллина, принимая во внимание, в первую очередь, терапевтические показания и схему лечения и взвешивая соотношение риск-польза.

**Приготовление суспензии**

Содержимое флакона 2400000 МЕ разводят минимум в 5 мл воды для инъекций. Энергично встряхивают в течении 20 секунд и сразу же вводят, используя иглу размером минимум 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. При повторных дозах необходимо менять участок введения инъекции.

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

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 не известна (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.

**Нарушения со стороны иммунной системы**

Редко: аллергические реакции: крапивница, отек Квинке, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, лихорадка, боль в суставах, анафилактический шок с коллапсом и анафилактоидные реакции (астма, пурпура, желудочно-кишечные симптомы).

Частота не известна: сывороточная болезнь. При лечении сифилиса, в результате бактериолиза может развиваться реакция Яриша-Герксгеймера, 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 желудочно-кишечного тракта**

Часто: диарея, тошнота.

Нечасто: стоматит, глоссит, рвота.

Частота не известна: псевдомембранозный колит.

**Нарушения со стороны печени**

Частота не известна: гепатит, холестаз.

**Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей**

Очень редко: синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла.

**Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей**

Редко: нефропатия, интерстициальный нефрит.

**Общие нарушения и нарушения в месте введения**

Частота не известна: боль в месте введения, инфильтрат в месте введения, синдром Уанье, синдром Николау.

**Лабораторные анализы**

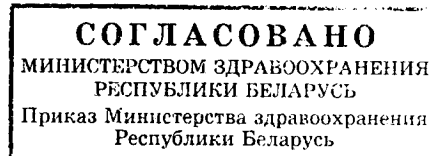
Часто:

- положительная прямая проба Кумбса;
- ложноположительные результаты определения белка в моче, если используются методы осадков (метод Фолина-Чикальтеу-Лоури, биурет метод);
- ложноположительное определение в моче аминокислот (метод нингидрина);
- при использовании метода электрофореза для определения альбумина, можно получить ложную бисальбуминемию;
- неферментное обнаружение глюкозы и уробилиногена в моче может дать ложноположительные результаты;

1265 - 2016

- повышенные уровни 17-кетостероидов в моче (при использовании реакции Циммермана).

У детей возможно развитие местных реакций.



#### Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных препаратов.

Пациенту, если у него возникают какие-либо нежелательные реакции, рекомендуется проконсультироваться с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в инструкции по применению препарата. Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

#### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- Гиперчувствительность к бензатина бензилпенициллину, к любому другому пенициллину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «Состав».
- Тяжелая реакция гиперчувствительности немедленного типа (например, анафилактическая) к другим бета-лактамым антибиотикам (например, цефалоспорином, карбапенему или монобактаму) в анамнезе.

#### **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

В очень высоких дозах пенициллина могут вызывать нервную возбудимость или эпилептиформные припадки. Если подозревается передозировка, рекомендуется клинический контроль и симптоматическое лечение. Бензилпенициллин может выводиться с помощью гемодиализа.

#### **МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ**

Ретарпен не должен вводиться в области с плохим кровоснабжением.

Перед началом лечения следует собрать информацию о наличии в анамнезе пациента реакций гиперчувствительности к пенициллинам, цефалоспорином или к другим бета-лактамым антибиотикам.

У пациентов, проходивших лечение пенициллинами, отмечались серьезные и иногда смертельные реакции гиперчувствительности. Эти реакции чаще встречаются у людей с гиперчувствительностью к пенициллину в анамнезе и у индивидуумов, подверженных атопии.

При появлении аллергических реакций лечение должно быть отменено и назначено соответствующее лечение. До начала лечения, по возможности, должен быть проведен тест на гиперчувствительность.

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

Следует проявлять осторожность у пациентов, страдающих:

- аллергическим диатезом или бронхиальной астмой. Существует повышенный риск развития реакции гиперчувствительности.
- почечной недостаточностью;
- нарушением функции печени.

1265 - 2016

У некоторых экспонированных пациентов могут возникать тяжелые реакции гиперчувствительности немедленного типа после первого введения. В связи с этим, пациент должен оставаться под наблюдением в течение получаса после инъекции.

При лечении сифилиса, в результате бактерицидного действия пенициллина на патогены может развиваться реакция Яриша-Герксгеймера.

Через 2 - 12 ч после введения могут появиться головные боли, лихорадка, потоотделение, озноб, миалгия, артралгия, тошнота, тахикардия, повышенное кровяное давление с последующей гипотонией. Эти симптомы исчезают через 10-12 часов.

Пациенты должны быть проинформированы о том, что это обычное, преходящее осложнение антибактериальной терапии. Для подавления или ослабления реакции Яриша-Герксгеймера должна быть назначена соответствующая терапия.

При длительном лечении (более 5 дней) рекомендуется проводить анализ крови и функции почек.

Необходимо следить за ростом резистентности микробов. При развитии вторичных инфекций должны быть приняты соответствующие меры.

Необходимо учитывать возможность развития тяжелой и упорной диареи, псевдомембранозного колита, связанного с введением антибиотика (кровявые/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. Противоперистальтические препараты противопоказаны.

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, должно быть рассмотрено альтернативное лечение, например, с водорастворимой щелочной солью бензилпенициллина.

#### **Примечания по применению**

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

В случае непреднамеренного внутрисосудистого введения может развиваться синдром Хойна (симптомы шока со смертельным страхом, спутанность сознания, галлюцинации, возможен цианоз, тахикардия и нарушения движений, но без развития сосудистой недостаточности), вызванный микроэмболами суспензии. Симптомы регрессируют в течение часа. Если случай тяжелый, рекомендуется парентеральное введение седативных средств.

В случае непреднамеренного внутриаортального введения, особенно у детей, могут развиваться серьезные осложнения, например, окклюзии сосудов, тромбоз и гангрена. Начальные признаки - бледные пятна на коже ягодиц. В результате высокого давления при инъекции может произойти ретроградное поступление жидкости в общую подвздошную артерию, аорту или спинальные артерии.

Повторные инъекции в ограниченную область мышечной ткани, которые связаны с длительной терапией депо-пенициллинами (например, при лечении сифилиса), могут вызвать повреждение тканей и усилить местную васкуляризацию.

Последующие инъекции увеличивают вероятность проникновения суспензии в кровь, либо путем прямой инъекции в кровеносный сосуд, либо из-за давления самой введенной суспензии, либо путем миграции депо. Поэтому при длительной терапии рекомендуется вводить каждую инъекцию на большом расстоянии от предыдущей инъекции.



**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 ( $\geq 1\%$  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 биурет 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 бисальбуминемию.
- 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.

При почечной дисфункции необходимо учитывать замедленную экскрецию повидона. Из-за наличия повидона в препарате нельзя исключать, что после частого или длительного применения в очень редких случаях повидон может откладываться в ретикулоэндотелиальной системе или местно, приводя к развитию гранулем, похожих на опухоли.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ**

Одновременное введение бензилпенициллина не рекомендуется с:

Основываясь на общем принципе не сочетать бактерицидные и бактериостатические антибиотики, Ретарпен не следует комбинировать с бактериостатическими антибиотиками.

Следует проявлять осторожность при совместном применении:

***Пробенецида***

Применение 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.

***Метотрексата***

При одновременном применении с Ретарпеном выведение метотрексата снижается. Это может привести к увеличению токсичности метотрексата. Комбинация с метотрексатом не рекомендуется.

***Антикоагулянтов***

Одновременное применение Ретарпена 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 Ретарпеном.

**Данные о совместимости**

Доступны данные о совместимости с водой для инъекций.

**БЕРЕМЕННОСТЬ И ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ**

1265 - 2016

**Беременность**

Бензатина бензилпенициллин проникает через плаценту. Исследования на животных не указывают на прямые или косвенные вредные воздействия, вызванные репродуктивной токсичностью. Ретарпен можно применять во время беременности при надлежащих показаниях и с учетом пользы и рисков.

**Грудное вскармливание**

Бензатина бензилпенициллин проникает в небольших количествах в грудное молоко. Концентрация в материнском молоке может достигать от 2 до 15% от концентрации сыворотки матери.

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. Грудное вскармливание следует прекратить в случае возникновения диареи, кандидоза или сыпи у ребенка.

Младенцев, которые также получают детское питание, не следует кормить грудным молоком во время лечения Ретарпеном. 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.

**ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ**

Из-за возникновения возможных серьезных нежелательных эффектов (например, анафилактический шок с коллапсом и анафилактоидные реакции) Ретарпен может иметь значительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

**УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

**Хранить в недоступном для детей месте.**

Лекарственное средство не требует особых условий хранения.

**СРОК ГОДНОСТИ**

4 года.

Химическая и физическая стабильность при использовании была продемонстрирована в течение 24 часов при температуре 25 °С. С микробиологической точки зрения препарат должен быть использован немедленно. Если препарат не используется сразу, за срок и условия хранения после вскрытия упаковки несет ответственность пользователь.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА**

Отпускается только по рецепту.

**УПАКОВКА**

Флакон 15 мл из бесцветного стекла класса III с резиновой пробкой и алюминиевой обжимной крышкой.

1 флакон вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

50 флаконов вместе с инструкцией по применению в картонной коробке.

**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

1265 - 2016

Сандоз ГмбХ, Биохемштрассе 10, А-6250 Кундль, Австрия.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь