

## **Состав**

*действующее вещество:* ретапамулин;

1 г мази содержит 10 мг ретапамулина;

*вспомогательные вещества:* парафин белый мягкий (содержит бутилгидрокситолуол (Е 321)).

## **Лекарственная форма**

Мазь.

*Основные физико-химические свойства:* белого цвета с оттенком однородная мазь практически свободна от видимых признаков загрязнения.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Дерматологические средства. Антибиотики для местного применения. Код АТХ D06A X13.

## **Фармакодинамика**

Ретапамулин является синтетическим производным вещества плевромутилина, которое было изолировано путем ферментации с *Clitopilus passeckerianus*.

Ретапамулин селективно ингибирует синтез бактериального белка путем взаимодействия с 50S субъединицей бактериальной рибосомы, которая является, в определенном отношении, отличительной от других антибиотиков, которые взаимодействуют с рибосомой. Полученные данные свидетельствуют, что в область соединения включаются Рибосомальные протеин L3, рибосомальная Р-участок и пептидилтрансферазный центр. Путем связывания с этим участком плевромутилин ингибирует пептидилтрансферазу, частично блокирует взаимодействие с Р-участком и препятствует нормальному формированию активной 50S субъединицы бактериальной рибосомы, то есть ингибирует синтез бактериального протеина различными механизмами. Благодаря такому особому методу действия *in vitro* перекрестная чувствительность с ретапамулин и другими антибиотиками является редкой.

Ретапамулин проявляет активность против большинства штаммов таких распространенных патогенных микроорганизмов кожи и подкожных тканей как *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus pyogenes* как *in vitro*, так и в клинических исследованиях. Однако по данным клинических исследований ретапамулин был

менее эффективен в отношении некоторых метициллин штаммов *Staphylococcus aureus*.

Препарат также активен *in vitro* против некоторых грамположительных, грамотрицательных и анаэробных микроорганизмов.

Ретапамулин главным образом оказывает бактериостатическое действие в отношении *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus pyogenes*. Минимальная бактерицидная концентрация (МБК) против *S. aureus* и *S. pyogenes* в 512 и 1024 раза превышала минимальную ингибирующую концентрацию (МИК).

*Чувствительные микроорганизмы:*

- *Staphylococcus aureus* (*in vitro* ретапамулин проявляет одинаковую активность против метициллинчувливых и метициллин штаммов *S.aureus*. Однако см. Раздел «Особенности применения» относительно клинической эффективности против метициллин штаммов). Ретапамулин не следует применять для лечения инфекций, вызванных метициллин штаммами *S.aureus*;
- *Streptococcus pyogenes* (удовлетворительная активность была продемонстрирована в клинических исследованиях)
- *Streptococcus agalactiae*.

*Нечувствительные микроорганизмы:*

- *Enterobacteriaceae*;
- *Pseudomonas aeruginosa*;
- *Enterococcus faecalis*.

Резистентность.

Уменьшение *in vitro* активности ретапамулина опосредуется через мутацию в рибосомальном белке L3. Присутствие ABC переносчика *vgaAv* уменьшает *in vitro* активность ретапамулин. На чувствительность к плевромутилину может повлиять *CfrfRNA* метилтрансфераза, которая предоставляет перекрестную резистентность к феникололив, линкосаминдив и стрептограминам А у стафилококков.

Ретапамулин продемонстрировал низкий потенциал развития резистентности *in vitro*.

Наибольший уровень МИК ретапамулина в сериях из пассажей *S. aureus* и *S. pyogenes* при наличии субминимальной ингибиторной активности ретапамулина был 2 мкг / мл.

## Фармакокинетика

*Абсорбция.* Системное воздействие 1% ретапамулина изучалось при применении на неповрежденной коже и абразивных ранах течение 7 дней. Системное воздействие при применении на неповрежденной коже был очень низким. Среднее геометрическое значение максимальной концентрации препарата в плазме крови после применения на 200 см<sup>2</sup> поврежденной кожи было 9,75 нг / мл в 1-й день и 8,79 нг / мл - на 7-й день с максимальным индивидуальным значением 22,1 нг / мл.

Были проведены однократные определения концентрации препарата в плазме крови 516 взрослых и детей с вторичными инфицированными ранами, которые лечились 1% ретапамулин 2 раза в сутки в течение 5 дней. Определение проводилось перед нанесением мази на 3-й или 4-й день у взрослых и между 0 и 12:00 после последнего нанесения мази на 3-й или 4-й день у детей. В большинстве образцов (89%) концентрация была ниже уровня измеримости (0,5 нг / мл). Среди образцов, подвергавшихся измерению, в 90% случаев концентрация ретапамулин более 2,5 нг / мл. Максимальная измеренная концентрация ретапамулин составляла 10,7 нг / мл у взрослых и 18,5 нг / мл - у детей (в возрасте от 2 до 17 лет).

### *Дети до 2 лет.*

При изучении фармакокинетики местного применения ретапамулин у детей образцы плазмы крови были получены от пациентов в возрасте от 2 месяцев до 2 лет. В 46% образцов был измерен уровень концентрации ретапамулин (от 0,52 до 177,3 нг / мл), где большинство образцов (75%) имели концентрацию <5 нг / мл.

### *Дети в возрасте от 2 до 9 месяцев.*

Концентрация ретапамулин в плазме крови была измерена у 69% пациентов (n = 20). В этой возрастной группе зафиксировано четыре случая, когда концентрация ретапамулину в плазме крови (26,9, 80,3, 174,3 и 177,3 нг / мл) была выше высокий уровень концентрации ретапамулин в плазме крови, зафиксирован в группе пациентов в возрасте от 2 до 17 лет (18,5 нг / мл). Применение ретапамулина не рекомендуется детям до 9 месяцев (см. «Способ применения и дозы»).

### *Дети в возрасте от 9 месяцев до 2 лет.*

Концентрация ретапамулин в плазме крови была измерена в 32% пациентов (n = 16). В этой возрастной группе зафиксирован один случай, когда концентрация ретапамулину в плазме крови (95,1 нг / мл) была выше высокий уровень

концентрации ретапамулин в плазме крови, зафиксирован в группе пациентов в возрасте от 2 до 17 лет (18,5 нг / мл ). (См. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Распределение.* В связи с очень низким системным воздействием препарата, распределение препарата в тканях человека не изучалось. В исследованиях *in vitro* ретапамулин является субстратом и ингибитором Р-гликопротеина. Однако системное влияние ретапамулин после местного применения в 660 раз ниже концентрации ретапамулин (IC 50), необходимую для ингибирования Р-гликопротеина.

Ретапамулин примерно на 94% связывается с белками плазмы крови.

*Метаболизм.* *In vitro* метаболизм ретапамулина в микросомах печени человека главным образом опосредуется с помощью CYP3A4, значительно меньшей степени - CYP2C8 и CYP2D6.

*Выведение.* Выведение препарата из организма человека не изучалось.

## **Показания**

*Местное лечение бактериальных инфекций кожи и подкожных тканей:*

- импетиго;
- инфицированные травматические поражения (небольшие рваные, абразивные или защитные раны).

## **Противопоказания**

Гиперчувствительность к ретапамулину или к другим компонентам препарата.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Влияние сопутствующих препаратов для местного применения на один и тот же участок кожи, который лечит ретапамулин, не изучали и поэтому не рекомендуется одновременное применение с другими лекарственными средствами.

В микросомах печени человека ретапамулин является сильным ингибитором CYP3A4. Однако, поскольку концентрация ретапамулин в плазме крови во время местного применения низкая, не ожидается, что системное применение субстратов CYP3A4 повлечет клинически важной ингибирования их метаболизма ретапамулин.

Совместное применение перорального кетоконазола 200 мг 2 раза в сутки увеличивало средний AUC (0-24) и C<sub>max</sub> ретапамулин на 81% после местного применения ретапамулин в дозе 10 мг / г мази на абразивную кожу здоровых добровольцев. Тем не менее, высокая концентрация в плазме крови была низкой ( $\leq 10,5$  нг / мл уровень без кетоконазола и  $\leq 17$  нг / мл - при наличии кетоконазола).

После местного применения ретапамулина в дозе 10 мг / г мази взрослым и детям старше 2 лет системное влияние ретапамулин был низким (максимальная концентрация в плазме крови  $<20$  нг / мл). Поэтому ожидается клинически значимого повышения концентрации ретапамулин в плазме крови при применении пациентами в возрасте от 2 лет, также лечатся ингибиторами CYP3A4.

*В возрасте от 9 месяцев до 2 лет* иногда возможен высокий уровень концентрации препарата в плазме крови по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми. Поэтому ретапамулин в дозе 10 мг / г детям этой возрастной группы следует применять с осторожностью, если они также получают ингибиторы CYP3A4, так как возможно дальнейшее повышение системного влияния ретапамулина при наличии ингибиторов CYP3A4.

## **Особенности применения**

В случае появления случаев повышенной чувствительности или сильного местного раздражения после применения ретапамулина, лечение следует прекратить, мазь вытереть и начать соответствующее альтернативное лечение инфекции.

Не применять мазь для лечения глаз. Препарат исследовался в офтальмологической практике.

Не применять для лечения слизистых оболочек. Безопасность и эффективность применения ретапамулин на слизистых оболочках не установлены. Сообщалось о случаях носовых кровотечений при применении на слизистой оболочке носа. Следует соблюдать осторожность во избежание приема внутрь.

Препарат не следует применять для лечения инфекций, вызванных метициллин штаммами *Staphylococcus aureus*. По данным клинических исследований вторично инфицированных открытых ран была показана не адекватная эффективность ретапамулин при лечении пациентов, инфицированных метициллин штаммами *Staphylococcus aureus*. Причина такой уменьшенной клинической эффективности неизвестна.

В случае ухудшения или отсутствия улучшения состояния инфицированной поверхности в течение 2-3 дней после лечения, следует пересмотреть лечение.

Ретапамулин не применять для лечения абсцессов.

Мазь содержит бутилированный гидрокситолуин, что может привести к местной кожной реакции (например, контактный дерматит) или раздражение глаз и слизистых оболочек.

Как и при применении других антибактериальных средств, длительное применение может вызывать чрезмерный рост нечувствительных микроорганизмов, включая грибы. Если есть подозрение в возникновении суперинфекции, вызванной нечувствительными микроорганизмами, лечение следует проводить в соответствии с клинической и микробиологической оценкой.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Не влияет или имеет очень незначительное влияние на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Данных о применении препарата в период беременности у человека нет. По данным исследований на животных был показан незначительное влияние ретапамулин на развитие плода после перорального применения. Влияние на постнатальное развитие не изучали. Ретапамулин в период беременности следует применять только при четких показаний, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, выводится ли ретапамулин в грудное молоко. Решение о прекращении кормления грудью или прекращении лечения принимается после оценки соотношения пользы для матери / риск для ребенка.

По данным исследований на животных влияния на фертильность мужчин и женщин обнаружено не было.

### **Способ применения и дозы**

Препарат предназначен только для наружного местного применения.

*Взрослые и дети от 9 месяцев.*

Тонкий слой мази следует наносить на пораженный участок 2 раза в сутки в течение 5 дней.

На обработанную мазью участок кожи можно накладывать стерильную марлевую повязку.

Эффективность и безопасность применения препарата не установлены при:

- количества поражений при импетиго более 10 и общей площади поражений более 100 см<sup>2</sup>;
- при вторичных инфицированных травматических поражениях, имеющих длину более 10 см или общую площадь пораженной поверхности более 100 см<sup>2</sup>.

Пациентам в возрасте до 18 лет общая площадь поверхности тела, лечится, не должна превышать 2% поверхности тела.

В случае отсутствия клинического эффекта в течение 2-3 дней лечение следует пересмотреть.

*Больные пожилого возраста.*

Коррекция дозы не требуется.

*Дозирование при нарушении функции почек.*

Коррекция дозы не требуется.

*Дозирование при нарушении функции печени.*

Коррекция дозы не требуется.

## **Дети**

Поскольку безопасность и эффективность применения ретапамулин для лечения детей в возрасте до 9 месяцев не установлены, применять препарат детям этой возрастной группы не рекомендуется.

## **Передозировка**

Не было зафиксировано случаев передозировки ретапамулина. В случае появления каких-либо признаков или симптомов передозировки как местных, так и после случайного приема внутрь, следует проводить симптоматическое лечение. Специфического антидота нет.

## **Побочные реакции**

### Данные клинических исследований.

*Общие и местные реакции.*

Часто: реакции в месте нанесения - раздражение.

Редко: реакции в месте нанесения - зуд, боль, эритема.

*Кожа и подкожная ткань.*

Редко: контактный дерматит.

### Данные постмаркетинговых исследований.

*Со стороны иммунной системы.*

Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек.

*Общие и местные реакции.*

Частота неизвестна: раздражение в месте применения, включая жжение.

Частота побочных реакций у детей такая же, как и у взрослых.

## **Срок годности**

2 года. После вскрытия тубы срок хранения - 7 дней.

## **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 ° С. Хранить в недоступном для детей месте.

## **Упаковка**

По 5 г мази в алюминиевой тубе с пластиковой крышечкой в картонной упаковке.

## **Категория отпуска**

По рецепту.

## **Производитель**



Глаксо Оперейшнс ЮК Лимитед, Великобритания / Glaxo Operations UK Limited, United Kingdom.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

«Глаксо Оперейшнс ЮК Лимитед», Хармир Роуд, Барнард Кастл, Дюрхем, DL12 8DT, Великобритания.

«Glaxo Operations UK Limited», Harmire Road, Barnard Castle, Durham, DL12 8DT, United Kingdom.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).