Склад

діюча речовина: ретапамулін;

1 г мазі містить 10 мг ретапамуліну;

допоміжна речовина: парафін білий м’який (містить бутилгідрокситолуол (Е 321)).

Лікарська форма

Мазь.

Основні фізико-хімічні властивості: білого кольору з відтінком однорідна мазь практично вільна від видимих ознак контамінації.

Фармакотерапевтична група

Дерматологічні засоби. Антибіотики для місцевого застосування. Код АТХ D06A X13.

Фармакодинаміка

Ретапамулін є синтетичним похідним речовини плевромутиліну, що була ізольована шляхом ферментації з *Clitopilus passeckerianus.*

Ретапамулін селективно інгібує синтез бактеріального білка шляхом взаємодії з 50S субодинею бактеріальної рибосоми, яка є, у певному відношенні, відмінною від інших антибіотиків, що взаємодіють із рибосомою. Отримані дані свідчать, що у ділянку з’єднання включається рибосомальний протеїн L3, рибосомальна P-ділянка та пептидилтрансферазний центр. Шляхом зв’язування з цією ділянкою плевромутилін інгібує пептидилтрансферазу, частково блокує взаємодію з P-ділянкою та перешкоджає нормальному формуванню активної 50S субодиниці бактеріальної рибосоми, тобто інгібує синтез бактеріального протеїну різноманітними механізмами. Завдяки такому особливому методу дії *in vitro* перехресна чутливість з ретапамуліном та іншими антибіотиками є рідкісною.

Ретапамулін проявляє активність проти більшості штамів таких поширених патогенних мікроорганізмів шкіри та підшкірних тканин як *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus pyogenes* як *in vitro,* так і в клінічних дослідженнях. Однак за даними клінічних досліджень ретапамулін був менш ефективний щодо деяких метицилінрезистентних штамів *Staphylococcus aureus*.

Препарат також активний *in vitro* проти деяких грампозитивних, грамнегативних та анаеробних мікроорганізмів.

Ретапамулін головним чином чинить бактеріостатичну дію щодо *Staphylococcus aureus* та *Staphylococcus pyogenes.* Мінімальна бактерицидна концентрація (МБК) проти *S. aureus* та *S. pyogenes* у 512 та 1024 рази перевищувала мінімальну інгібіторну концентрацію (МІК).

Чутливі мікроорганізми:

- *Staphylococcus aureus* (*in vitro* ретапамулін проявляє однакову активність проти метицилінчутливих та метицилінрезистентних штамів *S.aureus.* Однак, див. розділ «Особливості застосування» стосовно клінічної ефективності проти метицилінрезистентних штамів). Ретапамулін не слід застосовувати для лікування інфекцій, що викликані метицилінрезистентними штамами *S.aureus*;
- *Streptococcus pyogenes* (задовільна активність була продемонстрована у клінічних дослідженнях);
- *Streptococcus agalactiae*.

Нечутливі мікроорганізми:

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

Резистентність.

Зменшення *in vitro* активності ретапамуліну опосередковується через мутацію у рибосомальному білку L3. Присутність ABC переносника vgaAv зменшує in vitro активність ретапамуліну. На чутливість до плевромутилину може вплинути CfrrRNA метилтрансфераза, яка надає перехресну резистентність до феніколів, лінкосаміндів та стрептограміну А у стафілококів.

Ретапамулін продемонстрував низький потенціал розвитку резистентності *in vitro.*

Найбільший рівень МІК ретапамуліну у серіях з пасажів *S. aureus* та *S. pyogenes* при наявності субмінімальної інгібіторної активності ретапамуліну був 2 мкг/мл.

Фармакокінетика

Абсорбція. Системний вплив 1 % ретапамуліну вивчався при застосуванні на неушкодженій шкірі та абразивних ранах протягом 7 днів. Системний вплив при застосуванні на неушкодженій шкірі був дуже низьким. Середнє геометричне значення максимальної концентрації препарату у плазмі крові після застосування на 200 см^2 ушкодженої шкіри було 9,75 нг/мл у 1-й день і 8,79 нг/мл – на 7-й день з максимальним індивідуальним значенням 22,1 нг/мл.

Були проведені одноразові визначення концентрації препарату у плазмі крові 516 дорослих та дітей із вторинними інфікованими ранами, які лікувалися 1 % ретапамуліном 2 рази на добу протягом 5 днів. Визначення проводилося перед нанесенням мазі на 3-й або 4-й день у дорослих та між 0 та 12 годинами після останнього нанесення мазі на 3-й або 4-й день у дітей. У більшості зразків (89 %) концентрація препарату була нижче рівня вимірюваності (0,5 нг/мл). Серед тих зразків, що піддавалися вимірюванню, у 90 % випадків концентрація ретапамуліну становила менше 2,5 нг/мл. Максимальна вимірювана концентрація ретапамуліну становила 10,7 нг/мл у дорослих і 18,5 нг/мл – у дітей (віком від 2 до 17 років).

Діти віком до 2 років.

Під час вивчення фармакокінетики місцевого застосування ретапамуліну у дітей зразки плазми крові були отримані від пацієнтів віком від 2 місяців до 2 років. У 46 % зразків був виміряний рівень концентрації ретапамуліну (від 0,52 до 177,3 нг/мл), де більшість зразків (75 %) мали концентрацію < 5 нг/мл.

Діти віком від 2 до 9 місяців.

Концентрація ретапамуліну у плазмі крові була виміряна у 69 % пацієнтів (n=20). У цій віковій групі зафіксовано чотири випадки, коли концентрація репатамуліну у плазмі крові (26,9, 80,3, 174,3 та 177,3 нг/мл) була вищою за найвищий рівень концентрації ретапамуліну у плазмі крові, зафіксований у групі пацієнтів віком від 2 до 17 років (18,5 нг/мл). Застосування ретапамуліну не рекомендується дітям віком до 9 місяців (див. «*Спосіб застосування та дози»).*

Діти віком від 9 місяців до 2 років.

Концентрація ретапамуліну у плазмі крові була виміряна у 32 % пацієнтів (n=16). У цій віковій групі зафіксовано один випадок, коли концентрація репатамуліну у плазмі крові (95,1 нг/мл) була вищою за найвищий рівень концентрації ретапамуліну у плазмі крові, зафіксований у групі пацієнтів віком від 2 до 17 років (18,5 нг/мл). (див. «*Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*»).

Розподіл. У зв’язку з дуже низьким системним впливом препарату, розподіл препарату у тканинах людини не вивчався. У дослідженнях *in vitro* ретапамулін є субстратом та інгібітором Р-глікопротеїну. Однак системний вплив ретапамуліну після місцевого застосування у 660 разів нижчий за концентрацію ретапамуліну (IC_{50}), необхідну для інгібування Р-глікопротеїну.

Ретапамулін приблизно на 94 % зв’язується з білками плазми крові.

Метаболізм. *In vitro* метаболізм ретапамуліну у мікросомах печінки людини головним чином опосередковується за допомогою CYP3A4, значно меншою мірою – CYP2C8 та CYP2D6.

Виведення. Виведення препарату з організму людини не вивчалося.

Показання

Місцеве лікування бактеріальних інфекцій шкіри та підшкірних тканин:

- імпетиго;
- інфіковані травматичні ураження (невеликі рвані, абразивні або зашиті рани).

Протипоказання

Гіперчутливість до ретапамуліну або до іншого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Вплив супутніх препаратів для місцевого застосування на одну й ту саму ділянку шкіри, що лікується ретапамуліном, не вивчався і тому не рекомендується одночасне застосування з іншими лікарськими засобами.

У мікросомах печінки людини ретапамулін є сильним інгібітором CYP3A4. Однак, оскільки концентрація ретапамуліну у плазмі крові під час місцевого застосування є низькою, не очікується, що системне застосування субстратів CYP3A4 спричинить до клінічно важливої інгібіції їх метаболізму ретапамуліном.

Сумісне застосування перорального кетоконазолу 200 мг 2 рази на добу збільшувало середній $AUC_{(0-24)}$ та C_{max} ретапамуліну на 81 % після місцевого застосування ретапамуліну у дозі 10 мг/г мазі на абразивну шкіру здорових добровольців. Тим не менш, найвища концентрація у плазмі крові була низькою (≤ 10,5 нг/мл рівень без кетоконазолу та ≤ 17 нг/мл – при наявності кетоконазолу).

Після місцевого застосування ретапамуліну у дозі 10 мг/г мазі дорослим та дітям віком від 2 років системний вплив ретапамуліну був низьким (макимальна концентрація у плазмі крові < 20 нг/мл). Тому не очікується клінічно значущого підвищення концентрації ретапамуліну у плазмі крові при застосуванні пацієнтами віком від 2 років, які також лікуються інгібіторами CYP3A4.

У дітей віком від 9 місяців до 2 років інколи можливий вищий рівень концентрації препарату у плазмі крові порівняно з дітьми старшого віку та дорослими. Тому ретапамулін у дозі 10 мг/г дітям цієї вікової групи слід застосовувати з обережністю, якщо вони також отримують інгібітори CYP3A4, оскільки можливе подальше підвищення системного впливу ретапамуліну при наявності інгібіторів CYP3A4.

Особливості застосування

У разі появи випадків підвищеної чутливості або сильного місцевого подразнення після застосування ретапамуліну лікування слід припинити, мазь витерти та розпочати відповідне альтернативне лікування інфекції.

Не застосовувати мазь для лікування очей. Препарат не досліджувався в офтальмологічній практиці.

Не застосовувати для лікування слизових оболонок. Безпека та ефективність застосування ретапамуліну на слизових оболонках не встановлені. Повідомлялося про випадки носових кровотеч при застосуванні на слизовій оболонці носа. Слід дотримуватися обережності з метою уникнення застосування внутрішньо.

Препарат не слід застосовувати для лікування інфекцій, спричинених метицилінрезистентними штамами *Staphylococcus aureus.* За даними клінічних досліджень вторинно інфікованих відкритих ран була показана не адекватна ефективність ретапамуліну при лікуванні пацієнтів, інфікованих метицилінрезистентними штамами *Staphylococcus aureus.* Причина такої зменшеної клінічної ефективності невідома.

У разі погіршення або відсутності покращення стану інфікованої поверхні протягом 2-3 днів після лікування, слід переглянути лікування.

Ретапамулін не застосовувати для лікування абсцесів.

Мазь містить бутильований гідрокситолуїн, що може спричинити місцеву шкірну реакцію (наприклад, контактний дерматит) або подразнення очей та слизових оболонок.

Як і при застосуванні інших антибактеріальних засобів, тривале застосування може спричиняти надмірне зростання нечутливих мікроорганізмів, включаючи гриби. Якщо є підозра у виникненні суперінфекції, спричиненої нечутливими мікроорганізмами, лікування слід проводити згідно з клінічною та мікробіологічною оцінкою.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Не впливає або має дуже незначний вплив на здатність керувати атотранспортом чи працювати з іншими механізмами.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Даних щодо застосування препарату у період вагітності у людини немає. За даними досліджень на тваринах був показаний незначний вплив ретапамуліну на розвиток плода після перорального застосування. Вплив препарату на постнатальний розвиток не вивчався. Ретапамулін у період вагітності слід застосовувати лише за чітких показань тоді, коли очікувана користь для матері переважає потенційний ризик для плода.

Невідомо, чи екскретується ретапамулін у грудне молоко. Рішення щодо припинення годування груддю або припинення лікування препаратом приймається після оцінки співвідношення користь для матері/ризик для дитини.

За даними досліджень на тваринах впливу на фертильність чоловіків та жінок виявлено не було.

Спосіб застосування та дози

Препарат призначений лише для зовнішнього місцевого застосування.

Дорослі та діти від 9 місяців.

Тонкий шар мазі слід наносити на уражену ділянку 2 рази на добу протягом 5 днів.

На оброблену маззю ділянку шкіри можна накладати стерильну марлеву пов’язку.

Ефективність та безпека застосування препарату не встановлені при:

- кількості уражень при імпетиго понад 10 та загальній площі уражень понад 100 см2;

- при вторинних інфікованих травматичних ураженнях, що мають довжину понад 10 см або загальну площу ураженої поверхні понад 100 см2.

Пацієнтам віком до 18 років загальна площа поверхні тіла, що лікується, не повинна перевищувати 2 % поверхні тіла.

У разі відсутності клінічного ефекту протягом 2-3 днів лікування слід переглянути.

Хворі літнього віку.

Корекція дози не потрібна.

Дозування при порушенні функції нирок.

Корекція дози не потрібна.

Дозування при порушенні функції печінки.

Корекція дози не потрібна.

Діти

Оскільки безпека та ефективність застосування ретапамуліну для лікування дітей віком до 9 місяців не встановлені, застосовувати препарат дітям цієї вікової групи не рекомендується.

Передозування

Не було зафіксовано випадків передозування ретапамуліну. У разі появи будь-яких ознак або симптомів передозування як місцевих, так і після випадкового застосування внутрішньо, слід проводити симптоматичне лікування. Специфічного антидоту немає.

Побічні реакції

Дані клінічних досліджень.

Загальні та місцеві реакції.

Поширені: реакції у місці нанесення – подразнення.

Непоширені: реакції у місці нанесення – свербіж, біль, еритема.

Шкіра та підшкірна тканина.

Непоширені: контактний дерматит.

Дані постмаркетингових досліджень.

Розлади з боку імунної системи.

Реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк.

Загальні та місцеві реакції.

Частота невідома: подразнення у місці застосування, включаючи печіння.

Частота побічних реакцій у дітей така ж, як у дорослих.

Термін придатності

2 роки. Після першого відкриття туби термін зберігання – 7 днів.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

По 5 г мазі в алюмінієвій тубі з пластиковою кришечкою у картонній упаковці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед, Велика Британія/ Glaxo Operations UK Limited, United Kingdom.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

«Глаксо Оперейшнс ЮК Лімітед», Хармір Роуд, Барнард Кастл, Дюрхем, DL12 8DT, Велика Британія.

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

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — Державного реєстру лікарських засобів України.