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 *SfrfRNA* метилтрансфераза, которая предоставляет перекрестную резистентность к фениколив, 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 см² 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_{max} 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 ≤ 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 (максимальный 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 СYP3A4.

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 СYP3A4, так как возможно дальнейшее повышение системного влияния ретапамулина при наличии ингибиторов СYP3A4.

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 см²;
- при вторичных инфицированных травматических поражениях, имеющих длину более 10 см или общую площадь пораженной поверхности более 100 см².

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](#).