МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001307- 240215
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

АЛЬТАРГО® / ALTARGO®

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Альтарго® / Altargo®.

Международное непатентованное наименование: ретапамулин / retapamulin.

Лекарственная форма: мазь для наружного применения.

СОСТАВ на 1 г мази:

Наименование компонентов	Количество, % (м/м)	Количество, г
Действующее вещество		
Ретапамулин измельченный	1,0	0,01
Вспомогательное вещество		
Парафин мягкий белый*	99,0	0,99

* Парафин мягкий белый (Европейская Фармакопея) является синонимом к белому вазелину (Американская Фармакопея).

ОПИСАНИЕ

Белая с желтоватым или сероватым оттенком однородная мазь.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противомикробное средство.

Код АТХ: D06AX13.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Ретапамулин представляет собой полусинтетическое производное вещества плевромутилина, который выделен путем ферментации из *Clitopilus passeckerianus*.

Ретапамулин избирательно ингибирует синтез белка в бактериальной клетке путем взаимодействия с 50S-субъединицей рибосомы бактерии таким способом, который отличается от механизмов действия всех прочих, неплевромутилиновых, антибиотиков, взаимодействующих с рибосомами бактерий.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что центр связывания включает рибосомальный белок L3 и зону рибосомального центра P, а также центр пептидилтрансферазы. Связываясь с этим центром, плевромутилины ингибируют пептидильный перенос, частично блокируют взаимодействие с центром P и препятствуют нормальному образованию активных рибосомальных субъединиц 50S, что приводит к ингибированию синтеза белка бактериальной клеткой при помощи различных механизмов.

В связи с особым механизмом действия перекрестная резистентность ретапамулина и иных классов антибиотиков в отношении специфичных возбудителей по данным исследований *in vitro* встречается редко.

По данным исследований *in vitro* и клинических исследований ретапамулин активен в отношении большинства штаммов основных возбудителей инфекций кожи и ее придатков (*Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes).* Вместе с тем, в клинических условиях ретапамулин был менее эффективен в отношении некоторых метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus*.

Кроме того, ретапамулин обладает активностью *in vitro* в отношении некоторых иных грамположительных, грамотрицательных и анаэробных бактерий.

Ретапамулин обладает преимущественно бактериостатическим действием в отношении возбудителей *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus pyogenes.* Минимальная бактерицидная концентрация (МБК) ретапамулина в отношении *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus pyogenes* превосходит минимальную подавляющую концентрацию (МПК) в 512–1024 раза.

Доступны следующие данные *in vitro*, однако их клиническая значимость неизвестна: ретапамулин активен в отношении большинства изолятов *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus viridans*, *Propionibacterium acnes*, *Peptostreptococcus spp.*, *Prevotella spp.*, *Fusobacterium spp.* и *Porphyromonas spp.*

Резистентность

В связи с особым механизмом действия перекрестная резистентность ретапамулина и иных классов антибиотиков в отношении специфичных возбудителей по данным исследований *in vitro* встречается редко.

Снижение активности плевромутилинов *in vitro* опосредовано мутациями рибосомального белка L3. Наличие vgaAv-варианта переносчика ABC снижает активность ретапамулина *in vitro*. Восприимчивость к плевромутилинам может также быть снижена Cfr рРНК метилтрансферазой, которая формирует перекрестную резистентность стафилококков к фениколам, линкозамидам и стрептограмину А.

Ретапамулин продемонстрировал низкую способность к развитию устойчивости в условиях *in vitro*. Наибольший показатель минимальной подавляющей концентрации на основании данных последовательного пассажа *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus pyogenes* в присутствии субминимальных подавляющих концентраций (суб-МПК) ретапамулина составил 2 мкг/мл. В процессе лечения ретапамулином на протяжении программы клинического исследования развития резистентности к ретапамулину отмечено не было.

Фармакокинетика

Всасывание

В исследовании с участием здоровых взрослых участников, 1 % мазь ретапамулина ежедневно наносили на неповрежденные и поврежденные участки кожи под окклюзионную повязку на срок до 7 дней. Системная абсорбция после наружного применения ретапамулина через интактную кожу у здоровых добровольцев была очень низкой. Самое большое значение максимальной концентрации (C_{max}), наблюдаемое в плазме отдельных участников исследования после однократного наружного применения 1 % мази ретапамулина на 200 $см^2$ поврежденной кожи, составило 22,1 нг/мл.

У каждого из 516 взрослых пациентов и детей, получавших наружное лечение ретапамулином два раза в сутки по поводу вторичного инфицирования травматических повреждений, было отобрано по одному образцу плазмы крови. В большинстве образцов плазмы (89 %) концентрация препарата была ниже предела количественного определения (0,5 нг/мл). В оставшихся образцах (11 %) измеримая концентрация ретапамулина в большинстве случаев (90 %) составляла менее 2,5 нг/мл. Самое большое значение концентрации ретапамулина, выявленное в плазме взрослых, составило 10,7 нг/мл, а детей (возраста 2–17 лет) — 18,5 нг/мл.

Дети младше 2 лет

В исследовании по оценке фармакокинетики ретапамулина для наружного применения с участием детей образцы плазмы крови получали у пациентов в возрасте от 2 месяцев до 2 лет. 46 % образцов имели измеримую концентрацию ретапамулина (от 0,52 до 177,3 нг/мл), при этом большинство образцов (75 %) имели концентрацию ретапамулина <5,0 нг/мл.

Дети от 2 до 9 месяцев

У 69 % пациентов (n = 20) были зафиксированы измеримые концентрации ретапамулина в плазме крови. В четырех случаях концентрация ретапамулина в плазме крови данной возрастной группы (26,9, 80,3, 174,3 и 177,3 нг/мл) превышала максимальную

концентрацию ретапамулина, зафиксированную у детей в возрасте от 2 до 17 лет (18,5 нг/мл). Ретапамулин не показан для лечения детей младше 9 месяцев.

Дети от 9 месяцев до 2 лет

У 32 % пациентов были зафиксированы измеримые концентрации ретапамулина в плазме крови. В одном случае концентрация ретапамулина в плазме крови данной возрастной группы (18,5 нг/мл) превышала максимальную концентрацию ретапамулина, зафиксированную у детей в возрасте от 2 до 17 лет (18,5 нг/мл).

Совместное применение с кетоконазолом

Совместное применение кетоконазола для приема внутрь в дозе 200 мг два раза в сутки и наружного применения мази ретапамулина 1 % на поврежденную кожу здоровых взрослых мужчин повышало средние значения показателей площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» ($AUC_{(0-24)}$) и максимальной концентрации (C_{max}) ретапамулина на 81 %. Совместное применение ретапамулина и ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, кетоконазола) у детей не исследовалось. В связи с низкой системной абсорбцией ретапамулина после его наружного применения у взрослых и детей в возрасте от 2-х лет и старше при совместном применении с ингибиторами изофермента CYP3A4 коррекции дозы ретапамулина этим пациентам не требуется.

Распределение

Распределение ретапамулина в тканях организма человека не изучалось.

Ретапамулин связывается с белками плазмы крови примерно на 94 %.

Метаболизм

Метаболизм ретапамулина в организме человека исследовали только с использованием неколичественных методов. В плазме крови здоровых участников исследования обнаружили два второстепенных монооксигенированных метаболита. Метаболиты, обнаруженные в моче, включали два N-диметилированных метаболита, большое количество продуктов монооксигенации, а также продукты дальнейшего окисления.

По данным исследований гепатоцитов человека *in vitro* основные пути метаболизма включали моноокисление и диокисление. Основным изоферментом, отвечающим за метаболизм ретапамулина в микросомах печени человека, является изофермент CYP3A4. В свежеиссеченных образцах кожи человека были обнаружены очень небольшие количества трех монооксигенированных метаболитов.

Выведение

Выведение ретапамулина из организма человека не изучалось.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат Альтарго® показан для лечения инфекций кожи и ее придатков, вызванных чувствительными к ретапамулину микроорганизмами, а именно *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*:

- первичное импетиго;
- вторично инфицированные травматические повреждения, например, небольшие порезы, ссадины, края ушитой раны;
- вторично инфицированные дерматозы, включая инфицированный псориаз, инфицированные атопический и контактный дерматиты.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность в анамнезе или подозрение на повышенную чувствительность к ретапамулину или любому другому компоненту, входящему в состав препарата;
- детский возраст до 9 месяцев.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Поскольку ингибиторы изофермента CYP3A4 могут дополнительно увеличивать системную абсорбцию ретапамулина, при совместном применении ингибиторов изофермента CYP3A4 с ретапамулином у детей младшего возраста следует соблюдать осторожность.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Фертильность

В исследованиях у животных не было установлено связанного с лечением влияния на фертильность самцов или самок.

Беременность

Надлежащих клинических исследований по применению ретапамулина у беременных женщин не проводилось.

Исследования на животных показали незначительное влияние на рост плода при приеме препарата внутрь, влияние препарата на постнатальное развитие детеныша не оценивалось.

Ретапамулин следует применять во время беременности только в том случае, если потенциальная польза для матери превосходит потенциальный риск для плода, связанный с лечением.

Период грудного вскармливания

Безопасность применения ретапамулина в период грудного вскармливания не изучалась. В период грудного вскармливания препарат не рекомендован в связи с отсутствием данных о проникновении лекарственного препарата в грудное молоко.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Взрослые и дети в возрасте старше 9 месяцев

Наружно.

Препарат Альтарго® необходимо наносить тонким слоем на пораженный участок кожи 2 раза в сутки в течение 5-ти дней.

На обработанный участок можно наложить стерильный бинт или марлевую повязку, если необходимо.

При отсутствии клинического эффекта в течение 3–4 дней диагноз и лечение должны быть пересмотрены.

Безопасность и эффективность препарата Альтарго® не исследовались при вторично инфицированных травматических повреждениях длиной более 10 см или площадью поверхности более 100 $см^2$, а также при вторично инфицированных дерматозах или первичном импетиго с площадью поражения более 100 $см^2$ (или более 2 % общей поверхности тела у детей).

Особые группы пациентов

Дети в возрасте младше 9 месяцев

Безопасность и эффективность препарата Альтарго® у пациентов этой категории не изучалась.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы не требуется. Учитывая низкую системную абсорбцию ретапамулина после наружного применения препарата, не ожидается, что при нарушении функции почек системная концентрация достигнет клинически значимого уровня (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы не требуется. Учитывая низкую системную абсорбцию ретапамулина после наружного применения препарата, не ожидается, что при нарушении функции печени системная концентрация достигнет клинически значимого уровня (см. раздел «Фармакокинетика»).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* (≥ 1/10), *часто* (≥ 1/100 и < 1/10), *нечасто* (≥ 1/1 000 и < 1/100), *редко* (≥ 1/10 000 и < 1/1 000), *очень редко* (< 1/10 000, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании крупных клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.

Частота встречаемости нежелательных реакций

Данные клинических исследований

Общие расстройства и реакции в месте применения

Часто: раздражение.

Нечасто: зуд, боль, эритема.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: контактный дерматит.

Пострегистрационное наблюдение

Нарушения со стороны иммунной системы

Неизвестно: повышенная чувствительность, включая ангионевротический отек.

Общие расстройства и реакции в месте применения

Неизвестно: раздражение в месте нанесения, включая жжение.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

О случаях передозировки ретапамулина неизвестно.

Лечение

Симптоматическое лечение показано при наличии любых симптомов передозировки препарата при наружном применении или случайном приеме внутрь.

Специфического антидота к препарату нет.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Клинически значимые лекарственные взаимодействия у взрослых неизвестны.

Исследования по изучению лекарственных взаимодействий у детей не проводились. У детей в возрасте до 2-х лет отмечалось увеличение системной абсорбции ретапамулина.

Совместное применение ретапамулина и других препаратов для наружного применения на одном и том же участке кожи не изучалось и не рекомендуется.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В случае развития аллергической реакции или выраженного местного раздражения после применения препарата Альтарго® лечение следует прекратить, остатки мази удалить с кожи, назначить альтернативное лечение имеющейся инфекции.

Не наносить на глаза. Ретапамулин не был исследован в офтальмологической практике.

Не наносить на слизистые оболочки. Эффективность и безопасность нанесения ретапамулина на слизистые оболочки не изучались. Отмечались случаи развития носового кровотечения при нанесении ретапамулина на слизистую оболочку носа.

Не принимать внутрь.

Как и в случае с другими антибактериальными препаратами длительное применение препарата Альтарго® может привести к избыточному росту нечувствительных микроорганизмов, включая грибы.

Чувствительность антибиотиков *in vitro* меняется в зависимости от географического региона и с течением времени, поэтому при выборе антибактериальной терапии необходимо учитывать местную информацию о резистентности.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Фармакологические свойства и профиль побочных действий препарата Альтарго® не предполагают отрицательного влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Мазь для наружного применения, 1 %.

По 5 г, 15 г в тубы алюминиевые с завинчивающимся пластмассовым колпачком. По 1 тубе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производитель (выпускающий контроль качества)

«Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед» / Glaxo Operations UK Limited

Великобритания, DL12 8DT, Дарем, Барнард Касл, Хармайр Роад / Harmire Road, Barnard Castle, Durham, DL12 8DT, United Kingdom

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

119180, г. Москва, Якиманская наб., д. 2

За дополнительной информацией обращаться:

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3, эт. 5

Бизнес-Парк «Крылатские холмы»

Тел.: (495) 777 89 00; факс: (495) 777 89 04

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» Старкова Н.С.