

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Altargo 10 mg/g unguento

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni grammo di unguento contiene 10 mg di retapamulina (1% p/p).

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni grammo di unguento contiene fino a 20 microgrammi di idrossitoluene butilato (E321).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Unguento.

Unguento soffice, biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento a breve termine delle seguenti infezioni superficiali della cute negli adulti, adolescenti e bambini (a partire dai nove mesi) (vedere paragrafo 5.1):

- Impetigine.
- Piccole lacerazioni, abrasioni o ferite suturate infette.

Per informazioni importanti riguardanti l'attività clinica della retapamulina verso differenti tipi di *Staphylococcus aureus*, vedere i paragrafi 4.4 e 5.1.

Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli antimicrobici

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti (di età compresa tra 18 e 65 anni), adolescenti (di età compresa tra 12 e 17 anni), pazienti pediatrici (di età compresa tra nove mesi e 11 anni).

Un sottile strato di unguento deve essere applicato sull'area interessata due volte al giorno per cinque giorni.

L'area trattata può essere coperta con un bendaggio sterile o con una garza.

La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite nelle seguenti condizioni:

- lesioni da impetigine di numero maggiore a 10 ed eccedenti i 100 cm² nella superficie totale.
- lesioni infette che superano i 10 cm di lunghezza o una superficie totale maggiore di 100 cm².

Nei pazienti di età inferiore ai 18 anni la superficie totale trattata non deve essere maggiore del 2% della superficie corporea totale.

I pazienti che non mostrano una risposta clinica entro due o tre giorni devono essere rivalutati e deve essere considerata una terapia alternativa (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Anziani (dai 65 anni di età in poi)

Non è necessario alcun aggiustamento posologico.

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento posologico. Vedere paragrafo 5.3.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento posologico. Vedere paragrafo 5.3.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di retapamulina unguento nei bambini con meno di 9 mesi non è stata stabilita. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Via di somministrazione

Retapamulina è solo per uso cutaneo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sensibilizzazione o irritazione locale grave

In caso di sensibilizzazione o di grave irritazione locale derivante dall'impiego di retapamulina unguento, il trattamento deve essere sospeso, l'unguento deve essere rimosso con attenzione e deve essere attuata una terapia alternativa appropriata per l'infezione.

Occhi e mucose

Retapamulina unguento deve essere tenuto lontano dagli occhi o dalle membrane mucose. Sono stati riportati casi di epistassi a seguito dell'uso di Altargo sulla mucosa nasale.

Ingestione

Si deve fare attenzione per evitare l'ingestione.

Rivalutazione del trattamento

Qualora non vi sia alcun miglioramento o vi sia un peggioramento nell'area infetta dopo 2-3 giorni di trattamento, deve essere presa in considerazione una terapia alternativa.

Uso prolungato e crescita eccessiva di microrganismi non suscettibili

L'uso prolungato di retapamulina può dare luogo ad una crescita eccessiva di microrganismi non suscettibili, inclusi i funghi. Se c'è il sospetto di una superinfezione da microrganismi non suscettibili, il trattamento dovrebbe essere guidato da una valutazione clinica e microbiologica.

Ascessi

Retapamulina non deve essere impiegata per il trattamento degli ascessi

Staphylococcus aureus meticillino-resistente (MRSA)

Retapamulina non deve essere usata per trattare infezioni che siano o che si ritiene possano essere probabilmente dovute a MRSA (vedere paragrafo 5.1).

Negli studi clinici sulle infezioni secondarie delle ferite aperte, l'efficacia di retapamulina è risultata inadeguata nei pazienti con infezioni causate da MRSA. Il motivo della ridotta efficacia clinica osservata in questi pazienti non è noto.

Idrossitoluene butilato

Retapamulina unguento contiene idrossitoluene butilato che può causare reazioni cutanee locali (ad esempio dermatite da contatto), o irritazione degli occhi e delle membrane mucose.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'effetto di un'applicazione concomitante di retapamulina e di altri medicinali per uso topico sulla stessa area della cute non è stato studiato e pertanto l'impiego non è raccomandato.

Nei microsomi epatici umani, retapamulina si è dimostrata un forte inibitore di CYP3A4. Tuttavia, poiché le concentrazioni plasmatiche di retapamulina durante l'applicazione topica sono risultate basse (vedere paragrafo 5.2), non ci si aspetta che la somministrazione concomitante per via sistemica di substrati del CYP3A4 comporti un'inibizione clinicamente rilevante del loro metabolismo da parte della retapamulina.

La somministrazione concomitante di 200 mg di ketoconazolo per via orale due volte al giorno ha aumentato l'AUC₍₀₋₂₄₎ e la C_{max} medie dell'81% dopo applicazione topica di retapamulina 10 mg/g unguento sulle abrasioni cutanee di maschi adulti sani. Tuttavia, le più alte concentrazioni plasmatiche riportate erano basse ($\leq 10,5$ ng/ml in assenza di ketoconazolo e ≤ 17 ng/ml in presenza di ketoconazolo).

L'esposizione sistemica alla retapamulina è risultata bassa dopo l'applicazione topica dell'unguento 10 mg/g negli adulti e nei pazienti pediatrici dell'età di 2 anni e più grandi (concentrazione plasmatica massima < 20 ng/ml). Pertanto non ci si aspetta che si verifichino aumenti clinicamente significativi delle concentrazioni plasmatiche di retapamulina nei pazienti di 2 anni e in quelli più grandi che vengono trattati anche con inibitori del CYP3A4.

Popolazione pediatrica

Nei bambini di età compresa tra i 9 mesi e i 2 anni è possibile che concentrazioni plasmatiche più alte possano talvolta verificarsi durante il trattamento con retapamulina unguento 10 mg/g rispetto ai bambini più grandi e agli adulti. Si consiglia pertanto cautela qualora retapamulina unguento 10 mg/g venga somministrata ai bambini compresi in questo gruppo di età che vengono trattati anche con inibitori del CYP3A4, dal momento che si può verificare un ulteriore aumento dell'esposizione sistemica alla retapamulina mediante l'inibizione di CYP3A4.

Vedere paragrafo 5.2 relativamente alle concentrazioni plasmatiche di retapamulina osservate nei pazienti in differenti gruppi di età.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati di esposizione in gravidanza. Studi negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva dopo somministrazione orale e non sono sufficienti per quanto riguarda gli effetti sul parto e sullo sviluppo fetale/postnatale (vedere paragrafo 5.3).

Retapamulina unguento deve essere usato in gravidanza solo quando la terapia antibatterica per uso topico è chiaramente indicata e l'uso di retapamulina è considerato preferibile alla somministrazione di antimicrobici sistemici.

Allattamento

Non è noto se retapamulina sia escreta nel latte materno umano. Negli adulti si è osservata un'esposizione sistemica minima, pertanto è probabile che l'esposizione per i neonati che vengono allattati al seno sia trascurabile. L'escrezione di retapamulina nel latte non è stata studiata negli animali. La decisione di continuare/sospendere l'allattamento al seno o continuare/sospendere la terapia con Altargo, deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con Altargo per la madre.

Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti di retapamulina relativi alla fertilità umana. In studi sulla fertilità di animali maschi e femmine non è stato mostrato nessun effetto relativo al trattamento (vedi paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Altargo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici in cui Altargo è stato applicato a 2150 pazienti con infezioni superficiali della cute, la reazione avversa più comunemente riportata è stata irritazione nel sito di applicazione che ha riguardato circa l'1% dei pazienti.

Elenco delle reazioni avverse

La seguente convenzione è stata usata per la classificazione della frequenza:

molto comune	($\geq 1/10$),
comune	(da $\geq 1/100$ a $< 1/10$),
non comune	(da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$),
rara	(da $> 1/10.000$ a $< 1/1000$),
molto rara	($< 1/10.000$)
non nota	(non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Organo/sistema	Comune	Non comune	Non nota
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>			Ipersensibilità incluso angioedema
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		Dermatite da contatto	
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	<u>Reazioni nel sito di applicazione</u> Irritazione	<u>Reazioni nel sito di applicazione</u> Dolore Prurito Eritema	Irritazione nel sito di applicazione (inclusa sensazione di bruciore)

Popolazione pediatrica

Frequenza, tipo e gravità delle reazioni avverse nella popolazione pediatrica è la stessa degli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#)

4.9 Sovradosaggio

Ogni segno o sintomo di sovradosaggio, sia a livello topico o per ingestione accidentale, deve essere trattato a livello sintomatico.

Non sono conosciuti antidoti specifici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibiotici e chemioterapici per uso dermatologico, antibiotici per uso topico . Codice ATC: D06AX13

Meccanismo d'azione

Retapamulina è un derivato semi-sintetico del composto pleuromutilin che viene isolato attraverso la fermentazione del *Clitopilus passeckerianus* (formalmente *Pleurotus passeckerianus*).

Retapamulina inibisce in maniera selettiva la sintesi proteica batterica attraverso l'interazione con un sito esclusivo sulla subunità 50S del ribosoma batterico che è distinto dai siti di legame per altri agenti antibatterici non appartenenti alle pleuromutiline che interagiscono con il ribosoma.

I dati indicano che il sito di legame riguarda la proteina ribosomiale L3 e si trova nella regione del sito ribosomiale P e del centro catalitico della peptidil transferasi. Grazie al legame con questo sito, le pleuromutiline inibiscono il trasferimento del peptidil, bloccano parzialmente le interazioni del sito-P e prevengono la normale formazione della subunità ribosomiale attiva S50. Pertanto le pleuromutiline sembrano inibire la sintesi proteica batterica attraverso meccanismi multipli.

Retapamulina è prevalentemente batteriostatica verso *S. aureus* e *S. pyogenes*.

Meccanismo di resistenza

A causa del suo distinto meccanismo d'azione, è rara la resistenza crociata target-specifica con altre classi di agenti antibatterici.

In vitro, sono stati identificati tre meccanismi che riducono la sensibilità alla retapamulina. Uno coinvolge le mutazioni nella proteina ribosomiale L3, il secondo è un meccanismo non specifico di efflusso (ABC trasportatore *vgaAv*). Questo meccanismo non target-specifico di efflusso ha mostrato di ridurre anche l'attività *in vitro* della streptogramina A.

La sensibilità alle pleuromutiline può anche essere influenzata dalla Cfr rRNA metiltransferasi, che conferisce resistenza crociata a fenicoli, lincosamidi e streptogramina A negli stafilococchi.

MIC di retapamulina pari a 2-64 microgrammi/ml sono state riportate in clinica per ceppi di *S. aureus* in possesso sia del meccanismo di efflusso sia del meccanismo di resistenza cfr descritti sopra. Per ceppi di *S. aureus* con mutazioni generate in laboratorio nella proteina ribosomiale L3, le MIC di retapamulina sono state pari a 0,25-4 microgrammi/ml.

Mentre il valore epidemiologico di cut off di *S. aureus* per retapamulina è di 0,5 microgrammi/ml, il significato clinico di ceppi con MIC elevate di retapamulina non è noto a causa della possibilità di elevate concentrazioni locali (20.000 microgrammi/ml) di retapamulina sulla cute.

Nessuno sviluppo di resistenze è stato osservato durante il trattamento con retapamulina nel programma di sviluppo clinico e tutti gli isolati clinici venivano inibiti dalla retapamulina a concentrazioni ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$.

Spettro antibatterico

La prevalenza di resistenze acquisite può variare geograficamente e con il tempo per le specie selezionate, ed è opportuna un'informazione locale sulla resistenza, in particolare nel trattamento di infezioni gravi. Come necessario, il consiglio di un esperto deve essere richiesto qualora la prevalenza locale di resistenze sia tale che l'utilità dell'agente, in almeno alcuni tipi d'infezione, sia messa in dubbio.

Specie comunemente sensibili
<i>Staphylococcus aureus</i> * [§]
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
<i>Streptococcus agalactiae</i>
Organismi intrinsecamente resistenti
Enterobacteriaceae
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>

[§]*In vitro*, retapamulina è risultata egualmente attiva verso ceppi di *S. aureus* meticillino-sensibili e meticillino resistenti. Comunque, vedere paragrafo 4.4 e di seguito, relativamente all'efficacia clinica nei confronti di MRSA. Retapamulina non deve essere usata nel trattamento di infezioni sostenute, o ritenute probabilmente causate, da MRSA.

*l'attività è stata dimostrata in maniera soddisfacente negli studi clinici.

Efficacia e sicurezza clinica

Negli studi sull'impetigine sono stati isolati pochissimi MRSA e in tutti si era riscontrato un successo clinico (100%: 8/8).

Negli studi sull'impetigine e nei due studi sulle infezioni secondarie delle ferite aperte (SIOW), il tasso di successo clinico è risultato elevato per retapamulina nei pazienti con *S. aureus* meticillino-resistente (100%: 11/11) o *S. aureus* acido fusidico-resistente (96,7%: 29/30). Tuttavia, nei due studi che avevano arruolato pazienti con infezioni secondarie delle ferite aperte (SIOW), l'efficacia di retapamulina nelle infezioni dovute a MRSA è stata inadeguata (75,7%). Non è stata osservata alcuna differenza nell'attività *in vitro* di retapamulina verso *S.aureus* sia che gli isolati fossero sensibili o resistenti alla meticillina.

La spiegazione di una più bassa efficacia clinica contro MRSA nelle infezioni secondarie delle ferite aperte (SIOW) non è chiara e potrebbe essere stata influenzata dalla presenza di particolari colonie di MRSA. Nel caso di fallimento del trattamento associato a *S. aureus*, deve essere considerata la presenza di ceppi che possiedono fattori addizionali di virulenza (come Leucocidina Pantone-Valentine).

Tasso di Successo Clinico al Follow up per i pazienti con Infezioni Secondarie delle ferite aperte (SIOW) da *S. aureus*

Fenotipo/PFGE tipo	RETAPAMULINA			Cefalessina	
	n/N	Tasso di successo (%)	95% Exact CI	n/N	Tasso di successo (%)
<i>S. aureus</i> (tutti)	337/379	88,9	(85,3-91,9)	155/186	83,3
MRSA [§]	28/37	75,7	(58,8-88,2)	21/26	80,8
MSSA	309/342	90,4	(86,7-93,3)	133/159	83,6

CI: intervallo di confidenza. Exact CI è calcolato usando il metodo di distribuzione F.

[§]: il tasso di risposta per MRSA dovuto a PVL+MRSA è stato 8/13 (62%)

Uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco ha confrontato l'efficacia dell'unguento a base di retapamulina verso l'unguento a base di placebo nel trattamento delle infezioni secondarie delle ferite aperte (SIOW). Lo studio non ha soddisfatto l'endpoint primario che era la percentuale di successo clinico al follow-up (giorni 12 – 14) per i soggetti nella popolazione clinica Intent to Treat (vedere tabella sotto).

Risposta clinica al Follow-up (giorno 12-14) per popolazione analizzata

Popolazione analizzata	Retapamulina		Placebo		Differenza nel tasso di successo (%)	95% IC (%)
	n/N	Tasso di successo	n/N	Tasso di successo		
ITTC	184/246	74.8	75/113	66.4	8.4	(-1.6, 18.4)
PPC	170/215	79.1	72/97	74.2	4.8	(-5.2, 14.8)
ITTB	139/182	76.4	54/84	64.3	12.1	(0.6, 23.6)
PPB	128/158	81.0	51/69	73.9	7.1	(-4.4, 18.6)

IC: intervallo di confidenza. L'intervallo di confidenza non è stato aggiustato per la molteplicità.

ITTC- Intent to Treat Clinical Primary Efficacy Population; PPC –Per Protocol Clinical Primary Efficacy population; ITTB- Intent to Treat Bacteriological evaluable, Primary Efficacy Population; PPB – Per Protocol Bacteriologically evaluable, Primary Efficacy Population.

Tuttavia, quando aggiustato per le caratteristiche della ferita inclusi agente patogeno, dimensioni e gravità della ferita, il tasso di successo clinico di retapamulina è stato superiore al placebo per l'endpoint primario di efficacia (p=0.0336). Le lesioni dei soggetti trattati con retapamulina sono

guarite più rapidamente, entro il controllo di fine terapia (giorni 7-9), con una riduzione delle dimensioni delle lesioni del 77.3% rispetto al 43.5% nei soggetti trattati con placebo. Tuttavia dalla visita di follow-up questa differenza è stata meno pronunciata (88.6% rispetto a 81% rispettivamente per i soggetti trattati con retapamulina e per quelli trattati con placebo).

Nella popolazione Intent to Treat, valutabile dal punto di vista batteriologico, il tasso di successo clinico della retapamulina (76.4%: 139/182) è stato statisticamente superiore a quello del placebo (64.3%; 54/84). Questa differenza è dovuta principalmente al tasso di successo più elevato osservato nei soggetti trattati con retapamulina che avevano infezioni causate da *S. aureus* rispetto ai soggetti trattati con placebo (vedi tabella sotto). Tuttavia, la retapamulina non ha mostrato alcun vantaggio rispetto al placebo nei soggetti con infezioni secondarie da ferite aperte (SIOW) dovute a *S. pyogenes*.

Tasso di successo clinico al Follow-up nei soggetti Intent to Treat con Infezioni Secondarie da ferite aperte (SIOW) provocate da *S.aureus* e *S.pyogenes*

Patogeni	Retapamulina			Placebo	
	n/N	Tasso di successo (%)	95% Exact IC	n/N	Tasso di successo (%)
<i>S. aureus</i> (all)	117/147	79.6	72.2,85.8	43/65	66.2
MRSA	15/24	62.5	40.6,81.2	2/8	25.0
MSSA	102/123	82.9	75.1,89.1	41/57	71.9
<i>S. pyogenes</i>	29/36	80.6	64.0,91.8	12/15	80.0

IC: intervallo di confidenza. Exact IC è stato calcolato usando il metodo di distribuzione F

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Adulti sani

In uno studio condotto in soggetti adulti sani, retapamulina 10 mg/g unguento è stata applicata giornalmente sulla cute intatta e abrasa con occlusione fino a 7 giorni. L'esposizione sistemica dopo l'applicazione topica di retapamulina attraverso la cute intatta è risultata molto bassa. Il valore mediano geometrico di C_{max} nel plasma dopo l'applicazione su 200 cm² di cute abrasa è risultato di 9,75 ng/ml il giorno 1 e di 8,79 ng/ml il giorno 7 e l'esposizione sistemica individuale massima (C_{max}) riportata è risultata di 22,1 ng/ml.

Pazienti dai 2 anni di età in poi

Sono stati ottenuti singoli campioni plasmatici da 516 pazienti adulti e pediatrici che erano stati trattati a livello topico con retapamulina 10 mg/g unguento due volte al giorno per 5 giorni per il trattamento delle infezioni secondarie di lesioni traumatiche. Il campionamento è stato effettuato prima della dose nei soggetti adulti il 3° e il 4° giorno, e tra 0-12 ore dopo l'ultima applicazione nei soggetti pediatrici il 3° o il 4° giorno. La maggior parte dei campioni (89%) è risultata al di sotto del limite più basso di quantificazione (0,5 ng/ml). Dei campioni che avevano avuto concentrazioni misurabili, il 90% aveva concentrazioni di retapamulina inferiori a 2,5 ng/ml. La massima concentrazione plasmatica misurata di retapamulina è stata di 10,7 ng/ml negli adulti e di 18,5 ng/ml nei pazienti pediatrici (di età compresa tra 2 e 17 anni).

Pazienti dai 2 mesi ai 24 mesi di età

Sono stati ottenuti singoli campioni plasmatici circa 4-8 ore dopo la prima applicazione il 3° e il 4° giorno da pazienti di età compresa tra 2 mesi e 2 anni con impetigine o con infezioni secondarie di lesioni traumatiche o dermatosi (notare che retapamulina non è indicata per l'uso nelle dermatosi secondariamente infette). Le concentrazioni di retapamulina erano misurabili nel 46% (36/79) dei

campioni (intervallo da 0,52 a 177,3 ng/ml) ma nella maggior parte di questi campioni (27/36;75%) risultavano < 5,0 ng/ml.

Tra i bambini di età compresa tra i 9 mesi e i 2 anni, le concentrazioni plasmatiche di retapamulina erano misurabili nel 32% (16/50) dei campioni. Una singola concentrazione di retapamulina (95,1 ng/ml) ha superato la concentrazione più alta osservata nei pazienti di età compresa tra i 2 e i 17 anni (18,5 ng/ml). Questa concentrazione plasmatica è stata osservata in un bambino con una dermatosi secondariamente infetta, per la quale l'uso della retapamulina non è indicato.

L'uso della retapamulina non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 9 mesi. Nei bambini di età compresa tra i 2 mesi e i 9 mesi le concentrazioni plasmatiche di retapamulina erano misurabili nel 69% (20/29) dei campioni. Quattro concentrazioni plasmatiche di retapamulina (26,9, 80,3, 174,3 e 177,3 ng/ml) hanno superato la concentrazione più alta osservata nei pazienti di età compresa tra i 2 e i 17 anni (18,5 ng/ml).

Distribuzione

A causa dell'esposizione sistemica molto bassa, la distribuzione di retapamulina nei tessuti non è stata valutata nell'uomo.

In vitro, retapamulina ha mostrato di essere un substrato e un inibitore della glicoproteina-P (Pgp). Tuttavia, la massima esposizione sistemica individuale nell'uomo dopo applicazione topica dell'unguento 10 mg/g su 200 cm² di cute abrasa ($C_{max} = 22$ ng/ml; $AUC_{(0-24)} = 238$ ng.h/ml) è risultata di 660 volte inferiore della IC₅₀ di retapamulina per l'inibizione della Pgp.

Retapamulina è per il 94% circa legata alle proteine plasmatiche umane.

Biotrasformazione

Il metabolismo ossidativo *in vitro* di retapamulina nei microsomi epatici umani è stato principalmente mediato dal CYP3A4 con minor contributo del CYP2C8 e CYP2D6 (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

L'eliminazione di retapamulina non è stata valutata nell'uomo.

Popolazioni speciali

Non sono disponibili dati di farmacocinetica nei pazienti con compromissione renale o epatica. Tuttavia, a causa dei bassi livelli plasmatici che sono stati osservati, non si prevedono problemi di sicurezza.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dosi ripetute

Negli studi a 14 giorni di tossicità orale (50, 150 o 450 mg/kg) nei ratti si sono evidenziati cambiamenti adattativi epatici e tiroidei. Nessuna di queste osservazioni è di rilevanza clinica.

Nelle scimmie trattate per via orale (50, 150 o 450 mg/kg) per 14 giorni si è verificata emesi dose-correlata.

Cancerogenesi, mutagenesi, tossicità della riproduzione

Non sono stati eseguiti studi a lungo termine con retapamulina negli animali per valutare il potenziale cancerogeno.

Non è stata evidenziata genotossicità quando valutato *in vitro* per le mutazioni genetiche e/o gli effetti sui cromosomi nel test cellulare su linfoma di topo, nelle colture cellulari di linfociti periferici umani, o quando valutato *in vivo* per gli effetti sui cromosomi nel test del micronucleo nel ratto.

Non è stata evidenziata compromissione della fertilità nei maschi o nelle femmine di ratto alle dosi orali di 50, 150 o 450 mg/kg/die che comportavano dei margini di esposizione fino a 5 volte la più alta esposizione stimata nell'uomo (applicazione topica su 200 cm² di cute abrasa: AUC 238 ng.h/ml).

In uno studio di embriotossicità nei ratti è stata osservata tossicità nello sviluppo (diminuzione del peso corporeo e ritardo nell'ossificazione dello scheletro) e tossicità materna a dosaggi orali \geq di 150mg/kg/die (corrispondenti a \geq di 3 volte l'esposizione stimata nell'uomo - vedere sopra). Non è stata evidenziata alcuna malformazione nei ratti correlata al trattamento.

Retapamulina è stata somministrata come infusione endovenosa continua a femmine di coniglio gravide dal 7° al 19° giorno di gestazione. La tossicità materna è stata dimostrata a dosaggi \geq di 7,2 mg/kg/die corrispondenti a \geq di 8 volte l'esposizione stimata nell'uomo (vedere sopra). Non è stato evidenziato alcun effetto correlato al trattamento sullo sviluppo embrio-fetale.

Non sono stati effettuati studi per valutare gli effetti di retapamulina sullo sviluppo pre/post-natale. Tuttavia, non è stato osservato alcun effetto sistemico sui ratti giovani dopo applicazione topica di retapamulina unguento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Paraffina soffice bianca
Idrossitoluene butilato (E321)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Tubo e bustina chiusi: 2 anni.

Tubo in uso: 7 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustina di alluminio da 0,5 g. Confezione da 12 bustine.

Tubi di alluminio con tappo a vite di plastica da 5 g, 10 g e 15g. Confezione da 1 tubo.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

L'unguento che rimane alla fine del trattamento deve essere eliminato.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road
Brentford Middlesex
TW8 9GS
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/390/001
EU/1/07/390/002
EU/1/07/390/003
EU/1/07/390/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 24 Maggio 2007
Data dell'ultimo rinnovo: 20 Aprile 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Glaxo Operations UK Ltd. (trdg as Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Durham, DL12 8DT
Regno Unito

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o entro 60 giorni del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco