

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dubine 10 mg/g crema

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni grammo di crema contiene 10 mg di ozenoxacina

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni grammo di crema contiene 1 mg di acido benzoico (E-210), 150 mg di glicole propilenico e 40 mg di alcol stearilico.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema.

Crema omogenea di colore giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dubine è indicato per il trattamento a breve termine dell'impetigine non bollosa negli adulti, negli adolescenti, nei bambini e nei neonati dai 6 mesi in su (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Prestare particolare attenzione alla guida ufficiale sull'uso appropriato dei medicinali antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti, adolescenti, bambini e neonati dai 6 mesi in su

Deve essere applicato uno strato sottile di crema sulle aree interessate due volte al giorno per cinque giorni. L'area trattata può essere coperta con una garza o un bendaggio sterile, se lo si desidera.

I pazienti che non mostrano una risposta clinica entro tre giorni devono essere sottoposti ad una nuova valutazione e deve essere considerata una terapia alternativa.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento posologico.

Danno renale

Non è richiesto alcun aggiustamento posologico. Vedere paragrafo 5.2.

Compromissione epatica

Non è richiesto alcun aggiustamento posologico. Vedere paragrafo 5.2.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ozenoxacina 10 mg/g crema nei bambini di età inferiore a sei mesi non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono descritti ai paragrafi 5.1 e 5.2 ma non può essere fatta nessuna raccomandazione sulla posologia.

Modo di somministrazione

Ozenoxacina 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

Si raccomanda di non usare ozenoxacina per il trattamento dell'impetigine bollosa (vedere paragrafo 5.1).

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

- Impetigine bollosa
- Lesioni da impetigine eccedenti i 100 cm² nella superficie totale negli adulti e negli adolescenti
- Lesioni da impetigine eccedenti i 100 cm² nella superficie totale o eccedenti il 2% della superficie corporea nei bambini di età inferiore a 12 anni

L'efficacia di ozenoxacina nel trattamento dell'impetigine in pazienti con condizioni cutanee pre-esistenti non è stata valutata nell'ambito di studi clinici.

Sensibilizzazione o irritazione locale grave

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

Il farmaco deve essere usato con cautela su pazienti con maggiore sensibilità cutanea, ad esempio su pazienti affetti da rosacea o dermatite seborroica, poiché è stato osservato un peggioramento di condizioni cutanee già presenti.

Occhi e mucose

Ozenoxacina crema deve essere tenuta lontano dagli occhi o dalle membrane mucose.

Ingestione

Si deve fare attenzione per evitare l'ingestione, soprattutto nei bambini che presentano lesioni intorno alla bocca.

Dubine contiene glicole propilenico, che potrebbe provocare irritazione cutanea.

Dubine contiene alcol stearilico, che potrebbe provocare reazioni cutanee locali (ad es. dermatite da contatto).

Dubine contiene acido benzoico, che potrebbe irritare la cute, gli occhi e le membrane mucose e, poiché viene assorbito attraverso la cute, potrebbe peggiorare l'ittero nei neonati pre-termine e a termine affetti da tale condizione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Nei microsomi epatici umani, ozenoxacina ha dimostrato di provocare una lieve inibizione competitiva diretta del CYP3A4 e, potenzialmente, un'inibizione tempo-dipendente molto lieve del CYP2C9, in entrambi i casi a concentrazioni elevate (rispettivamente 100 µm e 200 µm). Tuttavia, poiché non è stata osservata un'esposizione sistemica ad ozenoxacina a seguito dell'applicazione topica di 10 mg/g di crema a pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 6 mesi (vedere paragrafo 5.2), non ci si aspetta che la somministrazione concomitante per via sistemica di substrati del CYP3A4 e del CYP2C9 comporti un'inibizione clinicamente rilevante del loro metabolismo da parte di ozenoxacina.

In vitro, ozenoxacina non induce gli enzimi del citocromo P450.

I dati *in vitro* indicano molto chiaramente che l'uso di ozenoxacina in combinazione con agenti antimicrobici impiegati comunemente non dovrebbe rappresentare un rischio per l'esito clinico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati relativi all'uso di ozenoxacina in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva a seguito dell'esposizione orale (vedere paragrafo 5.3).

Non si ritiene che ozenoxacina possa causare effetti durante la gravidanza, dal momento che l'esposizione sistemica a ozenoxacina è trascurabile.

Dubine può essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se ozenoxacina sia escreta nel latte materno. L'escrezione di ozenoxacina nel latte non è stata studiata negli animali. Non si ritiene che ozenoxacina possa causare effetti su lattanti, dal momento che l'esposizione sistemica a ozenoxacina di donne che allattano è trascurabile. Dubine crema può essere usato durante l'allattamento. In via precauzionale, si raccomanda di non applicare Dubine crema sull'area del seno onde evitare che il lattante assuma accidentalmente il farmaco per via orale.

Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti di ozenoxacina sulla fertilità umana. In studi sulla fertilità di animali maschi e femmine non è stato mostrato alcun effetto correlato al trattamento (vedere paragrafo 5.3).

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

Dubine non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Negli studi clinici in cui ozenoxacina crema è stata applicata a 559 pazienti con infezioni superficiali della cute, la reazione avversa più comunemente riportata è stata irritazione nella sede di applicazione, che ha riguardato meno dell'1% dei pazienti.

Non sono stati segnalati problemi di sicurezza rilevanti durante gli studi clinici.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

La seguente convenzione è stata usata per la classificazione della frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Organo/sistema	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Irritazione nel sito di applicazione
	Prurito nel sito di applicazione

Popolazione pediatrica

Nel corso del programma di sviluppo clinico non sono state segnalate reazioni avverse al farmaco nella popolazione pediatrica.

Si prevede che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nella popolazione pediatrica siano analoghi a quelli osservati negli 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 all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

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

Non sono noti antidoti specifici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibiotici e chemioterapici per uso dermatologico, antibiotici per uso topico.
Codice ATC: D06AX14

Meccanismo d'azione

Ozenoxacina è un chinolone non fluorurato che esercita una doppia attività inibitoria contro la DNA girasi A e la topoisomerasi IV, degli enzimi batterici coinvolti nella replicazione del DNA. Tale effetto è mediato dalla capacità dei chinoloni di stabilizzare complessi di DNA e sia la DNA girasi che la topoisomerasi IV, bloccando così la progressione della forca di replicativazione.

L'attività battericida di ozenoxacina è stata dimostrata mediante esperimenti basati sulle curve di killing.

Meccanismo di resistenza

La resistenza ai chinoloni si sviluppa a causa di mutazioni puntiformi in regioni diverse dei geni della DNA girasi (*gyrA*) e della topoisomerasi IV (*griA*), chiamate regioni che determinano la resistenza ai chinoloni (*Quinolone Resistance-Determining Regions*, QRDR).

Inibendo la DNA girasi e la topoisomerasi IV, ozenoxacina manifesta un doppio bersaglio di azione dimostrando di essere in grado di inibire entrambi gli enzimi. In virtù di tale attività inibitoria mirata e delle proprietà battericide, ozenoxacina mostra una bassa frequenza di selezione di mutanti resistenti spontanei.

Per quanto concerne l'azione contro gli organismi Gram-positivi, ozenoxacina non ha mostrato resistenza incrociata con altre famiglie di antibatterici in commercio, e mantiene le attività al di sotto dei breakpoint per i mutanti resistenti ad altri chinoloni in commercio.

È da notare che l'ozenoxacina mostra la stessa attività contro i ceppi meticillino-sensibili e meticillino-resistenti di tutte le specie batteriche prese in esame.

Effetti farmacodinamici

Spettro antibatterico

Ozenoxacina si caratterizza per la sua potenza e attività battericida contro isolati batterici clinici coinvolti nelle infezioni cutanee, ivi inclusi *S. aureus* e *S. pyogenes*. I valori di cut-off epidemiologici (*Epidemiological Cut Off*, ECOFF) proposti per *S. aureus* e *S. pyogenes* ammontano, rispettivamente, a 0,008 e 0,06 µg/ml. Tuttavia, le differenze in termini di sensibilità al prodotto tra le popolazioni non sono sempre correlate ai breakpoint clinici e alle proprietà terapeutiche del prodotto stesso. Per questo motivo, EUCAST presume che l'uso dei valori ECOFF possa portare ad una sottostima dell'attività di alcuni agenti nei preparati topici.

<u>Specie comunemente sensibili</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> ¹
<i>Streptococcus pyogenes</i> ¹
<i>Staphylococcus capitis</i> *
<i>Staphylococcus epidermidis</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> *
<i>Staphylococcus lundunensis</i> *
<i>Staphylococcus warneii</i> *
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-resistente (MRSA)* ²
<i>Staphylococcus epidermidis</i> meticillino-resistente*
Stafilococchi coagulasi negativi meticillino-resistenti (MR-CNS)*
<i>Streptococcus pyogenes</i> meticillino-resistente*
<i>Streptococcus agalactiae</i> meticillino-resistente

¹L'attività è stata sufficientemente dimostrata nell'ambito di studi clinici.

²*In vitro*, ozenoxacina è risultata egualmente attiva verso ceppi di *S. aureus* meticillino-sensibili e meticillino-resistenti. In tutti i casi studiati nell'ambito delle ricerche cliniche i pazienti hanno ottenuto il miglioramento clinico/la guarigione.

* *In vitro*, ozenoxacina ha dimostrato di possedere un ampio spettro di attività battericida, soprattutto contro i batteri Gram-positivi. L'attività di ozenoxacina si estende a ceppi di batteri resistenti ad altri antibiotici, ivi inclusi mupirocina, chinoloni e meticillina.

Efficacia e sicurezza clinica

Sono stati condotti due studi clinici multicentrici, randomizzati e in cieco volti a confrontare l'efficacia di ozenoxacina 10 mg/g crema rispetto al placebo nel trattamento dell'impetigine in una popolazione adulta e pediatrica (in uno studio è stata usata retapamulina come controllo interno).

	Totale	Ozenoxacina	Placebo
N	723	361	362
0-6 mesi	4 (0,5%)	1 (0,3%)	3 (0,8%)
6 mesi - <2 anni	24 (3,3%)	11 (3,0%)	13 (3,6%)
2 anni - <12 anni	387 (53,5%)	196 (54,3%)	191 (52,8%)
12 anni - <18 anni	83 (11,5%)	42 (11,6%)	41 (11,3%)
≥18 anni	225 (31,1%)	111 (30,7%)	114 (31,5%)

Risposta clinica

	Ozenoxacina		Placebo	
	Studio 1 (N = 155) n (%)	Studio 2 (N = 206) n (%)	Studio 1 (N = 156) n (%)	Studio 2 (N = 206) n (%)
<i>Endpoint primario di efficacia</i>				
Successo clinico alla Visita 3 (Giorni 6-7) ^a				
Successo clinico	54 (34,8)	112 (54,4)	30 (19,2)	78 (37,9)
Fallimento clinico	98 (63,2)	91 (44,2)	120 (76,9)	121 (58,7)
Impossibile da determinare	3	3	6	7

^a La differenza tra i tassi di successo è stata molto simile in entrambi gli studi clinici (circa 0,16) e statisticamente rilevante in entrambi i casi, a conferma del maggior successo clinico ottenuto al termine della terapia nel gruppo trattato con ozenoxacina rispetto a quello osservato nel gruppo trattato con il placebo.

- I trattamenti sono stati confrontati esclusivamente in termini di esito corrispondente a successo clinico o fallimento clinico. Il miglioramento clinico in assenza di un successo completo è stato considerato un fallimento clinico.
- Sono state eseguite ulteriori analisi per valutare la sensibilità nei casi in cui le risposte mancanti sono state considerate come fallimenti clinici. La differenza tra i tassi di successo è stata statisticamente rilevante (differenza pari a 0,165; IC 95% 0,070 – 0,260; p<0,001).

I patogeni rilevati con maggior frequenza sono stati *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*. Il tasso di successo microbiologico riscosso con ozenoxacina si è rilevato anch'esso significativamente superiore in termini statistici rispetto a quello ottenuto con il placebo.

Negli studi clinici su ozenoxacina è stato arruolato un numero molto esiguo di pazienti affetti da impetigine bollosa. Al momento dell'aggregazione dei dati ricavati dai due studi cardine, nei gruppi trattati con ozenoxacina era incluso un totale di 56 soggetti affetti da impetigine bollosa. Il tasso di risposta clinica aggregato nei casi di impetigine bollosa è stato pari al 30% (17/56 pazienti) nel gruppo trattato con ozenoxacina e al 32% (20/61 pazienti) nel gruppo trattato con placebo. Nel gruppo trattato con ozenoxacina 1% crema, la percentuale di soggetti che hanno raggiunto un successo clinico nel sottogruppo affetto da impetigine bollosa è stata molto diversa tra i due studi, raggiungendo, rispettivamente, il 15,6% (5/32) (Studio 1) e il 50% (12/24) (Studio 2).

Risposta microbiologica

	Ozenoxacina		Placebo	
	Studio 1 (N = 154) n (%)	Studio 2 (N = 125) n (%)	Studio 1 (N = 152) n (%)	Studio 2 (N = 119) n (%)
Successo batteriologico (%) alla Visita 2 (Giorni 3-4)				
Successo microbiologico	109 (70,8)	109 (87,2)	58 (38,2)	76 (63,9)
Fallimento microbiologico	37 (24)	16 (12,8)	90 (59,2)	32 (26,9)
Impossibile da determinare	8	0	4	11
Successo batteriologico (%) alla Visita 3 (Fine della terapia, Giorni 6-7)				
Successo microbiologico	122 (79,2)	115 (92)	86 (56,6)	87 (73,1)
Fallimento microbiologico	16 (10,4)	8 (6,4)	55 (36,2)	20 (16,8)
Impossibile da determinare	16	2	11	12

Poche infezioni da *S. aureus* si sono rivelate resistenti alla meticillina, ciprofloxacina, mupirocina, acido fusidico o retapamulina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Non sono stati osservati livelli di esposizione sistemica rilevabili in volontari sani adulti e in pazienti adulti affetti da impetigine a seguito dell'applicazione topica ripetuta di ozenoxacina 10 mg/g crema per massimo 7 giorni sulla cute intatta o abrasa.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche di [¹⁴C]-ozenoxacina è stato moderato (~80-85%) nel plasma degli esseri umani e dei cani e non è sembrato dipendere dalla concentrazione.

Biotrasformazione

Ozenoxacina è stata escreta principalmente immutata negli studi sugli animali (maialini nani e ratti).

Eliminazione

Poiché negli studi clinici non sono stati osservati livelli di esposizione sistemica rilevabili, l'eliminazione non è stata studiata negli esseri umani.

Popolazioni speciali

Non sono disponibili dati di farmacocinetica relativi a pazienti con danno renale o compromissione epatica. Tuttavia, poiché non sono stati osservati livelli plasmatici sistemici rilevabili, non sono previsti problemi di sicurezza.

Popolazione pediatrica

Non sono stati osservati livelli di esposizione sistemica rilevabili in pazienti pediatriche affette da impetigine (di età >6 mesi) a seguito della somministrazione topica di ozenoxacina 10 mg/g crema due volte al giorno per 5 giorni, fatta eccezione per un paziente con campioni ematici molto prossimi al limite di quantificazione (0,5 ng/ml).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi con dosi ripetute

Somministrata a livello topico, ozenoxacina è stata ben tollerata. I livelli plasmatici di ozenoxacina dopo una singola somministrazione cutanea erano al di sotto del LOQ, mentre dopo 28 giorni di somministrazione cutanea è stata rilevata solo una bassa esposizione sistemica.

Ozenoxacina è stata inoltre ben tollerata sia sulla pelle intatta che sulla pelle abrasa nei maialini nani dopo la somministrazione cutanea nel corso di 28 giorni consecutivi.

Nell'ambito degli studi di tossicità orale a dosi ripetute di 28 giorni su ratti e cani, in cui è stata raggiunta un'esposizione sistemica adeguata, il NOAEL è stato pari, rispettivamente, a 125 mg/kg/die e 50 mg/kg/die in ciascuno studio. Poiché l'esposizione sistemica è trascurabile, non sono previsti effetti avversi.

Genotossicità

La batteria di test di genotossicità standard richiesti per la valutazione del potenziale genotossico (test di Ames, test sul linfoma di topo e test del micronucleo nel ratto *in vivo*) non ha evidenziato alcuna mutagenicità/genotossicità.

Tossicità riproduttiva

L'esposizione sistemica a ozenoxacina a dosaggi orali pari a 500 mg/kg/die nei ratti non ha indotto effetti avversi sulla fertilità maschile o femminile, il parto, l'allattamento o il comportamento materno sulla generazione F0, e non ha compromesso i parametri riproduttivi e il modello di crescita sulla generazione F1 laddove sono stati dimostrati livelli quantificabili di ozenoxacina nel plasma del cucciolo (generazione F1) il 14° giorno dopo il parto. Nei conigli, a seguito della somministrazione di 40 mg/kg/die, è stata osservata una maggiore perdita post-impianto e la conseguente riduzione di feti nati vivi per nidata. Inoltre, nei ratti e nei conigli, a seguito della somministrazione pari, rispettivamente, a 500 mg/kg/die e 40 mg/kg/die durante il periodo di gestazione, è stata osservata la riduzione del peso corporeo del feto, che, a sua volta, ha provocato ritardi nello sviluppo scheletrico. Tuttavia, il prodotto non ha provocato evidenti anomalie fetali, viscerali o scheletriche.

Animali giovani

Nell'ambito di studi di tossicità orale a dosi ripetute di 2 settimane su cani giovani, in cui è stata raggiunta un'esposizione sistemica adeguata, il NOAEL è stato pari a 100 mg/kg/die.

Non è stata riscontrata alcuna evidenza di tossicità articolare.

Tolleranza locale

Nell'ambito degli studi non clinici condotti, a seguito del trattamento con ozenoxacina non sono stati osservati gli effetti avversi generalmente correlati ai chinoloni, quali fototossicità e potenziale fotoallergenico e sensibilizzante.

Valutazione del rischio ambientale (*Environmental Risk Assessment, ERA*)

Gli studi di valutazione del rischio ambientale hanno dimostrato che ozenoxacina potrebbe comportare rischi per l'ambiente acquatico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Macrogol stearato
Glicole etilenico monopalmitostearato
Macrogolgliceridi oleici
Octildodecanolo
Alcol stearilico
Glicole propilenico
Acido benzoico (E-210)
Acqua depurata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Tubo non aperto: 3 anni

Stabilità in uso dopo la prima apertura: 45 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubo di alluminio con tappo a vite bianco. Il tubo presenta una lacca epossifenolica interna e una lacca sigillante all'estremità.

Dubine è disponibile in tubi contenenti 10 g di crema.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Una volta aperto, il tubo può essere riutilizzato per un secondo trattamento, purché non vengano superati i 45 giorni del periodo di validità in uso.

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

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ferrer Internacional, S.A.
Gran Vía Carlos III, 94
08028 – Barcellona
Spagna

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

045237017 - "10 mg/g crema" 1 tubo in alluminio da 10 g

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Agosto 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco