

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Altargo 10 mg/g dermálna masť

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý gram dermálnej masti obsahuje 10 mg retapamulínu (1 % w/w).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každý gram dermálnej masti obsahuje do 20 mikrogramov butylovaného hydroxytoluénu (E321).
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Dermálna masť.

Hladká, sivobiela masť.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Krátkodobá liečba nasledujúcich povrchových kožných infekcií u dospelých, dospievajúcich, dojčiat a detí (vo veku od deviatich mesiacov) (pozri časť 5.1):

- Impetigo.
- Infikované malé lacerácie, abrázie alebo zošité rany.

Dôležité informácie týkajúce sa klinickej účinnosti retapamulínu voči rôznym druhom *Staphylococcus aureus*, pozri časť 4.4 a časť 5.1.

Do úvahy sa má vziať oficiálne usmernenie o vhodnom používaní antibakteriálnych liekov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí (vo veku 18-65 rokov), dospievajúci (vo veku 12-17 rokov), dojčatá a deti (vo veku od deväť mesiacov do 11 rokov)

Tenká vrstva dermálnej masti sa má aplikovať na postihnuté miesto dvakrát denne počas piatich dní. Liečené miesto sa môže prekryť sterilným obvazom alebo gázovým štvorcem.

Bezpečnosť a účinnosť sa nestanovila pri nasledujúcich léziách:

- Impetiginózne lézie v počte > 10 a presahujúce celkovú plochu povrchu 100 cm².
- Infikované lézie, ktoré presahujú dĺžku 10 cm alebo celkovú plochu povrchu > 100 cm².

U pacientov mladších ako 18 rokov nemá celková plocha liečeného povrchu tvoriť viac ako 2 % plochy povrchu tela.

Pacienti, u ktorých v priebehu dvoch až troch dní nedôjde ku klinickej odpovedi, majú byť znovu vyšetrení a má sa zvážiť alternatívna liečba (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a starší)

Úprava dávkovania nie je potrebná.

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávkovania nie je potrebná. Pozri časť 5.3.

Porucha funkcie pečene

Úprava dávkovania nie je potrebná. Pozri časť 5.3.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť dermálnej masti s obsahom retapamulínu u dojčiat mladších ako deväť mesiacov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Retapamulín je určený len na kožné použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Senzibilizácia alebo ťažké lokálne podráždenie

V prípade senzibilizácie alebo ťažkého lokálneho podráždenia v dôsledku používania dermálnej masti s obsahom retapamulínu sa má liečba prerušiť, dermálna masť sa má opatrne zotrieť a má sa začať vhodná alternatívna liečba infekcie.

Oči a sliznice

Musí sa zabrániť kontaktu dermálnej masti s obsahom retapamulínu s očami a sliznicami. Po použití Altarga na nazálnej sliznici sa hlásilo krvácanie z nosa (epistaxa).

Požitie

Musí sa starostlivo zabrániť jej požitiu.

Prehodnotenie liečby

Ak po 2 - 3 dňoch liečby nenastane žiadne zlepšenie alebo ak nastane zhoršenie infikovaného miesta, má sa zvážiť alternatívna liečba.

Dlhodobé používanie a pomnoženie necitlivých mikroorganizmov

Dlhodobé používanie retapamulínu môže viesť k pomnoženiu necitlivých mikroorganizmov vrátane húb. Ak je podozrenie na superinfekciu necitlivým mikroorganizmom, liečba sa má riadiť výsledkami klinických a mikrobiologických vyšetrení.

Abscesy

Retapamulín sa nemá používať na liečbu abscesov.

Kmene *Staphylococcus aureus* rezistentné na metilín (MRSA)

Retapamulín sa nemá používať na liečbu infekcií, o ktorých sa vie alebo pri ktorých sa predpokladá, že sú pravdepodobne spôsobené MRSA (pozri časť 5.1).

V klinických štúdiách sekundárne infikovaných otvorených rán nebola účinnosť retapamulínu dostatočná u pacientov s infekciami spôsobenými MRSA. Dôvod pre zníženú klinickú účinnosť pozorovanú u týchto pacientov nie je známy.

Butylovaný hydroxytoluén

Dermálna masť s obsahom retapamulínu obsahuje butylovaný hydroxytoluén, ktorý môže spôsobiť lokálnu kožnú reakciu (napr. kontaktnú dermatitídu) alebo podráždenie očí a slizníc.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok súbežnej aplikácie retapamulínu a iných topických liekov na rovnaké miesto na koži sa neskúmal a neodporúča sa.

V mikrozómoch ľudskej pečene sa retapamulín preukázal ako silný inhibítor CYP3A4. Hoci plazmatické koncentrácie retapamulínu boli počas topickej aplikácie nízke (pozri časť 5.2), neočakáva sa, že súbežné systémové podanie substrátov CYP3A4 bude mať za následok klinicky významnú inhibíciu ich metabolizmu vplyvom retapamulínu.

Súbežné podávanie ketokonazolu v perorálnej dávke 200 mg dvakrát denne zvýšilo priemernú $AUC_{(0-24)}$ a C_{max} retapamulínu o 81 % po topickej aplikácii dermálnej masti s retapamulínom v koncentrácii 10 mg/g na odretú kožu zdravých dospelých mužov. Napriek tomu, najvyššie zaznamenané plazmatické koncentrácie boli nízke ($\leq 10,5$ ng/ml za neprítomnosti ketokonazolu a ≤ 17 ng/ml v prítomnosti ketokonazolu).

Systémová expozícia retapamulínu bola po topickej aplikácii dermálnej masti s koncentráciou 10 mg/g dospelým a pediatrickým pacientom vo veku 2 roky a starším nízka (maximálna plazmatická koncentrácia < 20 ng/ml). Z toho dôvodu sa neočakáva, že sa vyskytne klinicky významné zvýšenie plazmatickej koncentrácie retapamulínu u pacientov vo veku 2 rokov a starších, ktorí tiež dostávajú inhibítory CYP3A4.

Pediatrická populácia

U detí vo veku od 9 mesiacov do 2 rokov sa môžu príležitostne vyskytnúť vyššie plazmatické koncentrácie počas liečby dermálnou masťou s retapamulínom v koncentrácii 10 mg/g v porovnaní so staršími deťmi a dospelými. Preto sa odporúča zvýšená pozornosť, ak sa dermálna masť s retapamulínom v koncentrácii 10 mg/g podáva deťom v tejto vekovej skupine, ktoré tiež dostávajú inhibítory CYP3A4, keďže sa môže vyskytnúť ďalšie zvýšenie systémovej expozície retapamulínu na základe inhibície CYP3A4.

Pozri časť 5.2 týkajúcu sa plazmatickej koncentrácie retapamulínu, spozorovanej u pacientov v rôznych vekových skupinách.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku retapamulínu. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu po perorálnom podaní a nie sú dostatočné pokiaľ ide o účinky na pôrod a fetálny/postnatálny vývoj (pozri časť 5.3).

Dermálna masť s obsahom retapamulínu sa má používať počas gravidity len vtedy, ak je topická antibakteriálna liečba jasne indikovaná a použitie retapamulínu sa považuje za vhodnejšie ako podávanie systémového antibakteriálneho lieku.

Laktácia

Nie je známe, či sa retapamulín vylučuje do ľudského materského mlieka. U dospelých je pozorovaná minimálna systémová expozícia, a preto je expozícia dojčeného dieťaťa pravdepodobne zanedbateľná. U zvierat sa vylučovanie retapamulínu do mlieka neskúmalo. Pri rozhodovaní sa o tom, či pokračovať/prerušiť dojčenie alebo pokračovať/prerušiť liečbu Altargom sa má vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby Altargom pre ženu.

Fertilita

K dispozícii nie sú údaje o účinkoch retapamulínu na ľudskú fertilitu. V štúdiách na zvieratách sa nepreukázali žiadne účinky na samčiu či samičiu fertilitu súvisiace s liečbou (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Altargo nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách, v ktorých sa Altargo aplikoval 2 150 pacientom s povrchovými kožnými infekciami, bola najčastejšie hlásená nežiaduca reakcia podráždenie v mieste aplikácie, ktoré postihlo približne 1 % pacientov.

Zoznam nežiaducich reakcií uvedený v tabuľke

Na klasifikáciu frekvencie sa použilo nasledujúce pravidlo:
veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$),
zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Orgánové systémy	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy imunitného systému			Precitlivenosť vrátane angioedému
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Kontaktná dermatitída	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<u>Reakcie v mieste aplikácie</u> Podráždenie	<u>Reakcie v mieste aplikácie</u> Bolesť Pruritus Erytém	Podráždenie v mieste aplikácie (vrátane pocitu pálenia)

Pediatrická populácia

Frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií v pediatrickej populácii je rovnaká ako u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Akékoľvek znaky alebo príznaky predávkovania, buď topického alebo po náhodnom požití, sa majú liečiť symptomaticky.

Špecifické antidotum nie je známe.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotiká a chemoterapeutiká na použitie v dermatológii. Antibiotiká na lokálne použitie. ATC kód: D06AX13

Mechanizmus účinku

Retapamulín je polosyntetický derivát pleuromutilínu, ktorý je izolovaný prostredníctvom fermentácie z *Clitopilus passeckerianus* (predtým *Pleurotus passeckerianus*).

Retapamulín selektívne inhibuje syntézu bakteriálnych proteínov interagovaním v jedinečnom mieste na podjednotke 50S bakteriálneho ribozómu, ktoré je odlišné od väzobných miest ďalších antibakteriálnych látok iných ako pleuromutilín, ktoré interagujú s ribozómom.

Údaje svedčia o tom, že väzobné miesto zahŕňa ribozómový proteín L3 a je oblasťou P-miesta na ribozóme a centrom peptidyltransferázy. Vďaka väzbe na toto miesto pleuromutilíny inhibujú peptidový transfer, čiastočne blokujú interakcie v P-mieste a zabraňujú normálnej tvorbe aktívnych podjednotiek 50S ribozómov. Z tohto dôvodu sa zdá, že pleuromutilíny inhibujú syntézu bakteriálnych proteínov viacerými mechanizmami.

Retapamulín má bakteriostatický účinok predovšetkým voči *S. aureus* a *S. pyogenes*.

Mechanizmus rezistencie

Vzhľadom na odlišný spôsob účinku je cieľovo špecifická skrížená rezistencia s inými skupinami antibakteriálnych látok zriedkavá.

In vitro sa identifikovali tri mechanizmy, ktoré znižujú citlivosť na retapamulín. Jeden zahŕňa mutácie v ribozómovom proteíne L3, druhý je nešpecifický efluxný mechanizmus (ABC transportér *vgaAv*). Preukázalo sa, že aj tento cieľovo nešpecifický efluxný mechanizmus znižuje účinnosť streptogramínu A *in vitro*.

Susceptibilita na pleuromutilín môže byť tiež ovplyvnená Cfr rRNA metyltransferázou, ktorá spôsobuje skríženú rezistenciu na fenikoly, linkozamidy a streptogramín A v stafylokokoch.

Pre klinické izoláty *S. aureus*, ovládajúce buď efluxný alebo cfr mechanizmus rezistencie popísaný vyššie, boli hlásené MIC (minimálne inhibičné koncentrácie) retapamulínu 2 – 64 µg/ml. Pre izoláty *S. aureus* s laboratórne vytvorenými mutáciami v ribozomálnom proteíne L3, boli MIC retapamulínu 0,25 – 4 µg/ml. Kým epidemiologická limitná hodnota *S. aureus* pre retapamulín je 0,5 µg/ml, klinický význam izolátov so zvýšenou MIC retapamulínu nie je známy z dôvodu možnosti vysokej lokálnej koncentrácie (20 000 µg/ml) retapamulínu na pokožke.

V programe klinických štúdií sa počas liečby retapamulínom nepozoroval vznik rezistencie a všetky klinické izoláty boli inhibované koncentráciami retapamulínu ≤ 2 µg/ml.

Antibakteriálne spektrum

Prevalencia získanej rezistencie sa môže pri vybraných druhoch geograficky a časovo meniť a sú potrebné lokálne informácie o rezistencii, hlavne pri liečbe závažných infekcií. Podľa potreby sa má vyhľadať rada odborníka, keď je lokálna prevalencia rezistencie taká, že užitočnosť látky pri aspoň niektorých typoch infekcie je neistá.

<u>Obvykle citlivé druhy</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> ^{*§}
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Inherentne rezistentné mikroorganizmy</u>
Enterobacteriaceae
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>

[§] Retapamulín bol *in vitro* rovnako účinný voči kmeňom *S. aureus* citlivým na meticilín a kmeňom rezistentným na meticilín. Avšak, pozri časť 4.4 a nižšie uvedený text týkajúci sa klinickej účinnosti voči MRSA. Retapamulín sa nemá používať na liečbu infekcií, o ktorých sa vie alebo pri ktorých sa predpokladá, že sú spôsobené MRSA.

* účinnosť bola uspokojivo preukázaná v klinických štúdiách

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Veľmi málo MRSA bolo izolovaných v štúdiách zameraných na impetigo a u všetkých sa dosiahla klinická úspešnosť (100 %: 8/8).

V štúdiách zameraných na impetigo a v dvoch štúdiách sekundárne infikovaných otvorených rán (SIOW) bola miera klinickej úspešnosti retapamulínu vysoká u pacientov s kmeňmi *S. aureus* rezistentnými na mupirocín (100 %: 11/11) alebo s kmeňmi *S. aureus* rezistentnými na kyselinu fusidovú (96,7 %: 29/30). Avšak v dvoch štúdiách, do ktorých boli zaradení pacienti so SIOW, bola účinnosť retapamulínu pri infekciách spôsobených MRSA nedostatočná (75,7 %). Nepozorovali sa žiadne rozdiely v účinnosti retapamulínu *in vitro* voči *S. aureus*, bez ohľadu na to, či boli izoláty citlivé alebo rezistentné na meticilín.

Dôvod pre nižšiu klinickú účinnosť voči MRSA pri SIOW je nejasný a môže byť ovplyvnená prítomnosťou konkrétneho klonu MRSA. V prípade zlyhania liečby v súvislosti so *S. aureus* sa má zvážiť prítomnosť kmeňov, pri ktorých sú prítomné ďalšie virulentné faktory (ako je Pantonov-Valentinov leukocidín).

Miera klinickej úspešnosti počas sledovania pacientov so SIOW spôsobenými *S. aureus*

Fenotyp/typ podľa PFGE	RETAPAMULÍN			Cefalexín	
	n/N	Miera úspešnosti (%)	95 % presný IS	n/N	Miera úspešnosti (%)
<i>S. aureus</i> (všetky kmene)	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

IS: interval spoľahlivosti. Presný IS je vypočítaný s použitím metódy F-distribúcie.

[§]: miera odpovede pre MRSA v dôsledku PVL+ MRSA bola 8/13 (62 %)

Multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia porovnávala účinnosť dermálnej masti s obsahom retapamulínu a dermálnej masti s placebom v liečbe SIOW. V štúdiu sa nepodarilo splniť primárny cieľ, ktorým bola miera klinickej úspešnosti počas sledovania (12. - 14. deň) jedincov tvoriacich klinickú populáciu všetkých randomizovaných pacientov (*Intent to Treat*) (pozri nižšie uvedenú tabuľku).

Klinická odpoveď počas sledovania (12. - 14. deň), podľa analyzovanej populácie

Analyzovaná populácia	Retapamulín		Placebo		Rozdiel v miere úspešnosti (%)	95 % IS (%)
	n/N	Miera úspešnosti	n/N	Miera úspešnosti		
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)

IS: interval spoľahlivosti. Interval spoľahlivosti nebol upravený vzhľadom na multiplicitu.

ITTC - klinická populácia všetkých randomizovaných pacientov pre analýzu primárnej účinnosti;

PPC - klinická populácia vytvorená podľa protokolu pre analýzu primárnej účinnosti;

ITTB - Populácia všetkých randomizovaných, bakteriologicky hodnotiteľných pacientov pre analýzu primárnej účinnosti; PPB - populácia bakteriologicky hodnotiteľných pacientov vytvorená podľa protokolu pre analýzu primárnej účinnosti.

Keď však bola klinická úspešnosť liečby hodnotená vzhľadom na východiskové charakteristiky rán zahŕňajúcich patogén, veľkosť rany a závažnosť, pri retapamulíne sa dosiahli lepšie výsledky ako pri placebe v primárnom cieľovom ukazovateli účinnosti ($p = 0,0336$). U jedincov liečených retapamulínom sa lézie zahojili rýchlejšie do návštevy zameranej na ukončenie liečby (7. - 9. deň), pričom veľkosť lézií sa znížila o 77,3 % v porovnaní so 43,5 % u jedincov liečených placebom.

Rozdiel zistený na návšteve v rámci sledovania bol však menej výrazný (88,6 % u jedincov liečených retapamulínom oproti 81 % u jedincov liečených placebom).

V populácii všetkých randomizovaných, bakteriologicky hodnotiteľných pacientov bola miera klinickej úspešnosti retapamulínu (76,4 %: 139/182) štatisticky lepšia ako pri placebe (64,3 %; 54/84). Tento rozdiel bol predovšetkým dôsledkom vyššej miery úspešnosti pozorovanej u jedincov liečených retapamulínom, ktorí mali infekcie spôsobené *S. aureus* v porovnaní s jedincami liečenými placebom (pozri nižšie uvedenú tabuľku). Nepreukázala sa však výhodnosť liečby retapamulínom oproti placebu u jedincov so SIOV, pri ktorých bol patogénom *S. pyogenes*.

Miera klinickej úspešnosti počas sledovania v populácii všetkých randomizovaných, bakteriologicky hodnotiteľných jedincov so SIOV, pri ktorých bol patogénom *S. aureus* a *S. pyogenes*

Patogén	Retapamulín			Placebo	
	n/N	Miera úspešnosti (%)	95 % presný IS	n/N	Miera úspešnosti (%)
<i>S. aureus</i> (všetky kmene)	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

IS: interval spoľahlivosti. Presný IS je vypočítaný s použitím metódy F-distribúcie

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Zdraví dospelí

V štúdiu vykonanej u zdravých dospelých jedincov bola dermálna masť s retapamulínom v koncentrácii 10 mg/g aplikovaná denne na neporušenú a odretú kožu pod okluzívny obväz počas až 7 dní. Systémová expozícia po topickej aplikácii retapamulínu cez neporušenú kožu bola veľmi nízka. Geometricky priemerná hodnota C_{max} v plazme po aplikácii na 200 cm² odretej kože bola 9,75 ng/ml v 1. deň a 8,79 ng/ml v 7. deň a maximálna zaznamenaná individuálna systémová expozícia (C_{max}) bola 22,1 ng/ml.

Pacienti od 2 rokov

Jednorazové vzorky plazmy boli získané od 516 dospelých a pediatrických pacientov, ktorí dostávali topickú liečbu dermálnou masťou s retapamulínom v koncentrácii 10 mg/g dvakrát denne počas 5 dní na liečbu sekundárne infikovaných traumatických lézií. Vzorka sa odobrala pred aplikáciou dávky u dospelých jedincov v 3. alebo 4. deň a po 0 až 12 hodinách po poslednej aplikácii u pediatrických pacientov v 3. alebo 4. deň. Väčšina vzoriek (89 %) bola pod dolnou hranicou kvantifikácie (0,5 ng/ml). 90 % zo vzoriek, ktoré mali merateľné koncentrácie, malo koncentrácie retapamulínu nižšie ako 2,5 ng/ml. Maximálna nameraná plazmatická koncentrácia retapamulínu bola 10,7 ng/ml u dospelých a 18,5 ng/ml u pediatrických pacientov (vo veku 2 - 17 rokov).

Pacienti vo veku od 2 do 24 mesiacov

Jednorazové vzorky plazmy boli získané približne 4 - 8 hodín po prvej aplikácii na 3. alebo 4. deň od pacientov vo veku od 2 mesiacov do 2 rokov s impetigom alebo so sekundárne infikovanými traumatickými léziami alebo dermatózami (všimnite si, že retapamulín nie je indikovaný na použitie pri sekundárne infikovaných dermatózach). Koncentrácie retapamulínu boli merateľné u 46 % (36/79) vzoriek (v rozmedzí 0,52 až 177,3 ng/ml), ale väčšina týchto vzoriek (27/36; 75 %) obsahovala < 5,0 ng/ml.

V skupine detí vo veku od 9 mesiacov do 2 rokov boli merateľné plazmatické koncentrácie retapamulínu u 32 % (16/50) vzoriek. Jedna koncentrácia retapamulínu (95,1 ng/ml) prekročila najvyššiu koncentráciu spozorovanú u pacientov vo veku 2 - 17 rokov (18,5 ng/ml). Táto plazmatická koncentrácia bola spozorovaná u dieťaťa so sekundárne infikovanou dermatózou, u ktorého nie je retapamulín indikovaný na použitie.

Retapamulín sa neodporúča na použitie u detí mladších ako 9 mesiacov. U detí vo veku od 2 do 9 mesiacov boli merateľné plazmatické koncentrácie retapamulínu u 69 % (20/29) vzoriek. Štyri plazmatické koncentrácie retapamulínu (26,9; 80,3; 174,3 a 177,3 ng/ml) prekročili najvyššiu koncentráciu spozorovanú u pacientov vo veku 2 - 17 rokov (18,5 ng/ml).

Distribúcia

Vzhľadom na veľmi nízke systémové expozície sa distribúcia retapamulínu do tkanív u ľudí neskúmala.

In vitro sa dokázalo, že retapamulín je substrát a inhibítor P-glykoproteínu (Pgp). Maximálna individuálna systémová expozícia u ľudí po topickej aplikácii dermálnej masti s koncentráciou 10 mg/g na 200 cm² odretej kože ($C_{max} = 22$ ng/ml; $AUC_{(0-24)} = 238$ ng.h/ml) však bola 660-násobne nižšia ako IC_{50} retapamulínu pre inhibíciu Pgp.

Retapamulín sa približne z 94 % viaže na ľudské plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Oxidačný metabolizmus retapamulínu *in vitro* v mikrozómoch ľudskej pečene bol sprostredkovaný predovšetkým CYP3A4 s malým príspevom CYP2C8 a CYP2D6 (pozri časť 4.5).

Eliminácia

Vylučovanie retapamulínu u ľudí sa neskúmalo.

Osobitné skupiny pacientov

U pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje. Avšak vzhľadom na nízke systémové plazmatické hladiny, ktoré boli pozorované, sa nepredvídajú žiadne problémy ohľadom bezpečnosti.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita po opakovanej dávke

V 14-dňových štúdiách toxicity po perorálnych dávkach (50, 150 alebo 450 mg/kg) podávaných potkanom sa preukázali adaptívne zmeny pečene a štítnej žľazy. Žiadne z týchto zistení nie je klinicky významné.

U opíc, ktorým boli podávané perorálne dávky (50, 150 alebo 450 mg/kg) počas 14 dní, vznikla eméza súvisiaca s dávkou.

Karcinogenéza, mutagenéza, reprodukčná toxicita

Neuskutočnili sa dlhodobé štúdie na zvieratách hodnotiace karcinogénny potenciál retapamulínu.

Nedokázala sa genotoxicita pri hodnotení *in vitro* zameranom na génovú mutáciu a/alebo účinky na chromozómy v teste lymfómových buniek myší, v kultivovaných ľudských lymfocytoch periférnej krvi, ani pri hodnotení *in vivo* zameranom na účinky na chromozómy v mikronukleovom teste na potkanoch.

Nedokázala sa narušená fertilita u samcov alebo samíc potkanov po perorálnych dávkach 50, 150 alebo 450 mg/kg/deň, ktoré viedli k expozičným hladinám až 5-násobne vyšším ako je najvyššia odhadovaná expozícia u ľudí (topická aplikácia na 200 cm² odretú kožu; AUC 238 ng.h.ml).

V štúdiu embryotoxicity u potkanov sa pozorovala vývojová toxicita (znížená telesná hmotnosť plodu a oneskorená osifikácia skeletu) a toxické účinky na matku po perorálnych dávkach ≥ 150 mg/kg/deň (zodpovedajúcich ≥ 3 -násobku odhadovanej expozície u ľudí (pozri vyššie). U potkanov nevznikli žiadne malformácie súvisiace s liečbou.

Retapamulín sa podával formou kontinuálnej intravenózneho infúzie gravidným králikom od 7. po 19. deň gestácie. Toxické účinky na matku sa preukázali po dávkach $\geq 7,2$ mg/kg/deň zodpovedajúcich ≥ 8 -násobku odhadovanej expozície u ľudí (pozri vyššie). Nedošlo k žiadnemu účinku na embryofetálny vývoj súvisiacemu s liečbou.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie hodnotiace účinky retapamulínu na pre-/postnatálny vývoj. Po topickej aplikácii dermálnej masti s obsahom retapamulínu však nedošlo k žiadnym systémovým účinkom na nedospelých potkanov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Biely mäkký parafín
Butylovaný hydroxytoluén (E321)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená tuba a vrecko: 2 roky.

Tuba počas používania: 7 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,5 g vrecko z hliníkovej fólie. Škatuľa s 12 vreckami.

5 g, 10 g a 15 g hliníkové tuby s umelohmotným šraubovacím viečkom. Škatuľa s jednou tubou.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetka zvyšujúca dermálna masť po ukončení liečby má byť zlikvidovaná.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. máj 2007
Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. apríl 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

November 2015

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.