

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Altargo 10 mg / g mast

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden gram masti obsahuje 10 mg retapamulinum (1% w/w).

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden gram masti obsahuje až 20 mikrogramů butylhydroxytoluenu (E321).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Mast

Jemná, bělavá mast.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Krátkodobá léčba následujících povrchových kožních infekcí u dospělých, dospívajících, kojenců a dětí starších devíti měsíců (viz bod 5.1):

- Impetigo
- Infikované drobné lacerace, abraze a šité rány

Důležité informace týkající se klinické účinnosti retapamulinu vůči různým typům *Staphylococcus aureus* – viz bod 4.4 a 5.1.

Je třeba se řídit oficiálními pokyny ohledně správného používání antibakteriálních léčivých přípravků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí (18 – 65 let), dospívající (12 – 17 let), kojenci a děti (ve věku od 9 měsíců do 11 let)

Tenká vrstva masti se aplikuje na postižené místo dvakrát denně po dobu pěti dnů. Léčená oblast může být překryta sterilním obvazem nebo gázou.

Bezpečnost a účinnost nebyly prokázány v následujících případech:

- Léze impetiga v počtu > 10 a přesahující 100 cm² celkové plochy
- Infikované léze delší než 10 cm nebo o celkové ploše > 100 cm²

U pacientů mladších než 18 let by neměla celková léčená plocha kůže přesáhnout 2 % celkové tělesné plochy.

U pacientů, u kterých nedojde ke klinické odpovědi do dvou až tří dnů, by měla být léčba přehodnocena a měla by být zvážena léčba alternativní (viz bod 4.4).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti (více než 65 let věku)

Není nutná žádná úprava dávkování.

Poškození ledvin

Není nutná žádná úprava dávkování. Viz bod 5.3.

Poškození jater

Není nutná žádná úprava dávkování. Viz bod 5.3.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost retapamulinu ve formě masti u dětí mladších než devět měsíců nebyla stanovena. Údaje dostupné v současné době jsou popsány v kapitole 5.2, nelze ale stanovit žádné doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Retapamulin je určen pouze k zevnímu použití.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přecitlivělosti nebo silné lokální podráždění.

V případě přecitlivělosti nebo silného lokálního podráždění po použití masti s obsahem retapamulinu by měla být léčba přerušena, mast pečlivě setřena a zahájena vhodná alternativní léčba.

Oči a sliznice

Mast s obsahem retapamulinu se nesmí dostat do očí a na sliznice.

Po použití přípravku Altargo na nosní sliznici bylo hlášeno krvácení z nosu (epistaxe).

Požítí přípravku

Je nutné zamezit možnému požití masti.

Přehodnocení léčby

Pokud po 2-3 dnech léčby nedojde ke zlepšení nebo dojde ke zhoršení stavu v infikované oblasti, měla by být zvážena alternativní léčba.

Dlouhodobé používání a přemnožení necitlivých mikroorganismů

Dlouhodobé používání retapamulinu může vést k přemnožení na léčbu nereagujících mikroorganismů, včetně plísní. Pokud existuje podezření na superinfekci necitlivými organismy, léčba by měla být vedena podle klinického a mikrobiologického zhodnocení.

Abscesy

Retapamulin nemá být používán k léčbě abscesů.

Meticilin-rezistentní Staphylococcus aureus (MRSA)

Retapamulin by neměl být používán k léčbě infekcí způsobených známou nebo předpokládanou infekcí MRSA (viz bod 5.1).

V klinických studiích se sekundárně infikovanými otevřenými ranami nebyla účinnost retapamulinu u pacientů s infekcemi způsobenými MRSA dostatečná. Důvod snížené klinické účinnosti pozorované u těchto pacientů není znám.

Butylhydroxytoluen

Retapamulin mast obsahuje butylhydroxytoluen, který může způsobit lokální podráždění kůže (např. kontaktní dermatitidu) nebo podráždění očí a sliznic.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv současné aplikace retapamulinu a dalších lokálních léčivých přípravků na stejnou oblast kůže nebyl hodnocen a současná aplikace se nedoporučuje.

V lidských jaterních mikrosomech se retapamulin ukázal jako silný inhibitor CYP3A4. Protože však jsou plazmatické koncentrace retapamulinu při lokální aplikaci nízké (viz bod 5.2), neočekává se, že by současné systémové podání substrátů CYP3A4 vedlo ke klinicky významné inhibici jejich metabolismu retapamulinem.

Po lokální aplikaci masti s obsahem retapamulinu 10 mg / g na kůži s abrazemi u zdravých dospělých mužů zvyšuje současné podání perorálního ketokonazolu v dávce 200 mg dvakrát denně průměrné hodnoty $AUC_{(0-24)}$ a C_{max} retapamulinu o 81 %. Přesto však nejvyšší zaznamenané plazmatické koncentrace byly nízké ($\leq 10,5$ ng/ml v nepřítomnosti ketokonazolu a ≤ 17 ng/ml v přítomnosti ketokonazolu).

Systémová expozice retapamulinu byla po lokální aplikaci masti s obsahem retapamulinu 10 mg/g dospělým a pediatrickým pacientům ve věku 2 let a starším nízká (maximální plazmatická koncentrace ≤ 20 ng/ml). Proto se neočekává, že by se u pacientů ve věku 2 let a starších, kteří dostávají rovněž inhibitory CYP3A4, objevilo klinicky významné zvýšení plazmatických koncentrací retapamulinu.

Pediatrická populace

U dětí ve věku od 9 měsíců do 2 let je možné, že se v průběhu léčby mastí s obsahem retapamulinu 10 mg/g mohou příležitostně objevit vyšší plazmatické koncentrace v porovnání se staršími dětmi a dospělými. Proto je třeba opatrnosti, pokud je mast s obsahem retapamulinu 10 mg/g podávána dětem této věkové skupiny, které dostávají rovněž inhibitory CYP3A4, protože při inhibici CYP3A4 se může objevit další zvýšení systémové expozice retapamulinu.

Pro další informace o plazmatických koncentracích retapamulinu pozorovaných u pacientů v různých věkových skupinách viz bod 5.2.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Žádné klinické údaje o vlivu na těhotenství nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu po perorálním podání, ale pro určení možného vlivu na porod a fetální/postnatální vývoj jsou údaje z těchto studií nedostatečné (viz bod 5.3).

Mast s obsahem retapamulinu by měla být v těhotenství používána pouze tehdy, je-li antibakteriální léčba jasně indikována a podávání retapamulinu se oproti systémovému podávání antibakteriálních léčivých přípravků považuje za výhodnější.

Kojení

Není známo, zda je retapamulin vylučován do mateřského mléka u lidí. U dospělých osob byla zaznamenána minimální systémová expozice, proto je expozice u kojenců pravděpodobně zanedbatelná. Vylučování retapamulinu do mléka nebylo u zvířat hodnoceno. Rozhodnutí, zda pokračovat v kojení nebo kojení přerušit nebo pokračovat v léčbě přípravkem Altargo nebo léčbu přerušit, by mělo být učiněno po zvážení poměru prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby přípravkem Altargo pro ženu.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích retapamulinu na lidskou plodnost.

Žádné účinky na samčí nebo samičí plodnost, související s léčbou, nebyly ve studiích na zvířatech prokázány (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Altargo nemá žádný, nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích, ve kterých byl u 2150 pacientů s povrchovými kožními infekcemi aplikován přípravek Altargo, bylo nejčastějším hlášeným nežádoucím účinkem podráždění v místě aplikace. Tento nežádoucí účinek se objevil přibližně u 1 % pacientů.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Klasifikace frekvence nežádoucích účinků je definována jako:

velmi časté	($\geq 1/10$),
časté	($\geq 1/100$ až $< 1/10$),
méně časté	($\geq 1/1000$ až $< 1/100$),
vzácné	($> 1/10\ 000$ to $< 1/1000$),
není známo	(z dostupných údajů nelze stanovit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Orgánový systém	Časté	Méně časté	Není známo
<i>Poruchy imunitního systému</i>			Přecitlivělost, včetně angioedému
<i>Poruchy kůže a podkoží</i>		Kontaktní dermatitida	
<i>Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání</i>	Reakce v místě aplikace Podráždění	Reakce v místě aplikace Bolest Pruritus Erytém	Reakce v místě aplikace Podráždění (včetně pocitu pálení)

Pediatrická populace

Četnost, druh a závažnost nežádoucích účinků u pediatrické populace jsou stejné jako u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Jakékoli známky nebo příznaky předávkování, ať už po místní aplikaci nebo po náhodném požití, je třeba léčit symptomaticky.

Žádné specifické antidotum není známo.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antibiotika a chemoterapeutika pro použití v dermatologii, antibiotika k lokálnímu použití.

ATC kód: D06AX13

Mechanismus účinku

Retapamulin je polosyntetický derivát sloučeniny pleuromutilinu získané fermentací *Clitopilus passeckerianus* (dříve *Pleurotus passeckerianus*).

Retapamulin selektivně inhibuje syntézu bakteriálního proteinu působením na specifické místo podjednotky 50S bakteriálního ribozomu, které je odlišné od vazebných míst jiných non-pleuromutilinových antibakteriálních látek působících na ribozomy.

Údaje naznačují, že vazebné místo zahrnuje ribozomální protein L3, a že se nachází v oblasti ribozomálního místa P a v centru peptidyl-transferázy. V důsledku vazby na toto místo pleuromutilin inhibuje peptidyl-transferázu, částečně blokuje interakce v místě P a zabraňuje normální tvorbě aktivních ribozomálních podjednotek 50S. Zdá se tedy, že pleuromutilin inhibuje syntézu bakteriálních proteinů vícečetnými mechanismy.

Retapamulin má bakteriostatické účinky zejména vůči *S.aureus* a *S. pyogenes*.

Mechanismus rezistence

Vzhledem k odlišnému způsobu účinku je cílově specifická zkřížená rezistence s antibakteriálními léčivými ostatními tříd vzácná.

In vitro byly identifikovány tři mechanismy snižující citlivost na retapamulin. První zahrnuje mutace ribozomálního proteinu L3, druhý zahrnuje nespecifický výtokový mechanismus (ABC transportér *vgaAv*). Bylo prokázáno, že tento nespecifický výtokový mechanismus snižuje *in vitro* aktivitu streptograminu A.

Citlivost na pleuromutiliny může být rovněž ovlivněna Cfr rRNA methyltransferázou, která vykazuje zkříženou rezistenci na fenikoly, linkosamidy a streptogramin A u stafylokoků.

Pro klinické izoláty *S.aureus*, u kterých byly prokázány mechanismy rezistence k antibiotikům spočívající v efluxu antibiotik nebo rezistence cfr (mechanismy rezistence popsány výše), činily minimální inhibiční koncentrace (MIC) retapamulinu 2-64 µg/ml.

Pro izoláty *S.aureus* s genetickou mutací ve složení ribozomálního proteinu L3, která byla vytvořena uměle v laboratoři použitím postupů molekulární biologie, činily minimální inhibiční koncentrace (MIC) retapamulinu 0,25-4 µg/ml.

Zatímco epidemiologická hraniční hodnota *S.aureus* pro retapamulin je 0,5 µg/ml, klinický význam zvýšení minimální inhibiční koncentrace retapamulinu u některých kmenů (izolátů) *S.aureus* není znám, neboť při lokálním podání retapamulinu je dosahováno velmi vysokých koncentrací retapamulinu v kůži, a to potenciálně až 20 000 mikrogramů/ml.

V průběhu léčby retapamulinem v programu klinických studií nebyl pozorován žádný rozvoj rezistence a všechny klinické izoláty byly inhibovány koncentracemi retapamulinu ≤ 2µg/ml.

Antibakteriální spektrum

Prevalence získané rezistence se u vybraných druhů může lišit místně i časově, a proto je místní informace o rezistenci žádoucí, zejména při léčbě závažných infekcí. V případech, kdy je místní

prevalence rezistence taková, že prospěšnost léčiva je přinejmenším u některých typů infekce sporná, je vhodné poradit se s odborníkem.

<u>Běžně citlivé druhy</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> * [§]
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
<i>Streptococcus agalactiae</i>

<u>Přirozeně rezistentní organismy</u>
Enterobacteriaceae
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>

[§] *In vitro* byl retapamulin stejně účinný vůči kmenům *S. aureus* citlivým na meticilin i rezistentním na meticilin. Další informace týkající se klinické účinnosti proti MRSA viz bod 4.4 a níže. Retapamulin by neměl být používán k léčbě infekcí, o kterých je známo nebo se předpokládá, že jsou vyvolány MRSA.

*účinnost byla uspokojivě prokázána v klinických studiích

Klinická účinnost a bezpečnost

Velmi malé množství MRSA bylo izolováno ve studiích s impetigem, a ve všech případech byla prokázána klinická úspěšnost (100 %: 8/8).

Ve studiích s impetigem a ve dvou studiích se sekundárně infikovanými otevřenými ranami (SIOW), byla četnost klinické odpovědi vysoká jak u pacientů se *S. aureus* rezistentním na mupirocin (100 %: 11/11), tak u pacientů se *S. aureus* rezistentním na kyselinu fusidovou (96,7 %: 29/30). Nicméně v těchto dvou studiích zahrnujících pacienty se SIOW byla účinnost retapamulinu u infekcí způsobených MRSA nedostatečná (75,7 %). Nebyly zaznamenány žádné rozdíly v citlivosti *S. aureus* na retapamulin *in vitro*, bez ohledu na to, zda byly izoláty citlivé nebo rezistentní na meticilin.

Zdůvodnění nižší účinnosti vůči MRSA u sekundárně infikovaných otevřených ran není jasné a může k ní docházet v důsledku přítomnosti zvláštního klonu MRSA. V případě selhání léčby infekcí způsobených *S. aureus* by měla být zvážena možnost přítomnosti kmenů vyznačujících se dalšími faktory virulence (jako např. Panton-Valentinův leukocidin).

Četnost klinické odpovědi při následném sledování pacientů se sekundárně infikovanými otevřenými ranami způsobenými *S. aureus*

Fenotyp/PFGE typ	RETAPAMULIN			Cefalexin	
	n/N	Četnost odpovědi (%)	95% přesný IS	n/N	Četnost odpovědi (%)
<i>S. aureus</i> (všechny typy)	337/379	88,9	(85,3;91,9)	155/186	83,3
MRSA ^s	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 spolehlivosti. Přesný IS je vypočítán pomocí metody F-distribuce.

^s: četnost odpovědi pro MRSA byla vzhledem k PVL + MRSA 8/13 (62%)

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie porovnávala účinnost masti s retapamulinem oproti masti s placebem v léčbě sekundárně infikovaných otevřených ran (SIOW). Studie nesplnila kritéria primárního koncového parametru, kterým byla četnost klinických odpovědí během následného sledování (12.-14.den) u subjektů ITT (Intent to Treat) klinické populace (viz tabulka níže).

Klinická odpověď během následného sledování (12.-14.den), uvedená dle populace v analýze

Populace v analýze	Retapamulin		Placebo		Rozdíl v úspěšnosti (%)	95% CI (%)
	n/N	Výskyt odpovědi/úspěšnost	n/N	Výskyt odpovědi/úspěšnost		
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)

CI: interval spolehlivosti (confidence interval). CI nebyl s ohledem na multiplicitu upraven.

ITTC - ITT populace primární klinické účinnosti (Intent to Treat Clinical Primary Efficacy Population); PPC – per protokol populace primární klinické účinnosti (Per Protocol Clinical Primary Efficacy population); ITTB – bakteriologicky hodnotitelná ITT populace primární klinické účinnosti (Intent to Treat Bacteriological evaluable, Primary Efficacy Population); PPB – bakteriologicky hodnotitelná per protokol populace primární klinické účinnosti (Per Protocol Bacteriologically evaluable, Primary Efficacy Population).

Nicméně, po úpravě s ohledem na výchozí charakteristiky rány, které zahrnovaly patogen, velikost rány a její závažnost, byla klinická úspěšnost retapamulinu (četnost klinických odpovědí) dle primárního cílového parametru účinnosti superiorní v porovnání s placebem ($p=0,0336$). U subjektů léčených retapamulinem se léze do návštěvy při ukončení léčby (7.-9.den) hojily rychleji a došlo ke zmenšení velikostí lézí o 77,3 % ve srovnání se 43,5 % u subjektů léčených placebem. Při návštěvě během následného sledování však byl tento rozdíl již méně zřetelný (88,6 % u subjektů léčených retapamulinem oproti 81 % u subjektů léčených placebem).

V bakteriologicky hodnotitelné ITT populaci byla klinická úspěšnost (četnost klinických odpovědí) retapamulinu (76,4 %: 139/182) statisticky superiorní v porovnání s klinickou úspěšností při podávání placebo (64,3 %; 54/84). Tento rozdíl byl primárně způsoben větší úspěšností (vyšší četností odpovědí) pozorovanou u subjektů s infekcí způsobenou *S.aureus* léčených retapamulinem ve srovnání se subjekty léčenými placebem (viz tabulka níže). Retapamulin však nevykazoval žádnou výhodu v porovnání s placebem u subjektů se sekundárně infikovanými otevřenými ranami (SIOW) způsobenými *S.pyogenes*.

Klinická úspěšnost (četnost klinických odpovědí) při následném sledování u bakteriologicky hodnotitelných ITT subjektů se sekundárně infikovanými otevřenými ranami způsobenými *S. aureus* a *S. pyogenes*

Patogen	Retapamulin			Placebo	
	n/N	Výskyt odpovědi/úspěšnost (%)	95% přesný CI	n/N	Výskyt odpovědi/úspěšnost (%)
<i>S. aureus</i> (oba kmeny)	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

CI: interval spolehlivosti. Přesný CI se vypočítává pomocí metody F-distribuce.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Zdraví dospělí

Ve studii provedené u zdravých dospělých jedinců byl retapamulin 10 mg/g v masti aplikován denně na nepoškozenou kůži nebo kůži s abrazy přikrytou okluzivním obvazem až po dobu 7 dnů. Po místní aplikaci retapamulinu na nepoškozenou pokožku byla systémová expozice velmi malá. Průměrné geometrické plazmatické hodnoty C_{max} po aplikaci na 200 cm² kůže s abrazy byly 9,75 ng/ml v den 1 a 8,79 ng/ml v 7. den a maximální zaznamenaná individuální systémová expozice (C_{max}) činila 22,1 ng/ml.

Pacienti ve věku 2 let a starší

Jednotlivé vzorky plazmy byly získány od 516 dospělých a pediatrických pacientů, kterým byla aplikována mast s obsahem retapamulinu 10 mg/g dvakrát denně po dobu 5 dnů k léčbě sekundárně infikovaných traumatických lézí. K odběru vzorků došlo před aplikací dospělým pacientům ve 3. a 4. dni podávání a v období mezi 0-12 hodinami po poslední aplikaci u dětí ve 3. a 4. dni podávání. Většina vzorků (89 %) byla pod dolním limitem pro stanovení množství (0,5 ng/ml). Ze vzorků s měřitelnými koncentracemi bylo 90 % s koncentrací retapamulinu menší než 2,5 ng/ml. Maximální naměřené plazmatické koncentrace retapamulinu činily 10,7 ng/ml u dospělých a 18,5 ng/ml u pediatrických pacientů (ve věku 2-17 let).

Pacienti ve věku od 2 měsíců do 24 měsíců

Jednorázové vzorky plazmy byly získány 3. nebo 4. den přibližně 4-8 hodin po první aplikaci od pacientů ve věku od 2 měsíců do 2 let s impetigem, sekundárně infikovanou traumatickou lézí nebo dermatózou (pamatujte, že retapamulin není indikován k použití u sekundárně infikovaných dermatóz). Koncentrace retapamulinu byly měřitelné u 46 % (36/79) vzorků (rozmezí od 0,52 do 177,3 ng/ml), ale většina těchto vzorků (27/36; 75 %) obsahovala < 5,0 ng/ml.

Mezi dětmi ve věku od 9 měsíců do 2 let byly plazmatické koncentrace retapamulinu měřitelné u 32 % (16/50) vzorků. Jedna koncentrace retapamulinu (95,1 ng/ml) překročila nejvyšší koncentrace pozorované u pacientů ve věku 2-17 let (18,5 ng/ml). Tato plazmatická koncentrace byla pozorována u dítěte se sekundárně infikovanou dermatózou, pro kterou není retapamulin indikován.

Retapamulin není doporučen k použití u dětí mladších 9 měsíců. U dětí ve věku od 2 měsíců do 9 měsíců jsou plazmatické koncentrace retapamulinu měřitelné v 69 % (20/29) vzorků. Čtyři plazmatické koncentrace retapamulinu (26,9; 80,3; 174,3 a 177,3 ng/ml) překročily nejvyšší koncentrace pozorované u pacientů ve věku 2-17 let (18,5 ng/ml).

Distribuce v organismu

Vzhledem k velmi nízké systémové expozici nebyla tkáňová distribuce retapamulinu u lidí hodnocena.

In vitro bylo prokázáno, že je retapamulin substrátem a inhibitorem P-glykoproteinu (Pgp). Maximální individuální systémová expozice u lidí však byla po místní aplikaci masti 10 mg/ g na 200 cm² kůže s abrazemí ($C_{\max} = 22$ ng/ml; $AUC_{(0-24)} = 238$ ng.h/ml) 660x nižší než IC_{50} retapamulinu pro inhibici Pgp.

U lidí je retapamulin přibližně z 94 % vázán na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

In vitro byl oxidativní metabolismus retapamulinu v lidských jaterních mikrosomech zprostředkován primárně pomocí CYP3A4 s menším přispěním CYP2C8 a CYP2D6 (viz bod 4.5).

Eliminace z organismu

Vylučování retapamulinu u lidí nebylo hodnoceno.

Zvláštní skupiny pacientů

K dispozici nejsou žádné farmakokinetické údaje u pacientů s renálním či hepatálním poškozením. Nicméně vzhledem k pozorovaným nízkým systémovým plazmatickým hladinám se žádné bezpečnostní problémy nepředpokládají.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po opakovaném podávání

Ve 14denních studiích perorální toxicity u potkanů (50, 150 nebo 450 mg/kg) byly prokázány adaptivní jaterní změny a změny štítné žlázy. Žádná z těchto změn nebyla klinicky relevantní.

Při podávání perorálních dávek opicím (50, 150 nebo 450 mg/kg) po dobu 14 dnů bylo pozorováno na dávce závislé zvracení.

Kancerogenita, mutagenita, reprodukční toxicita

Dlouhodobé studie u zvířat k posouzení kancerogenního potenciálu nebyly s retapamulinem provedeny.

Genotoxicita nebyla prokázána při *in vitro* hodnocení genových mutací a/nebo chromozomálních aberací při testování na buňkách myšího lymfomu a při kultivaci lidských lymfocytů z periferní krve, ani při hodnocení *in vivo* účinku na chromozomy v testu na potkaních mikronukleolech.

Nebylo prokázáno poškození fertility u samčích a samičích potkanů po perorálních dávkách 50, 150 nebo 450 mg/kg/den, což vedlo k mezním hodnotám expozice až 5krát vyšším než jsou předpokládané nejvyšší hodnoty expozice u lidí (při místní aplikaci na 200 cm² kůže s abrazemí; AUC 238ng.h/ml).

Ve studiích embryotoxicity u potkanů byla zaznamenána vývojová toxicita (snížení tělesné hmotnosti plodu a opoždění kostní osifikace) a mateřská toxicita v perorálních dávkách ≥ 150 mg/kg/den (což odpovídá 3krát vyšší expozici než je nejvyšší předpokládaná expozice u lidí (viz výše)). Nebyly zaznamenány žádné malformace u potkanů vznikající ve vztahu k léčbě.

Retapamulin byl podáván formou kontinuální intravenózní infuze březím králíků od 7. do 19. dne gestace. Mateřská toxicita byla prokázána v dávkách $\geq 7,2$ mg/kg/den, což odpovídá expozici ≥ 8 krát vyšší než je předpokládaná expozice u lidí (viz výše). Ve vztahu k léčbě nebyl pozorován žádný vliv na embryo-fetální vývoj.

Žádné studie posuzující vliv retapamulinu na pre/postnatální vývoj nebyly provedeny. U potkaních mláďat však nebyly po místní aplikaci masti s obsahem retapamulinu zaznamenány žádné systémové účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bílá vazelína
Butylhydroxytoluen (E321)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Neporušená tuba a sáček: 2 roky
Tuba po otevření: 7 dní

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

0,5 g - sáček z hliníkové folie. Krabička obsahuje 12 sáčků.

5 g, 10 g, 15 g – hliníková tuba se šroubovacím umělohmotným uzávěrem. Krabička obsahuje 1 tubu.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Zbytky masti by měly být po ukončení léčby znehodnoceny.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Glaxo Group Ltd.
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
Velká Británie

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. května 2007

Datum posledního prodloužení reistrace: 20. dubna 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

7/2015

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu/>.