

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Altargo® 10 mg/g Salbe

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Gramm Salbe enthält 10 mg Retapamulin (1%).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jedes Gramm Salbe enthält bis zu 20 Mikrogramm Butylhydroxytoluol (E 321).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Salbe.

Weiche, cremefarbene Salbe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kurzzeitbehandlung der folgenden oberflächlichen Hautinfektionen bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern (ab neun Monaten) (siehe Abschnitt 5.1):

- Impetigo.
- Infizierte kleine Hautverletzungen, Schürfwunden oder genähte Wunden.

Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 für wichtige Informationen zur klinischen Wirksamkeit von Retapamulin gegenüber verschiedenen *Staphylococcus-aureus*-Typen.

Offizielle Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Arzneimitteln sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene (18–65 Jahre), Jugendliche (12–17 Jahre), Kinder und Kleinkinder (ab neun Monaten bis 11 Jahre)

Eine dünne Schicht Salbe wird 2-mal täglich über 5 Tage auf die betroffene Hautfläche appliziert. Die behandelte Fläche kann mit einem sterilen Verband oder einem Gazeverband bedeckt werden.

Zur Sicherheit und Wirksamkeit liegen bisher für folgende Infektionen keine Daten vor:

- Impetiginöse Läsionen, > 10 an der Zahl und von einer Gesamtfläche größer als 100 cm².
- Infizierte Verletzungen, die eine Länge von 10 cm oder eine Gesamtfläche von > 100 cm² überschreiten.

Bei Patienten unter 18 Jahren soll nicht mehr als 2% der Körperoberfläche behandelt werden.

Die Patienten, bei denen sich innerhalb von zwei bis drei Tagen keine Besserung zeigt, sollen noch einmal untersucht und eine Alternativtherapie in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Siehe Abschnitt 5.3.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Siehe Abschnitt 5.3.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Retapamulin Salbe bei Kindern im Alter von bis zu neun Monaten ist bisher noch nicht erwiesen. Zur Zeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Retapamulin ist ausschließlich zur Anwendung auf der Haut bestimmt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sensibilisierung oder schwere lokale Irritation

Im Fall einer Sensibilisierung oder schweren lokalen Irritation durch die Anwendung von Retapamulin Salbe soll die Behandlung abgebrochen, die Salbe sorgfältig abgewischt und eine angemessene alternative Therapie der Infektion begonnen werden.

Augen und Schleimhäute

Retapamulin Salbe muss von Augen und Schleimhäuten ferngehalten werden. Bei Anwendung von Altargo auf der Nasenschleimhaut wurde von Nasenbluten berichtet.

Aufnahme

Es ist darauf zu achten, dass die Salbe nicht geschluckt wird.

Neubeurteilung der Behandlung

Eine alternative Therapie soll in Betracht gezogen werden, wenn nach einer 2- bis 3-tägigen Behandlung keine Besserung oder eine Verschlechterung des infizierten Areals eintritt.

Längere Anwendung und Wachstum von nicht empfindlichen Mikroorganismen

Eine längere Anwendung von Retapamulin kann zu vermehrtem Wachstum von nicht empfindlichen Mikroorganismen, einschließlich Pilzen, führen. Wenn Verdacht auf eine Super-Infektion mit nicht empfindlichen Organismen besteht, sollte sich die weitere Behandlung nach klinischen und mikrobiologischen Untersuchungen richten.

Abszesse

Retapamulin soll nicht zur Behandlung von Abszessen angewendet werden.

Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Retapamulin soll nicht zur Behandlung von Infektionen angewendet werden, bei denen MRSA als Erreger bekannt ist oder vermutet wird (siehe Abschnitt 5.1). In klinischen Studien bei sekundär infizierten offenen Wunden war die Wirksamkeit von Retapamulin bei Patienten mit Infektionen, die durch einen MRSA verursacht waren, ungenügend. Der Grund für die bei diesen Patienten beob-

achtete verringerte klinische Wirksamkeit ist nicht bekannt.

Butylhydroxytoluol

Retapamulin Salbe enthält Butylhydroxytoluol, das lokale Hautreaktionen (z. B. Kontaktdermatitis) oder Irritationen der Augen und Schleimhäute hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Auswirkung der gleichzeitigen Anwendung von Retapamulin und anderen topischen Arzneimitteln auf der gleichen Hautfläche ist nicht untersucht worden. Die gleichzeitige Anwendung anderer topischer Arzneimittel wird nicht empfohlen.

In menschlichen Lebermikrosomen zeigte sich Retapamulin als starker Inhibitor von CYP3A4. Da jedoch die Plasmakonzentrationen von Retapamulin bei topischer Anwendung gering waren (siehe Abschnitt 5.2), ist nicht zu erwarten, dass eine gleichzeitige systemische Anwendung von CYP3A4 Substraten zu einer klinisch bedeutsamen Hemmung ihres Metabolismus durch Retapamulin führt.

Nach gleichzeitiger oraler Gabe von 2-mal täglich 200 mg Ketoconazol erhöht sich die mittlere Retapamulin AUC_(0–24) und C_{max} nach topischer Applikation von Retapamulin 10 mg/g Salbe auf abgeschürfter Haut von gesunden erwachsenen Männern um 81%. Allerdings waren die höchsten Plasmakonzentrationen, die berichtet wurden, gering (≤ 10,5 ng/ml bei der Abwesenheit von Ketoconazol und ≤ 17 ng/ml bei der Gabe von Ketoconazol).

Die systemische Verfügbarkeit von Retapamulin war nach topischer Anwendung von 10 mg/g Salbe bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren gering (maximale Plasmakonzentration < 20 ng/ml). Deshalb ist nicht zu erwarten, dass klinisch ein bedeutsamer Anstieg der Plasmakonzentration von Retapamulin bei Patienten ab 2 Jahren, die gleichzeitig CYP3A4 Inhibitoren erhalten, auftritt.

Kinder und Jugendliche

Bei Säuglingen/Kleinkindern ab 9 Monaten bis zu 2 Jahren ist es möglich, dass im Vergleich zu älteren Kindern und Erwachsenen gelegentlich höhere Plasmakonzentrationen während der Behandlung mit Retapamulin 10 mg/g Salbe auftreten können. Deshalb sollte Retapamulin 10 mg/g Salbe bei Kindern in dieser Altersgruppe mit Vorsicht angewendet werden, wenn sie gleichzeitig CYP3A4 Inhibitoren erhalten, da ein weiterer Anstieg der systemischen Verfügbarkeit von Retapamulin durch eine CYP3A4 Hemmung erfolgen kann.

Siehe Abschnitt 5.2 in Bezug auf Plasmakonzentrationen von Retapamulin, die bei Patienten verschiedener Altersgruppen beobachtet wurden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es sind keine klinischen Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft verfügbar. Tierstudien haben eine Reproduktions-

Systemorganklassen	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit, einschließlich Angioödem
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Kontaktdermatitis	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen am Applikationsort Irritation	Reaktionen am Applikationsort Schmerzen Pruritus Erythem	Irritation am Applikationsort (einschließlich brennendes Gefühl)

toxizität nach oraler Einnahme gezeigt und sind unzureichend in Bezug auf eine Aussage zu Auswirkungen auf die Geburt und die fötale/postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Retapamulin Salbe sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn eine topische antibakterielle Therapie klar indiziert ist und die Anwendung von Retapamulin der Gabe eines systemischen Antibiotikums vorzuziehen ist.

Stillzeit

Es ist unbekannt, ob Retapamulin in die Muttermilch übergeht. Bei Erwachsenen wurden minimale systemische Spiegel festgestellt. Deshalb scheint die Exposition für den gestillten Säugling vernachlässigbar zu sein. Der Übertritt von Retapamulin in die Muttermilch ist in tierexperimentellen Studien nicht untersucht worden. Bei der Entscheidung, ob das Stillen fortgesetzt/beendet oder die Therapie mit Altargo fortgesetzt/beendet werden sollte, ist zwischen dem Nutzen des Stillens für den Säugling und dem Nutzen der Altargo Therapie für die Frau abzuwägen.

Fertilität

Bisher liegen keine Informationen über die Auswirkungen von Retapamulin auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf anwendungsbezogene Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Altargo hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien an 2150 Patienten mit oberflächlichen Hautinfektionen, die Altargo angewendet haben, war die am häufigsten berichtete Nebenwirkung Irritation am Verabreichungsort, die ungefähr 1% der Patienten betraf.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Einteilung ist zur Klassifizierung der Nebenwirkungen herangezogen worden: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr

selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle

Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen sind mit denjenigen bei Erwachsenen vergleichbar.

4.9 Überdosierung

Anzeichen oder Symptome einer Überdosierung, hervorgerufen entweder durch topische Anwendung oder durch versehentliches Verschlucken, sollen symptomatisch behandelt werden.

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika und Chemotherapeutika zur dermatologischen Anwendung, Antibiotika zur topischen Anwendung. ATC Code: D06AX13

Wirkmechanismus

Retapamulin ist ein halbsynthetisches Derivat von Pleuromutilin, einer Substanz, die durch Fermentation aus *Clitopilus passeckerianus* (früher *Pleurotus passeckerianus*) isoliert wird.

Der Wirkmechanismus von Retapamulin beruht auf der selektiven Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese durch Interaktion an einer bestimmten Bindungsstelle der 50S Untereinheit des bakteriellen Ribosoms, die sich von den Bindungsstellen anderer ribosomal interagierender antibakterieller Stoffe unterscheidet.

Daten weisen darauf hin, dass die Bindungsstelle ribosomales Protein L3 involviert und in der Region der ribosomalen P-Bindungsstelle und des Peptidyltransferasezentrums liegt. Durch Bindung an dieser Bindungsstelle hemmen Pleuromutiline den Peptidyltransfer, blockieren teilweise P-Bindungsstellen-Interaktionen und verhindern die normale Bildung aktiver 50S ribosomaler Untereinheiten. Auf diese Weise scheinen die Pleuromutiline die bakterielle Proteinsynthese durch zahlreiche Mechanismen zu hemmen.

Retapamulin wirkt überwiegend bakteriostatisch gegen *S. aureus* und *S. pyogenes*.

Resistenzmechanismus

Aufgrund seiner besonderen Wirkungsweise ist eine Wirkort-spezifische Kreuzresistenz mit anderen Antibiotikaklassen selten.

In vitro sind drei Mechanismen identifiziert worden, die die Empfindlichkeit gegenüber Retapamulin verringern. Einer ist bedingt durch Mutationen am ribosomalen Protein L3, der Zweite ist der Mechanismus, einer unspezifischen Effluxpumpe (ABC Transporter *vgaAv*). Es wurde festgestellt, dass dieser nicht für Pleuromutilin spezifische Effluxmechanismus auch die *In-vitro*-Aktivität von Streptogramin A reduziert.

Ferner kann die Empfindlichkeit gegenüber Pleuromutilinen auch durch die Cfr-rRNA-Methyltransferase beeinflusst sein, die eine Kreuzresistenz gegenüber Phenikolen, Lincosamiden und Streptogramin A bei Staphylokokken zeigt.

Es ist über MHKs von 2–64 µg/ml Retapamulin für klinische Isolate von *S. aureus* berichtet worden, die entweder über den spezifischen Effluxmechanismus oder den Resistenzmechanismus durch die Cfr-rRNA-Methyltransferase, wie oben beschrieben, verfügen. Für Isolate von *S. aureus* ergaben sich durch im Labor erzeugte Mutationen am ribosomalen Protein L3 MHKs von 0,25–4 µg/ml Retapamulin. Während der epidemiologische Grenzwert von *S. aureus* für Retapamulin bei 0,5 µg/ml liegt, ist die klinische Bedeutung von Isolaten mit erhöhten MHKs von Retapamulin aufgrund des Potentials für hohe lokale Konzentrationen (20.000 µg/ml) von Retapamulin auf der Haut nicht bekannt.

Im klinischen Studienprogramm wurde keine Resistenzentwicklung während der Behandlung mit Retapamulin beobachtet und alle klinischen Isolate wurden durch Retapamulin-Konzentrationen von ≤ 2 µg/ml gehemmt.

Antibakterielles Spektrum

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz einzelner Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation wünschenswert. Sollte aufgrund der lokalen Prävalenz der Resistenz die Anwendung von Retapamulin bei zumindest einigen Infektionsformen bedenklich erscheinen, sollte eine Beratung durch Experten angestrebt werden.

<u>Üblicherweise empfindliche Spezies</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> * ^s
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Von Natur aus resistente Spezies</u>
Enterobacteriaceae
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>

^s *In vitro* war Retapamulin gleich gut wirksam gegenüber Methicillin-empfindlichen und Methicillin-resistenten Stämmen von *S. aureus*. Siehe jedoch auch Abschnitt 4.4 und folgend zur klinischen Wirksamkeit gegenüber MRSA. Retapamulin soll nicht zur Behandlung von Infektionen angewendet werden, bei denen MRSA als Erreger bekannt ist oder vermutet wird.

* Klinische Wirksamkeit für empfindliche Isolate wurde in zulassungsrelevanten klinischen Studien nachgewiesen.

Klinische Prüfungen

Es wurden nur sehr wenige MRSA in den Impetigo-Studien isoliert und für alle wurde klinische Wirksamkeit gezeigt (100%: 8/8). In den Impetigo-Studien und in zwei Studien mit sekundär infizierten offenen Wunden (SIOW) waren mit Retapamulin die klinischen Erfolgsraten hoch bei Patienten mit Mupirocin-resistenten *S. aureus* (100%: 11/11) oder mit Fusidinsäure-resistenten *S. aureus* (96,7%: 29/30). Jedoch war in den beiden SIOW-Studien die Wirksamkeit von Retapamulin bei durch MRSA verursachten Infektionen nicht ausreichend (75,7%). Es wurden keine Unterschiede in der *In-vitro*-Aktivität von Retapamulin gegenüber *S. aureus* festgestellt, unabhängig davon, ob die Isolate empfindlich oder resistent gegenüber Methicillin waren.

Die Gründe für die geringere klinische Wirksamkeit gegen MRSA bei SIOW sind unklar. Die Wirksamkeit kann durch das Auftreten eines besonderen MRSA-Klones beeinflusst worden sein. Im Fall eines Nichtansprechens auf die Behandlung bei *S. aureus* sollte die Anwesenheit von Stämmen mit zusätzlichen Virulenzfaktoren (wie PVL = Panton-Valentine Leucocidin) in Betracht gezogen werden.

Siehe Tabelle 1

In einer multizentrischen, randomisierten, doppel-blinden Studie wurde die Wirksamkeit von Retapamulin Salbe mit Placebo Salbe für die Behandlung von sekundär infizierten offenen Wunden (SIOW) verglichen. Die Studie erreichte nicht den primären Endpunkt, der definiert war als klinische Erfolgsrate beim Follow-up Besuch (Tag 12–14) für Patienten in der Intent to Treat Gruppe.

Siehe Tabelle 2

Wenn jedoch Wundcharakteristika einschließlich Erreger, Größe und Schweregrad der Wunde auf die Baseline herunter gerechnet wurden, war die klinische Erfolgsrate von Retapamulin für den primären Wirksam-

Tabelle 1: **Klinische Erfolgsraten beim Follow up für SIOW Patienten mit *S. aureus***

Phänotyp/PFGE Typ	RETAPAMULIN			Cephalexin	
	n/N	Erfolgsrate (%)	95% KI	n/N	Erfolgsrate (%)
<i>S. aureus</i> (gesamt)	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

KI: Konfidenzintervall. Das genaue KI wird mit Hilfe der F-Verteilung-Methode berechnet.

^s: Die Ansprechrate für MRSA aufgrund von PVL + MRSA war 8/13 (62%)

Tabelle 2: **Klinisches Ansprechen beim Follow-up (Tag 12–14), analysierte Population**

Analysierte Population	Retapamulin		Placebo		Unterschied in den Erfolgsraten (%)	95% KI (%)
	n/N	Erfolgsrate	n/N	Erfolgsrate		
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)

KI: Konfidenzintervall. Konfidenzintervall wurde nicht für Multiplizität angepasst.

ITTC – Intent to Treat Zielpopulation für den primären Endpunkt;

PPC – Per-protocol Zielpopulation für den primären Endpunkt;

ITTB – Intent to Treat Zielpopulation für den primären Endpunkt, bakteriologisch auswertbar;

PPB – Per-protocol Zielpopulation für den primären Endpunkt, bakteriologisch auswertbar.

Tabelle 3: **Klinische Erfolgsraten beim Follow-Up für die Intent to Treat bakteriologisch auswertbaren SIOW Patienten mit *S. aureus* und *S. pyogenes***

Erreger	Retapamulin			Placebo	
	n/N	Erfolgsrate (%)	95% genaues KI	n/N	Erfolgsrate (%)
<i>S. aureus</i> (alle)	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

KI: Konfidenzintervall. Genaues KI mit Hilfe der F-Verteilung-Methode berechnet.

keitsendpunkt gegenüber Placebo überlegen ($p = 0,0336$). Läsionen von Patienten, die mit Retapamulin behandelt wurden, heilten bis zur letzten Visite zum Abschluss der Behandlung (Tag 7–9) schneller ab, bei einer Reduktion der Größe der Läsionen um 77,3% verglichen mit einer Reduktion von 43,5% für Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Beim Follow-up Besuch war dieser Unterschied jedoch weniger deutlich (88,6% für Retapamulin versus 81% für Placebo-behandelte Patienten).

In der Intent to Treat bakteriologisch auswertbaren Population war die klinische Erfolgsrate von Retapamulin (76,4%: 139/182) der von Placebo statistisch überlegen (64,3%: 54/84). Dieser Unterschied lag hauptsächlich an der höheren Erfolgsrate der Retapamulin behandelten Patienten mit *S. aureus*-Infektionen im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten (siehe Tabelle 3). Retapamulin zeigte jedoch keinen Vorteil gegenüber Placebo bei Patienten mit sekundär infizierten offenen Wunden (SIOW), verursacht durch *S. pyogenes*.

Siehe Tabelle 3

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Gesunde Erwachsene

In einer Studie, durchgeführt mit gesunden Erwachsenen, wurde Retapamulin 10 mg/g Salbe täglich unter Okklusion auf intakte und auf abgeschürfte Haut für bis zu 7 Tagen aufgebracht. Die systemische Exposition nach topischer Anwendung von Retapamulin durch die intakte Haut war sehr gering. Nach Anwendung auf 200 cm² abgeschürfter Hautfläche betrug der geometrische Mittelwert von C_{max} im Plasma am 1. Tag 9,75 ng/ml und 8,79 ng/ml am 7. Tag. Die maximal festgestellte individuelle systemische Konzentration (C_{max}) betrug 22,1 ng/ml.

Patienten ab 2 Jahren

Von 516 Patienten (Erwachsenen und Kindern), die Retapamulin 10 mg/g Salbe zweimal täglich für 5 Tage zur topischen Behandlung von sekundär infizierten traumatischen Wunden erhielten, wurden einzelne Plasma-proben gewonnen. Die Probenentnahme erfolgte an den Tagen 3 oder 4 bei den erwachsenen Patienten jeweils vor der Medikation und bei den Kindern zwischen 0–12 Stunden nach der letzten Anwendung. Die meisten Proben (89 %) waren unter der

unteren Nachweisgrenze (0,5 ng/ml). Von den Proben mit messbaren Konzentrationen hatten 90 % Retapamulin Konzentrationen von weniger als 2,5 ng/ml. Die höchste gemessene Plasmakonzentration von Retapamulin war 10,7 ng/ml bei Erwachsenen und 18,5 ng/ml bei pädiatrischen Patienten (im Alter von 2 bis 17 Jahren).

Patienten von 2 bis 24 Monaten

Einzelne Plasmaproben wurden ungefähr 4–8 Stunden nach erster Anwendung am Tag 3 oder 4 von Patienten im Alter von 2 Monaten bis zu 2 Jahren mit Impetigo oder mit sekundär infizierten Wunden oder Dermatosen genommen (zur Beachtung: Retapamulin ist nicht indiziert zur Anwendung bei sekundär infizierten Dermatosen). Messbare Retapamulin-Konzentrationen lagen bei 46 % (36/79) der Proben vor (Range 0,52 bis 177,3 ng/ml), aber der Großteil dieser Proben (27/36; 75%) enthielt <5,0 ng/ml.

Bei den Säuglingen/Kleinkindern im Alter von 9 Monaten bis 2 Jahren lagen messbare Retapamulin-Konzentrationen bei 32 % (16/50) der Proben vor. Eine einzelne Retapamulin-Konzentration (95,1 ng/ml) übertraf die höchste Konzentration, die bei Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren (18,5 ng/ml) berichtet wurde. Diese Plasmakonzentration wurde bei einem Kind mit einer sekundär infizierten Dermatose berichtet, für die Retapamulin nicht indiziert ist.

Retapamulin wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Säuglingen unter 9 Monaten. Bei Säuglingen im Alter von 2 bis 9 Monaten lag eine messbare Plasmakonzentration von Retapamulin bei 69% (20/29) der Proben vor. Vier Plasmakonzentrationen von Retapamulin (26,9; 80,3; 174,3 und 177,3 ng/ml) übertrafen die höchste Konzentration, die bei Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren berichtet wurde (18,5 ng/ml).

Verteilung

Aufgrund der sehr geringen systemischen Aufnahme ist die Verteilung von Retapamulin im menschlichen Gewebe nicht untersucht worden.

In vitro war gezeigt worden, dass Retapamulin ein P-Glycoproteinsubstrat (Pgp) und -inhibitor ist. Jedoch war die maximale individuelle systemische Aufnahme am Menschen nach topischer Anwendung von 10 mg/g Salbe auf 200 cm² abgeschürfter Haut (C_{max} = 22 ng/ml; $AUC_{(0-24)}$ = 238 ng · h/ml) 660-mal niedriger als die Retapamulin IC_{50} für die Pgp-Hemmung.

Die Bindung von Retapamulin an humane Plasmaproteine beträgt ungefähr 94%.

Biotransformation

Der *in vitro* oxidative Metabolismus von Retapamulin in humanen Lebermikrosomen wurde primär durch CYP3A4, unter geringer Beteiligung von CYP2C8 und CYP2D6 (siehe Abschnitt 4.5) vermittelt.

Elimination

Die Ausscheidung von Retapamulin beim Menschen ist nicht untersucht worden.

Besondere Patientengruppen

Für Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion sind keine pharmakokinetischen Daten verfügbar. Aufgrund der

festgestellten geringen systemischen Plasmaspiegel werden keine Sicherheitsbedenken erwartet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe

In Studien zur oralen Toxizität an Ratten (50, 150 oder 450 mg/kg), die über 14 Tage durchgeführt wurden, gab es Anzeichen von adaptiven Leber- und Schilddrüsenveränderungen. Keiner dieser Befunde ist von klinischer Relevanz.

Bei Affen, die oral 50, 150 oder 450 mg/kg für 14 Tage erhielten, wurde dosisabhängiges Erbrechen festgestellt.

Karzinogenität, Mutagenität, Reproduktionstoxikologie

Mit Retapamulin sind keine Langzeitstudien an Tieren durchgeführt worden, um das karzinogene Potenzial zu ermitteln.

Bei den folgenden Tests gab es keine Anzeichen von Genotoxizität: *In-vitro*-Überprüfung auf Genmutation und/oder chromosomale Effekte im Maus-Lymphoma-Test bzw. in Kulturen menschlicher peripherer Blutlymphozyten sowie im Ratten-Mikrokerneltest zur *In-vivo*-Untersuchung chromosomaler Effekte.

Es gab weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten Anzeichen von eingeschränkter Fertilität bei oralen Dosierungen von 50, 150 oder 450 mg/kg/Tag, wodurch eine bis zu 5-mal höhere Exposition erreicht wurde als die höchste geschätzte Exposition beim Menschen (topische Applikation auf 200 cm² abgeschürfter Haut: AUC 238 ng · h/ml).

In einer Embryotoxizitätsstudie an Ratten wurden bei oralen Dosierungen von ≥ 150 mg/kg/Tag (entsprechend dem ≥ 3 -fachen der geschätzten menschlichen Exposition (siehe oben)), Entwicklungstoxizität (verringertes Körpergewicht des Fötus und verzögerte Ossifikation) und maternale Toxizität festgestellt. Es gab keine behandlungsbedingten Missbildungen bei Ratten.

Retapamulin wurde als kontinuierliche intravenöse Infusion an schwangere Kaninchen von Tag 7 bis Tag 19 der Gestation verabreicht. Maternale Toxizität wurde bei Dosierungen von $\geq 7,2$ mg/kg/Tag beobachtet. Dies entspricht dem ≥ 8 -fachen der geschätzten menschlichen Exposition (siehe oben). Es gab keinen behandlungsbedingten Einfluss auf die embryo-fötale Entwicklung.

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Auswirkung von Retapamulin auf die prä-/postnatale Entwicklung durchgeführt. Es wurden jedoch keine systemischen Wirkungen auf juvenile Ratten bei topischer Anwendung von Retapamulin Salbe beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Weißes Vaseline
Butylhydroxytoluol (E 321)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Tuben und Beutel: 2 Jahre.
Nach Öffnen der Tube: 7 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 g Aluminiumbeutel. Karton mit 12 Beuteln.

5 g, 10 g und 15 g Aluminiumtuben mit einem Schraubverschluss aus Plastik. Karton mit 1 Tube.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendete Salbe, die am Ende der Behandlung übrig bleibt, ist zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
24. Mai 2007
Datum der Verlängerung der Zulassung:
20. April 2012

10. STAND DER INFORMATION

März 2013

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig.

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Service Tel.: 0800 1223355
Service Fax: 0800 1223366
E-Mail: produkt.info@gsk.com
<http://www.glaxosmithkline.de>

Pae 16794