KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALTARGO %1 merhem

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Retapamulin	10mg/1g merhem (%1 a/a)

Yardımcı madde:

Bütil hidroksitoluen	< 20 ppm

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Merhem

Pürüzsüz, beyazımsı renkte merhem

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Aşağıdaki yüzeyel deri enfeksiyonlarının kısa süreli tedavisinde endikedir:

- İmpetigo
- Enfekte küçük kesikler, sıyrıklar veya dikişli yaralar

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinler (18-65 yaş), adolesanlar (12-17 yaş), bebekler ve çocuklarda (dokuz ay ila 11 yaş) beş gün süreyle etkilenen bölgeye günde iki kez ince bir merhem tabakası uygulanmalıdır.

İki ila üç gün içerisinde bir klinik yanıt göstermeyen hastalar yeniden değerlendirilmeli ve alternatif tedavi düşünülmelidir (*bkz: bölüm 4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri*).

Uygulama şekli:

ALTARGO sadece deriye uygulama içindir.

Merhemin uygulandığı alan steril bandaj veya gazlı bezle kapatılabilir.

Aşağıdaki durumlarda güvenilirlik ve etkinlik gösterilmemiştir:

- Ondan fazla sayıda ve toplam yüzey alanı 100 cm^2'yi aşan impetigo lezyonları.

- Uzunluğu 10 cm'den büyük veya toplam yüzey alanı 100 cm^2'yi aşan enfekte lezyonlar.

18 yaşın altındaki hastalarda tedavi edilen toplam yüzey alanı vücut yüzey alanının %2'sini geçmemelidir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:
Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Doz ayarlanmasına gerek yoktur. (*bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri*)

Pediyatrik popülasyon
ALTARGO merhemin dokuz aydan daha küçük pediatrik hastalarda güvenilirlik ve etkinliği gösterilmemiştir.

Geriyatrik popülasyon
ALTARGO merhemin 65 yaş ve üstü geriyatrik hastalarda kullanımında doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

ALTARGO merhemin etkin maddesine veya yardımcı maddeye karşı bilinen veya şüphelenilen aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri

ALTARGO merhem kullanımına bağlı duyarlılık veya şiddetli lokal iritasyon olması durumunda tedavi kesilmeli, merhem dikkatli şekilde silinerek temizlenmeli ve enfeksiyon için uygun başka bir tedavi başlatılmalıdır.

ALTARGO merhem gözler ve mukoz membranla temas ettirilmemelidir. Merhem yutulmamalıdır.

Retapamulin MRSA (metisiline dirençli Staphylococcus aureus) kaynaklı olduğu bilinen veya düşünülen enfeksiyonların tedavisi için kullanılmamalıdır (*Bkz: bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler*).

Sekonder enfekte açık yaralarda yapılan klinik çalışmalarda retapamulin etkinliği, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) kaynaklı enfeksiyonu olan hastalarda yetersiz bulunmuştur. Bu hastalarda gözlenen azalan klinik etkinliğin nedeni bilinmemektedir.

Tedavi uygulanmaya başladıktan 2-3 gün sonra enfekte bölgede düzelme görülmediği veya kötüleşme görüldüğü takdirde alternatif tedavi düşünülmelidir.
Retapamulin apse tedavisinde kullanılmamalıdır.

ALTARGO merhem, bütil hidroksitoluen içerir. Bu nedenle lokal deri reaksiyonlarına (örn, kontakt dermatit) ya da gözlerde ve mukoz membranlarda iritasyona sebebiyet verebilir.

Diğer antibakteriyel maddelerde olduğu gibi uzun süreli retapamulin kullanımı mantar dahil duyarlı olmayan mikroorganizmaların çoğalmasına neden olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Retapamulin ve diğer topikal ürünlerin deride aynı alana eşzamanlı uygulanması ile oluşabilecek etkileşim incelenmediğinden bu türde bir kullanım önerilmemektedir.

İnsan karaciğer mikrozomlarında retapamulin güçlü bir CYP3A4 inhibitörüdür. Aşınmış deri veya enfekte yüzeyel yaralara topikal uygulamadan sonra insanlarda erişilen düşük plazma konsantrasyonuna göre *in vivo* olarak klinik açıdan anlamlı bir inhibisyon beklenmemektedir (*Bkz: bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler*).

Günde iki kez 200 mg oral ketokonazol ile birlikte uygulandığında, sağlıklı erişkin erkeklerde aşınmış deriye retapamulin %1 merhemin topikal yolla uygulanmasından sonra retapamulin ortalama $EAA_{(0-24)}$ ve C_{maks} değerleri %81 artmıştır.

CYP3A4 inhibitörleri ile sistemik tedavi sırasında topikal retapamulin uygulandığında, topikal uygulamayı takiben düşük sistemik maruziyetten dolayı, hastalarda dozaj ayarlamasının gerekli olmadığı düşünülmektedir.

Retapamulin 10 mg/g merhem tedavisi süresince 9 ay - 2 yaş arasındaki çocuklarda daha büyük yaştaki çocuklara ve yetişkinlere kıyasla daha yüksek plazma konsantrasyonunun oluşabileceği görülmüştür. Bu sebeple bu yaş grubundaki çocuklara özellikle CYP3A4 inhibitörleri uygulananlarda CYP3A engellemesinden kaynaklanan retapamuline sistemik maruziyetin artması sebebiyle retapamulin 10 mg/g uygulaması dikkatle yapılmalıdır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
ALTARGO için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fötal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. (*bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri*).
Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik Dönemi
Hayvanlarda yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, oral uygulamadan sonra üreme toksisitesi göstermiş olup doğum ve fötal/postnatal gelişim üzerindeki etkiler açısından yeterli değildir. (*bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri*).

Retapamulin merhem gebelik döneminde ancak topikal antibakteriyel tedavi açık bir biçimde endike olduğunda ve bir sistemik antibakteriyel madde yerine retapamulin kullanımı tercih edildiğinde kullanılmalıdır.

Laktasyon
Retapamulinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Retapamulinin süt ile atılımı hayvanlar üzerinde çalışılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ALTARGO tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken emzirmenin çocuk açısından faydası ve ALTARGO tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite
Erkek veya dişi sıçanlarda oral yolla uygulanan 50, 150 veya 450 mg/kg/gün dozlarında fertilitede bozulma kanıtı gözlenmemiş ve insanlarda öngörülen en yüksek maruziyetten beş kata kadar yüksek maruziyet düzeyleri meydana gelmiştir (aşınmış deride 200 cm^2'lik alana topikal uygulama: EAA 238 ng.s/ml).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilere ilişkin bir çalışma yapılmamıştır. ALTARGO topikal yolla uygulanmakta olup araç ve makine kullanımı üzerinde etki yaratması beklenmemektedir.

4.8 İstenmeyen etkiler
Yüzeyel deri enfeksiyonlu 2150 hastaya ALTARGO uygulanan klinik çalışmalarda en yaygın şekilde bildirilen yan etki reaksiyonu uygulama yerinde iritasyon olup hastaların yaklaşık %1'ini etkilemiştir.

Advers olay sıklığı, aşağıdaki gibi değerlendirilmiştir:
Çok yaygın ≥1/10
Yaygın ≥1/100 ila <1/10
Yaygın olmayan ≥1/1000 ila <1/100
Seyrek ≥1/10,000 ila <1/1000
Çok seyrek <1/10,000
Her sıklık derecesi grubunda istenmeyen etkiler azalan şiddet sırasına göre sunulmaktadır.

Klinik çalışmalar:

İmmün sistem bozuklukları

Bilinmiyor: Anjiyoödem dahil olmak üzere hipersensitivite

Genel bozukluklar ve uygulama yeri sorunları

Yaygın: Uygulama bölgesinde iritasyon
Yaygın olmayan: Uygulama bölgesinde ağrı, kaşıntı, eritem

Deri ve deri-altı dokusu bozuklukları

Yaygın olmayan: Kontak dermatit

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İlacın topikal uygulanımı veya kazara yutulması ile oluşan doz aşımı belirti ve semptomlarında semptomatik tedavi uygulanmalıdır.
Bilinen spesifik bir antidotu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Dermatolojik maddeler
ATC kodu: D06AX13

Etki mekanizması:
Retapamulin, *Clitopilus passeckerianus* (önceki adı *Pleurotus passeckerianus*) fermantasyonu ile izole edilen plöromutilin bileşiğinin yarı sentetik bir türevidir.

Retapamulin, ribozom ile etkileşime giren diğer non-pleuromutilin antibakteriyel maddelerinin bağlanma bölgelerinden farklı şekilde bakteriyel ribozomun 50S alt ünitesindeki yeni bir bölgede etkileşim göstererek bakteriyel protein sentezini selektif şekilde inhibe etmektedir.

Mevcut veriler bağlanma bölgelerinin ribozomal protein L3'ü içerdiğini ve ribozomal P bölgesi ve peptidil transferaz merkezi bölgesinde yer aldığını göstermektedir. Bu bölgeye bağlanması sayesinde pleuromutilin peptidil transferini inhibe etmekte, kısmen P bölgesi etkileşimlerini bloke etmekte ve aktif 50S ribozomal alt ünitelerin normal oluşumunu önlemektedir. Dolayısıyla plöromutilinlerin birden fazla mekanizma aracılığıyla bakteriyel protein sentezini inhibe ettiği düşünülmektedir.

Retapamulin temelde *S. aureus* ve *S. pyogenes* patojenlerine karşı bakteriyostatiktir.

Direnç Mekanizması:
Farklı etki mekanizması nedeniyle retapamulin diğer antibakteriyel madde sınıfları ile hedefe özgü çapraz direnç göstermemektedir.

İn vitro olarak, retapamulin duyarlılığını azaltan iki mekanizma tanımlanmıştır. Biri ribozomal protein L3'ün mutasyonunu içermekte olup diğeri spesifik olmayan dış akım mekanizmasıdır (ABC taşıyıcısı *vgaAv*). Bu hedefe özgü olmayan hücre dışına atma mekanizmalarının ayrıca *in vitro* streptogramin A aktivitesini azalttığı gösterilmiştir.

Klinik çalışma programında retapamulin ile tedavi sırasında direnç gelişimi gözlenmemiş ve tüm klinik izolatlar ≤ 2 µg/ml retapamulin konsantrasyonları ile inhibe edilmiştir.
Antibakteriyel spektrum:
Edinilmiş direnç prevalansı coğrafi olarak ve seçilen türler için zamana göre değişebilir ve dirence ilişkin bölgesel bilgiler özellikle şiddetli enfeksiyonların tedavisinde yararlıdır. Gerektiğinde, en azından bazı enfeksiyon tipleri için maddenin yararlılığı kesin olarak bilinmiyorsa direncin bölgesel prevalansı konusunda uzman tavsiyesi edinilebilir.

Yaygın duyarlı türler
*Staphylococcus aureus**[§]
*Streptococcus pyogenes**
Streptococcus agalactiae
Doğal olarak dirençli organizmalar
Enterobacteriaceae
Pseudomonas aeruginosa
Enterococcus faecalis

[§]*İn vitro* olarak retapamulin *S. aureusun* metisiline duyarlı ve dirençli suşlarına karşı eşdeğer düzeyde aktiftir. Ancak, MRSA'ya karşı klinik etkinlik açısından bölüm 4.4 ve

aşağıya bakınız. Retapamulin MRSA kaynaklı olduğu bilinen veya düşünülen enfeksiyonların tedavisi için kullanılmamalıdır.
*Aktivite klinik çalışmalarda yeterli şekilde gösterilmiştir.

Klinik çalışmalarda elde edilen bilgiler:
İmpetigoda yapılan çalışmalarda çok az sayıda MRSA izole edilmiş olup tümünde klinik başarı sağlanmıştır (%100: 8/8).

İmpetigo çalışmalarında ve iki sekonder enfekte açık yara (SIOW- sekonder enfeksiyonlu açık yara) çalışmasında, mupirosine dirençli *S. aureus* enfeksiyonu hastalarda (%100: 11/11) veya fusidik aside dirençli *S. aureus* enfeksiyonu olan hastalarda (%96.7: 29/30) retapamulin için yüksek klinik başarı elde edilmiştir. Ancak SIOW'lu hastaların dahil edildiği iki çalışmada MRSA kaynaklı enfeksiyonlarda retapamulin etkinliği yetersiz bulunmuştur (%75.7). İzolatların metisiline dirençli veya duyarlı olmasından bağımsız olarak *S. aureus*'a karşı *in vitro* retapamulin aktivitesinde herhangi bir fark gözlenmemiştir.

SIOW'da MRSA'ya karşı daha düşük klinik etkinliğin nedeni tam olarak bilinmemekte olup tek başına özel bir MRSA klonunun varlığından etkilenmiş olabilir. *S. aureus* ile ilişkili tedavi yetersizliği durumunda ek virülans faktörlerine (Panton-Alentine Leukodicin gibi) sahip suşların varlığı düşünülmelidir.

S. aureus'lı SIOW hastaları için İzlemde Klinik Başarı Oranları

Fenotip/PFGE tipi	RETAPAMULİN			Sefaleksin	
	n/N	Yanıt oranı (%)	%95 Kesin CI	n/N	Yanıt oranı (%)
S. aureus (tümü)	337/379	88.9	(85.3,91.9)	155/186	83.3
MRSA$	28/37	75.7	(58.8.88.2)	21/26	80.8
MSSA	309/342	90.4	(86.7,93.3)	133/159	83.6

CI: Güven aralığı. Mutlak CI F-dağılım yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.
$: PVL+ MRSA kaynaklı MRSA için yanıt oranı 8/13 (%62) bulunmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
Sağlıklı erişkin deneklerde yapılan bir çalışmada %1 retapamulin merhem intakt ve oklüzyon altında aşınmış deriye yedi gün süreyle günlük olarak uygulanmıştır. İntakt deride topikal yolla retapamulin uygulanmasını takiben sistemik maruziyet çok düşük

bulunmuştur. Aşınmış deride 200 cm^2'lik alana uygulanmasından sonra plazmadaki geometrik ortalama C_{maks} değeri birinci günde 9.75 ng/ml ve yedinci günde 8.79 ng/ml olup kaydedilen maksimum bireysel sistemik maruziyet (C_{maks}) 22.1 ng/ml olarak bulunmuştur.

Sekonder enfekte travmatik lezyonların tedavisi için beş gün süreyle günde iki kez retapamulin %1 merhem ile topikal tedavi uygulanan 516 erişkin ve pediatrik hastadan tekli plazma örnekleri alınmıştır. Örnekler erişkin denekler için 3 veya 4. günlerde dozlamadan önce ve pediatrik hastalarda 3 veya 4. günlerde son uygulamadan sonraki 0-12 saat arasında alınmıştır. Örneklerin çoğu (%89) ölçülebilir alt sınırın (0.5 ng/ml) altında bulunmuştur. Ölçülebilir konsantrasyonların bulunduğu örneklerden %90'ında retapamulin konsantrasyonları 2.5 ng/ml'nin altında bulunmuştur. Retapamulinin ölçülen maksimum plazma konsantrasyonu erişkinlerde 10.7 ng/ml ve pediatrik hastalarda 18.5 ng/ml bulunmuştur.

Dağılım:
Çok düşük sistemik maruziyet nedeniyle retapamulinin doku dağılımı insanlarda araştırılmamıştır.

İn vitro ortamda retapamulinin bir P-glikoprotein (Pgp) sübstratı ve inhibitörü olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte aşınmış deride 200 cm^2'lik bir alana topikal yolla %1 merhem uygulanmasını takiben insanlarda maksimum bireysel sistemik maruziyet (C_{maks}=22 ng/ml, EAA_{0-24}=238 ng.s/ml) Pgp inhibisyonu için retapamulin IC_{50} değerinden 660 kat daha düşüktür.

Retapamulin insanlarda plazma proteinlerine yaklaşık %94 oranında bağlanmaktadır.

Biyotransformasyon:
Retapamulinin insan karaciğer mikrozomlarındaki *in vitro* oksidatif metabolizmasına CYP3A4 aracılık etmekte ve CYP2C8 ve CYP2D6 minör düzeyde katkı sağlamaktadır (bkz: bölüm 4.5).

Eliminasyon:
Retapamulin eliminasyonu insanlarda araştırılmamıştır.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:
Veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

İki yaşın altındaki çocuklarda veya karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda farmakokinetik veri mevcut değildir. Ancak gözlenen düşük sistemik plazma düzeyleri nedeniyle güvenilirlik sorunları beklenmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekrarlı doz toksisitesi:

Sıçanlarda yapılan 14 günlük (50, 150 veya 450 mg/kg) oral toksisite çalışmalarında adaptif hepatik ve tiroid değişikliklerine ilişkin kanıtlar elde edilmiştir. Bu bulgular klinik olarak anlamlı değildir.

Maymunlarda 14 gün süreyle oral uygulama (50, 150 veya 450 mg/kg), doz ilişkili emezise neden olmuştur.

Karsinogenez, mutagenez, üreme toksisitesi:

Karsinojenik potansiyelinin değerlendirilmesi için retapamulin ile uzun süreli hayvan çalışmaları yapılmamıştır.

İn vitro gen mutasyonu ve/veya fare lenfoma hücre testinde kromozomal etkiler için, insan periferik kan lenfositleri kültüründe veya sıçan mikronükleus testinde kromozomal etkiler için *in vivo* ortamda değerlendirildiğinde genotoksisite kanıtı mevcut değildi.

Erkek veya dişi sıçanlarda oral yolla uygulanan 50, 150 veya 450 mg/kg/gün dozlarında fertilitede bozulma kanıtı gözlenmemiş ve insanlarda öngörülen en yüksek maruziyetten beş kata kadar yüksek maruziyet düzeyleri meydana gelmiştir (aşınmış deride 200 cm^2'lik alana topikal uygulama: EAA 238 ng.s/ml).

Sıçanlarda yapılan bir embriyotoksisite çalışmasında oral yolla verilen ≥150 mg/kg/gün dozlarında (insanlarda hesaplanan maruziyetin ≥3 katı) gelişimsel toksisite (azalan fetüs ağırlığı ve geciken iskelet kemikleşmesi) ve maternal toksisite gözlenmiştir. Sıçanlarda tedavi ile ilişkili malformasyonlar gözlenmemiştir.

Gebe tavşanlarda gebeliğin 7 ila 19. günleri arasında sürekli intravenöz infüzyonla retapamulin verilmiştir. 7.2 mg/kg/gün ve üstü dozlarda (insanlarda hesaplanan maruziyetin ≥8 katı) maternal toksisite görülmüştür. Embriyofetal gelişim üzerinde tedavi ile ilişkili etki mevcut değildi.

Retapamulinin prenatal/postnatal gelişim üzerindeki etkisinin değerlendirilmesine ilişkin çalışma yapılmamıştır. Ancak retapamulin merhemin topikal uygulanımı ile juvenil sıçanlarda sistemik etkiler görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Beyaz yumuşak parafin.

Bütil hidroksi toluen.

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış ambalaj: 2 yıl.

Açıldıktan sonra: 7 gün.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

Açılmadan önce 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Açıldıktan sonra 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında 7 gün saklanabilir.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Plastik vidalı kapağı bulunan 5 g, 10 g ve 15 g alüminyum tüplerde sunulmaktadır.

Tüm ambalaj boyutları satışa sunulmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı:	GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Adresi:	Büyükdere Cad. No.173, 1.Levent Plaza
	B Blok 34394 1.Levent/İstanbul
Tel. no:	0 212 339 44 00
Faks no:	0 212 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

132/50

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.12.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ