

Novità nella terapia dell' impetigine

*A cura di Lucia Restano
e Martina Zussino*

Novità nella terapia dell' impetigine

A cura di *Lucia Restano*
e *Martina Zussino*

Carocci  editore

© copyright 2022 by Carocci editore, Roma
Reg. Trib. Roma 2196/78

ISBN 978-88-290-1038-7

Finito di stampare nel mese di marzo 2022 da Eurolit, Roma

Progetto grafico di Ulderico Iorillo

Riproduzione vietata ai sensi di legge
(art. 171 della legge 22 aprile 1941, n. 633)
Senza regolare autorizzazione, è vietato riprodurre questo volume
anche parzialmente e con qualsiasi mezzo, compresa la fotocopia,
anche per uso interno o didattico.



Indice

■	Introduzione	5
■	Impetigine	7
■	Diagnosi	8
■	Terapia	15
■	Conclusione	21
■	Bibliografia	23

Introduzione

L'epidermide umana, fin dai primi giorni di vita extrauterina, viene colonizzata da una variegata flora di microrganismi, soprattutto batteri, che l'accompagnerà nel corso della vita. La cosiddetta "flora residente" consiste per la maggior parte di batteri Gram-positivi e in misura minore di Gram-negativi (*Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium acnes*), corinobatteri aerobi (*Corynebacterium minutissimum*, *Corynebacterium tenuis*), micrococchi e cocchi anaerobi Gram-positivi.

Oltre ai microrganismi residenti, si distinguono quelli transienti, che non proliferano e vengono eliminati facilmente dalla cute, e la flora batterica patogena. Tra i microrganismi patogeni più frequentemente riscontrati si annovera lo ***Staphylococcus aureus*** (*S. aureus*), che spesso viene trasmesso tramite contatto interumano da persone carrier; si stima, infatti, che nella popolazione generale fino al 30% delle persone possa essere colonizzato a livello delle fosse nasali o del perineo [1]. *S. aureus* è uno dei maggiori responsabili dell'impetigine e in generale delle infezioni della pelle e dei tessuti molli (SSTI, Skin and Soft Tissue Infection), insieme a *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*).



Impetigine

L'impetigine è **un'infezione batterica superficiale della cute causata prevalentemente da stafilococchi** (ma anche, in alcuni casi, streptococchi). Rappresenta la più comune infezione batterica pediatrica, in particolare tra i 2 e i 5 anni di età, con una prevalenza mondiale nella popolazione generale dell'11,2% (12,3% nei bambini vs 4,9% negli adulti) [2].

Il clima caldo umido e le condizioni di scarsa igiene sono fattori predisponti, come anche le dermatosi che determinano alterazione della barriera epidermica: il fenomeno dell'**impetiginizzazione** su dermatite atopica, scabbia o punture di insetto, per citarne solo alcune, è una condizione di frequente riscontro negli ambulatori dermatologici e pediatrici.

Si riconoscono due forme cliniche di impetigine: la forma non bollosa e la forma bollosa.

L'**impetigine non bollosa** è la più frequente (circa 70% dei casi) ed è causata da *S. aureus* e *S. pyogenes* [3]. Nei paesi a clima temperato dell'Europa e degli Stati Uniti, l'agente causale principale è *S. aureus*, con i ceppi acquisiti in comunità di *S. aureus* meticillino resistente (CA-MRSA) che vanno assumendo sempre maggiore importanza [4, 5], mentre *S. pyogenes* rappresenta il patogeno più frequente nelle infezioni cutanee nei paesi a clima tropicale [6].

L'**impetigine bollosa**, più rara, è causata da ceppi di *S. aureus* produttori di tossine esfoliative [7]. La diagnosi è clinica e coadiuvata da approfondimenti microbiologici (esame colturale da prelievo di materiale essudativo); tuttavia, molto spesso, la terapia viene prescritta su base empirica prima che sia disponibile il risultato della coltura batterica con antibiogramma. A causa della sempre maggiore prevalenza di resistenza antibiotica [8, 9], è fondamentale conoscere i trend locali di antibiotico-resistenza per l'impostazione di una terapia corretta.

Diagnosi

Clinica

Nell'impetigine non bollosa le lesioni si localizzano in prevalenza nelle **sedi esposte**, come volto ed estremità, e sono **caratterizzate da vescicopustole superficiali a base eritematosa in assenza di sintomatologia dolorosa (Figura 1)**, con rapida evoluzione erosiva e successiva formazione di croste superficiali adese, lucide, dal caratteristico color miele (**Figure 2, 3**).

■ **Figura 1** Impetigine non bollosa all'esordio: lesioni crostose superficiali e una piccola vescicopustola al centro



■ **Figure 2, 3** Impetigine non bollosa a pieno sviluppo: croste mieliceriche ed erosioni superficiali confluenti [2] e impetiginizzazione secondaria di dermatite atopica [3]



L'impetigine bollosa, che riconosce come unico agente eziologico *S. aureus* produttore di tossina esfoliativa, può essere descritta come una **forma minore e localizzata di Staphylococcal Scalded Skin Syndrome** (SSSS) (**Figure 4, 5**).

■ **Figure 4, 5** Staphylococcal Scalded Skin Syndrome: lesioni crostose in regione periorale [4] e scollamenti bollosi subcornei secondari [5] dovuti a infezione da *S. aureus* portatore di tossina esfoliativa



■ **Figure 6, 7** Impetigine bollosa: lesioni bollose superficiali [6] e lesioni bollose a rapida estensione ed evoluzione erosiva [7]



L'impetigine bollosa **è caratterizzata dalla formazione** su cute normale **di bolle flaccide contenenti essudato** (**Figure 6, 7**) **prima limpido poi torbido**, che si rompono ed esitano in erosioni superficiali [7].

Le **lesioni** dell'impetigine bollosa e non bollosa possono insorgere **primariamente su cute integra** o manifestarsi **secondariamente su cute alterata da altre dermatosi** (dermatite atopica, scabbia, abrasioni traumatiche o ferite, punture d'insetto, lesioni erpetiche e da varicella o herpes zoster) (**Figure 8, 9**). Seppur in rari casi, è possibile osservare **simbomi sistemici di accompagnamento** come febbre e linfoadenopatie.

Le **complicanze**, rare ma possibili, sono dovute alla disseminazione locale o sistemica dell'infezione e includono cellulite, osteomielite, artrite settica, polmonite e sepsi [10]. Se l'agente patogeno è *S. pyogenes*, i casi di impetigine non bollosa possono complicarsi successivamente con scarlattina, psoriasi guttata e glomerulonefrite post-streptococcica.

La **diagnosi** dell'impetigine è soprattutto **basata su manifestazioni cliniche**, sebbene si avvalga anche di approfondimenti microbiologici (tampone con esame colturale e antibiogramma, biologia molecolare con metodica PCR, Protein Chain Reaction).

■ **Figura 8** Impetiginizzazione secondaria stafilococcica: croste mieliceriche superficiali sovrapposte a lesioni eczematose



■ **Figura 9** Impetiginizzazione secondaria streptococcica: lesioni francamente purulente frammiste a lesioni eczematose



Microbiologia

Comunemente causa di infezioni della pelle e dei tessuti molli, ***S. aureus* è il maggior responsabile dell'impetigine non bollosa e la causa di ogni impetigine bollosa**; talvolta può comportare patologie a carico di altri organi gravate da alti tassi di mortalità (sepsi, endocardite, artrite settica, osteomielite, infezioni da corpi estranei, infezioni endovascolari, polmonite). È un cocco Gram-positivo, catalasi-positivo, che **può colonizzare la cute e le mucose in pazienti portatori asintomatici**.

Deve il suo nome al colore che le sue colonie producono in coltura, dovuto all'espressione di un pigmento carotenoide di colore variabile dal giallo oro all'arancio [11]. Lo *S. aureus* provoca malattia mediante la produzione di tossine (citotossine, enterotossina, epidermolisina, tossina dello shock tossico) e l'invasione diretta tissutale tramite l'espressione di esoenzimi.

Ad oggi, **una percentuale non trascurabile dei ceppi di *S. aureus* è meticillino-resistente (MRSA)**, cioè resistente alle penicilline e a tutti i β -lattamici, al contrario dei ceppi meticillino-sensibili (MSSA). Inizialmente, si pensava che l'MRSA si riscontrasse esclusivamente in coloro che erano esposti a strutture ospedaliere o similari (Healthcare Associated MRSA, HA-MRSA); dalla metà degli anni '90, tuttavia, si è osservato un aumento delle infezioni da MRSA tra persone che non avevano una storia di esposizione all'ambiente sanitario. Questo ha portato all'identificazione di nuovi ceppi di MRSA noti come **CA-MRSA** (Community Associated MRSA).

Le infezioni da CA-MRSA tendono a essere osservate in pazienti giovani e sani che presentano SSTI, sebbene in alcuni casi possano condurre a patologie anche molto gravi, in particolare polmonite necrotizzante e sepsi [4, 5]. I ceppi CA-MRSA sono spesso portatori dei geni per la leucocidina di Panton-Valentine (PVL), che si associa a maggiore virulenza e a lesioni necrotico-emorragiche (**Figura 10**).

***S. pyogenes* è l'agente eziologico della minoranza delle impetigini non bollose** nei paesi a clima temperato. È un cocco Gram-positivo e fa parte del gruppo degli streptococchi β -emolitici di gruppo A di Lancefield. Causa più frequentemente faringiti, oltre alle infezioni cutanee, e sono possibili sequele post-infettive quali la glomerulonefrite post-streptococca. La maggior parte dei ceppi è sensibile alla penicillina e ai β -lattamici, benché siano emersi ceppi macrolido-resistenti [12].

■ **Figura 10** Impetigine da *S. aureus* portatore di tossina di Panton-Valentine: esito di un'imponente lesione purulenta



Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale dell'impetigine non bollosa comprende **infezioni da herpes simplex 1-2 (Figure 11, 12), eczema in fase essudativa, eczema erpetico, scabbia, dermatite atopica**.

■ **Figure 11, 12** *Herpes simplex*: facilmente confuso con l'impetigine, se ne differenzia per la presenza delle caratteristiche vescicole ombelicate con raggruppamento a grappolo. *Herpes simplex* postprimario [11] e sovrainfusione mista erpetica e batterica in un paziente con dermatite atopica [12]



L'impetigine bollosa va distinta da altre forme bollose come le reazioni da farmaco (eritema fisso da medicamento, eritema polimorfo, sindrome di Stevens-Johnson), malattie bollose autoimmuni (pemfigoide boloso, dermatosi bollosa a IgA lineari), ustioni, punture d'insetto, fitofotodermatosi e reazioni da contatto.

Educazione e prevenzione

È molto importante, per una prevenzione primaria, conoscere i **fattori di rischio**: **dermatosi sottostanti, scarsa igiene, affollamento e clima caldo-umido** sono tutte condizioni che facilitano lo sviluppo dell'impetigine.

Antisettici

I **disinfettanti topici e gli antisettici** non costituiscono una valida terapia per il trattamento delle lesioni infette; **possono** tuttavia **essere utilizzati insieme alle terapie topiche e/o sistemiche** e sono una risorsa per il controllo delle recidive. Soluzioni cutanee, saponi contenenti clorexidina, iodopovidone, triclosano e ipoclorito di sodio e gel contenenti perossido di idrogeno **aiutano a mantenere pulite le lesioni e a rimuovere la crosta di superficie** [13].

Terapia topica

Il **vantaggio della somministrazione topica di antibiotici** è quello di **poter applicare una buona quantità di prodotto solo dove necessario**, evitando in questo modo gli effetti avversi che si possono manifestare con l'assorbimento sistemico dei farmaci; lo **svantaggio** principale è invece rappresentato dallo sviluppo di **possibili reazioni allergiche da contatto**.

La somministrazione topica di antibiotici trova indicazione nel trattamento delle impetigini localizzate. Questa denominazione è stata spesso discussa e ha visto l'alternarsi di varie definizioni: in alcuni articoli si fa riferimento alla presenza di meno di dieci lesioni cutanee o a una superficie cutanea interessata inferiore a 36 cm^2 , o ancora inferiore al 2% della superficie cutanea totale [10, 15]. Come buona norma empirica, **si può intendere come limitata un'impetigine costituita da poche lesioni con localizzazione nel medesimo distretto corporeo**.

I farmaci attualmente raccomandati per il trattamento dell'impetigine localizzata sono la **mupirocina**, l'**acido fusidico**, la **retapamulina** e l'**ozenoxacina**.

Mupirocina

La **mupirocina**, o acido pseudomonico A, è il principale prodotto della fermentazione di *Pseudomonas fluorescens* [16]. La sua struttura chimica non è collegata ad altri agenti antibatterici, per cui non si assiste a fenomeni di cross-resistenza. La mupirocina inibisce la sintesi di proteine batteriche legandosi all'enzima isoleucil-tRNA-sintetasi; così facendo previene l'incorporazione di isoleucina durante la sintesi proteica batterica. È **efficace contro *S. aureus* e MRSA, *S. pyogenes* e altre specie di streptococchi**, eccetto quelli del gruppo D, e **non agisce contro la flora batterica residente**.

Reazioni avverse (soprattutto prurito e irritazione locale) sono riportate intorno al 3%; l'assorbimento sistemico è minimo e trascurabile in quanto il prodotto è rapidamente convertito nel metabolita inattivo. Mupirocina unguento viene indicata nel trattamento dell'impetigine localizzata **a partire dai 2 mesi di età, 3 volte al giorno per 7-10 giorni** [15].

Negli ultimi anni si è osservato un **aumento fino al 30% della resistenza alla mupirocina**, in parte **dovuto al largo utilizzo** di quest'ultima per la decolonizzazione dei carrier nasali di *S. aureus* [1]; ceppi di CA-MRSA resistenti sono stati segnalati sia negli Stati Uniti sia in Europa. Molta preoccupazione ha destato l'emergenza e la propagazione, in Grecia, di un nuovo ceppo di MSSA caratterizzato da alti tassi di resistenza sia alla mupirocina sia all'acido fusidico [17]. Negli anni, tuttavia, si è assistito anche a fenomeni inversi in Paesi in cui è stata vietata la vendita di mupirocina senza prescrizione medica in farmacia: in Nuova Zelanda e Australia la percentuale di resistenza è scesa, dal 2006 al 2014, rispettivamente dal 28% all'11% e dal 18% allo 0,3% [18].

Acido fusidico

L'**acido fusidico** è un antibiotico steroideo, derivato dal fungo *Fusidium coccineum*, **attivo contro *S. aureus*, *S. pyogenes* e *C. minutissimum*** [19].

Si presta a essere preparato sotto forma di crema, unguento, lozione e gel; in maniera simile alla mupirocina, trova indicazione nel trattamento delle impetigini localizzate con applicazione **3 volte al giorno per 7-10 giorni, senza limitazioni di età** [15].

Fenomeni di resistenza all'acido fusidico sono stati descritti in varie nazioni: a Taiwan nel 2012 è stato isolato il 18% di ceppi di CA-MRSA resi-

stenti, mentre il 32% è stato segnalato nel 2017 in Egitto [20, 21]. In Gran Bretagna si è osservata un'associazione tra resistenza all'acido fusidico e impetiginizzazione secondaria su cute atopica: su tali lesioni, infatti, sono stati individuati isolati batterici che presentavano acquisizione dei geni di resistenza fusA, fusB e fusC2 [19]. Come già menzionato, inoltre, ceppi di MSSA resistenti sia alla mupirocina sia all'acido fusidico sono stati recentemente individuati in Europa [17].

Retapamulina

La **retapamulina** è una pleuromutilina, derivato semisintetico di un prodotto di fermentazione del fungo *Clitopilus scyphoides*, che blocca la sintesi proteica batterica legando selettivamente la subunità 50S del ribosoma batterico [22]. Nel 2007, la Food and Drug Administration (FDA) l'ha approvata in unguento all'1% **per il trattamento dell'impetigine da MSSA o *S. pyogenes***, mentre non è indicata nel trattamento di infezioni da ceppi MRSA. Viene utilizzata nel caso di lesioni localizzate **2 volte al giorno per 5 giorni, in adulti e bambini sopra i 9 mesi di età** [15].

Ad oggi, sembrerebbe che il **tasso di resistenza** alla retapamulina si aggiri **intorno all'1%**; è da segnalare tuttavia la **possibile cross-resistenza con antibiotici sistemicci** come il linezolid [23].

Tale farmaco **non è attualmente reperibile in Italia**.

Ozenoxacina

L'**ozenoxacina** è un nuovo antibiotico locale approvato nel 2017, non fluorurato, che appartiene alla famiglia dei chinolonici. Rispetto ai fluorochinolonici, l'assenza dell'atomo fluorurato conferisce un miglior profilo di sicurezza in quanto previene la possibile condrotossicità.

L'ozenoxacina inibisce contemporaneamente gli enzimi DNA girasi e topoisomerasi IV, coinvolti nella sintesi del DNA batterico, e ha **azione battericida contro i Gram-positivi** (compresi MRSA e MSSA), i **gruppi di *S. aureus* resistenti a mupirocina e ciprofloxacina, *S. epidermidis* meticillino-sensibile e meticillino-resistente, *S. agalactiae* e *S. pyogenes***.

All'interno dei batteri Gram-positivi presenta un'ottima capacità di concentrazione grazie alla resistenza all'azione delle pompe di efflusso presenti spesso in ceppi di *S. aureus*, a cui altri chinolonici sono invece suscettibili.

Studi *in vitro* hanno dimostrato un'attività battericida su *S. aureus* in grado di ridurre del 99,9% le Colony Forming Unit (CFU) dopo quattro ore per concentrazioni di ozenoxacina 2 volte superiori alla minima concentrazione inibente (MIC); nel caso di mupirocina, acido fusidico e retapamulina, anche per concentrazioni 32 volte superiori alla rispettiva MIC l'azione era di tipo batteriostatico.

Studi di farmacocinetica di fase I condotti su adulti sani volontari e soggetti con impetigine dai 2 mesi ai 65 anni di età non hanno riscontrato, dopo ripetute applicazioni di ozenoxacina topica a concentrazioni di 1% e 2% su cute intatta o escoriata, un assorbimento sistemico rilevante.

L'efficacia clinica e la sicurezza di ozenoxacina 1% in crema per il trattamento dell'impetigine sono **state dimostrate in due studi clinici placebo-controllo di fase III**, con valori di efficacia significativamente più elevati nel braccio controllo rispetto al placebo. Da questi studi, inoltre, sono stati tratti dati riguardanti l'**attività contro ceppi antibiotico-resistenti**: al baseline, 36 pazienti presentavano infezione da ceppi di *S. aureus* con resistenza ad almeno un antibiotico tra oxacillina, ciprofloxacina, retapamulina, mupirocina e acido fusidico, mentre dopo il trattamento con ozenoxacina tutti ottenevano guarigione clinica, inclusi quelli con impetigine da *S. aureus* mupirocina-resistente e MRSA. Ozenoxacina dimostrava inoltre efficacia clinica e microbiologica anche nei confronti dei ceppi di *S. aureus* portatori del gene di virulenza per la leucocidina di Panton-Valentine [24, 25, 26, 27, 28, 29].

Nell'Unione Europea, l'indicazione terapeutica di ozenoxacina topica in crema all'1% è per il **trattamento a breve termine dell'impetigine localizzata non bollosa in adulti, bambini e neonati a partire dai 6 mesi di età**, mentre in USA e Canada è approvata a partire dai 2 mesi di età. L'applicazione è di **2 volte al giorno per 5 giorni** [15].

Dalla sua introduzione, **non sono ancora state registrate resistenze batteriche**.

Terapia sistemica

Nei casi di **infezione cutanea con lesioni multiple o di contagio di più individui dello stesso gruppo** (domicilio, epidemie scolastiche ecc.), è indicata la **terapia antibiotica sistemica**; qualora invece il quadro cutaneo si

complichi con **sintomi di infezione sistemica** oppure coinvolga **pazienti immunocompromessi**, sarà necessario ricorrere all'**ospedalizzazione** per l'impostazione di una corretta terapia antibiotica e il monitoraggio delle condizioni vitali.

L'impostazione terapeutica può variare tra USA ed Europa ma, qualora non sia possibile attendere l'esito degli esami microbiologici e sia necessario iniziare empiricamente la terapia, si deve tenere conto dell'andamento delle resistenze locali.

Se non si sospetta un'infezione da MRSA, i farmaci utilizzati possono essere **cefalexina** 4 volte al giorno per os per 7 giorni, **amoxicillina/acido clavulanico** 2 volte al giorno per 7 giorni, **cefadrossile** 2 volte al giorno per os per 10 giorni o **eritromicina** 4 volte al giorno per os per 7 giorni (sebbene i macrolidi siano stati utilizzati diffusamente in passato, causando lo sviluppo di alti tassi di resistenza).

Qualora invece si sospetti o si accerti il coinvolgimento di MRSA, è necessario ricorrere ad altri tipi di antibiotici quali **vancomicina endovenosa in associazione o meno a rifampicina** per os per 10 giorni, **clindamicina** 3 volte al giorno per os per 7 giorni, **trimetoprim-sulfametoxazolo** 2 volte al giorno per os per 7 giorni (benché quest'ultimo non sia adeguato alla copertura anche di *S. pyogenes*) oppure, nei pazienti di età superiore agli 8 anni, **doxiciclina** 2 volte al giorno per os per 7-12 giorni. In casi selezionati si può optare per antibiotici a uso ospedaliero come **linezolid** e **daptomicina** [8].

Nuovo algoritmo terapeutico

Nel febbraio 2020, un panel di esperti costituito da dermatologi, pediatri, dermatologi pediatri e infettivologi pediatri si è riunito con l'obiettivo di sviluppare, utilizzando un metodo Delphi modificato, un **nuovo algoritmo terapeutico per l'impetigine**; per questo scopo si è avvalso, oltre che dell'**esperienza dei professionisti** che lo componevano, delle **più importanti evidenze scientifiche**. Il frutto di questo lavoro è stato recentemente pubblicato da Schachner *et al.* [15].

L'algoritmo presenta i seguenti punti: educazione e prevenzione, diagnosi e classificazione, misure terapeutiche e follow-up. In primis, gli autori sottolineano il **ruolo dell'educazione e della conoscenza dei fattori di rischio** per la prevenzione dello sviluppo della patologia, per andare poi ad

analizzare separatamente gli **scenari di impetigine diffusa e impetigine localizzata**.

Per il trattamento di quest'ultima (la cui definizione è quella utilizzata in vari trial clinici su retapamulina, mupirocina e ozenoxacina: meno di dieci lesioni in un'area inferiore a 36 cm²) grande importanza viene data alla **terapia topica**. Per i **pazienti con poche lesioni cutanee, stabili dal punto di vista della salute generale e con basso rischio di complicanze** si raccomanda, dopo aver ripulito e disinfeccato la cute per rimuovere la crosta, l'utilizzo di:

- 1. ozenoxacina 1% crema** (2 volte al giorno per 5 giorni);
- 2. mupirocina 2% unguento** o **1%** se il paziente ha dai 2 mesi ai 16 anni di età (3 volte al giorno per 7-10 giorni);
- 3. retapamulina 1% unguento** (2 volte al giorno per 5 giorni);
- 4. acido fusidico 2%** (3 volte al giorno per 7-10 giorni).

Particolarmente **rilevante è l'inclusione per la prima volta di ozenoxacina**, il più recente tra gli antibiotici locali, all'interno di un algoritmo terapeutico. Introdotto sul mercato dieci anni dopo l'unguento all'1% di retapamulina, ozenoxacina ha uno **spettro d'azione** che **comprende sia *S. aureus* sia *S. pyogenes*** ed è **efficace anche contro i ceppi MRSA**, in crescente aumento. Ozenoxacina si distingue per la sua **efficacia** anche rispetto alle numerose resistenze che si riscontrano nei confronti di altri antibiotici locali (mupirocina, acido fusidico) e sistemicamente (clindamicina, fluorochinoloni), e dunque come una **valida alternativa terapeutica**: numerosi sono stati gli studi sia preclinici sia clinici che ne hanno testato la validità e la **sicurezza** e ne hanno portato all'approvazione a partire dai 2 mesi di età per gli USA e i 6 mesi in Europa.

Qualora non ci fossero miglioramenti dopo tre giorni di antibiotico topico, tuttavia, l'algoritmo prescrive di effettuare un antibiogramma e aggiungere alla terapia un antibiotico orale.

Per quanto concerne la **terapia sistemica**, essa può variare a seconda del Paese in cui viene utilizzata, ma si concorda per il suo utilizzo **nei casi con interessamento cutaneo esteso o impetigine bollosa severa**, oltre che **nelle epidemie e nei casi con complicanze sistemiche e necessità di ospedalizzazione**.



Conclusione

In considerazione della frequenza dell’impetigine, che rappresenta la più comune infezione batterica pediatrica, e della sempre maggiore prevalenza di resistenza antibiotica, è fondamentale adottare una corretta gestione del paziente e conoscere i trend locali di antibiotico-resistenza per l’impostazione della terapia adeguata. In linea con i più recenti lavori di Schachner *et al.* [8, 15], si raccomanda l’uso delle terapie antibiotiche topiche più recenti e sicure come valida alternativa terapeutica di prima linea.



Bibliografia

- [1] Antonov NK, Garzon MC, Morel KD et al. *High prevalence of mupirocin resistance in *Staphylococcus aureus* isolates from a pediatric population*. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Jun;59(6):3350-56.
- [2] Bowen AC, Mahé A, Hay RJ et al. *The Global Epidemiology of Impetigo: A Systematic Review of the Population Prevalence of Impetigo and Pyoderma*. PLoS One. 2015 Aug;10(8):e0136789.
- [3] Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF et al. *Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis. 2014 Jul;59(2):e10-52.
- [4] Harada D, Nakaminami H, Miyajima E et al. *Change in genotype of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) affects the antibiogram of hospital-acquired MRSA*. J Infect Chemother. 2018 Jul;24(7):563-69.
- [5] Khan A, Wilson B, Gould IM. *Current and future treatment options for community-associated MRSA infection*. Expert Opin Pharmacother. 2018 Apr;19(5):457-70.
- [6] Hartman-Adams H, Banvard C, Juckett G. *Impetigo: diagnosis and treatment*. Am Fam Physician. 2014 Aug;90(4):229-35.
- [7] Shi D, Higuchi W, Takano T et al. *Bullous impetigo in children infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* alone or in combination with methicillin-susceptible *S. aureus*: analysis of genetic characteristics, including assessment of exfoliative toxin gene carriage*. J Clin Microbiol. 2011 May;49(5):1972-4.
- [8] Schachner LA, Torrelo A, Grada A et al. *Treatment of Impetigo in the Pediatric Population: Consensus and Future Directions*. J Drugs Dermatol. 2020;19(3):281-90.
- [9] McNeil JC, Hulten KG, Kaplan SL, Mason EO. *Decreased Susceptibilities to Retapamulin, Mupirocin, and Chlorhexidine among *Staphylococcus aureus* Isolates Causing Skin and Soft Tissue Infections in Otherwise Healthy Children*. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(5):2878-83.

- [10] Darmstadt GL, Lane AT. *Impetigo: an overview*. Pediatr Dermatol. 1994 Dec;11(4):293-303.
- [11] Oliveira D, Borges A, Simões M. *Staphylococcus aureus Toxins and Their Molecular Activity in Infectious Diseases*. Toxins (Basel). 2018 Jun;10(6):252.
- [12] Fiedler T, Köller T, Kreikemeyer B. *Streptococcus pyogenes biofilms–formation, bioloy, and clinical relevance*. Front Cell Infect Microbiol. 2015 Feb;5:15.
- [13] George A, Rubin G. *A systematic review and meta-analysis of treatments for impetigo*. Br J Gen Pract. 2003 Jun;53(491):480-7.
- [14] Koning S, van der Sande R, Verhagen AP et al. *Interventions for impetigo*. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Jan;1(1):CD003261.
- [15] Schachner LA, Andriessen A, Benjamin LT et al. *Do Antimicrobial Resistance Patterns Matter? An Algorithm for the Treatment of Patients With Impetigo*. J Drugs Dermatol. 2021 Feb;20(2):134-42.
- [16] Booth JH, Benrimoj SI. *Mupirocin in the treatment of impetigo*. Int J Dermatol. 1992 Jan;31(1):1-9.
- [17] Doudoulakakis A, Spiliopoulou I, Spyridis N et al. *Emergence of a Staphylococcus aureus Clone Resistant to Mupirocin and Fusidic Acid Carrying Exotoxin Genes and Causing Mainly Skin Infections*. J Clin Microbiol. 2017 Aug;55(8):2529-37
- [18] Williamson DA, Carter GP, Howden BP. *Current and Emerging Topical Antibacterials and Antiseptics: Agents, Action, and Resistance Patterns*. Clin Microbiol Rev. 2017 Jul;30(3):827-60.
- [19] Spelman D. *Fusidic acid in skin and soft tissue infections*. Int J Antimicrob Agents. 1999 Aug;12 Suppl 2:S59-66.
- [20] Wang JT, Huang IW, Chang SC et al. *Increasing resistance to fusidic acid among clinical isolates of MRSA*. J Antimicrob Chemother. 2017 Feb;72(2):616-18.
- [21] Abouelfetouh A, Kassem M, Naguib M, El-Nakeeb M. *Investigation and Treatment of Fusidic Acid Resistance Among Methicillin-Resistant Staphylococcal Isolates from Egypt*. Microb Drug Resist. 2017 Jan;23(1):8-17.
- [22] Yang LP, Keam SJ. *Retapamulin: a review of its use in the management of impetigo and other uncomplicated superficial skin infections*. Drugs. 2008;68(6):855-73

- [23] McNeil JC, Hulten KG, Kaplan SL, Mason EO. *Decreased susceptibilities to Retapamulin, Mupirocin, and Chlorhexidine among *Staphylococcus aureus* isolates causing skin and soft tissue infections in otherwise healthy children*. Antimicrob Agents Chemother. 2014 May;58(5):2878-83
- [24] Vila J, Hebert AA, Torrelo A et al. *Ozenoxacin: a review of preclinical and clinical efficacy*. Expert Rev Anti Infect Ther. 2019 Mar;17(3):159-68.
- [25] López Y, Tato M, Gargallo-Viola D et al. *Mutant prevention concentration of ozenoxacin for quinolone-susceptible or -resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis**. PLoS ONE 14(10):e0223326.
- [26] Morrissey I, Cantón R, Vila J et al. *Microbiological profile of ozenoxacin*. Future Microbiol. 2019 Jun;14:773-87.
- [27] Canton R, Morrissey I, Vila J et al. *Comparative in vitro antibacterial activity of ozenoxacin against Gram-positive clinical isolates*. Future Microbiol. 2018 May;13:3-19.
- [28] Rosen T, Albareda N, Rosenberg N et al. *Efficacy and Safety of Ozenoxacin Cream for Treatment of Adult and Pediatric Patients With Impetigo: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Dermatol. 2018 Jul;154(7):806-13.
- [29] Gropper S, Albareda N, Chelius K et al. *Ozenoxacin 1% cream in the treatment of impetigo: a multicenter, randomized, placebo- and retapamulin-controlled clinical trial*. Future Microbiol. 2014;9(9):1013-23.

DUBINE

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dubine 10 mg/g crema.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni grammo di crema contiene 10 mg di ozenoxacina.

Eccipiente(i) con effetti noti: Ogni grammo di crema contiene 1 mg di acido benzoico (E-210), 150 mg di glicole propilenico e 40 mg di alcol stearilico.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Crema. Crema omogenea di colore giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dubine è indicato per il trattamento a breve termine dell'impetigine non bollosa negli adulti, negli adolescenti, nei bambini e nei neonati dai 6 mesi in su (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Prestare particolare attenzione alla guida ufficiale sull'uso appropriato dei medicinali antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti, adolescenti, bambini e neonati dai 6 mesi in su. Deve essere applicato uno strato sottile di crema sulle aree interessate due volte al giorno per cinque giorni. L'area trattata può essere coperta con una garza o un bendaggio sterile, se lo si desidera. I pazienti che non mostrano una risposta clinica entro tre giorni devono essere sottoposti ad una nuova valutazione e deve essere considerata una terapia alternativa. **Popolazioni speciali. Anziani.** Non è richiesto alcun aggiustamento posologico. **Danno renale.** Non è richiesto alcun aggiustamento posologico. Vedere paragrafo 5.2. **Compromissione epatica.** Non è richiesto alcun aggiustamento posologico. Vedere paragrafo 5.2. **Popolazione pediatrica.** La sicurezza e l'efficacia di ozenoxacina 10 mg/g crema nei bambini di età inferiore ai sei mesi non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono descritti ai paragrafi 5.1 e 5.2 ma non può essere fatta nessuna raccomandazione sulla posologia. **Modalità di somministrazione.** Ozenoxacina è solo per uso cutaneo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda di non usare ozenoxacina per il trattamento dell'impetigine bollosa (vedere paragrafo 5.1). La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite nelle seguenti condizioni: • Impetigine bollosa, • Lesioni da impetigine eccedenti i 100 cm² nella superficie totale negli adulti e negli adolescenti • Lesioni da impetigine eccedenti i 100 cm² nella superficie totale o eccedenti il 2% della superficie corporea nei bambini di età inferiore a 12 anni. L'efficacia di ozenoxacina nel trattamento dell'impetigine in pazienti con condizioni cutanee pre-esistenti non è stata valutata nell'ambito di studi di clinici. **Sensibilizzazione o irritazione locale grave.** In caso di sensibilizzazione o di grave irritazione locale derivante dall'impiego di ozenoxacina crema, il trattamento deve essere sospeso, la crema deve essere rimossa con attenzione e deve essere attuata una terapia alternativa appropriata per l'infezione. Il farmaco deve essere usato con cautela su pazienti con maggiore sensibilità cutanea,

ad esempio su pazienti affetti da rosacea o dermatite seborroica, poiché è stato osservato un peggioramento di condizioni cutanee già presenti. **Occhi e mucose.** Ozenoxacina crema deve essere tenuta lontano dagli occhi o dalle membrane mucose. **Ingestione.** Si deve fare attenzione per evitare l'ingestione, soprattutto nei bambini che presentano lesioni intorno alla bocca. Dubine contiene glicole propilenico, che potrebbe provocare irritazione cutanea. Dubine contiene alcol stearilico, che potrebbe provocare reazioni cutanee locali (ad es. dermatite da contatto). Dubine contiene acido benzoico, che potrebbe irritare la cute, gli occhi e le membrane mucose e, poiché viene assorbito attraverso la cute, potrebbe peggiorare l'ittero nei neonati pre-termine e a termine affetti da tale condizione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'effetto di un'applicazione concomitante di ozenoxacina e di altri medicinali per uso topico sulla stessa area cutanea non è stato studiato e pertanto l'impiego non è raccomandato. Nei microsomi epatici umani, ozenoxacina ha dimostrato di provocare una lieve inibizione competitiva diretta del CYP3A4 e, potenzialmente, un'inibizione tempo-dipendente molto lieve del CYP2C9, in entrambi i casi a concentrazioni elevate (rispettivamente 100 µm e 200 µm). Tuttavia, poiché non è stata osservata un'esposizione sistematica ad ozenoxacina a seguito dell'applicazione topica di 10 mg/g di crema a pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 6 mesi (vedere paragrafo 5.2), non ci si aspetta che la somministrazione concomitante per via sistemica di substrati del CYP3A4 e del CYP2C9 comporti un'inibizione clinicamente rilevante del loro metabolismo da parte di ozenoxacina. *In vitro*, ozenoxacina non induce gli enzimi del citocromo P450. I dati *in vitro* indicano molto chiaramente che l'uso di ozenoxacina in combinazione con agenti antimicrobici impiegati comunemente non dovrebbe rappresentare un rischio per l'esito clinico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza. Non ci sono dati relativi all'uso di ozenoxacina in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva a seguito dell'esposizione orale (vedere paragrafo 5.3). Non si ritiene che ozenoxacina possa causare effetti durante la gravidanza, dal momento che l'esposizione sistemica a ozenoxacina è trascurabile. Dubine può essere usato durante la gravidanza. **Allattamento.** Non è noto se ozenoxacina sia escreta nel latte materno. L'escrezione di ozenoxacina nel latte non è stata studiata negli animali. Non si ritiene che ozenoxacina possa causare effetti su lattanti, dal momento che l'esposizione sistemica a ozenoxacina di donne che allattano è trascurabile. Dubine crema può essere usato durante l'allattamento. In via precauzionale, si raccomanda di non applicare Dubine crema sull'area del seno onde evitare che il lattante assuma accidentalmente il farmaco per via orale. **Fertilità.** Non ci sono dati sugli effetti di ozenoxacina sulla fertilità umana. In studi sulla fertilità di animali maschi e femmine non è stato mostrato alcun effetto correlato al trattamento (vedere paragrafo 5.3).

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza. Negli studi clinici in cui ozenoxacina crema è stata applicata a 559 pazienti con infezioni superficiali della cute, la reazione avversa più comunemente riportata è stata irritazione nella sede di applicazione, che ha riguardato meno dell'1% dei pazienti. Non sono stati segnalati problemi di sicurezza rilevanti durante gli studi clinici. **Elenco tabulato delle reazioni avverse.** La seguente convenzione è stata usata per la classificazione della frequenza: molto comune (>1/10), comune (>1/100, <1/10), non comune (>1/1.000, <1/100), raro (>1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

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

Popolazione pediatrica. Nel corso del programma di sviluppo clinico non sono state segnalate reazioni avverse al farmaco nella popolazione pediatrica. Si prevede che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nella popolazione pediatrica siano analoghi a quelli osservati negli adulti. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette.** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/como-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Ogni segno o sintomo di sovradosaggio, sia topico sia per ingestione accidentale, deve essere trattato a livello sintomatico. Non sono noti antidoti specifici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione. Ozenoxacina è un chinolone non fluorurato che esercita una doppia attività inibitoria contro la DNA girasi A e la topoisomerasi IV, degli enzimi batterici coinvolti nella repli- cazione del DNA. Tale effetto è mediato dalla capacità dei chinoloni di stabilizzare complessi di DNA e sia la DNA girasi che la topoisomerasi IV, bloccando così la progressione della forza di repli- cazione. L'attività battericida di ozenoxacina è stata dimostrata mediante esperimenti basati sulle curve di killing. **Meccanismo di resistenza.** La resistenza ai chinoloni si sviluppa a causa di mu- tazioni puntiformi in regioni diverse dei geni della DNA girasi (*gyrA*) e della topoisomerasi IV (*gyrA*), chiamate regioni che determinano la resistenza ai chinoloni (*Quinolone Resistance-Determining Re- gions*, QRDR). Inibendo la DNA girasi e la topoisomerasi IV, ozenoxacina manifesta un doppio bersaglio di azione dimostrando di essere in grado di inibire entrambi gli enzimi. In virtù di tale attività inibitoria mirata e delle proprietà battericide, ozenoxacina mostra una bassa frequenza di selezione di mutanti resistenti spontanei.

Per quanto concerne l'azione contro gli organismi Gram-positivi, ozenoxacina non ha mostrato resistenza incrociata con altre famiglie di antibatterici in commercio, e mantiene le attività al di sotto dei breakpoint per i mutanti resistenti ad altri chinoloni in com- mercio. È da notare che l'ozenoxacina mostra la stessa attività contro i ceppi meticillino-sensibili e meticillino-resistenti di tutte le specie batteriche prese in esame. **Effetti farmacodinamici. Spettro anti- batterico.** Ozenoxacina si caratterizza per la sua potenza e attività battericida contro isolati batterici clinici coinvolti nelle infezioni cutanee, ivi inclusi *S. aureus* e *S. pyogenes*. I valori di cut-off epidemiologici (*Epidemiological Cut Off*, ECOFF) proposti per *S. aureus* e *S. pyogenes* ammontano, rispettivamente, a 0,008 e 0,06 µg/ml. Tuttavia, le differenze in termini di sensibilità al prodotto tra le popolazioni non sono sempre correlate ai breakpoint clinici e alle proprietà terapeutiche del prodotto stesso. Per questo motivo, EU-CAST presume che l'uso dei valori ECOFF possa portare ad una sottostima dell'attività di alcuni agenti nei preparati topici.

Specie comunemente sensibili

<i>Staphylococcus aureus</i> ¹
<i>Streptococcus pyogenes</i> ¹
<i>Staphylococcus capitis</i> [*]
<i>Staphylococcus epidermidis</i> [*]
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> [*]
<i>Staphylococcus lundunensis</i> [*]
<i>Staphylococcus warnei</i> [*]
<i>Streptococcus agalactiae</i> [*]
<i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-resistente (MRSA) ²
<i>Staphylococcus epidermidis</i> meticillino-resistente*
Stafilococchi coagulasi negativi meticillino-resistenti (MR-CNS)*
<i>Streptococcus pyogenes</i> meticillino-resistente*
<i>Streptococcus agalactiae</i> meticillino-resistente

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

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

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

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

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

Risposta clinica

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

^a La differenza tra i tassi di successo è stata molto simile in entrambi gli studi clinici (circa 0,16) e statisticamente rilevante in entrambi i casi, a conferma del maggior successo clinico ottenuto al termine della terapia nel gruppo trattato con ozenoxacina rispetto a quello osservato nel gruppo trattato con il placebo. • I trattamenti sono stati confrontati esclusivamente in termini di esito corrispondente a successo clinico o fallimento clinico. Il miglioramento clinico in assenza di un successo completo è stato considerato un fallimento clinico. • Sono state eseguite ulteriori analisi per valutare la sensibilità nei casi in cui le risposte mancanti sono state considerate come fallimenti clinici. La differenza tra i tassi di successo è stata statisticamente rilevante (differenza pari a 0,165; IC 95% 0,070-0,260; p<0,001).

I patogeni rilevati con maggior frequenza sono stati *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*. Il tasso di successo microbiologico riscosso con ozenoxacina si è rilevato anch'esso significativamente superiore in termini statistici rispetto a quello ottenuto con il placebo. Negli studi clinici su ozenoxacina è stato arruolato un numero molto esiguo di pazienti affetti da impetigine bollosa. Al momento dell'aggregazione dei dati ricavati dai due studi cardine, nei gruppi trattati con ozenoxacina era incluso un totale di

56 soggetti affetti da impetigine bollosa. Il tasso di risposta clinica aggregato nei casi di impetigine bollosa è stato pari al 30% (17/56 pazienti) nel gruppo trattato con ozenoxacina e al 32% (20/61 pazienti) nel gruppo trattato con placebo. Nel gruppo trattato con ozenoxacina 1% crema, la percentuale di soggetti che hanno raggiunto un successo clinico nel sottogruppo affetto da impetigine bollosa è stata molto diversa tra i due studi, raggiungendo, rispettivamente, il 15,6% (5/32) (Studio 1) e il 50% (12/24) (Studio 2).

Risposta microbiologica

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento. Non sono stati osservati livelli di esposizione sistematica rilevabili in volontari sani adulti e in pazienti adulti affetti da impetigine a seguito dell'applicazione topica ripetuta di ozenoxacina 10 mg/g crema per massimo 7 giorni sulla cute intatta o abrasa. **Distribuzione.** Il legame alle proteine plasmatiche di [¹⁴C]-ozenoxacina è stato moderato (~80-85%) nel plasma degli esseri umani e dei cani e non è sembrato dipendere dalla concentrazione. **Biotrasformazione.** Ozenoxacina è stata escreta principalmente immutata negli studi sugli animali (maialini nani e ratti).

Eliminazione. Poiché negli studi clinici non sono stati osservati livelli di esposizione sistematica rilevabili, l'eliminazione non è stata studiata negli esseri umani. **Popolazioni speciali.** Non sono disponibili dati di farmacocinetica relativi a pazienti con danno renale o compromissione epatica. Tuttavia, poiché non sono stati osservati livelli plasmatici sistematici rilevabili, non sono previsti problemi di sicurezza. **Popolazione pediatrica.** Non sono stati osservati livelli di esposizione sistematica rilevabili in pazienti pediatrici affetti da impetigine (di età >6 mesi) a seguito della somministrazione topica di ozenoxacina 10 mg/g crema due volte al giorno per 5 giorni, fatta eccezione per un paziente con campioni ematici molto prossimi al limite di quantificazione (0,5 ng/ml).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi con dosi ripetute. Somministrata a livello topico, ozenoxacina è stata ben tollerata. I livelli plasmatici di ozenoxacina dopo una singola somministrazione cutanea erano al di sotto del LOQ, mentre dopo 28 giorni di somministrazione cutanea è stata rilevata solo una bassa esposizione sistematica. Ozenoxacina è stata inoltre ben tollerata sia sulla pelle intatta che sulla pelle abrasa nei maialini nani dopo la somministrazione cutanea nel corso di 28 giorni consecutivi. Nell'ambito degli studi di tossicità orale a dosi ripetute di 28 giorni su ratti e cani, in cui è stata raggiunta un'esposizione sistematica adeguata, il NOAEL è stato pari, rispettivamente, a 125 mg/kg/die e 50 mg/kg/die in ciascuno studio. Poiché l'esposizione sistematica è trascurabile, non sono previsti effetti avversi. **Genotossicità.** La batteria di test di genotossicità standard richiesti per la valutazione del potenziale genotossico (test di Ames, test sul linfoma di topo e test del micronucleo nel ratto *in vivo*) non ha evidenziato alcuna

mutagenicità/genotossicità. **Tossicità riproduttiva.** L'esposizione sistematica a ozenoxacina a dosaggi orali pari a 500 mg/kg/die nei ratti non ha indotto effetti avversi sulla fertilità maschile o femminile, il parto, l'allattamento o il comportamento materno sulla generazione F0, e non ha compromesso i parametri riproduttivi e il modello di crescita sulla generazione F1 laddove sono stati dimostrati livelli quantificabili di ozenoxacina nel plasma del cucciolo (generazione F1) il 14° giorno dopo il parto. Nei conigli, a seguito della somministrazione di 40 mg/kg/die, è stata osservata una maggiore perdita post-impianto e la conseguente riduzione di feti nati vivi per nidiata. Inoltre, nei ratti e nei conigli, a seguito della somministrazione pari, rispettivamente, a 500 mg/kg/die e 40 mg/kg/die durante il periodo di gestazione, è stata osservata la riduzione del peso corporeo del feto, che, a sua volta, ha provocato ritardi nello sviluppo scheletrico. Tuttavia, il prodotto non ha provocato evidenti anomalie fetaali, viscerali o scheletriche. **Animali giovani.** Nell'ambito di studi di tossicità orale a dosi ripetute di 2 settimane su cani giovani, in cui è stata raggiunta un'esposizione sistematica adeguata, il NOAEL è stato pari a 100 mg/kg/die. Non è stata riscontrata alcuna evidenza di tossicità articolare.

Tolleranza locale. Nell'ambito degli studi non clinici condotti, a seguito del trattamento con ozenoxacina non sono stati osservati gli effetti avversi generalmente correlati ai chinoloni, quali fototossicità e potenziale fotoallergenico e sensibilizzante. **Valutazione del rischio ambientale (Environmental Risk Assessment, ERA).** Gli studi di valutazione del rischio ambientale hanno dimostrato che ozenoxacina potrebbe comportare rischi per l'ambiente acquatico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Macrogol stearato, Glicole etilenico monopalmitostearato, Macro-golgliceridi oleici, Octildodecanoato, Alcol stearilico, Glicole propilenico, Acido benzoico (E-210), Acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Tubo non aperto: 3 anni. Stabilità in uso dopo la prima apertura: 45 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubo di alluminio con tappo a vite bianco. Il tubo presenta una lacca epossifenolica interna e una lacca sigillante all'estremità. Dubine è disponibile in tubi contenenti 10 g di crema.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Una volta aperto, il tubo può essere riutilizzato per un secondo trattamento, purché non vengano superati i 45 giorni del periodo di validità in uso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

045237017 – “10 mg/g crema” 1 tubo in alluminio da 10 g

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Agosto 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2018

Dubine 10 mg/g crema

Classe C dispensazione RR

Prezzo 16,40 €



Note



Lucia Restano, Martina Zussino

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano,
UOC Dermatologia Pediatrica



Angelini
Pharma