

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ozanex 10 mg/g crema

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada gramo de crema contiene 10 mg de ozenoxacino.

Excipientes con efecto conocido:

Cada gramo de crema contiene 1 mg de ácido benzoico (E-210), 150 mg de propilenglicol y 40 mg de alcohol estearílico.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Crema.

Crema homogénea de color amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ozanex está indicado para el tratamiento a corto plazo del impétigo no ampolloso en adultos, adolescentes, niños y lactantes (de 6 meses de edad y mayores) (ver sección 4.4 y 5.1).

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de medicamentos antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Adultos, adolescentes, niños y lactantes de 6 meses de edad y mayores

Se debe aplicar una fina capa de crema sobre la zona afectada, dos veces al día durante 5 días. Si se desea, puede cubrirse la zona tratada con una venda o gasa estéril.

Se deberá reevaluar a los pacientes que no presenten respuesta clínica después de 3 días de tratamiento y considerar la aplicación de un tratamiento alternativo.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis. Ver sección 5.2.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis. Ver sección 5.2.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ozenoxacino 10 mg/g crema en niños menores de 6 meses de edad. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Ozenoxacino es para uso exclusivamente cutáneo.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se recomienda el tratamiento del impétigo ampolloso con ozenoxacino (ver sección 5.1).

La seguridad y la eficacia no se han establecido en los siguientes casos:

- Impétigo ampolloso
- Lesiones de impétigo con superficie total superior a 100 cm² en adultos y adolescentes.
- Lesiones de impétigo con superficie total superior a 100 cm² o que cubran más del 2% de la superficie corporal en niños menores de 12 años.

La eficacia de ozenoxacino para el tratamiento del impétigo en pacientes con afecciones cutáneas preexistentes no se ha evaluado en los estudios clínicos.

Sensibilización o irritación local intensa

En caso de sensibilización o irritación local intensa causada por el uso de la crema de ozenoxacino, se deberá interrumpir el tratamiento, retirar cuidadosamente la crema e instaurar un tratamiento alternativo adecuado para la infección.

Se debe tener precaución al utilizar este medicamento en pacientes con una mayor sensibilidad cutánea, p. ej., rosácea o dermatitis seborreica, puesto que se ha observado el deterioro de afecciones cutáneas preexistentes.

Ojos y membranas mucosas

La crema de ozenoxacino no debe entrar en contacto con los ojos ni las membranas mucosas.

Ingestión

Se debe tener precaución y evitar su ingestión, especialmente en niños con lesiones alrededor de la boca.

Ozanex contiene propilenglicol, que puede causar irritación de la piel.

Ozanex contiene alcohol estearílico, que puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto).

Ozanex contiene ácido benzoico, que puede ser irritante para la piel, ojos y membranas mucosas y puede aumentar la ictericia en neonatos prematuros y a término ictericos, debido a que se absorbe a través de la piel.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha estudiado el efecto de la aplicación concomitante de ozenoxacino y otros medicamentos de uso tópico en la misma zona de la piel, por lo que no se recomienda.

En microsomas hepáticos humanos, el ozenoxacino provocó una inhibición competitiva directa leve de la CYP3A4 a concentraciones elevadas (100 μM) y podría provocar una inhibición muy leve de la CYP2C9 dependiente del tiempo a concentraciones elevadas (200 μM). Sin embargo, puesto que no se observó exposición sistémica a ozenoxacino después de la aplicación tópica de 10 mg/g de crema en pacientes adultos y pediátricos de 6 meses de edad y mayores (ver sección 5.2), no se prevé que el ozenoxacino pueda provocar una inhibición clínicamente importante del metabolismo de sustratos de la CYP3A4 o CYP2C9 cuando se administran de manera concomitante por vía sistémica.

El ozenoxacino no induce las enzimas del citocromo P450 *in vitro*.

Los datos *in vitro* sugieren muy firmemente que el uso de ozenoxacino en combinación con agentes antimicrobianos habituales no debería suponer ningún riesgo para el resultado clínico.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de ozenoxacino en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción tras la exposición oral (ver sección 5.3).

No se prevén efectos cuando se administra este medicamento durante el embarazo puesto que la exposición sistémica al ozenoxacino es insignificante.

Ozanex se puede utilizar durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si ozenoxacino se excreta en la leche materna. La excreción de ozenoxacino en la leche no se ha estudiado en modelos animales. No se prevén efectos en niños lactantes puesto que la exposición sistémica a ozenoxacino en madres en período de lactancia es insignificante. Ozanex crema puede ser utilizado durante la lactancia. Como precaución, se recomienda evitar la aplicación de Ozanex crema en la zona del pecho para evitar que el niño/recién nacido lactante pueda ingerir el fármaco de forma involuntaria.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de ozenoxacino en la fertilidad en humanos. No se han observado efectos relacionados con el tratamiento sobre la fertilidad masculina o femenina en los estudios realizados en animales (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ozanex sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos realizados en 559 pacientes con infecciones cutáneas superficiales tratados con la crema de ozenoxacino, la reacción adversa notificada con más frecuencia fue irritación en el lugar de aplicación, que afectó a menos del 1% de los pacientes.

No se notificaron problemas de seguridad significativos durante los estudios clínicos.

Tabla de reacciones adversas

Se ha utilizado la convención siguiente para la clasificación de la frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clase de órgano, aparato o sistema	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Irritación en la zona de aplicación
	Prurito en la zona de aplicación

Población pediátrica

No se notificaron reacciones adversas en la población pediátrica durante el programa de investigación clínica.

Se prevé que la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en la población pediátrica sean los mismos que los esperados en la población adulta.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Cualquier signo o síntoma de sobredosis, por vía tópica o por ingestión accidental, debe tratarse de forma sintomática

No se conocen antídotos específicos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibióticos y quimioterápicos para uso dermatológico, Antibióticos para uso tópico. Código ATC: D06AX14

Mecanismo de acción

El ozenoxacino es una quinolona no fluorada con actividad inhibitoria dual frente a las enzimas implicadas en la replicación del ADN bacteriano, la ADN-girasa A y la topoisomerasa IV. Este efecto está mediado

por la capacidad de las quinolonas para estabilizar los complejos de ADN con ADN-girasa y topoisomerasa IV y, de este modo, bloquear la progresión de la horquilla de replicación.

La actividad bactericida del ozenoxacino se ha demostrado mediante experimentos de curvas de letalidad.

Mecanismo de resistencia

La aparición de resistencia a las quinolonas está provocada por mutaciones puntuales en regiones aisladas de los genes de la ADN-girasa (*gyrA*) y la topoisomerasa IV (*griA*), conocidas como Regiones Determinantes de Resistencia a Quinolonas (QRDR, del inglés *Quinolone Resistance-Determining Regions*).

El ozenoxacino presenta una doble diana molecular de acción, al inhibir la ADN-girasa y la topoisomerasa IV, mostrando su capacidad para inhibir ambas enzimas. Como consecuencia de esta actividad inhibidora específica y de su propiedad bactericida, el ozenoxacino presenta una baja frecuencia de selección de mutantes espontáneos resistentes.

Frente a microorganismos grampositivos, el ozenoxacino no ha mostrado resistencia cruzada con otras familias de antibióticos comerciales y conserva su actividad por debajo del punto de corte para mutantes resistentes a otras quinolonas comercializadas.

Cabe destacar que el ozenoxacino presenta la misma actividad frente a cepas sensibles y resistentes a la metilina de todas las especies bacterianas estudiadas.

Efectos farmacodinámicos

Espectro antibacteriano

El ozenoxacino se caracteriza por su potencia y actividad bactericida frente a cepas clínicas bacterianas implicadas en infecciones cutáneas, como *S. aureus* y *S. pyogenes*. Los valores del límite epidemiológico propuesto (ECOFF) para *S. aureus* y *S. pyogenes*, son 0,008 y 0,06 µg/ml, respectivamente. Sin embargo, las diferencias de sensibilidad al producto en diferentes poblaciones no siempre están relacionadas con los puntos de corte clínicos y las propiedades terapéuticas del producto. Por este motivo, EUCAST acepta que al usar los valores ECOFF se puede infravalorar la actividad de algunos agentes en preparados tópicos.

<u>Especies habitualmente sensibles</u>
<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 warneii</i> *
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilina (SARM) ^{*2}
<i>Staphylococcus epidermidis</i> resistente a metilina*
Estafilococos coagulasa-negativos y resistentes a metilina (MR-CNS)*
<i>Streptococcus pyogenes</i> resistente a metilina*
<i>Streptococcus agalactiae</i> resistente a metilina

¹ La actividad se ha demostrado satisfactoriamente en los estudios clínicos.

² *In vitro*, el ozenoxacino fue igualmente activo frente a cepas de *S. aureus* sensibles y resistentes a la metilina. En todos los casos estudiados en los estudios clínicos, los pacientes han conseguido una mejoría clínica o la curación.

* *In vitro*, el ozenoxacino demostró tener un amplio espectro de actividad bactericida, especialmente frente a bacterias grampositivas. La actividad del ozenoxacino se amplía a cepas de bacterias resistentes a otros antibióticos, incluidas la mupirocina, las quinolonas y la metilina.

Eficacia clínica y seguridad

Se han realizado dos ensayos clínicos multicéntricos, ciegos, aleatorizados, para comparar la eficacia de la crema de ozenoxacino 10 mg/g frente al placebo en el tratamiento del impétigo en población adulta y pediátrica (en uno de ellos se incluyó el tratamiento con retapamulina como control interno).

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

Respuesta clínica

	Ozenoxacino		Placebo	
	Estudio 1 (N = 155) n (%)	Estudio 2 (N = 206) n (%)	Estudio 1 (N = 156) n (%)	Estudio 2 (N = 206) n (%)
<i>Criterio principal de valoración de la eficacia</i>				
Éxito clínico en la visita 3 (día 6-7) ^a				
Éxito clínico	54 (34,8)	112 (54,4)	30 (19,2)	78 (37,9)
Fracaso clínico	98 (63,2)	91 (44,2)	120 (76,9)	121 (58,7)
Imposible de determinar	3	3	6	7

^a La diferencia en las tasas de éxito fue muy similar en ambos ensayos clínicos (aproximadamente 0,16) y estadísticamente significativa en ambos casos, lo que confirma un mayor éxito clínico al finalizar el tratamiento en el grupo tratado con ozenoxacino que en el grupo tratado con placebo.

- La comparación entre los tratamientos se realizó únicamente con los criterios de valoración de éxito clínico y fracaso clínico. La mejoría clínica sin éxito completo se consideró un fracaso clínico.
- Se realizaron análisis adicionales para evaluar la sensibilidad, en los que las respuestas no disponibles se consideraron fracasos clínicos. La diferencia en las tasas de éxito fue estadísticamente significativa (diferencia de 0,165; IC del 95 % 0,070-0,260; $p < 0,001$).

Los patógenos aislados con mayor frecuencia fueron *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*. La tasa de éxito microbiológico también fue superior de forma estadísticamente significativa para el ozenoxacino frente al placebo.

El número de pacientes con impétigo ampolloso incluidos en los ensayos clínicos realizados con ozenoxacino fue muy pequeño. Al agrupar los datos de los dos ensayos fundamentales, se incluyeron un total de 56 pacientes con impétigo ampolloso en los grupos tratados con ozenoxacino. La tasa de respuesta clínica combinada en el caso del impétigo ampolloso fue del 30% (17/56 pacientes) en el grupo tratado con ozenoxacino y del 32% (20/61) en el grupo del placebo. El porcentaje de sujetos del grupo tratado con la crema de ozenoxacino al 1% que lograron el éxito clínico en el subgrupo del impétigo ampolloso fue muy diferente en los dos estudios: 15,6 % (5/32) (estudio 1) y 50 % (12/24) (estudio 2), respectivamente.

Respuesta microbiológica

	Ozenoxacino		Placebo	
	Estudio 1 (N = 154) n (%)	Estudio 2 (N = 125) n (%)	Estudio 1 (N = 152) n (%)	Estudio 2 (N = 119) n (%)

Éxito bacteriológico (%) en la visita 2 (día 3-4)				
Éxito microbiológico	109 (70,8)	109 (87,2)	58 (38,2)	76 (63,9)
Fracaso microbiológico	37 (24)	16 (12,8)	90 (59,2)	32 (26,9)
Imposible de determinar	8	0	4	11
Éxito bacteriológico (%) en la visita 3 (final del tratamiento, día 6-7)				
Éxito microbiológico	122 (79,2)	115 (92)	86 (56,6)	87 (73,1)
Fracaso microbiológico	16 (10,4)	8 (6,4)	55 (36,2)	20 (16,8)
Imposible de determinar	16	2	11	12

Pocas infecciones por *S. aureus* fueron resistentes a meticilina, ciprofloxacino, mupirocina, ácido fusídico o retapamulina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

No se observaron niveles de exposición sistémica detectables en voluntarios sanos adultos y en pacientes adultos con impétigo después de la aplicación tópica repetida de la crema de ozenoxacino 10 mg/g durante un máximo de 7 días en piel intacta y erosionada.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas del ozenoxacino marcado con C-14 fue moderada (aproximadamente entre el 80% y el 85%) en plasma de seres humanos y de perros, y no pareció ser dependiente de la concentración.

Biotransformación

El ozenoxacino se excretó principalmente inalterado en los estudios realizados en animales (cerdos enanos y ratas).

Eliminación

Puesto que no se observaron niveles de exposición sistémica detectables en los estudios clínicos, el proceso de eliminación no se ha investigado en seres humanos.

Poblaciones especiales

No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Sin embargo, como se han observado niveles plasmáticos sistémicos indetectables, no se prevé que se produzcan problemas de seguridad.

Población pediátrica

No se observaron niveles de exposición sistémica detectables en ningún paciente pediátrico con impétigo (mayores de 6 meses de edad) después de la administración tópica de la crema de ozenoxacino 10 mg/g dos veces al día durante 5 días, con la excepción de un paciente con muestras de sangre muy próximas al límite de cuantificación (0,5 ng/ml).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios con dosis repetidas

El ozenoxacino administrado por vía tópica fue bien tolerado. Los niveles plasmáticos de ozenoxacino tras una única administración cutánea estuvieron por debajo del límite inferior de cuantificación, mientras que se detectó una baja exposición sistémica solo después de 28 días de administración cutánea.

El ozenoxacino también fue bien tolerado en piel intacta y erosionada de cerdos enanos tras la administración cutánea durante 28 días consecutivos.

En los estudios toxicológicos realizados con dosis orales repetidas durante 28 días en ratas y perros, en los que se alcanzó una exposición sistémica suficiente, la dosis máxima sin efecto adverso observado (NOAEL) fue de 125 mg/kg/día y 50 mg/kg/día, respectivamente, en cada estudio. Puesto que la exposición sistémica es insignificante, no se prevé la aparición de reacciones adversas.

Genotoxicidad

No hubo indicios de mutagenicidad ni de genotoxicidad en el conjunto de pruebas de genotoxicidad habituales requeridas para la evaluación del potencial genotóxico (prueba de Ames, prueba en líneas celulares de linfoma de ratón y prueba de los micronúcleos *in vivo*).

Toxicidad para la función reproductora

La exposición sistémica a dosis orales de hasta 500 mg/kg/día de ozenoxacino en ratas no indujo efectos adversos en la fertilidad masculina ni femenina, el parto, la lactación ni el comportamiento materno en la generación F0 y no afectó a los parámetros reproductivos ni a las características de crecimiento en la generación F1, en la que se demostró la presencia de niveles cuantificables de ozenoxacino en el plasma de las crías (generación F1) el día 14 después del parto. En conejos, se observó un aumento de las pérdidas posteriores a la implantación y la reducción correspondiente de fetos vivos por camada con la dosis de 40 mg/kg/día. Además, la administración de una dosis de hasta 500 mg/kg/día en ratas y de hasta 40 mg/kg/día en conejos durante el período de gestación provocó una reducción del peso corporal fetal, que, a su vez, originó retrasos en el desarrollo óseo, pero el producto no indujo anomalías fetales viscerales u óseas manifiestas.

Crías

En el estudio de toxicidad con dosis orales repetidas durante 2 semanas en cachorros de perro, en el que se alcanzó una exposición sistémica suficiente, la dosis NOAEL fue de 100 mg/kg/día.

No se observaron indicios de toxicidad articular.

Tolerancia local

En los estudios preclínicos realizados con ozenoxacino no se han observado reacciones adversas relacionadas habitualmente con las quinolonas, como fototoxicidad, ni potencial fotoalérgico y sensibilizante.

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

Los estudios de evaluación del riesgo medioambiental han demostrado que el ozenoxacino puede suponer un riesgo para el entorno acuático.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Estearato de macrogol
Monopalmitoestearato de etilenglicol
Macrogolglicéridos de oleoil
Octildodecanol
Alcohol estearílico
Propilenglicol
Ácido benzoico (E-210)
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Tubo sin abrir: 3 años.

Estabilidad en uso, tras la primera apertura: 45 días.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tubo de aluminio con un tapón de rosca blanco. El tubo tiene una resina interna epoxifenólica y un sellador en el extremo del tubo.

Ozanex está disponible en tubos que contienen 10 g de crema.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Una vez abierto, el tubo se puede reutilizar para un segundo tratamiento, siempre que no se haya superado el periodo de validez de uso de 45 días.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ferrer Internacional, S.A.
Gran Vía Carlos III, 94
08028 – Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Agosto 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2018