

BILAG I
PRODUKTRISUME

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Altargo 10 mg/g salve.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver gram salve indeholder 10 mg retapamulin (1 % w/w).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver gram salve indeholder op til 20 µg butylhydroxytoluen (E321).
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Salve.

Glat, let gullig salve.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Korttidsbehandling af følgende overfladiske hudinfektioner hos voksne, unge, børn og spædbørn (fra 9 måneder) (se pkt. 5.1):

- Impetigo.
- Inficerede mindre rifter, hudafskrabninger eller suturerede sår.

Vigtig information om retapamulins kliniske aktivitet mod forskellige typer af *Staphylococcus aureus* er anført under pkt. 4.4 og pkt. 5.1.

Der bør tages hensyn til officielle guidelines om hensigtsmæssig anvendelse af antibakterielle lægemidler.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne (18-65 år), unge (12-17 år), spædbørn og børn (9 måneder - 11 år)

Et tyndt lag salve appliceres på det angrebne område 2 gange daglig i 5 dage.
Det behandlede område kan dækkes af en steril bandage eller gazeforbinding.

Sikkerhed og effekt er ikke klarlagt ved:

- Impetigo-læsioner > 10 i antal og med et totalt overfladeareal på mere end 100 cm².
- Inficerede læsioner over 10 cm i længden eller med et totalt overfladeareal > 100 cm².

Hos patienter under 18 år må det behandlede områdes totale overfladeareal ikke overskride 2 % af legemsoverfladen.

Patienter, som ikke udviser et klinisk respons, indenfor 2 til 3 dage, bør reevalueres, og alternativ behandling bør overvejes (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Ældre (over 65 år)

Dosisjustering ikke nødvendigt.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering ikke nødvendigt. Se pkt. 5.3.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering ikke nødvendigt. Se pkt. 5.3.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af retapamulinsalve hos spædbørn under 9 måneder er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.2, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Administration

Retapamulin er kun til kutan anvendelse.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sensibilisering eller alvorlig lokal irritation

I tilfælde af sensibilisering eller alvorlig lokal irritation ved brug af retapamulinsalve skal behandlingen afbrydes, salven vaskes omhyggelig af og passende alternativ behandling af infektionen påbegyndes.

Øjne og slimhinder

Undgå kontakt med øjne og slimhinder. Epistaxis er blevet rapporteret ved anvendelse af Altargo på næseslimhinden.

Indtagelse

Undgå at indtage præparatet.

Reevaluering af behandling

Hvis der ikke ses forbedringer, eller hvis infektionen forværres efter 2-3 dages behandling, bør alternativ behandling overvejes.

Anvendelse over længere tid og vækst af ikke-følsomme mikroorganismer

Anvendelse af retapamulin over længere tid kan medføre vækst af ikke-følsomme mikroorganismer, inklusive svampe. Ved mistanke om en super-infektion med en ikke-følsom mikroorganisme, skal behandling foretages ud fra en klinisk og en mikrobiologisk vurdering.

Abscesser

Retapamulin bør ikke anvendes til behandling af abscesser.

Methicillin-resistent *Staphylococcus Aureus* (MRSA)

Retapamulin bør ikke anvendes til behandling af infektioner forårsaget af MRSA (se pkt. 5.1). Kliniske studier af åbne, sekundært inficerede sår viste utilstrækkelig virkning af retapamulin hos patienter, der var inficerede med MRSA. Årsagen til den reducerede virkning, der blev observeret hos disse patienter, er ukendt.

Butylhydroxytoluen

Retapamulinsalve indeholder butylhydroxytoluen, som kan give lokalt hududslæt (f.eks. kontakteksem) eller irritation af øjne og slimhinder.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Effekten ved samtidig administration af retapamulin og andre lægemidler til kutan anvendelse, på samme hudområde, er ikke undersøgt og kan ikke anbefales.

Det er påvist, at retapamulin er en stærk hæmmer af CYP3A4 i humane levermikrosomer. Da plasmakoncentrationen af retapamulin efter topisk administration er lav (se pkt. 5.2), forventes det dog ikke, at samtidig systemisk administration af CYP3A4-substrater resulterer i, at retapamulin hæmmer CYP3A4-substraternes metabolisme i en klinisk relevant grad.

Ved samtidig administration af oral ketoconazol 200 mg 2 gange daglig og retapamulin 10 mg/g salve på skadet hud blev retapamulins gennemsnitlige $AUC_{(0-24)}$ og C_{max} øget med 81 % hos voksne, raske mænd. Ikke desto mindre var de højeste registrerede plasmakoncentrationer lave ($\leq 10,5$ ng/ml ved fravær af ketoconazol og ≤ 17 ng/ml ved tilstedeværelse af ketoconazol).

Den systemiske eksponering over for retapamulin har været lav efter kutan anvendelse af retapamulin 10 mg/g salve hos voksne og børn i alderen 2 år og ældre (maksimal plasmakoncentration < 20 ng/ml). Der forventes derfor ingen klinisk relevant stigning i plasmakoncentrationer af retapamulin hos patienter i alderen 2 år og ældre, som også får CYP3A4-hæmmere.

Pædiatrisk population

Hos børn i alderen 9 måneder til 2 år er det muligt, at der i nogle tilfælde kan forekomme højere plasmakoncentrationer under behandling med retapamulin 10 mg/g salve sammenlignet med ældre børn og voksne. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis retapamulin 10 mg/g salve administreres til børn i denne aldersgruppe, hvis de samtidig får CYP3A4-hæmmere, da der kan forekomme en yderligere stigning i den systemiske eksponering for retapamulin ved CYP3A4-hæmning.

Se pkt. 5.2 vedrørende plasmakoncentrationer af retapamulin, som blev observeret hos patienter i forskellige aldersgrupper.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen kliniske data om eksponering over for retapamulin under graviditet. Dyreforsøg har vist reproduktionstoksicitet efter oral administration. Resultaterne af disse forsøg er utilstrækkelige til at kunne foretage en vurdering af effekten på fostrets udvikling, fødslen og den postnatale udvikling (se pkt. 5.3).

Retapamulinsalve bør ikke anvendes under graviditet, medmindre en kutan, antibakteriel behandling er klart nødvendig. Brugen af retapamulinsalve er at foretrække frem for et systemisk antibakterielt lægemiddel.

Amning

Det er uvist, om retapamulin udskilles i human mælk. Hos voksne er der set en minimal systemisk eksponering, hvorfor eksponering af barnet ved amning forventes at være ubetydelig. Udskillelsen af retapamulin i modermælken er ikke undersøgt i sdyr. En beslutning om at fortsætte/stoppe amningen eller fortsætte/stoppe behandlingen med Altargo bør træffes, idet der tages højde for fordelene ved amningen for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen ved behandlingen med Altargo.

Fertilitet

Der er ingen data hvad angår retapamulins virkning på fertiliteten hos mennesker. Dyreforsøg har ikke vist behandlingsrelaterede virkninger på den mandlige eller den kvindelige fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Altargo påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier, udført på 2.150 patienter i behandling med Altargo for overfladiske hudinfektioner, var den mest almindeligt rapporterede bivirkning irritation på applikationsstedet. Dette berørte ca. 1 % af patienterne.

Tabel over bivirkninger

Følgende opdeling er anvendt til klassificering af hyppighed:

Meget almindelig ($> 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste er anført først.

Systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
<i>Immunsystemet</i>			Overfølsomhed, herunder angioødem
<i>Hud og subkutane væv</i>		Kontaktdermatitis	
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	<u>Reaktioner på applikationsstedet</u> Irritation	<u>Reaktioner på applikationsstedet</u> Smerter Hudkløe Erytem	Irritation på applikationsstedet (herunder brændende fornemmelse)

Pædiatrisk population

Hyppeghed, type og alvorlighedsgrad for bivirkninger i den pædiatriske population er den samme som for voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der bør gives symptomatisk behandling ved tegn og symptomer på overdosering efter kutan anvendelse, eller hvis retapamulin salve indtages ved et uheld.

Der er ingen kendt antidot.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Formaloterapeutisk klassifikation: Antibiotica og chemotherapeutica til dermatologisk brug, Antibiotica til udvortes brug. ATC-kode: D06AX13.

Virkningsmekanisme

Retapamulin er et semi-syntetisk derivat af pleuromutilin. Pleuromutilin er isoleret ved fermentering af *Clitopilus passeckerianus* (tidligere *Pleurotus passeckerianus*).

Retapamulin hæmmer selektivt bakteriernes proteinsyntese ved at interagere med et specifikt site på 50S-delen af det bakterielle ribosom. Dette site adskiller sig fra de sites, som andre ikke-pleuromutilin antibakterielle midler, der virker ved at interagere med ribosomet, binder sig til.

Data indikerer, at bindingen sker til det ribosomale protein L3, og at bindingsstedet er i området af ribosomets P-site og peptidyl transferasecenter. Ved at binde til dette site hæmmer pleuromutilin peptidyl transferase, blokerer delvist P-site-interaktioner og forhindrer den normale funktion af ribosomets aktive 50S-del. Det lader derfor til, at pleuromutilin hæmmer bakteriernes proteinsyntese via forskellige mekanismer.

Retapamulin er fortrinsvis bakteriostatisk mod *S. aureus* og *S. pyogenes*.

Resistensmekanisme

På grund af retapamulins særlige virkningsmekanisme er specifik krydsresistens med andre klasser af antibakterielle midler sjælden.

In vitro er der identificeret tre mekanismer, hvorved følsomheden for retapamulin reduceres. Den ene mekanisme skyldes en mutation i det ribosomale protein L3, mens den anden er en non-specifik efflux-mekanisme (ABC transporter *vgaAv*). Det er også vist, at den non-specifikke efflux mekanisme reducerer *in vitro*-aktiviteten af streptogramin A.

Følsomhed for pleuromutiliner kan også påvirkes af Cfr rRNA metylerase, der kan give krydsresistens over for phenicoler, lincosamider og streptogramin A hos stafylokokker.

MIC-koncentrationer på 2-64 µg/ml for retapamulin er rapporteret for kliniske isolater af *S. aureus*, der enten havde efflux- eller cfr-hæmningsmekanismer beskrevet ovenfor. MIC-koncentrationer for retapamulin i *S. aureus*-isolater med laboratoriefremkaldte mutationer i ribosomal protein L3 var 0,25-4 µg/ml. Mens den epidemiologiske *cut-off*-værdi for *S. aureus* er 0,5 µg/ml for retapamulin, kendes den kliniske relevans af isolater med forhøjede MIC-værdier for retapamulin ikke på grund af potentialet for høje lokale koncentrationer (20.000 µg/ml) af retapamulin på huden.

I kliniske studier er der ikke observeret udvikling af resistens ved behandling med retapamulin. Alle kliniske isolater blev hæmmet ved retapamulinkoncentrationer på ≤ 2 µg/ml.

Antibakterielt spektrum

Prævalensen af erhvervet resistens kan variere geografisk og med tiden hos udvalgte arter. Specielt ved behandling af alvorlige infektioner, bør man indhente lokal information om resistens.

I tilfælde, hvor den lokale prævalens af resistens tyder på, at produktets virkning ved nogle typer af infektioner er tvivlsom, bør den behandlende læge søge ekspertrådgivning.

<u>Almindeligvis følsomme organismer</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> * [§]
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Organismer med erhvervet resistens</u>
Enterobacteriaceae
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>

[§] *In vitro* var retapamulin lige aktiv mod methicillin-følsomme og methicillin resistente stammer af *S. aureus*. Se dog pkt. 4.4 og nedenstående med hensyn til den kliniske effekt mod MRSA. Retapamulin bør ikke bruges i behandlingen af infektioner forårsaget af MRSA.

* Aktivitet er tilstrækkelig demonstreret i kliniske studier.

Klinisk virkning og sikkerhed

Kun få MRSA blev isoleret ved studier med impetigo og alle var kliniske succeser (100 %: 8/8). I studier med impetigo og i to studier med sekundært åbne, inficerede sår (SIOW), var den kliniske succesrate høj for retapamulin hos patienter med mupirocin-resistente *S. aureus* (100 %: 11/11) eller fusidinsyre-resistente *S. aureus* (96,7 % 29/30). De to studier, der omfattede patienter med SIOW, viste dog en utilstrækkelig effekt af retapamulin ved infektioner forårsaget af MRSA (75,7 %). *In vitro* blev der ikke observeret forskelle i aktiviteten af retapamulin mod *S. aureus*, uanset om isolaterne var methicillin-følsomme eller methicillin-resistente.

Årsagen til den mindre kliniske effekt mod MRSA ved SIOW er ukendt, men kan muligvis skyldes tilstedeværelsen af en speciel MRSA-klon. I de tilfælde, hvor den manglende effekt af behandlingen er associeret med *S. aureus*, skal den behandlende læge tage den mulige tilstedeværelse af stammer med ekstra virulente faktorer (som f.eks. Panton-Valentine Leukocidin) i betragtning.

Klinisk succesrate ved opfølgning af SIOW-patienter med *S. aureus*

Fenotype/ JFGE-type	Retapamulin			Cephalexin	
	n/N	Succesrate (%)	95 % præcis CI	n/N	Succesrate (%)
<i>S. aureus</i> (alle)	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: Konfidensinterval. Den præcise CI er beregnet ved brug af F-test.

[§]: Responsraten for MRSA på grund af PVL+MRSA var 8/13 (62 %).

Et randomiseret, dobbeltblindt multicenter-studie sammenlignede effekten af retapamulinsalve ved behandling af SIOW med placebosalve. Det primære endepunkt for studiet var klinisk succesrate ved opfølgning (dag 12-14) for forsøgspersoner i 'Intent to Treat' populationen (se tabel nedenfor). Dette endepunkt blev ikke nået.

Klinisk respons ved opfølgning (dag 12-14), efter analysepopulation

Analysepopulation	Retapamulin		Placebo		Forskel i succesrater (%)	95 % CI (%)
	n/N	Succesrate	n/N	Succesrate		
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	(-4,6; 18,5)

CI: konfidensinterval. Konfidensintervallet blev ikke justeret for multiplicitet.

ITTC- 'Intent to Treat Clinical Primary Efficacy' population; PPC – 'Per Protocol Clinical Primary Efficacy' population; ITTB – 'Intent to Treat Bacteriological evaluable, Primary Efficacy' population; PPB – 'Per Protocol Bacteriologically evaluable, Primary Efficacy' population.

Hvis der blev justeret for baseline-sårkarakteristika, herunder patogen sårstørrelse og sværhedsgrad, var den kliniske succesrate for retapamulin bedre end for placebo for det primære effektendepunkt ($p=0,0336$). Læsioner hos forsøgspersoner behandlet med retapamulin var helet hurtigere ved det afsluttende behandlingbesøg (dag 7-9) med en reduktion i størrelse af læsioner på 77,3 % sammenlignet med 45,5 % for forsøgspersoner behandlet med placebo. Ved opfølgingsbesøg var denne forskel dog mindre udtalt (88,6 % vs 81 % for forsøgspersoner behandlet med henholdsvis retapamulin og placebo).

Hos 'Intent to Treat Bacteriological evaluable' populationen var den kliniske succesrate for retapamulin (76,4 %; 139/182) statistisk superior i forhold til placebo (64,3 %; 54/84). Denne forskel skyldtes primært den højere succesrate der blev observeret hos forsøgspersoner med infektioner forårsaget af *S. aureus*, der blev behandlet med retapamulin sammenlignet med forsøgspersoner behandlet med placebo (se tabel nedenfor). Retapamulin viste ingen fordele over for placebo hos forsøgspersoner med SIOV forårsaget af *S. pyogenes*.

Kliniske succesrater ved opfølgning for 'Intent to Treat Bacteriological Evaluable' SIOV-forsøgspersoner med *S. aureus* og *S. pyogenes*

Patogen	Retapamulin			Placebo	
	n/N	Succesrate (%)	95 % præcis CI	n/N	Succesrate (%)
<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

CI: Konfidensinterval. Den præcise CI er beregnet ved brug af F-test.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Raske voksne

I et studie med raske voksne personer blev retapamulin 10 mg/g salve påført dagligt på ubeskadiget hud og på skadet hud under okklusion i op til 7 dage. Den systemiske eksponering efter kutan anvendelse af retapamulin på ubeskadiget hud var meget lille. Den geometriske middelværdi for C_{max} i plasma efter administration på 200 cm² skadet hud var 9,75 ng/ml på

dag 1 og 8,79 ng/ml på dag 7. Den maksimale individuelle systemiske eksponering (C_{\max}) blev målt til 22,1 ng/ml.

Patienter i alderen 2 år og derover

En plasmaprøve blev indhentet fra hver af de 516 voksne og børn, der modtog kutan behandling med retapamulin 10 mg/g salve 2 gange daglig i 5 dage for behandling af sekundært inficerede traumatisk læsioner. Prøverne blev taget før administration hos voksne på dag 3 eller 4 og mellem 0-12 timer efter sidste påsmøring hos børn på dag 3 eller 4. Størstedelen af prøverne (89 %) lå under kvantiseringsgrænsen (0,5 ng/ml). Af de prøver, hvor det var muligt at måle koncentrationen, havde 90 % en retapamulinkoncentration på under 2,5 ng/ml. Den maksimale målte plasmakoncentration af retapamulin var 10,7 ng/ml hos voksne og 18,5 ng/ml hos børn (i alderen 2-17 år).

Patienter i alderen 2 måneder til 24 måneder

Der blev indhentet enkelte plasmaprøver ca. 4-8 timer efter den første påsmøring på dag 3 og 4 fra patienter i alderen 2 måneder til 2 år med impetigo eller med sekundært inficerede traumatisk læsioner eller dermatoser (bemærk, at retapamulin ikke er indiceret til sekundært inficerede dermatoser). Retapamulinkoncentrationer var målbare i 46 % (36/79) af prøverne (interval 0,52 til 177,3 ng/ml), men størstedelen af disse prøver (21/36; 58 %) indeholdt < 5,0 ng/ml.

Hos børnene i alderen 9 måneder til 2 år var plasmakoncentrationerne af retapamulin målbare i 32 % (16/50) af prøverne. En enkelt retapamulinkoncentration (95,1 ng/ml) overskred den højeste observerede koncentration hos patienter i alderen 2-17 år (18,5 ng/ml). Denne plasmakoncentration blev observeret hos et barn med sekundært inficeret dermatose, hvortil retapamulin ikke er indiceret.

Retapamulin bør ikke anvendes til børn under 9 måneder. Hos børn i alderen 2 måneder til 9 måneder var plasmakoncentrationer af retapamulin målbare i 69 % (20/29) af prøverne. Fire plasmakoncentrationer af retapamulin (26,9; 80,3; 174,3 og 177,3 ng/ml) overskred den højeste observerede koncentration hos patienter i alderen 2-17 år (18,5 ng/ml).

Fordeling

På grund af den meget lave systemiske eksponering er der ikke lavet undersøgelser på retapamulins vævfordeling hos mennesker.

In vitro er retapamulin vist at være substrat og hæmmer af P-glykoprotein (Pgp).

Den maksimale systemiske eksponering i mennesker efter kutan anvendelse af 10 mg/g salve på 200 cm² skadet hud (C_{\max} = 22 ng/ml; $AUC_{(0-24)}$ = 238 ng · h/ml) var dog 660 gange lavere end retapamulins IC_{50} for Pgp-hæmning.

Retapamulin er ca. 94 % bundet til humane plasmaproteiner.

Biotransformation

Den *in vitro* oxidative metabolisme af retapamulin i humane levermikrosomer er primært medieret af CYP3A4 og kun i mindre grad af CYP2C8 og CYP2D6 (se pkt. 4.5).

Elimination

Retapamulins elimination er ikke undersøgt hos mennesker.

Særlige populationer

Ingen farmakokinetiske data er tilgængelig for patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. På grund af de lave systemiske plasmaniveauer forventes der ikke sikkerhedsproblemer.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Toksicitet efter gentagne doser

I 14 dages (50, 150, 450 mg/kg) orale toksicitetsstudier af rotter var der tegn på adaptive lever- og thyroidforandringer. Ingen af disse fund er kliniske relevante.

Hos aber, der blev doseret oralt (50, 150, 450 mg/kg) i 14 dage var der dosisrelaterede opkastninger.

Karcinogenicitet, mutagenicitet, reproduktionstoksicitet

Der er ikke foretaget langtidsstudier med retapamulin hos dyr for at vurdere den potentielle karcinogene effekt.

Der var ingen tegn på genotoksicitet. Dette gælder både vurdering *in vitro* for genmutation og/eller kromosomal effekter i en muselymfomcelletest, i dyrkede humane perifere lymfocytter såvel som vurdering *in vivo* for kromosomale effekter i en mikronukleustest udført i rotter.

Der var ikke tegn på svækket fertilitet hos han- eller hunrotter efter oral administration af 50, 150 eller 450 mg/kg/dag, hvilket resulterede i en eksponeringsmargin på op til 5 gange den højeste, estimerede humane eksponering (kutan anvendelse på 200 cm² skadet hud: AUC 238 ng · h/ml).

Et embryotoksicitetsstudie af rotter viste udviklingstoksicitet (nedsat fosterkropsvægt og forsinket skeletal ossifikation) og maternal toksicitet efter orale doser på ≥ 150 mg/kg/dag (svarende til ≥ 3 gange den estimerede humane eksponering (se ovenstående)). Der var ingen behandlingsrelaterede malformationer hos rotter.

Retapamulin blev givet ved kontinuerlig intravenøs infusion til drægtige kaniner fra dag 7 til dag 19 af drægtighedsperioden. Maternal toksicitet blev vist ved dosering $\geq 7,2$ mg/kg/dag svarende til ≥ 2 gange den estimerede humane eksponering (se ovenstående). Der var ingen behandlingsrelateret effekt på embryoets/fostrets udvikling.

Ingen studier har evalueret effekten af retapamulin på den præ-/postnatale udvikling. Der var derimod ingen systemisk effekt hos unge rotter efter påsmøring af retapamulinsalve.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Hvid blød paraffin
Butylhydroxytoluen (E321)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet tube og brev: 2 år.
Åbnet tube: 7 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,5 g brev af aluminiumsfolie. Pakning med 12 breve.

Aluminiumstube med plastiskrueåbning indeholdende 5 g, 10 g eller 15 g. Pakning med 1 tube.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Hvis der ved behandlingsophør er mere salve tilbage i tuben, skal den destrueres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. maj 2007
Dato for seneste fornyelse: 20. april 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFØRSEL**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Glaxo Operations UK Ltd. (trdg as Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Durham, DL12 8DT
Storbritannien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON MED 5 g, 10 g, 15 g TUBE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Altargo 10 mg/g salve
Retapamulin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert gram indeholder 10 mg retapamulin (1 % w/w)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder desuden:
Hvid blød paraffin
Butylhydroxytoluen (E321)
Se indlægssedlen for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Salve
5 g x 1 tube
10 g x 1 tube
15 g x 1 tube

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke indtages.
Påføres på det angrebne område som beskrevet af lægen.
Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til kutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke bruges ved øjne eller på slimhinder

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/390/002 5 g
EU/1/07/390/003 10 g
EU/1/07/390/004 15 g

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Altargo

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON MED 0,5 g BREV

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Altargo 10 mg/g salve
Retapamulin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert gram indeholder 10 mg retapamulin (1 % w/w)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder desuden:
Hvid blød paraffin
Butylhydroxytoluen (E321)
Se indlægssedlen for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Salve
0,5 g x 12 breve

5. ANVENDELSESMÅTE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Må ikke indtages.
Påføres på det angrebne område som beskrevet af lægen.
Læs indlægssedlen inden brug.
Kun til kutan anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke bruges ved øjne eller på slimhinder.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/390/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Altargo

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

5 g, 10 g, 15 g TUBE

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Altargo 10 mg/g salve
Retapamulin
Kutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 g

10 g

15 g

6. ANDET

Må ikke bruges ved øjne eller på slimhinder.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

0,5 g BREV

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Altargo 10 mg/g salve
Retapamulin
Kutan anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

0,5 g

6. ANDET

Må ikke bruges ved øjne eller på slimhinder.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C

Læs indlægssedlen inden brug.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Altargo 10 mg/g salve

Retapamulin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Altargo
3. Sådan skal du bruge Altargo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Altargo salve indeholder et antibiotika, kaldet retapamulin, som bruges på huden. Altargo bruges til behandling af bakterielle infektioner på små hudområder. Infektioner, der kan behandles, er børnesår (der forårsager skorpedannende sår på de inficerede områder), rifter, hudafskrabninger og sammenvedede sår.

Altargo kan bruges til voksne og til børn over 9 måneder.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Altargo

Brug ikke Altargo

Hvis du er allergisk over for retapamulin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Altargo (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Altargo.

Hvis du oplever en forværring af infektionen eller udvikler øget rødme, irritation eller andre tegn og symptomer på påsmørgingsstedet. Stop med at bruge Altargo og fortæl det til lægen. Se også punkt 4 i denne indlægsseddel.

Hvis der ikke ses forbedringer af infektionen efter 2-3 dages behandling, skal du kontakte lægen.

Børn

Altargo må ikke anvendes til børn under 9 måneder.

Brug af anden medicin sammen med Altargo

Du må ikke påsmøre andre salver, cremer eller lotion på det område, du behandler med Altargo, medmindre lægen har fortalt dig andet.

Fortæl altid lægen, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Hvis patienten er et barn under 2 år, er det særlig vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis barnet får anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Det er muligt, at brug af Altargo til børn, der får visse typer af medicin (såsom visse lægemidler, som anvendes til behandling af svampeinfektioner), kan medføre koncentrationer af Altargo i blodet, der er højere end normalt. Dette kan give bivirkninger. Det er op til lægen at afgøre, om Altargo kan anvendes til et barn under 2 år, som får anden medicin.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apoteket til råds, før du bruger dette lægemiddel. Lægen vil vurdere, om denne behandling er den rette for dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Altargo forventes ikke at påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller arbejde med maskiner.

Altargo indeholder butylhydroxytoluen (BHT)

Kan give lokalt hududslæt (f.eks. kortaltesem) og irritation af øjne og slimhinder.

3. Sådan skal du bruge Altargo

Brug altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Sådan påføres den Altargo

Et tyndt lag salve påføres sædvanligvis den inficerede hud 2 gange daglig i 5 dage. Efter du har påført salven, kan du dække det behandlede område med en steril bandage eller forbindelse, medmindre lægen har fortalt dig, at du ikke må dække området til. Du skal fortsætte med at bruge Altargo lige så længe, som lægen har foreskrevet.

Altargo må kun bruges til påsmøring på huden. Det må ikke komme i kontakt med øjne, munden eller læberne, indersiden af næsen eller indersiden af det kvindelige kønsorgan. Hvis salven ved et uheld kommer i berøring med disse områder, skal de vaskes grundigt med vand. Kontakt lægen, hvis du oplever ubehag. Hvis du ved et uheld kommer til at bruge Altargo på slimhinden i næsen, kan du få næseblod.

Vask dine hænder før og efter påføring af salven.

Hvis du har brugt for meget Altargo

Tør forsigtigt den overskydende salve af.

Hvis du har glemt at bruge Altargo

Påsmør salven, så snart du kommer i tanke om det. Påsmør den næste dosis til sædvanlig tid.

Hvis du ved et uheld kommer til at indtage Altargo

Spørg lægen eller apoteket til råds.

Hvis du holder op med at bruge Altargo

Hvis du holder op med at bruge Altargo for tidligt, kan bakterierne begynde at vokse igen og infektionen kan komme tilbage. Du må ikke stoppe med at bruge Altargo uden at spørge lægen eller apoteket til råds.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Tilstande, som du skal være opmærksom på

Alvorlige hudreaktioner eller allergier (hyppigheden ikke kendt)

Hvis du udvikler en alvorlig hudreaktion eller en allergi (f.eks. alvorlig kløe, alvorligt udslæt, hævelse af ansigtet, læberne eller tungen):

- stop med at bruge Altargo
- vask forsigtigt salven af
- kontakt **straks** lægen eller apoteket.

Følgende bivirkninger er set på huden, hvor Altargo er blevet påført:

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- hudirritation.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- smerter, kløe, rødme og udslæt (kontakteksem).

Andre bivirkninger (hyppigheden af disse er ikke kendt):

- brændende fornemmelse.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Smid tuben væk efter 7 dages åbning også selvom tuben ikke er tom. Du må ikke gemme tuben til senere brug.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Altargo indeholder:

- Aktivt stof: Retapamulin. Hvert gram salve indeholder 10 mg retapamulin.
- Øvrige indholdsstoffer: Hvid blød paraffin og butylhydroxytoluen (E321), et konserveringsmiddel.

Udseende og pakningstørrelser

Altargo er en jævn, let gullig salve.

Aluminiumstube med plastiskrueåbning indeholdende 5 g, 10 g eller 15 g salve, eller brev af aluminiumsfolie indeholdende 0,5 g salve

Pakning med 1 tube.

Pakning med 12 stk breve.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Glaxo Operations UK, Ltd, (trading as Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
County Durham
DL12 8DT

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 52 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta (Malta) Limited
Tel: + 356 21 235 151

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nl.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 300

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

Stiefel Pharma S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos,
Lda
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 1 6051 999

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Simi: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
receptia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.