

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

Altargo 10 mg/g salve

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert gram salve inneholder 10 mg retapamulin (1 % w/w).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hvert gram salve inneholder opptil 20 mikrogram butylert hydroksytoluen (E321).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Salve

”Off-white” salve med myk konsistens.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Korttidsbehandling av følgende overflatiske hudinfeksjoner hos voksne, ungdom og barn (fra ni måneder) (se pkt. 5.1):

- Impetigo.
- Infiserte mindre laserasjoner, abrasjoner eller suturerte sår.

Se pkt. 4.4 og 5.1 for viktig informasjon vedrørende retapamulins kliniske effekt overfor ulike typer av *Staphylococcus aureus*.

Bruk av Altargo bør skje i henhold til offisielle retningslinjer vedrørende egnet bruk av antibakterielle legemidler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne (mellem 18 – 65 år), ungdom (mellom 12 – 17 år), spedbarn og barn (fra 9 måneder – 11 år)

Et tynn lag salve påsmøres det affiserte området to ganger daglig i fem dager. Det behandlede området kan dekke med steril bandasje eller gasbind.

Sikkerhet og effekt er ikke klarlagt ved følgende lesjoner:

- Impetiginøse lesjoner > 10 i antall og som overskrider 100 cm² i samlet overflate.
- Infiserte lesjoner større enn 10 cm i lengde eller med en samlet overflate på > 100 cm².

Hos pasienter under 18 år bør den totale overflate som behandles, ikke utgjøre mer enn 2 % av kroppsoverflaten.

Pasienter hvor den kliniske respons uteblir etter to til tre dagers behandling, bør re-evalueres, og alternativ behandling bør vurderes (se pkt. 4.4).

Spesielle pasientgrupper

Eldre (fra 65 år og eldre)

Dosejustering er ikke nødvendig.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig. Se pkt 5.3.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig. Se pkt 5.3.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av retapamulinsalve er ikke fastslått hos pediatriske pasienter under ni måneder. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.2, men ingen doseringsanbefaling er fastslått.

Administrasjonsmåte

Retapamulin er kun til bruk på hud.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sensibilisering eller alvorlig lokal irritasjon

Ved sensibilisering eller ved alvorlig lokal irritasjon ved bruk av retapamulinsalve, skal behandlingen seponeres, salven forsiktig tørkes av og passende alternativ behandling påbegynnes.

Øyne og slimhinner

Retapamulinsalve må ikke påføres øynene eller på slimhinner. Det har vært rapportert om epistaksis (neseblod) ved bruk av Altargo på nes slimhinnen.

Svelging

Forsiktighet må utvises for å unngå at innholdet svelges.

Re-evaluering av behandling

Alternativ behandling skal vurderes dersom det ikke er noen forbedring eller forverring i det infiserte området etter 2-3 behandlingsdager.

Langvarig bruk og overvekst av ikke-responderende mikroorganismer

Langvarig bruk av retapamulin kan resultere i overvekst av ikke-responderende mikroorganismer, inkludert sopp. Dersom en super-infeksjon med ikke-responderende organismer mistenkes, skal behandlingen styres av kliniske og mikrobiologiske undersøkelser.

Absesser

Retapamulin skal ikke brukes til behandling av abscesser.

Meticilin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Retapamulin skal ikke brukes til behandling av infeksjoner som skyldes eller trolig skyldes MRSA (se pkt. 5.1).

I kliniske studier av sekundært infiserte åpne sår, var effekten av retapamulin utilstrekkelig hos pasienter med infeksjoner som skyldtes MRSA. Årsaken til den reduserte kliniske effekten som ble observert hos disse pasientene, er ikke kjent.

Butylert hydroksytoluen

Retapamulinsalve inneholder butylert hydroksytoluen, som kan forårsake lokale hudreaksjoner (f.eks. kontaktdermatitt), eller irritasjoner i øyne og på slimhinner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekten av samtidig bruk av retapamulin og andre topikale legemidler på samme hudområde, er ikke studert og er ikke anbefalt.

Retapamulin har vist seg å være en sterk hemmer av CYP3A4 i humane levermikrosomer. Retapamulin har lav plasmakonsentrasjon ved topikal applikasjon (se pkt. 5.2). Det er derfor ikke forventet at samtidig systemisk administrering av CYP3A4-substrater vil føre til klinisk relevant hemming av deres metabolisme på grunn av retapamulin.

Samtidig administrering av oral ketokonazol 200 mg to ganger daglig økte den gjennomsnittlige $AUC_{(0-24)}$ og C_{max} for retapamulin med 81 % etter topikal applikasjon av retapamulin 10 mg/g salve på hudområder med avslitt hud hos friske, voksne menn. Den høyeste plasmakonsentrasjonen var likevel lav ($< 10,5$ ng/ml i fravær av ketokonazol og < 17 ng/ml ved tilstedeværelse av ketokonazol).

Systemisk eksponering for retapamulin etter topikal applikasjon av 10 mg/g salve hos voksne og hos barn fra 2 års alder har vært lav (maksimal plasmakonsentrasjon < 20 ng/ml). Det er derfor ikke forventet at det vil forekomme klinisk relevant økning i plasmakonsentrasjon av retapamulin hos pasienter fra 2 års alder som også får CYP3A4-hemmere.

Pediatrik populasjon

Hos barn i alderen 9 måneder til 2 år er det muligheter for at det kan forekomme høyere plasmakonsentrasjoner ved behandling med retapamulin 10 mg/g salve sammenlignet med eldre barn og voksne. Det bør derfor utvises forsiktighet dersom retapamulin 10 mg/g salve administreres til barn i denne aldersgruppen som samtidig får CYP3A4-hemmere, da dette kan føre til ytterligere økt systemisk eksponering.

Se pkt. 5.2 for plasmakonsentrasjoner av retapamulin observert hos pasienter i ulike aldersgrupper.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende bruk under graviditet. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet etter oral administrering, men er utilstrekkelige med hensyn til effekt på fødsel og føtal/postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Retapamulinsalve bør bare brukes under graviditet når topikal antibakteriell behandling er klart indisert og når behandling med retapamulin er ansett som bedre enn systemisk administrering av antibakterielle legemidler.

Amming

Det er ukjent om retapamulin utskilles i morsmelk hos mennesker. En minimal systemisk eksponering er observert hos voksne, og påvirkning av diende barn er derfor trolig svært liten. Utskillelse av retapamulin i melk er ikke studert hos dyr. En beslutning om hvorvidt man skal fortsette/avslutte ammingen eller fortsette/avslutte behandlingen med Altargo bør tas på bakgrunn av fordelene ved amming for barnet i forhold til fordelene ved behandlingen med Altargo for kvinnen.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effekt av retapamulin på fertilitet hos mennesker. Ingen behandlingsrelaterte effekter på hanners eller hunners fertilitet er vist i dyrestudier (se pkt 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Altargo har ingen eller ubetydelig påvirkning av evnen til å kunne kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

I kliniske studier hvor 2150 pasienter med overflatiske hudinfeksjoner anvendte Altargo, var den hyppigst rapporterte bivirkningen irritasjon på applikasjonsstedet, som ble sett hos ca 1 % av pasientene.

Tabulert liste over bivirkninger

Følgende inndeling er benyttet for å klassifisere hyppigheten: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($> 1/10\ 000$ to $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Innenfor hver frekvensinndeling er bivirkningene inndelt etter synkende alvorlighetsgrad.

| Organsystemer | Vanlige | Mindre vanlige | Ikke kjent |
|--|---|---|--|
| <i>Forstyrrelser i immunsystemet</i> | | | Overfølsomhet, inkludert angioødem |
| <i>Hud -og underhudssykdommer</i> | | Kontaktdermatitt | |
| <i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i> | <u>Reaksjoner på applikasjonsstedet</u> Irritasjon | <u>Reaksjoner på applikasjonsstedet</u> Smerte Pruritus Erytem | Irritasjon på applikasjonsstedet (inkludert brennende følelse) |

Pediatrisk populasjon

Frekvens, type og alvorlighet av bivirkninger hos barn er som hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Alle tegn på overdosering, enten topikal eller ved utilsiktet svelging, bør behandles symptomatisk. Intet spesifikt antidot er kjent.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibiotika og kjemoterapeutika, dermatologiske. Antibiotika til utvortes bruk. ATC kode: D06AX13

Virkningsmekanisme

Retapamulin er et semi-syntetisk derivat av pleuromutilin som isoleres ved fermentering av *Clitopilus passeckerianus* (tidligere *Pleurotus passeckerianus*).

Retapamulin hemmer den bakterielle proteinsyntesen selektivt ved å interagere med et unikt område på 50S-underenheten av det bakterielle ribosomet, som er forskjellig fra bindingsstedene for andre ikke-pleuromutilin antibakterielle midler som interagerer med ribosomet.

Data indikerer at bindingsstedet involverer ribosomalt protein L3 som finnes på ribosomets P-område samt peptidyltransferase-senter. Ved å binde seg til dette området, hemmer pleuromutilinforbindelser peptidyltransporten, de blokkerer delvis interaksjoner på P-området og forhindrer den normale dannelsen av de aktive ribosomale 50S- underenhetene. Pleuromutilinforbindelser ser derfor ut til å hemme den bakterielle proteinsyntesen via flere mekanismer.

Retapamulin virker hovedsakelig bakteriostatisk mot *S. aureus* og *S. pyogenes*.

Resistensmekanisme

På grunn av den særskilte virkningsmekanismen forekommer det sjelden målspesifikk kryssresistens med andre typer antibakterielle midler.

Det er observert tre mekanismer som reduserer følsomheten overfor retapamulin *in vitro*. Den ene innebærer mutasjoner i ribosomalt protein L3, den andre er en ikke-spesifikk effluks-mekanisme (ABC-transportør *vgaA*). Denne ikke-målspesifikke effluks-mekanismen har også vist seg å redusere *in vitro*-aktiviteten av streptogramin A.

Følsomhet overfor pleuromutiliner kan også påvirkes av Cfr rRNA-metyltransferase, som bidrar til kryssresistens mot fenikoler, linkosamider og streptogramin A i stafylokokker.

For retapamulin har det vært rapportert MIC-verdier på 2-64 µg/ml for kliniske isolater av *S. aureus* som ikke har enten effluks- eller cfr-resistensmekanismen beskrevet ovenfor. For *S. aureus*-isolater med laboratorie-genererte mutasjoner i ribosomalt protein L3 var MIC 0,25-4 µg/ml. Den epidemiologiske "cut-off"-verdien for retapamulin er 0,5 µg/ml, men den kliniske relevansen for isolater med forhøyet MIC for retapamulin er ukjent på grunn av muligheten for høye lokale konsentrasjoner (20 000 µg/ml) av retapamulin på huden.

Det ble ikke observert noen resistensutvikling ved bruk av retapamulin i kliniske studier, og konsentrasjoner av retapamulin på ≤2µg/ml viste hemmende effekt på alle de kliniske isolatene.

Antibakterielt spektrum

Prevalensen av nedarvet resistens kan variere geografisk og over tid innenfor utvalgte stammer, og lokal informasjon om resistens er nyttig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Om

nødvendig bør man rådføre seg med eksperter, dersom de lokale resistensforholdene tilsier at salvens effekt på noen typer infeksjoner er uviss.

| |
|--|
| <u>Arter som vanligvis er følsomme</u> |
| <i>Staphylococcus aureus</i> * § |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> * |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> |
| <u>Organismer med nedarvet resistens</u> |
| Enterobacteriaceae |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| <i>Enterococcus faecalis</i> |

§ *In vitro* viste retapamulin den samme aktivitet overfor meticillin-følsomme og meticillin-resistente stammer av *S. aureus*. Se forøvrig pkt. 4.4 og teksten under med hensyn til klinisk effekt mot MRSA. Retapamulin må ikke brukes til behandling av infeksjoner som skyldes eller trolig skyldes MRSA.

* aktivitet er tilfredsstillende demonstrert i kliniske studier.

Klinisk effekt og sikkerhet

Svært få tilfeller av MRSA ble isolert i studier av impetigo, og alle hadde komplette kliniske suksessrater (100 %: 8/8).

I studier av impetigo og i to studier av sekundært infiserte åpne sår (SIOV), var den kliniske suksessraten høy for retapamulin hos pasienter med mupirocin-resistent *S. aureus* (100 %: 11/11) eller fusidinsyre-resistente *S. aureus* (96,7 %: 29/30). I de to studiene som inkluderte pasienter med SIOV, var effekten av retapamulin på infeksjoner forårsaket av MRSA, imidlertid utilstrekkelig (75,7 %). Det ble ikke observert noen forskjell i *in vitro*-aktiviteten av retapamulin overfor meticillin-følsomme eller meticillin-resistente isolater av *S. aureus*.

Bakgrunnen for den reduserte kliniske effekten mot MRSA ved SIOV-infeksjoner er uklar, og den kan være påvirket av tilstedeværelsen av en bestemt MRSA-klone. I tilfelle behandlingssvikt assosiert med *S. aureus*, bør tilstedeværelsen av stammer med ytterligere virulens (slik som Panton-Valentine Leukocidin), tas i betraktning.

Kliniske suksessrater ved oppfølging av SIOV-pasienter med *S. aureus*

| Fenotype/PFGE-type | RETAPAMULIN | | | Cefaleksin | |
|-------------------------|-------------|------------------|---------------|------------|------------------|
| | n/N | Suksess-rate (%) | 95% Eksakt KI | n/N | Suksess-rate (%) |
| <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 |

KI: konfidensintervall. Eksakt KI er beregnet ved F-distribusjonsmetoden.

§: responsraten for MRSA på grunn av PVL + MRSA var 8/13 (62 %)

En randomisert, dobbel-blindet multisenter-studie sammenlignet effekten av retapamulinsalve med placebosalve ved behandling av SIOV. Studien nådde ikke primært endepunkt, som var klinisk suksessrate ved oppfølging (dag 12-14) for individer i ITTC-populasjonen (Intent to Treat Clinical) (se tabell nedenfor).

Klinisk respons ved oppfølging (dag 12-14), etter populasjon

| Populasjon | Retapamulin | | Placebo | | Differanse i suksessrate (%) | 95 % KI (%) |
|------------|-------------|-------------|---------|-------------|------------------------------|--------------|
| | n/N | Suksessrate | n/N | Suksessrate | | |
| ITTC | 184/246 | 74,8 | 75/113 | 66,4 | 8,4 | (-1,6, 18,4) |
| PPC | 170/215 | 79,1 | 72/97 | 74,2 | 4,8 | (-5,2, 14,8) |
| ITTB | 139/182 | 76,4 | 54/84 | 64,3 | 12,1 | (0,6, 23,6) |
| PPB | 128/158 | 81,0 | 51/69 | 73,9 | 7,1 | (-4,4, 18,6) |

KI: Konfidensintervall. Konfidensintervallet var ikke justert for mangfold.

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.

Suksessraten til retapamulin var imidlertid høyere enn suksessraten til placebo for primært effektendepunkt ($p=0,0336$) etter justering med hensyn til baseline sårkarakteristika, inkludert patogener, sårstørrelse og alvorlighetsgrad. Lesjoner hos individer som ble behandlet med retapamulin helet raskere innen endt behandling (dag 7-9), med en reduksjon i lesjoner på 77,3 %, sammenlignet med 43,5 % for individer behandlet med placebo. Ved oppfølging var imidlertid denne forskjellen mindre tydelig. (88,6 % vs. 81 % for individer behandlet med hhv. retapamulin og placebo).

I den evaluerbare ITTB-populasjonen var den kliniske suksessraten til retapamulin (76,4 %; 139/182) statistisk høyere enn suksessraten til placebo (64,3 %; 54/84). Denne forskjellen skyldes hovedsaklig at det ble observert høyere suksessrate hos retapamulin-behandlede individer med infeksjoner forårsaket av *S. Aureus* sammenlignet med placebo-behandlede individer (se tabell nedenfor). Retapamulin viste imidlertid ingen fordel sammenlignet med placebo hos individer med SIOW forårsaket av *S. Pyogenes*.

Kliniske suksessrater ved oppfølging av individer med SIOW forårsaket av *S. aureus* og *S. pyogenes* i evaluerbar ITTB

| Patogen | Retapamulin | | | Placebo | |
|-------------------------|-------------|-----------------|----------------|---------|-----------------|
| | n/N | Suksessrate (%) | 95 % Eksakt KI | n/N | Suksessrate (%) |
| <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> | 22/36 | 80,6 | 64,0, 91,8 | 12/15 | 80,0 |

KI: konfidensintervall. Eksakt KI er kalkulert ved hjelp av F-distribusjons metoden.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Friske voksne

I en studie utført med friske, voksne forsøkspersoner ble retapamulinsalve 10 mg/g daglig påført intakt hud og på hudområder med avslitt hud, med okklusjon i opptil 7 dager. Den systemiske eksponeringen etter topikal applikasjon av retapamulin via intakt hud, var svært lav. Den geometriske gjennomsnittlige C_{max} -verdien for plasma etter applikasjon på 200 cm² hudområder med avslitt hud, var 9,75 ng/ml på dag 1 og 8,79 ng/ml på dag 7, og den maksimale rapporterte, individuelle, systemiske eksponeringen (C_{max}) var 22,1 ng/ml.

Pasienter fra 2 års alder

Separate plasmamålinger ble tatt av 516 voksne og pediatriske pasienter som fikk topikal behandling med retapamulinsalve 10 mg/g to ganger daglig i fem dager for behandling av sekundært infiserte

traumatiske lesjoner. Prøvene ble tatt før påføring på dag 3 eller 4 for de voksne og mellom 0-12 timer etter siste applikasjon for de pediatriske pasientene på dag 3 eller 4. Flertallet av prøvene (89 %) var under minste grensen for kvantifisering (0,5 ng/ml). I de prøvene som hadde målbare konsentrasjoner, var konsentrasjonen av retapamulin mindre enn 2,5 ng/ml i 90 % av prøvene. Den høyeste målte plasmakonsentrasjonen av retapamulin var 10,7 ng/ml blant de voksne, og 18,5 ng/ml blant de pediatriske pasientene (i alderen 2-17 år).

Pasienter i alderen 2 måneder til 24 måneder

Separate plasmamålinger ble tatt 4-8 timer etter den første applikasjonen på dag 3 eller 4 fra pasienter i alderen 2 måneder til 2 år med impetigo eller med sekundært infiserte traumatiske lesjoner eller dermatoser (merk at retapamulin ikke er indikert for bruk ved sekundært infiserte dermatoser). Konsentrasjonen av retapamulin var målbar i 46 % (36/79) av prøvene (varierte fra 0,52 til 177,3 ng/ml), men majoriteten av disse prøvene (27/36; 75 %) inneholdt <5,0 ng/ml.

Blant barna i alderen 9 måneder til 2 år var plasmakonsentrasjonen av retapamulin målbar i 37 % (16/50) av prøvene. En enkelt prøve (med retapamulinkonsentrasjon 95,1 ng/ml) overskred den høyeste konsentrasjonen observert hos pasienter fra 2-17 år (18,5 ng/ml). Denne plasmakonsentrasjonen ble observert hos et barn med en sekundært infisert dermatose, noe retapamulin ikke er indikert for.

Retapamulin anbefales ikke til bruk hos barn under 9 måneder. Hos barn i alderen 2 måneder til 9 måneder var plasmakonsentrasjonen av retapamulin målbar i 69 % (26/29) av prøvene. I fire prøver overskred plasmakonsentrasjonen av retapamulin (26,9, 80,3, 174,3 og 177,3 ng/ml) den høyeste konsentrasjonen observert hos pasienter fra 2-17 år (18,5 ng/ml).

Distribusjon

På grunn av den svært lave systemiske eksponeringen, er retapamulins distribusjon i menneskevev ikke undersøkt.

In vitro studier har vist at retapamulin både er substrat og hemmer av P-glykoprotein (Pgp). Den høyeste, individuelle, systemiske eksponeringen hos mennesker etter topikal applikasjon av 10 mg/g salve på 200 cm² av et hudområde med avslitt hud (C_{max} = 22 ng/ml; $AUC_{(0-24)}$ = 238 ng.t/ml) var imidlertid 660 ganger lavere enn retapamulins IC_{50} for Pgp-inhibering.

Ca 94 % av retapamulin er bundet til humane plasmaproteiner.

Biotransformasjon

Den oksidative metabolismeringen av retapamulin i humane levermikrosomer *in vitro*, var i hovedsak mediert av CYP3A4, med mindre bidrag fra CYP2C8 og CYP2D6 (se pkt. 4.5).

Eliminasjon

Eliminasjonen av retapamulin hos mennesker har ikke vært undersøkt.

Spesielle pasientgrupper

Det finnes ingen tilgjengelige farmakokinetiske data for pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. På grunn av de lave systemiske plasmanivåene som er observert, er det imidlertid ikke forventet noen problemer vedrørende sikkerhet ved bruk Altargo.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet etter gjentatt dosering

I 14-dagers studier av oral toksisitet (50, 150 eller 450 mg/kg) hos rotter, ble det sett adaptive, hepatiske og tyreoid endringer. Ingen av disse funn har klinisk relevans.

Hos aper som fikk orale doser (50, 150 eller 450 mg/kg) i 14 dager, ble det observert dose-relaterte brekninger.

Karsinogenisitet, mutagenisitet, reproduksjonstoksisitet

Det er ikke utført langtidsstudier på dyr for å evaluere retapamulins karsinogene potensial.

Det fantes ingen bevis for gentoksisitet etter *in vitro* evaluering av genmutasjoner og/eller kromosomal påvirkning etter analyse av muse-lymfomceller, i dyrkede humane perifere blodlymfocytter, eller etter *in vitro* evaluering av kromosomal påvirkning i en test av rotte-mikronukleus.

Det fantes ingen bevis for nedsatt fertilitet hos hann- eller hunnrotter ved orale doser på 50, 150 eller 450 mg/kg/dag. Dette resulterte i eksponeringsmarginer på opptil 5 ganger den høyest estimerte eksponering hos mennesker (topikal applikasjon på 200 cm² av et hudområde med avlivet hud; AUC 238 ng.t/ml).

En embryotoksisitetsstudie av rotter viste utviklingstoksisitet (reduert føtal kroppsvekt og en forsinket ossifisering av skjelettet), og maternell toksisitet ble observert ved orale doser på ≥ 150 mg/kg/dag (tilsvarende ≥ 3 ganger den høyest estimerte eksponering hos mennesker (se ovenfor). Det ble ikke rapportert om noen behandlingsrelaterte misdannelser hos rotter.

Retapamulin ble administrert som en kontinuert intravenøs injeksjon hos drektige kaniner fra dag 7 til dag 19 av drektigheten. Maternell toksisitet ble sett ved doser på $\geq 7,2$ mg/kg/dag tilsvarende ≥ 8 ganger den estimerte eksponeringen hos mennesker (se ovenfor). Det ble ikke rapportert om noen behandlingsrelatert påvirkning av den embryo-føtale utviklingen.

Det er ikke blitt utført noen studier for å undersøke retapamulins påvirkning på den pre-/postnatale utviklingen. Det ble imidlertid ikke sett noen systemisk effekt hos unge rotter etter topikal applikasjon av retapamulinsalve.

6. FARMASØYTISKE OPPLETSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Hvit vaselin
Butylert hydrokxytolen (E321)

6.2 Uforurenligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

Uåpnet tube og dosepose: 2 år

Etter åpning av tube: 7 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,5 g dosepose av aluminiumsfolie. Kartong med 12 poser.

5 g, 10 g og 15 g aluminiumstuber med skrukork av plast. Kartong med 1 tube.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Etter endt behandling bør all ubrukt salve destrueres.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. mai 2007
Dato for siste fornyelse: 20. april 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency, EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGS TILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

Hvis innmeldelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNING, VEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR 5 g, 10 g, 15 g TUBE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Altargo 10 mg/g salve
retapamulin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert gram inneholder: 10 mg retapamulin (1 % w/w)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også:
Hvit vaselin
Butylert hydroksytoluen (E321)
Se pakningsvedlegget for mer informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRPELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Må ikke svelges.
Påføres det affiserte området som foreskrevet av legen.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til bruk på hud.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Må ikke brukes i øynene eller på slimhinner.

8. UTLØPSDATO

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDEKRAFT

Altargo

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR 0,5 MG POSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Altargo 10 mg/g salve
retapamulin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert gram inneholder: 10 mg retapamulin (1 % w/w)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også:
Hvit vaselin
Butylert hydroksytoluen (E321)
Se pakningsvedlegget for mer informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Salve

0,5 g x 12 poser

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Må ikke svelges.
Påføres det affiserte området som er beskrevet av legen.
Les pakningsvedlegget før bruk
Kun til bruk på hud.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Må ikke brukes i øynene eller på slimhinner.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25°C.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/390/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

17. INFORMASJON PÅ BLINDEKRAFT

Altargo

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

5 g, 10 g 15 g TUBE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Altargo 10 mg/g salve
retapamulin
Til bruk på hud.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 g
10 g
15 g

6. ANNET

Må ikke brukes i øynene eller på slimhinner.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

0,5 g POSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Altargo 10 mg/g salve
retapamulin
Til bruk på hud.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,5 g

6. ANNET

Må ikke brukes i øynene eller på slimhinne
Oppbevares ved høyst 25°C.
Les pakningsvedlegget før bruk

B. PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Altargo: 10 mg/g salve

retapamulin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Altargo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Altargo
3. Hvordan du bruker Altargo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Altargo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Altargo er og hva det brukes mot

Altargo salve inneholder et antibiotikum som kalles retapamulin og som brukes på huden. Altargo brukes for å behandle bakterielle infeksjoner som rammer små hudområder. Infeksjoner som behandles med Altargo er impetigo (brennkopper med infiserte områder med skorper), kuttskader, skrammer og sår som er sydd.

Altargo skal kun brukes av voksne og barn over ni måneder.

2. Hva du må vite før du bruker Altargo

Bruk ikke Altargo

Hvis du er allergisk overfor retapamulin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Altargo.

Hvis du merker at infeksjonen blir verre, eller du merker en forverring av rødheten i huden, irritasjon eller andre tegn eller symptomer på området hvor salven ble påført, bør du slutte å bruke Altargo og rådføre deg med legen. Se også pkt. 4 i dette pakningsvedlegget.

Ta kontakt med lege dersom du ikke merker noen forbedring av infeksjonen etter to til tre dager med behandling.

Barn

Altargo skal ikke brukes på barn under ni måneder.

Andre legemidler og Altargo

Du må ikke påføre andre salver, kremer eller lotioner på hudområdet som behandles med Altargo, med mindre legen din har bedt deg om å gjøre det.

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dersom pasienten er et barn under to år er det spesielt viktig at du informerer legen om andre legemidler barnet har fått, dette gjelder også reseptfrie legemidler. Bruk av Altargo hos barn som tar bestemte legemidler (som for eksempel noen legemidler som brukes til å behandle soppinfeksjoner) kan gi høyere blodkonsentrasjoner av Altargo enn det som er vanlig. Dette kan gi bivirkninger. Legen din vil avgjøre om Altargo kan brukes til et barn under 2 år som også tar andre medisiner.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller kanskje tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil avgjøre om denne behandlingen er riktig for deg.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke forventet at Altargo vil påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Altargo inneholder butylert hydroksytoluen (E321)

Det kan forårsake lokale hudreaksjoner (som for eksempel kontaktdermatitt), eller irritasjon på øyne og slimhinner.

3. Hvordan du bruker Altargo

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvordan du påfører Altargo

Et tynt lag salve påføres vanligvis det angrepne området to ganger daglig i fem dager. Etter påføring av salven kan det behandlede området tildekkes med steril bandasje eller gasbind, med mindre legen din har bedt deg om å holde området utildekket. Bruk Altargo så lenge legen din har forskrevet.

Altargo skal kun brukes på huden. Den må ikke brukes i øynene, på munnen eller på leppene, på innsiden av nesene eller på innsiden av kvinnens underliv. Hvis du ved et uhell bruker salven på disse områdene, må området vaskes med vann og lege kontaktes hvis du merker ubehag. Dersom du ved et uhell bruker Altargo på innsiden av nesene, kan du begynne å bløse neseblod.

Vask hendene før og etter hver påføring av salven.

Dersom du bruker for mye av Altargo

Overflødig salve tørkes forsiktig vekk.

Dersom du har glemt å bruke Altargo

Påfør salven så fort du husker på det, og påfør neste dose til vanlig tid.

Dersom du ved et uhell svelger Altargo

Rådfør deg med lege, sykehus eller apotek.

Dersom du avbryter behandling med Altargo

Dersom du slutter å bruke Altargo for tidlig, kan bakteriene begynne å vokse igjen og infeksjonen kan komme tilbake. Ikke slutt å bruke Altargo før du har snakket med lege eller apotek.

Kontakt lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Tilstander du må være oppmerksom på

Alvorlige hudreaksjoner eller allergier (ukjent hyppighet)

Dersom du utvikler en alvorlig hudreaksjon eller en allergi (for eksempel alvorlig kløe, utslett, hevelse i ansikt, på leppene eller på tungen):

- slutt å bruke Altargo
- vask forsiktig av salven
- kontakt lege eller apotek **umiddelbart**

Følgende bivirkninger har forekommet på hud hvor Altargo har vært påført:

Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 pasienter)

- hudirritasjoner

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 pasienter)

- smerte, kløe, rødhet eller utslett (kontaktdermatitt)

Andre bivirkninger (hyppighet er ukjent, kan ikke estimeres ut fra tilgjengelig data)

- en brennende følelse

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Altargo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Åpnet tube skal kastes etter 7 dager, selv om det fortsatt er salve igjen i tuben. Spar ikke på tuben for eventuell senere bruk.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Altargo

- Virkestoff er retapamulin. Hvert gram salve inneholder 10 milligram retapamulin.
- Hjelpetoffer er hvit vaselin og butylert hydroksytoluen (E321) som konserveringsmiddel.

Hvordan Altargo ser ut og innholdet i pakningen

Altargo er en off-white salve med myk konsistens.

Den er pakket i en aluminiumstube med plastkork i pakninger à 5, 10 eller 15 gram salve eller i en aluminiumspose med 0,5 g salve.

Pakning med 1 tube

Pakning med 12 doseposer

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Glaxo Operations UK, Ltd, (på markedet som
Glaxo Wellcome Operations)
Hammir Road
Bernard Castle
County Durham
DL12 8DT
Storbritannia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0) 10 55 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) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)5 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 397000
gskcyprus@gsk.com

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

GlaxoSmithKline - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FLPT@gsk.com

România

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

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
repcia.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 Ltd
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Utgått markedsføringstillatelse