

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

1. NOME DO MEDICAMENTO

Altargo 10 mg/g pomada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada grama de pomada contém 10 mg retapamulina (1% p/p).

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada grama de pomada contém até 20 microgramas de butil-hidroxitolueno (E321).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pomada.

Pomada suave e esbranquiçada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de curta duração das seguintes infeções superficiais da pele em adultos, adolescentes, lactentes e crianças (com idade a partir dos nove meses) (ver secção 5.1):

- Impetigo.
- Pequenas lacerações infetadas, abrasões, ou feridas suturadas.

Ver secções 4.4 e 5.1 para informações importantes relativamente à atividade clínica de retapamulina contra diferentes tipos de *Staphylococcus aureus*.

Deverão ser tidas em consideração as normas orientadoras oficiais na utilização apropriada de medicamentos antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos (idades entre 18-65 anos), adolescentes (idades entre 12-17 anos), lactentes e crianças (idade desde os nove meses até 11 anos)

Deve aplicar-se uma fina camada de pomada na zona afetada duas vezes ao dia, durante cinco dias. A zona tratada pode ser coberta com ligaduras estéreis ou compressas.

Não foi estabelecida a segurança e eficácia nas seguintes situações:

- >10 lesões impetigosas, em número, e excedendo 100 cm² em área de superfície total.
- Lesões infetadas que excedem 10 cm em comprimento ou uma área de superfície total >100 cm².

Em doentes com idades inferiores a 18 anos a área de superfície total tratada não deve ser maior do que 2% da área de superfície corporal.

Doentes que não demonstrem resposta clínica dentro de dois a três dias devem ser reavaliados e deve-se considerar uma terapêutica alternativa (ver secção 4.4).

Populações especiais

Idosos (65 anos de idade ou mais)

Não é necessário ajuste da dose.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose. Ver secção 5.3.

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste da dose. Ver secção 5.3.

População pediátrica

A segurança e eficácia de retapamulina pomada em crianças com menos de nove meses de idade não foi estabelecida. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Retapamulina é apenas para uso cutâneo.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Sensibilização ou irritação local grave

Na eventualidade de sensibilização ou irritação local grave com a utilização de retapamulina pomada o tratamento deve ser interrompido, a pomada deve ser cuidadosamente limpa e deve ser instituída uma terapêutica alternativa apropriada para a infeção.

Olhos e membranas mucosas

Retapamulina pomada deve ser mantida afastada dos olhos e das membranas mucosas. Foi notificada epistaxe com o uso de Altargo na mucosa nasal.

Ingestão

Deverá ser utilizada com cuidado para evitar a sua ingestão.

Reavaliação do tratamento

Deve-se considerar um tratamento alternativo se não se verificarem melhorias ou se piorar a área infetada após 2-3 dias de tratamento.

Uso prolongado e crescimento excessivo de microrganismos não suscetíveis

O uso prolongado de retapamulina pode resultar num crescimento excessivo de microrganismos não suscetíveis, incluindo fungos. Se se suspeitar de superinfecção com um organismo não suscetível, o tratamento deve ser orientado por avaliações clínicas e microbiológicas.

Abcessos

Retapamulina não deve ser usada para tratar abcessos.

Staphylococcus aureus resistente à meticilina (SARM)

Retapamulina não deve ser utilizada para tratar infeções conhecidas ou que se pense serem devidas a SARM (ver secção 5.1).

Nos estudos clínicos de infeções secundárias de feridas abertas (ISFA), a eficácia de retapamulina foi inadequada em doentes com infeções causadas por SARM. A razão para a baixa eficácia clínica observada nestes doentes é desconhecida.

Butil-hidroxitolueno

Retapamulina pomada contém butil-hidroxitolueno, que pode causar reações locais na pele (por exemplo dermatite de contacto), ou irritação nos olhos e membranas mucosas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O efeito da aplicação concomitante de retapamulina com outros medicamentos tópicos na mesma área da pele não foi estudada e não é recomendada.

Retapamulina demonstrou ser um forte inibidor do CYP3A4 nos microsomas do fígado humano. Contudo, uma vez que as concentrações plasmáticas da retapamulina durante a aplicação tópica têm sido baixas (ver secção 5.2), não se espera que a administração sistémica concomitante de substratos do CYP3A4 resulte numa inibição clinicamente importante do seu metabolismo pela retapamulina.

A administração concomitante de cetoconazol oral 200 mg, duas vezes ao dia, aumentou a AUC₍₀₋₂₄₎ e C_{max} médias de retapamulina em 81%, após aplicação tópica de retapamulina 10 mg/g pomada, em pele esfolada de adultos saudáveis do sexo masculino. Apesar disso, as concentrações plasmáticas mais elevadas de que há registo foram baixas ($\leq 10,5$ ng/ml na ausência de cetoconazol e ≤ 17 ng/ml na presença de cetoconazol).

A exposição sistémica à retapamulina tem sido baixa após a aplicação tópica de pomada 10 mg/g em adultos e doentes pediátricos com idade igual ou superior a 2 anos (concentração plasmática máxima < 20 ng/ml). Consequentemente, não se espera que ocorram aumentos clinicamente importantes nas concentrações plasmáticas em doentes de idade igual ou superior a 2 anos que estejam também a receber inibidores do CYP3A4.

População pediátrica

Em crianças de idade entre os 9 meses e os 2 anos é possível que ocorram ocasionalmente concentrações plasmáticas mais elevadas durante o tratamento com retapamulina em pomada 10 mg/g quando comparadas a crianças mais velhas e adultos. Consequentemente, recomenda-se precaução se retapamulina em pomada 10 mg/g for administrada em crianças deste grupo etário que estejam também a receber inibidores do CYP3A4, uma vez que podem ocorrer elevações adicionais na exposição sistémica à retapamulina provocadas pela inibição do CYP3A4.

Ver secção 5.2 para informação referente às concentrações plasmáticas da retapamulina observadas em doentes de diferentes grupos etários.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados clínicos disponíveis em gravidezes expostas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva após administração oral, e são insuficientes relativamente a efeitos no parto e desenvolvimento fetal/pós-natal (ver secção 5.3).

Retapamulina pomada apenas deve ser utilizada durante a gravidez quando a terapêutica antibacteriana tópica está claramente indicada e quando a utilização de retapamulina é considerada preferível à administração de um medicamento antibacteriano sistémico.

Amamentação

Desconhece-se se a retapamulina é excretada no leite materno humano. Foram observadas exposições sistémicas mínimas em adultos. Desta forma, a exposição da criança em amamentação pode ser considerada negligenciável. A excreção de retapamulina no leite não foi estudada em animais. A decisão de continuar/descontinuar a amamentação ou de continuar/descontinuar a terapêutica com Altargo deve ser tomada tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica de Altargo para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos da retapamulina na fertilidade humana. Não foram observados efeitos relacionados com o tratamento, na fertilidade masculina ou feminina, em estudos com animais (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Altargo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Nos estudos clínicos em que 2150 doentes com infeções superficiais da pele aplicaram Altargo, a reação adversa mais frequentemente notificada foi a irritação no local de aplicação, que afetou aproximadamente 1% dos doentes.

Lista tabular de reações adversas

A seguinte convenção foi utilizada para a classificação da frequência:

muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentados por ordem decrescente de gravidade em cada classe de frequência.

Sistemas de órgãos	Frequente	Pouco frequente	Desconhecido
<i>Doenças do sistema imunitário</i>			Hipersensibilidade, incluindo angioedema
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>		Dermatite de contacto	
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	<u>Reações no local de aplicação</u> Irritação	<u>Reações no local de aplicação</u> Dor	Irritação no local de aplicação (incluindo sensação de ardor)

		Prurido Eritema	
--	--	--------------------	--

População pediátrica

O tipo, a frequência e a gravidade das reações adversas na população pediátrica são as mesmas que em adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Quaisquer sinais ou sintomas de sobredosagem, quer por aplicação tópica quer por ingestão accidental, devem ter tratamento sintomático.

Não se conhece qualquer antídoto específico.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antibióticos e quimioterápicos para uso dermatológico, Antibióticos para uso tópico. Código ATC: D06AX13

Mecanismo de ação

Retapamulina é um derivado semissintético do composto pleuromutilina, que é isolado através de fermentação de *Clitopilus passeckerianus* (anterior *Pleurotus passeckerianus*).

Retapamulina inibe seletivamente a síntese de proteínas bacterianas por interação num local específico da subunidade 50S do ribossoma bacteriano, que é distinto dos locais de ligação para outros agentes antibacterianos não pleuromutilínicos que interagem com o ribossoma.

Os dados indicam que o local de ligação envolve a proteína L3 ribossomal que se encontra na região do local P ribossomal e do centro peptidil transferase. Em virtude de se ligarem a este local, as pleuromutilinas inibem a peptidil transferase, bloqueiam parcialmente as interações no local P e impedem a formação normal das subunidades 50S ativas dos ribossomas. Assim, as pleuromutilinas parecem inibir a síntese proteica bacteriana por múltiplos mecanismos.

Retapamulina é predominantemente bacteriostática contra *S. aureus* e *S. pyogenes*.

Mecanismo de resistência

Devido ao seu modo de ação distinto, a resistência cruzada específica com outras classes de agentes antibacterianos é rara.

Foram identificados, *in vitro*, três mecanismos que reduzem a suscetibilidade à retapamulina. Um envolve mutações na proteína L3 ribossomal, o segundo é um mecanismo de efluxo não específico (transportador ABC *vgaAv*). Este mecanismo de efluxo sem alvo específico também demonstrou reduzir a atividade *in vitro* da estreptogramina A.

A suscetibilidade às pleuromutilinas pode também ser afetada pela Cfr ARNr metiltransferase, que confere resistência cruzada a fenicóis, lincosamidas e estreptomicina A em estafilococos.

Foram notificadas CMIs de 2-64 µg/ml a partir de isolados clínicos de *S. aureus* que exibiam os mecanismos de resistência de efluxo e Cfr descritos acima. Para os isolados de *S. aureus* com mutações geradas laboratorialmente na proteína ribossômica L3, as CMIs de retapamulina foram 0,25-4 µg/ml. Sendo o valor limite de referência epidemiológico de *S. aureus* para retapamulina 0,5 µg/ml, o significado clínico destes isolados com CMIs elevadas para a retapamulina é desconhecido devido ao potencial para concentrações locais altas (20.000 µg/ml) da retapamulina na pele.

Não foi observado desenvolvimento de resistências durante o tratamento com retapamulina no programa de estudos clínicos e, todos os isolados clínicos foram inibidos por concentrações ≤ 2 µg/ml de retapamulina.

Espectro Antibacteriano

A prevalência da resistência adquirida pode variar geograficamente e ao longo do tempo para determinadas espécies, sendo desejável que exista informação local sobre resistências, especialmente no tratamento de infecções graves. Quando a prevalência local de resistências coloca em causa a utilidade do agente, em pelo menos alguns tipos de infecção, deverá existir aconselhamento especializado, sempre que necessário.

<u>Espécies frequentemente suscetíveis</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> * [§]
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Organismos inerentemente resistentes</u>
Enterobacteriaceae
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>

[§] Retapamulina é igualmente ativa *in vitro* contra estirpes suscetíveis à meticilina e resistentes à meticilina de *S. aureus*. Contudo, ver secção 4.4 e abaixo para eficácia clínica contra SARM. Retapamulina não deve ser utilizada para tratar infecções conhecidas ou que se pense serem devidas a SARM.

* atividade foi satisfatoriamente demonstrada em estudos clínicos.

Eficácia e segurança clínicas

Muito poucos SARM foram isolados nos estudos de impetigo e todos eles constituíram sucessos clínicos (100%: 8/8).

Nos estudos de impetigo e em dois estudos de infecções secundárias de feridas abertas (ISFA), as taxas de sucesso clínico foram elevadas, para a retapamulina em doentes com *S. aureus* resistentes à mupirocina (100%: 11/11) ou *S. aureus* resistentes ao ácido fusídico (96,7%: 29/30). Contudo, nos dois estudos que envolveram doentes com infecções secundárias de feridas abertas (ISFA), a eficácia de retapamulina em infecções devidas a SARM foi inadequada (75,7%). Não foram observadas diferenças na atividade *in vitro* de retapamulina vs *S. aureus*, quer os isolados fossem suscetíveis ou resistentes à meticilina.

A explicação para a menor eficácia clínica contra SARM em infecções secundárias de feridas abertas (ISFA) é pouco clara e pode ter sido influenciada pela presença de um clone SARM específico. Em casos de falência terapêutica associada a *S. aureus*, deve ser considerada a presença de estirpes que possuam fatores de virulência adicionais (tais como Leucocidina de Pantón-Valentine).

Taxas de Sucesso Clínico no seguimento de ISFA em doentes com *S. aureus*

Fenótipo/tipo PFGE	RETAPAMULINA			Cefalexina	
	n/N	Taxa de sucesso (%)	IC exato 95%	n/N	Taxa de sucesso (%)
<i>S. aureus</i> (todos)	337/379	88,9	(85,3;91,9)	155/186	83,3
SARM [§]	28/37	75,7	(58,8;88,2)	21/26	80,8
SASM	309/342	90,4	(86,7;93,3)	133/159	83,6

IC: intervalo de confiança. IC exato é calculado utilizando o método de distribuição de F.

§: a taxa de resposta para SARM devido a leucocidina de Pantón-Valentine + SARM foi 8/13 (62%)

Um estudo multicêntrico, aleatorizado e de dupla ocultação, comparou a eficácia da retapamulina pomada com placebo pomada no tratamento de ISFA. O estudo não atingiu o parâmetro de avaliação primário que era a taxa de sucesso clínico no seguimento de indivíduos (dia 12 – 14) na população clínica com intenção de tratar (ver tabela abaixo).

Resposta Clínica no seguimento da população de análise (dia 12 -14)

População de Análise	Retapamulina		Placebo		Diferença nas taxas de sucesso (%)	IC 95% (%)
	n/N	Taxa de sucesso	n/N	Taxa de sucesso		
ITTC	184/246	74,8	75/113	66,4	8,4	(-1,6; 18,4)
PPC	170/215	79,1	71/97	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)

IC: Intervalo de Confiança. O intervalo de confiança não foi ajustado para a multiplicidade.

ITTC- Intenção clínica para tratar, População de Eficácia Primária; PPC –Por Protocolo Clínico, População de Eficácia Primária; ITTB- Intenção bacteriológica para tratar, População de Eficácia Primária; PPB – Por Protocolo Bacteriológico, População de Eficácia Primária.

No entanto, quando as características da ferida foram ajustadas no início do estudo, incluindo patógenos, tamanho da ferida e gravidade, a taxa de sucesso clínico de retapamulina foi superior ao placebo para o parâmetro de avaliação de eficácia primária ($p=0,0336$). Nos indivíduos tratados com retapamulina as lesões cicatrizaram mais rápido no fim da visita da terapia (dia 7-9) com redução no tamanho das lesões de 77,3 % comparado aos 43,5% nos indivíduos tratados com placebo. Porém, no seguimento da visita, esta diferença foi menos acentuada (88,6% vs 81% para a retapamulina e indivíduos tratados com placebo, respetivamente.)

Na população avaliável com intenção de tratar bacteriológicamente, a taxa de sucesso clínico da retapamulina (76,4%; 139/182) foi estatisticamente superior à do placebo (64,3%; 54/84). Esta diferença deve-se principalmente à maior taxa de sucesso observada nos indivíduos tratados com retapamulina com infeção causada por *S. aureus* em comparação com os indivíduos tratados com placebo (ver tabela abaixo). Contudo, a retapamulina não demonstrou vantagem sobre o placebo em indivíduos com ISFA devido a *S. pyogenes*.

Taxas de sucesso clínico no seguimento da intenção bacteriológica para tratar avaliável em indivíduos com ISFA por *S. aureus* e *S. pyogenes*

Patogénio	Retapamulina			Placebo	
	n/N	Taxa de sucesso (%)	IC Exato 95%	n/N	Taxa de sucesso (%)
<i>S. aureus</i> (todos)	117/147	79,6	72,2;85,8	43/65	66,2
SARM	15/24	62,5	40,6;81,2	2/8	25,0
SASM	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

IC: intervalo de confiança. IC exato é calculado utilizando o método de distribuição de F.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Adultos saudáveis

Foi aplicada diariamente, num estudo efetuado em indivíduos adultos saudáveis, retapamulina 10 mg/g pomada na pele intacta e na pele esfolada sob oclusão, durante períodos até 7 dias. A exposição sistémica após aplicação tópica de retapamulina em pele intacta foi muito baixa. O valor da média geométrica da C_{max} no plasma, após aplicação em 200 cm² de pele esfolada foi de 9,75 ng/ml no dia 1 e 8,79 ng/ml no dia 7, sendo que o valor máximo de exposição sistémica individual (C_{max}) registado foi de 22,1 ng/ml.

Doentes com idade superior a 2 anos

Foram obtidas amostras de plasma a partir de 516 doentes, adultos e pediátricos, que receberam tratamento tópico com retapamulina 10 mg/g pomada, duas vezes dia, durante 5 dias para o tratamento de infeções secundárias de lesões traumáticas. A amostragem ocorreu antes da administração em indivíduos adultos nos dias 3 e 4 e entre 0-12 horas após a última aplicação em indivíduos pediátricos nos dias 3 e 4. A maioria das amostras (89%) era inferior ao limite mais baixo da quantificação (0,5 ng/ml). Das amostras que tinham concentrações mensuráveis, 90% tinham concentrações de retapamulina inferiores a 2,5 ng/ml. A concentração plasmática máxima mensurável de retapamulina foi de 10,7 ng/ml, em adultos, e 18,5 ng/ml em doentes pediátricos (com idade entre os 2-17 anos).

Doentes com idade entre os 2 meses e os 24 meses

Amostras seriadas de plasma foram colhidas aproximadamente 4-8 horas após a primeira aplicação no dia 3 ou 4 de doentes com idades entre os 2 meses e os 2 anos com impetigo ou com infeções secundárias de lesões traumáticas ou dermatoses (destaca-se que a retapamulina não está indicada para uso em infeções secundárias associadas a dermatoses). As concentrações de retapamulina foram mensuráveis em 46% (36/79) das amostras (variando entre 0,52 e 177,3 ng/ml) mas a maioria destas amostras (27/36; 75%) continha < 5,0 ng/ml.

Nas crianças com idades entre os 9 meses e os 2 anos, as concentrações plasmáticas de retapamulina foram mensuráveis em 32% (16/50) das amostras. Apenas um valor de concentração de retapamulina (95,1 ng/ml) ultrapassou a concentração mais elevada observada em doentes com idades entre 2-17 anos (18,5 ng/ml). Esta concentração plasmática foi observada numa criança com uma infeção secundária associada a dermatose, para a qual a utilização de retapamulina não está indicada.

A retapamulina não é recomendada para utilização em crianças com idades inferiores a 9 meses. Em crianças com idades entre os 2 meses e os 9 meses as concentrações plasmáticas de retapamulina

foram mensuráveis em 69% (20/29) das amostras. Quatro valores das concentrações plasmáticas de retapamulina (26,9; 80,3; 174,3 e 177,3 ng/ml) excediam a concentração máxima observada em doentes com idades entre os 2-17 anos (18,5 ng/ml).

Distribuição

A distribuição tecidual de retapamulina não foi investigada em seres humanos devido à sua muito baixa exposição sistémica.

Retapamulina demonstrou *in vitro*, ser um substrato e inibidor da glicoproteína P (gpP). Contudo, a exposição sistémica individual máxima em seres humanos, após aplicação tópica de pomada 10 mg/g em 200 cm² de pele esfolada (C_{max} = 22 ng/ml; $AUC_{(0-24)}$ = 238 ng.h/ml) foi 660 vezes menor que o IC₅₀ de retapamulina para inibição da gpP.

Aproximadamente 94% da retapamulina encontra-se ligada a proteínas do plasma humano.

Biotransformação

O metabolismo oxidativo da retapamulina, *in vitro*, foi principalmente mediado pela CYP3A4 com contribuições menores do CYP2C8 e CYP2D6 (ver secção 4.5) nos microsomas do fígado humano.

Eliminação

Não foi investigada a eliminação de retapamulina em seres humanos.

Populações especiais

Não existem dados farmacocinéticos disponíveis em doentes com compromisso renal ou hepático. Contudo, devido aos baixos níveis sistémicos no plasma que foram observados, não se prevêem problemas de segurança.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose repetida

Houve evidência de alterações hepáticas adaptativas e alterações da tiroide, em estudos de toxicidade oral de 14 dias (50, 150 ou 450 mg/kg) em ratos. Nenhum destes dados tem relevância clínica.

Verificou-se emese relacionada com a dose, em estudos com administração oral durante 14 dias em macacos (50, 150 ou 450 mg/kg).

Carcinogénese e mutagénese, toxicidade reprodutiva

Não foram desenvolvidos estudos em animais para avaliar o potencial carcinogénico a longo prazo de retapamulina.

Não existiu evidência de genotoxicidade na avaliação *in vitro* para mutações genéticas e/ou efeitos cromossómicos, no ensaio de células do linfoma do rato em cultura de linfócitos do sangue humano periférico ou na avaliação *in vivo* para efeitos cromossómicos no teste do micronúcleo em ratos.

Não se observou compromisso da fertilidade em ratos macho ou fêmea, nas doses orais de 50, 150, ou 450 mg/kg/dia, originando margens de exposição até 5 vezes a exposição máxima estimada em seres humanos (aplicação tópica a 200 cm² de pele esfolada: AUC 238 ng.h/ml).

Num estudo de embriotoxicidade em ratos, foram observadas toxicidade de desenvolvimento (diminuição do peso do corpo fetal e atraso na ossificação do esqueleto) e toxicidade maternal nas dosagens orais \geq 150 mg/kg/dia, correspondendo a \geq 3 vezes a exposição estimada no humano (ver

acima). Não houve malformações relacionadas com o tratamento, em ratos.

Retapamulina foi administrada como perfusão intravenosa contínua a coelhas grávidas a partir do dia 7 ao dia 19 de gestação. A toxicidade materna foi demonstrada em dosagens $\geq 7,2$ mg/kg/dia correspondendo a ≥ 8 vezes o nível de exposição humano estimado (ver acima). Não ocorreram efeitos relacionados com o tratamento no desenvolvimento embrio-fetal.

Não foram desenvolvidos estudos para avaliar os efeitos da retapamulina no desenvolvimento pré/pós-natal. Contudo, a aplicação tópica de retapamulina pomada não originou efeitos sistêmicos em ratos jovens.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Vaselina branca
Butil-hidroxitolueno (E321)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Embalagem fechada (bisnaga e saqueta): 2 anos.

Após primeira abertura (bisnaga): 7 dias

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Saquetas de folha de alumínio de 0,5 g. Embalagem de 12 saquetas.

Bisnaga de alumínio com fecho com rosca de plástico de 5 g, 10 g e 15 g. Embalagem com 1 bisnaga.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

A pomada remanescente no final do tratamento deve ser rejeitada.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/390/001

EU/1/07/390/002

EU/1/07/390/003

EU/1/07/390/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 24 de maio de 2007

Data da última renovação: 20 de abril de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do nº 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou no prazo de 60 dias após ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA BISNAGAS DE 5 g, 10 g, 15 g

1. NOME DO MEDICAMENTO

Altargo 10 mg/g pomada
Retapamulina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada grama contém 10 mg retapamulina (1% p/p)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também:
Vaselina branca
Butil-hidroxitolueno (E321)

Ver Folheto Informativo para mais informação

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pomada
5 g x 1 bisnaga
10 g x 1 bisnaga
15 g x 1 bisnaga

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não engolir.
Aplicar na área afetada conforme indicado pelo seu médico.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para uso cutâneo.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Mantê-lo fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não utilizar nos olhos ou nas membranas mucosas.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a prescrição médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

altargo

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA SAQUETAS DE 0,5 g

1. NOME DO MEDICAMENTO

Altargo 10 mg/g pomada
Retapamulina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada grama contém 10 mg retapamulina (1% p/p)

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém também:
Vaselina branca
Butil-hidroxitolueno (E321)
Ver Folheto Informativo antes de utilizar

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pomada

0,5 g x 12 saquetas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não engolir.
Aplicar na área afetada conforme indicado pelo seu médico.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para uso cutâneo.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Mantê-lo fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Não utilizar nos olhos ou nas membranas mucosas.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/390/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

altargo

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

BISNAGAS 5 g, 10 g, 15 g

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Altargo 10 mg/g pomada
Retapamulina
Uso cutâneo.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 g

10 g

15 g

6. OUTRAS

Não utilizar nos olhos ou nas membranas mucosas.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SAQUETAS 0,5 g

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Altargo 10 mg/g pomada
Retapamulina
Uso cutâneo.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 g

6. OUTRAS

Não utilizar nos olhos ou nas membranas mucosas.

Não conservar acima de 25°C.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o doente

Altargo 10 mg/g pomada Retapamulina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Altargo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Altargo
3. Como utilizar Altargo
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Altargo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Altargo e para que é utilizado

Altargo pomada contém um antibiótico chamado retapamulina, que é usado na pele. Altargo é utilizado para tratar infeções bacterianas que afetam pequenas áreas da pele. As infeções que podem ser tratadas incluem impetigo (que origina crosta quebradiça nas zonas infetadas), cortes, esfoladuras e feridas suturadas.

Altargo é para adultos e crianças com idades iguais ou superiores a 9 meses.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Altargo

Não utilize Altargo

Se tem alergia à retapamulina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Altargo.

Se notar agravamento da infeção ou o aumento de vermelhidão, irritação ou outros sinais e sintomas no local da aplicação, pare de utilizar Altargo e informe o seu médico. Ver também secção 4 deste folheto.

Se não existir melhoria na sua infeção após dois a três dias de tratamento contacte o seu médico.

Crianças

Altargo não deve ser utilizado em crianças com menos de nove meses de idade.

Outros medicamentos e Altargo

Não aplique outras pomadas, cremes ou loções na área a ser tratada com Altargo, a menos que especificamente indicado pelo seu médico.

Informe o seu médico se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente, ou se vier a utilizar outros medicamentos. Se o doente for uma criança com menos de 2 anos de idade é especialmente importante que informe o seu médico sobre qualquer outro medicamento que a criança esteja a tomar, incluindo medicamentos comprados sem receita médica. É possível que utilizar Altargo em crianças que estejam a tomar alguns medicamentos (como por exemplo medicamentos utilizados no tratamento de infeções fúngicas) possa resultar em concentrações de Altargo no sangue superiores ao normal. Isto pode levar ao aparecimento de efeitos secundários. O seu médico irá decidir se Altargo pode ser usado em crianças com menos de 2 anos de idade que estejam a tomar outros medicamentos.

Gravidez e aleitamento

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. O seu médico irá decidir se este tratamento é adequado para si.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Altargo não deverá afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquina.

Altargo contém Butil-hidroxitolueno (E321)

Pode causar reações cutâneas locais (por exemplo dermatite de contacto) ou irritação ocular e das membranas mucosas.

3. Como utilizar Altargo

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Como aplicar Altargo

Uma fina camada de pomada é normalmente aplicada na pele infetada duas vezes ao dia, durante cinco dias.

Após aplicação da sua pomada, poderá cobrir a zona tratada com ligaduras estéreis ou compressas, a menos que o seu médico indique que a deva deixar a descoberto.

Continue a utilizar Altargo enquanto o seu médico o aconselhar.

Altargo apenas deve ser usado na pele. Não deve ser colocado nos olhos, na boca ou nos lábios, dentro do nariz ou dentro da zona genital da mulher. Se a pomada chegar acidentalmente a essas zonas, lave-as com água e consulte o seu médico se se sentir desconfortável. Se acidentalmente utilizar Altargo no interior do nariz, poderá sofrer hemorragia nasal.

Lave as suas mãos antes e depois de aplicar a pomada.

Se utilizar mais Altargo do que deveria

Limpe cuidadosamente a pomada que aplicou a mais.

Caso se tenha esquecido de utilizar Altargo

Aplique a pomada assim que se lembrar, e faça a próxima aplicação dentro do horário normal.

Se engolir acidentalmente Altargo

Aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico.

Se parar de utilizar Altargo

Se parar de utilizar Altargo cedo de mais, as bactérias podem começar novamente a crescer e a infeção pode voltar. Não deixe de utilizar este medicamento antes de falar com seu médico ou farmacêutico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Condições a ter em conta

Reações graves na pele ou alergias (frequência desconhecida)

Se desenvolver uma reação grave na pele ou uma alergia: (por exemplo comichão grave ou erupção grave na pele, inchaço da face, lábios ou língua):

- pare de utilizar Altargo
- limpe cuidadosamente a pomada
- contacte o seu médico ou farmacêutico **imediatamente**.

Os seguintes efeitos secundários ocorreram na pele em que Altargo foi aplicado:

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 indivíduos):

- irritação da pele

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 indivíduos):

- dor, comichão, vermelhidão ou erupção na pele (dermatite de contacto)

Outros efeitos secundários (frequência desconhecida, não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- sensação de ardo.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Altargo

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Rejeite as bisnagas abertas 7 dias após a sua abertura, mesmo que não estejam vazias. Não devem ser guardadas para futuras utilizações.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Altargo

- A substância ativa é retapamulina. Cada grama de pomada contém 10 miligramas de retapamulina.
- Os outros componentes são a vaselina branca e o conservante butil-hidroxitolueno (E321)

Qual o aspeto de Altargo e conteúdo da embalagem

Altargo é uma pomada suave e esbranquiçada.

É fornecida em bisnagas de alumínio com uma tampa plástica contendo 5, 10 ou 15 g de pomada, ou em saquetas de alumínio contendo 0,5 g de pomada.

Embalagem de 1 bisnaga.

Embalagem de 12 saquetas.

Podem não estar comercializadas todas as apresentações no seu país

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Нългария

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

Slovenija

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)248 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 7000
gskcyprus@gsk.com

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.