

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Altargo 10 mg/g salva.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje gram salva innehåller 10 mg retapamulin (1% w/w).

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje gram salva innehåller upp till 20 mikrogram butylhydroxitoluen (E321).  
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Salva.

Slät, benvit salva.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Korttidsbehandling av följande ytliga hudinfektioner hos vuxna, ungdomar, spädbarn och barn (från nio månaders ålder) (se avsnitt 5.1):

- Impetigo.
- Infekterade små rivsår, skrapår eller suturerade sår.

Se avsnitt 4.4 och 5.1 beträffande viktig information om den kliniska aktiviteten av retapamulin mot olika typer av *Staphylococcus aureus*.

Officiell vägledning om lämplig användning av antibiotika läkemedel bör beaktas.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

*Vuxna (18-65 år), ungdomar (12-17 år) spädbarn och barn (från 9 månader till 11 år).*

Ett tunt lager av salvan appliceras på det angripna hudområdet 2 gånger dagligen i 5 dagar.  
Det behandlade området kan täckas med sterilt förband eller kompress.

Säkerhet och effekt har inte utvärderats i följande fall:

- Impetiginösa lesioner >10 till antalet och som överskrider en total yta av 100 cm<sup>2</sup>.
- Infekterade lesioner som överskrider 10 cm i längd eller som har en total yta >100 cm<sup>2</sup>.

Hos patienter under 18 år bör den totala behandlingsytan inte överskrida 2% av kroppsytan.

Patienter som inte svarar kliniskt inom 2-3 dagar bör åter utvärderas och alternativ behandling övervägas (se avsnitt 4.4).

### *Särskilda patientgrupper*

#### Äldre (65 år eller äldre)

Dosen behöver inte justeras.

#### Nedsatt njurfunktion

Dosen behöver inte justeras. Se avsnitt 5.3.

#### Nedsatt leverfunktion

Dosen behöver inte justeras. Se avsnitt 5.3.

#### Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av retapamulin salva har inte utvärderats hos barn under nio månaders ålder. Förnuvarande tillgänglig data finns beskrivet i avsnitt 5.2, men inga rekommendationer om dosering kan göras.

#### Administreringsätt

Retapamulin är endast för utvärtes bruk

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Sensibilisering eller svår lokal reaktion

Om sensibilisering eller svår lokal irritation inträffar vid behandling med retapamulin salva bör man avbryta behandlingen, noggrant avlägsna salvan och sätta in lämplig alternativ behandling av infektionen.

#### Ögon och slemhinnor

Retapamulin salva får inte komma i kontakt med ögon och slemhinnor. Näsblod har rapporterats vid användning av A-targo på nässlemhinnan.

#### Oralt intag

Var noga med att undvika oralt intag.

#### Utvärdering av behandlingen

Alternativ behandling bör övervägas om det inte sker någon förbättring eller om en försämring ses i det infekterade området efter 2-3 dagars behandling.

#### Långvarigt bruk och tillväxt av icke – mottagliga mikroorganismer

Långvarigt bruk med retapamulin kan orsaka tillväxt av icke-mottagliga mikroorganismer, inklusive fungi. Om superinfektion med en icke-mottaglig organism misstänks, skall behandlingen styras av kliniska och mikrobiologiska bedömningar.

## Abscesser

Retapamulin skall inte användas för behandling av abscesser.

## Meticillinresistenta, *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Retapamulin skall inte användas för behandling av infektioner som man vet eller misstänker är orsakade av MRSA (se avsnitt 5.1).

I kliniska studier av sekundärt infekterade öppna sår var effekten av retapamulin otillräcklig hos patienter med infektioner orsakade av MRSA. Orsaken till den minskade kliniska effekten som observerades hos dessa patienter är okänd.

## Butylhydroxitoluen

Retapamulin salva innehåller butylhydroxitoluen, som kan ge lokala hudreaktioner (t.ex. kontakteksem) eller vara irriterande för ögon och slemhinnor.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Effekten av samtidig behandling med retapamulin och andra läkemedel för topiskt bruk på samma hudområde har inte studerats och rekommenderas inte.

I humana levermikrosomer har retapamulin visats vara en stark hämmare av CYP3A4. Eftersom plasmakoncentrationen av retapamulin är låg vid topikal applicering (se avsnitt 5.2), förväntas dock inte att samtidig systemisk administrering av CYP3A4-substrat resultera i en klinisk betydelsefull hämning av deras metabolism av retapamulin.

Samtidig administrering av oralt ketokonazol 200 mg två gånger dagligen ökade genomsnittlig AUC<sub>(0-24)</sub> och C<sub>max</sub> med 81% efter topikal applicering av retapamulin 10 mg/g salva på skadad hud hos friska vuxna män. De högsta registrerade plasmakoncentrationerna var ändå låga ( $\leq 10,5$  ng/ml i frånvaro av ketokonazol och  $\leq 17$  ng/ml i närvaro av ketokonazol)

Systemisk exponering av retapamulin har varit låg efter topikal applicering av 10 mg/g salva hos vuxna och pediatrika patienter i åldrarna 2 år och äldre (maximum plasmakoncentration  $< 20$  ng/ml). Det är därför inte förväntat att kliniskt betydelsefulla ökning av retapamulinplasmakoncentrationer ska förekomma hos patienter i åldrarna 2 år och äldre som samtidigt får CYP3A4-hämmare.

## Pediatrik population

Hos barn i åldrarna från 9 månader till 2 år är det möjligt att högre plasmakoncentrationer emellanåt kan förekomma under behandlingen med retapamulin 10 mg/g salva jämfört med hos äldre barn och vuxna. Försiktighet ska därför iaktas om retapamulin 10 mg/g salva ska administreras till barn i denna åldersgrupp som samtidigt får CYP3A4-hämmare, då systemisk exponering av retapamulin kan öka ytterligare vid CYP3A4-inhibition.

Se avsnitt 5.2 angående plasmakoncentrationer av retapamulin som observerats hos patienter i olika åldersgrupper.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

## Graviditet

Data saknas från behandling av gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter efter peroralt intag och är ofullständiga vad gäller effekter på förlossning och fosterutveckling/utveckling efter födseln (se avsnitt 5.3).

Retapamulin salva bör endast användas under graviditeten när topikal antibakteriell behandling är klart indicerad och användning av retapamulin anses vara att föredra framför systembehandling med antibakteriella läkemedel.

### Amning

Det är okänt om retapamulin utsöndras i human bröstmjolk. Eftersom minimal systemisk exponering har observerats hos vuxna är exponeringen för det ammade barnet troligtvis försumbar. Utsöndring av retapamulin i mjölk hos djur har inte studerats. Beslut om att fortsätta/avsluta amning eller att fortsätta/avsluta behandlingen med Altargo bör tas med hänsyn till nyttan av amningen för barnet och nyttan av behandlingen med Altargo för kvinnan.

### Fertilitet

Det saknas data på effekterna av retapamulin för human fertilitet. Inga behandlingsrelaterade effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet har visats sig i djurstudier (se avsnitt 5.3)

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Altargo har ingen eller negligerbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

### Summering av säkerhetsprofilen

I kliniska studier där 2150 patienter med ytliga hudreaktioner behandlades med Altargo var den vanligast rapporterade biverkningen irritation på applikationsstället, vilket inträffade hos cirka 1% av patienterna.

### Lista i tabellform över biverkningar

Frekvensintervallen är definierade enligt följande:

Mycket vanliga	( $>1/10$ ),
vanliga	( $\geq 1/100$ till $<1/10$ ),
mindre vanliga	( $\geq 1/1000$ till $<1/100$ ),
sällsynta	( $<1/10,000$ till $<1/1000$ ),
mycket sällsynta	( $<1/10\ 000$ )
Ingen känd frekvens	(kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<i>Immunsystemet</i>			Överkänslighet inkluderande angioödem
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Kontaktdermatit	
<i>Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället</i>	<u>Reaktion på applikationsstället</u>  Irritation	<u>Reaktion på applikationsstället</u>  Smärta Klåda	Irritation på applikationsstället (inkluderande brännande känsla)

	Erytem	
--	--------	--

#### Pediatriisk population

Frekvens, typ och allvarlighetsgrad för biverkningar i den pediatriiska populationen är detsamma som hos vuxna.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

### 4.9 Överdoser

Varje tecken eller symtom på överdos, efter topikal administrering eller oavsiktligt intag, skall behandlas symtomatiskt. Ingen specifik antidot är känd.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibiotika och kemoterapeutika för dermatologiskt bruk, Antibiotika för topikal användning. ATC-kod: D06AX13

#### Verkningsmekanism

Retapamulin är ett halvsyntetiskt derivat av pleuromutilin, som isolerats genom jäsning från *Clitopilus passeckerianus* (tidigare *Pleurotus passeckerianus*).

Retapamulin hämmar selektivt bakteriell proteinsyntes genom att interagera på en unik position på den bakteriella ribosomens 50S-subenhet, vilken skiljer sig från bindningsställena för andra antibakteriella medel (som inte är av pleuromutilintyp) som interagerar med ribosomen.

Data tyder på att bindningsstället involverar det ribosomala proteinet L3 och är i regionen av den ribosomala P-positionen och peptidyltransferas-centret. Genom att binda till detta ställe hämmar pleuromutiliner överföringen av peptidyl, blockerar delvis interaktioner på P-positionen och förhindrar normal bildning av aktiva ribosomala 50S-subenheter. Därför tycks pleuromutiliner hämma den bakteriella proteinsyntesen genom multipla mekanismer.

Retapamulin är till övervägande delen bakteriostatiskt mot *S. aureus* and *S. pyogenes*.

#### Resistensmekanismer

På grund av sitt distinkta verkningsätt är målspecifik korsresistens med andra klasser av antibakteriella medel sällsynt.

*In vitro* har tre mekanismer identifierats som minskar känsligheten för retapamulin. En involverar mutationer i det ribosomala proteinet L3, den andra är en icke-specifik effluxmekanism (ABC transportör *vgaAv*). Denna icke målspecifika effluxmekanism har också visats minska *in vitro*-aktiviteten hos streptogramin A.

Känsligheten för pleuromutiliner kan också påverkas av Cfr-rRNA-metyltransferas, som ger korsresistens mot fenikoler, linkosamider och streptogramin A hos stafylokokker.

Retapamulin-MIC på 2-64 µg/ml har rapporterats för kliniska isolat av *S. aureus*, som antingen har efflux- eller cfr-resistensmekanismer som beskrivs ovan. För *S. aureus*-isolat med laboratorieframkallade mutationer i det ribosomala proteinet L3, var MIC för retapamulin 0,25-4 µg/ml. Medan det epidemiologiska gränsvärdet för *S. aureus* är satt till 0,5 µg/ml för retapamulin är den kliniska relevansen av isolat med förhöjda retapamulin-MIC okänd med tanke på möjligheten att höga lokala koncentrationer (20 000 µg/ml) av retapamulin på huden kan uppnås.

Ingen resistensutveckling observerades under behandling med retapamulin i det kliniska studieprogrammet och alla kliniska isolat hämmades av retapamulinkoncentrationer  $\leq 2$  µg/ml.

#### Antibakteriellt spektrum

Förekomsten av förvärvad resistens kan variera geografiskt och med tiden för utvalda arter och information om lokala resistensförhållanden är önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Vid behov bör expertråd sökas när den lokala resistensprevalensen är sådan att nyttan av medlet kan ifrågasättas vid åtminstone vissa typer av infektioner.

<u>Vanliga känsliga species</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> * <sup>§</sup>
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Organismer med nedärvd resistens</u>
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>

<sup>§</sup> *In vitro* var retapamulin lika aktivt mot meticillin-känsliga och meticillinresistenta stammar av *S. aureus*. Se dock avsnitt 4.4 samt nedan beträffande klinisk effekt mot MRSA. Retapamulin bör inte användas för behandling av infektioner som är orsakade av eller antas vara orsakade av MRSA.

\* aktivitet har visats tillfredsställande i kliniska studier

#### Klinisk effekt och säkerhet

Mycket få MRSA isolerades i studier med impetigo och alla var kliniskt framgångsrika (100%: 8/8). I studier med impetigo och i två studier med sekundärt infekterade öppna sår (SIOW) var frekvensen lyckade resultat hög för retapamulin hos patienter med mupirocinresistent *S. aureus* (100%: 11/11) eller fusidinsyraresistent *S. aureus* (96,7%: 29/30). I de två studierna där patienter med SIOW ingick var effekten av retapamulin på infektioner orsakade av MRSA dock otillfredsställande (75,7%). Ingen skillnad observerades *in vitro* avseende retapamulins effekt mot *S. aureus* vare sig isolaten var känsliga eller resistenta mot meticillin.

Det är oklart varför den kliniska effekten mot MRSA vid SIOW-infektioner är lägre, men den kan ha påverkats av närvaron av en specifik MRSA klon. Vid behandlingssvikt associerad med *S. aureus* kan närvaro av stammar med ytterligare virulensfaktorer (såsom Panton-Valentine Leukocidin) misstänkas.

## Procent lyckade resultat vid uppföljning av SLOW patienter med *S. aureus*

Fenotyp/PFGE typ	RETAPAMULIN			Cefalexin	
	n/N	Andel framgångsrika resultat (%)	95% Exakt CI	n/N	Andel framgångsrika resultat (%)
<i>S. aureus</i> (alla)	337/379	88,9	(85,3; 91,9)	155/186	83,3
MRSA <sup>§</sup>	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: konfidensintervall. Exakt konfidensintervall (CI) har kalkylerats med F-fördelningsmetod.

<sup>§</sup>: svarsfrekvensen för MRSA beroende på PVL+MRSA var 8/13 (62%)

En randomiserad, dubbelblind multicenter-studie jämförde effekten av retapamulin salva mot placebosalva för behandling av SLOW. Studien klarade inte att möta primär endpoint vilket var kliniskt framgångsrika resultat vid uppföljning (dag 12-14) för personer i Intent to treat-populationen (se tabell nedan).

### Kliniskt svar vid uppföljning (dag 12-14) i analyspopulationer

Analyspopulation	Retapamulin		Placebo		Skillnad i andel framgångsrika resultat	95% CI (%)
	n/N	Andel framgångsrika resultat	n/N	Andel framgångsrika resultat		
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)

CI: konfidensintervall. Konfidensintervallet justerades inte för multiplicitet.

ITTC- Intent to treat klinisk primär effektpopulation; PPC- Per protokoll klinisk primär effektpopulation; ITTB- Intent to treat bakteriologiskt utvärderbar, primär effektpopulation; PPB- Per protokoll bakteriologiskt utvärderbar, primär effektpopulation.

Dock, vid justering för sårens karakteristika vid utgångsstadiet inklusive patogen, sårstorlek och allvarlighetsgrad, var det kliniskt framgångsrika resultatet för retapamulin överlägset mot placebo för den primära effekt-endpointen ( $p=0,0336$ ). Sår hos patienter som behandlats med retapamulin läkte snabbare vid behandlingens slut-besöket (dag 7-9), med en storleksminskning av såret på 77,3% jämfört med 43,5% för placebobehandlade personer. Vid uppföljningsbesöket var denna skillnad dock mindre uttalad (83,6% mot 81% för retapamulinbehandlade personer respektive placebobehandlade personer).

I den bakteriologiskt utvärderbara intent-to-treatgruppen var det kliniskt framgångsrika resultatet för retapamulin (76,4%; 139/184) statistiskt överlägset det för placebo (63,4%; 54/84). Skillnaden var primärt på grund av det högre framgångsrika resultatet som sågs hos retapamulinbehandlade personer med infektioner orsakade av *S. aureus* jämfört med placebobehandlade personer (se tabell nedan). Dock visade inte retapamulin någon fördel över placebo hos personer med SLOW orsakade av *S. pyogenes*.

### Procent lyckade resultat vid uppföljning för Bakteriologiskt utvärderbart Intent to treat SLOW personer med *S. Aureus* och *S. Pyogenes*

Patogen	Retapamulin			Placebo	
	n/N	Andel framgångsrika resultat (%)	95% Exakt CI	n/N	Andel framgångsrika resultat (%)
<i>S. aureus</i> (alla)	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: konfidensintervall. Exakt konfidensintervall (CI) har kalkylerats med F-fördelningsmetod.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

#### *Friska vuxna*

I en studie som genomfördes på friska vuxna applicerades retapamulin 10 mg/g salva dagligen på intakt och skadad hud under ocklusion i upp till 7 dagar. Den systemiska exponeringen efter topikal applicering av retapamulin genom intakt hud var mycket låg. Det geometriska medelvärdet av  $C_{max}$  i plasma efter applicering på 200 cm<sup>2</sup> skadad hud var 9,75 ng/ml dag 1 och 79 ng/ml dag 7 och den maximala individuella systemiska exponeringen ( $C_{max}$ ) som uppmättes var 22,1 ng/ml.

#### *Patienter från 2 år*

Plasmaprover togs från 516 vuxna och pediatrika patienter som fått topikal behandling med retapamulin 10 mg/g salva två gånger dagligen i fem dagar för behandling av sekundärt infekterade traumatiska lesioner. Provtagningen hos vuxna skedde innan dosen gavs dag 3 eller 4 och hos de pediatrika patienterna 0-12 timmar efter sista appliceringen dag 3 eller 4. De flesta proverna (89%) låg under den lägre kvantifieringsgränsen (0,5 ng/ml). Av de plasmaprover som hade mätbara koncentrationer hade 90% retapamulinkoncentrationer under 2,5 ng/ml. Den högsta uppmätta plasmakoncentrationen av retapamulin var 10,7 ng/ml hos vuxna och 18,5 ng/ml hos pediatrika patienter (i åldrarna 2-17 år).

#### *Patienter från 2 månader till 24 månader*

Plasmaprover togs vid ett tillfälle ca 4-8 timmar efter första appliceringen på dag 3 eller 4 från patienter i åldrarna från 2 månader till 2 år med impetigo eller med sekundärt infekterade traumatiska lesioner eller dermatoser (observera att retapamulin inte är indicerat för behandling av sekundärt infekterade dermatoser). Retapamulinkoncentrationer var mätbara hos 46% (36/79) av proverna (inom intervallet 0,52-17,3 ng/ml) men majoriteten av dessa prover (27/36; 75%) innehöll <5,0 ng/ml.

Bland barnen från 9 månader till 2 år var plasmakoncentrationer av retapamulin mätbara i 32% (16/50) av proverna. En enda retapamulinkoncentration (95,1 ng/ml) överskred den högsta koncentrationen som observerats hos patienter i åldrarna 2-17 år (18,5 ng/ml). Denna plasmakoncentration observerades hos ett barn med en sekundär infekterad dermatos, en indikation retapamulin inte är indicerat för.

Retapamulin rekommenderas inte för användning hos barn yngre än 9 månader. Hos barn i åldrarna från 2 till 9 månader var plasmakoncentrationer av retapamulin mätbara i 69% (20/69) av proverna. Fyra plasmakoncentrationer av retapamulin (26,9; 80,3; 174,3 och 177,3 ng/ml) överskred den högsta koncentrationen som observerats hos patienter i åldrarna 2-17 år (18,5 ng/ml).

### Distribution

På grund av den mycket låga systemiska exponeringen har vävnadsdistributionen av retapamulin inte undersökts hos människa.

*In vitro* visade sig retapamulin vara substrat för och hämmare av P-glykoprotein (Pgp). Den maximala individuella systemiska exponeringen hos människa efter topikal applicering av 10 mg/g salva på 200 cm<sup>2</sup> skadad hud ( $C_{\max} = 22$  ng/ml;  $AUC_{(0-24)} = 238$  ng·h/ml) var dock 660 gånger lägre än retapamulins IC<sub>50</sub> för Pgp-hämning.

Retapamulin binds till cirka 94% till humana plasmaproteiner.

#### Biotransformation

Den oxidativa metabolismen av retapamulin *in vitro* i humana levermikrosomer medierades främst av CYP3A4 och i ringa grad av CYP2C8 och CYP2D6, se avsnitt 4.5.

#### Elimination

Eliminationen av retapamulin har inte undersökts hos människa.

#### Särskilda patientgrupper

Farmakokinetiska data saknas på patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. På grund av de låga systemiska plasmanivåerna som observerats förväntas dock inga säkerhetsproblem.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### Toxicitet vid upprepad dosering

I 14 dagars (50, 150 eller 450 mg/kg) orala toxicitetsstudier på råttor fanns tecken på adaptiva lever- och tyreoidförändringar. Inga av dessa fynd har klinisk relevans.

På apor som oralt fick 50, 150 eller 450 mg/kg under 14 dagar sågs dosrelaterade kräkningar.

Karcinogenicitet, mutagenicitet, reproduktionseffekter

Långtidsstudier på djur avseende karcinogen potential har inte utförts med retapamulin.

Inga tecken på gentoxicitet kunde ses vid undersökning *in vitro* avseende genmutation och/eller kromosomeffekter i försök på muslymfomceller, i odlade humana perifera blodlymfocyter eller vid undersökning *in vivo* av kromosomala effekter vid mikrokärntest på råttor.

Inga tecken på nedsatt fertilitet kunde ses hos han- och honrättor i orala doser på 50, 150 eller 450 mg/kg/dag innebärande exponeringsmarginaler på upp till 5 gånger den högsta uppskattade kliniska exponeringen hos människa (topikal applicering på 200 cm<sup>2</sup> skadad hud, AUC 238 ng/ml).

I en embryotoxikologisk studie på råttor observerades utvecklingstoxicitet (minskad fostervikt och fördröjd benbildning av skelettet) och modertoxicitet vid perorala doser  $\geq 150$  mg/kg/dag (motsvarande  $\geq 3$  gånger den högsta uppskattade kliniska exponeringen hos människa, se ovan). Det fanns inga behandlingsrelaterade missbildningar hos råttor.

Retapamulin gavs som kontinuerlig intravenös infusion till dräktiga kaniner från dag 7 till dag 19 av dräktigheten. Modertoxicitet sågs vid doser  $\geq 7,2$  mg/kg/dag motsvarande  $\geq 8$  gånger den högsta uppskattade kliniska exponeringen hos människa (se ovan). Ingen behandlingsrelaterad effekt på embryofetal utveckling observerades.

Inga studier avseende effekten av retapamulin på pre/postnatal utveckling har utförts. Det förekom emellertid ingen systemisk effekt hos unga rättor vid topikal applicering av retapamulinsalva.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Vitt vaselin

Butylhydroxitoluen (E321)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Obruten förpackning: 2 år.

Öppnad förpackning: 7 dagar.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25°C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

0,5 gram dospåse av aluminiumfolie. Kartong med 12 dospåsar.

5 g, 10 g och 15 g aluminiumtuber med skruvlock av plast. Kartong med 1 tub.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Resterande salva vid slutförd behandling skall kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 24 Maj 2007

Datum för senaste förnyelsegodkännande: 20 April 2012

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens) hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNING FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännande för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i de överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning, samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringsystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller inom 60 dagar efter en viktig (farmakovigilans eller riskminimerande) milstolpe har uppnåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

**BILAGA III**

**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**A.MÄRKNING**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG FÖR TUB 5 g, 10 g, 15 g**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Altargo 10 mg/g salva  
Retapamulin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje gram salva innehåller 10 mg retapamulin (1% w/w)

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Övrigt:  
Vitt vaselin  
Butylhydroxitoluen (E321)  
Se bipacksedeln för mer information

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Salva  
5 g x 1 tub  
10 g x 1 tub  
15 g x 1 tub

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Får ej sväljas.  
Appliceras på det angripna hudområdet enligt läkares föreskrift.  
Läs bipacksedeln före användning.  
Endast för kutan användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Får ej användas i ögon eller på slemhinnor.

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25°C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Altargo

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG FÖR DOSPÅSE 0,5 g**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Altargo 10 mg/g salva  
Retapamulin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje gram salva innehåller 10 mg retapamulin (1% w/w)

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Övrigt:  
Vitt vaselin  
Butylhydroxitoluen (E321)  
Se bipacksedeln för mer information

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Salva  
0,5 g x 12 dospåsar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Får ej sväljas.  
Appliceras på det angripna hudområdet enligt läkares föreskrift.  
Läs bipacksedeln före användning.  
Endast för kutan användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Får ej användas i ögon eller på slemhinnor.

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras vid högst 25°C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/07/390/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Altargo

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**TUB 5 g, 10 g, 15 g**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Altargo 10 mg/g salva

Retapamulin

Kutan användning.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

Läs bipacksedeln före användning.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

5 g  
10 g  
15 g

**6. ÖVRIGT**

Får ej användas i ögon eller på slemhinnor.

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**DOSPÅSE 0,5 g**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Altargo 10 mg/g salva  
Retapamulin  
Kutan användning.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

0,5 g

**6. ÖVRIGT**

Får ej användas i ögon eller på slemhinnor.  
Förvaras vid högst 25°C.  
Läs bipacksedeln före användning.

**B. BIPACKSEDEL**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## Bipacksedel: Information till patienten

### Altargo 10 mg/g salva

Retapamulin

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel då den innehåller viktig information till dig.**

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finner du information om:**

1. Vad Altargo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Altargo
3. Hur du använder Altargo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Altargo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Altargo är och vad det används för**

Altargo salva innehåller ett antibiotika som heter retapamulin, som används på huden. Altargo används för att behandla bakterieinfektioner på små hudytor. Infektioner som kan behandlas är t ex impetigo (som ger sårskorpor på infekterade områden), skärsår, skrubbsår och sår som blivit sydda.

Altargo är avsett för vuxna och barn över nio månader.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder Altargo**

**Använd inte Altargo**

- om du är allergisk mot retapamulin eller något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (se avsnitt 6).

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Altargo.

Om du märker att infektionen försämras eller att ökad rodnad, irritation eller andra tecken och symtom utvecklas på applikationsstället ska du sluta att använda Altargo och kontakta läkare. Se även avsnitt 4 i denna bipacksedel.

Om du inte ser någon förbättring av infektionen efter 2-3 dagars behandling, kontakta läkare.

### **Barn**

Altargo skall inte användas på barn yngre än nio månaders ålder.

### **Andra läkemedel och Altargo**

Använd inte andra salvor, krämer eller lösningar på samma hudområde som behandlas med Altargo om inte läkaren särskilt sagt att du ska göra detta.

Tala om för din läkare om du använder, nyligen har använt eller kommer att använda andra läkemedel. Om patienten är ett barn yngre än 2 år är det speciellt viktigt att du talar om för din läkare om barnet använder andra läkemedel, även receptfria sådana. Det är möjligt att användning av Altargo hos barn som använder vissa andra läkemedel (t ex vissa läkemedel mot svampinfektioner) kan leda till en blodkoncentration av Altargo som är högre än normalt. Detta kan leda till biverkningar. Din läkare kan avgöra om Altargo kan användas av barn yngre än 2 år som samtidigt tar andra läkemedel.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att bli gravid, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel. Din läkare kommer att avgöra om behandlingen är rätt för dig.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Altargo förväntas inte påverka förmågan att köra bil eller använda maskiner.

### **Altargo innehåller butylhydroxitoluen (E321).**

Det kan orsaka lokala hudreaktioner (t ex kontaktdermatit), eller irritation i ögonen och på slemhinnor.

## **3. Hur du använder Altargo**

Använd alltid detta läkemedel exakt enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### **Hur du applicerar Altargo**

Vanligen påstrykes ett tunt lager av salvan 2 gånger dagligen i 5 dagar. Efter att ha applicerat salvan kan den behandlade ytan täckas med ett sterilt förband eller kompress, om inte läkaren rekommenderat att området ska vara utan täckförband. Använd Altargo under så lång tid som läkaren rekommenderat.

Altargo är endast avsett för behandling av huden. Använd inte Altargo i ögonen, i munnen eller på läpparna, i näsborrarna eller på de kvinnliga könsorganens slemhinnor. Om salvan råkar hamna i dessa områden, skölj med vatten och rådfråga läkare om du känner något obehag. Om du av misstag använder Altargo i näsborrarna kan det hända att du får näsblod.

Tvätta händerna före och efter användning av salvan.

#### **Om du använt för stor mängd av Altargo**

Avlägsna noggrant överflödiga salva.

#### **Om du har glömt att använda Altargo**

Applicera salvan så snart du kommer ihåg det. Fortsätt sedan med nästa dos på vanlig tid.

#### **Om du råkar svälja Altargo**

Rådfråga läkare eller apotekspersonal.

#### **Om du slutar att använda Altargo**

Om du slutar att använda Altargo för tidigt, kan bakterierna börja att växa till igen och din infektion kan komma tillbaka. Sluta inte att använda detta läkemedel utan att först ha pratat med din läkare eller apotekspersonal.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

#### **Tillstånd att se upp med**

##### **Allvarlig hudreaktion eller allergier (okänd frekvens)**

Om du utvecklar en allvarlig hudreaktion eller en allergi (t ex allvarlig klåda eller allvarliga hudutslag, svullnad av ansikte, läppar eller tunga):

- sluta använda Altargo
- torka noggrant bort salvan
- kontakta din läkare eller apotekspersonal **omedelbart**.

Följande biverkningar på huden har inträffat där Altargo har använts:

Vanliga biverkningar (förekommer hos upp till 1 av 10 användare)  
- hudirritation

Mindre vanliga biverkningar (förekommer hos upp till 1 av 100 användare)

- smärta, klåda, rodnad eller utslag (kontaktdermatit)

Andra biverkningar (ingen känd frekvens, kan inte beräknas utifrån tillgänglig data)

- brännande känsla

#### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar

via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Altargo ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25°C.

Kassera öppnade tuber 7 dagar efter öppnandet, även om de inte är tomma. De ska inte sparas för framtida bruk.

Läkemedlet ska inte kastas bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övrig information

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är retapamulin. Varje gram salva innehåller 10 milligram retapamulin.
- Övriga innehållsämnen är vitt vaselin och konserveringsmedlet butylhydroxitoluen (E321).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Altargo är en benvit slät salva.

Den tillhandahålls i en aluminiumtub med skruvlock av plast som innehåller 5, 10 eller 15 g salva, eller i en dospåse av aluminiumfolie som innehåller 0,5 g salva.

Förpackning med 1 tub.

Förpackning med 12 dospåsar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

#### Innehavare av godkännande för försäljning

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

#### Tillverkare

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

**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 (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 56 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

**Finlandia**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.

Simi: + 354 535 7000

Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
receptia.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 2239 70 00  
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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu/>.