

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Altargo 10 mg/g pomada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada gramo de pomada contiene 10 mg de retapamulina (1% p/p).

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada gramo de pomada contiene hasta 20 microgramos de butilhidroxitolueno (E321).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Pomada.

Pomada fluida, de color blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento a corto plazo de las siguientes infecciones cutáneas superficiales en adultos, adolescentes, niños y lactantes (a partir de nueve meses) (ver sección 5.1):

- Impétigo.
- Pequeñas heridas infectadas, excoeraciones o heridas suturadas.

Ver secciones 4.4 y 5.1 para encontrar información importante sobre la actividad clínica de retapamulina frente a los diferentes tipos de *Staphylococcus aureus*.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales referentes al uso apropiado de medicamentos antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos (18-65 años), adolescentes (12-17 años), niños (de nueve meses a 11 años)

Aplicar una capa fina de pomada en la zona afectada 2 veces al día durante 5 días. Se puede cubrir la zona tratada con un vendaje o gasa estéril.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en los siguientes casos:

- Cuando el número de lesiones por impétigo sea mayor de 10 y superen una superficie total de 100 cm².
- En lesiones infectadas que superen los 10 cm de longitud o una superficie total de más de 100 cm².

En pacientes menores de 18 años la superficie total a tratar no debe ser superior al 2% de la superficie corporal.

Los pacientes que no muestren una respuesta clínica en 2-3 días deben ser reevaluados y se debe considerar una terapia alternativa (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (de 65 años o más)

No se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis. Ver sección 5.3.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis. Ver sección 5.3.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de retapamulina pomada en lactantes menores de nueve meses. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.2; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Retapamulina se utiliza únicamente para uso cutáneo.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Sensibilización o irritación local grave

Si aparecen casos de sensibilización o irritación local grave con el uso de retapamulina pomada, se debe interrumpir el tratamiento, retirar cuidadosamente la pomada e instaurar una terapia alternativa apropiada para la infección.

Ojos y membranas mucosas

Se debe evitar el contacto de retapamulina pomada con los ojos y mucosas. Se han comunicado casos de epistaxis al aplicar Altargo en la mucosa nasal.

Ingestión

Se deben tomar precauciones para evitar la ingesta.

Reevaluación del tratamiento

Si no hay mejoría o se produce un empeoramiento en la zona afectada tras 2-3 días de tratamiento, se debe considerar una terapia alternativa.

Uso prolongado y crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles

El uso prolongado de retapamulina puede ocasionar crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles, incluyendo hongos. Si se sospecha de una sobreinfección por organismos no susceptibles, el tratamiento debe ser dirigido en base a la evaluación clínica y microbiológica.

Abscesos

Retapamulina no se debe utilizar en el tratamiento de abscesos.

Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SAMR)

Retapamulina no debe utilizarse en el tratamiento de infecciones producidas o que se sospeche que puedan estar producidas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR) (ver sección 5.1). En ensayos clínicos realizados en pacientes con heridas abiertas infectadas secundariamente, la eficacia de retapamulina fue inadecuada en pacientes con infecciones causadas por SAMR. Se desconoce la causa de la eficacia clínica reducida observada en estos pacientes.

Butilhidroxitolueno

Retapamulina pomada contiene butilhidroxitolueno, que puede causar una reacción local en la piel (ej. dermatitis de contacto) o irritación en los ojos y membranas mucosas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha estudiado el efecto del uso concomitante de retapamulina y otros medicamentos tópicos en el mismo área de la piel, por lo que no se recomienda.

Retapamulina resultó ser un potente inhibidor del CYP3A4 en microsomas hepáticos humanos. Sin embargo, dado que las concentraciones plasmáticas de retapamulina durante la aplicación tópica han sido bajas (ver sección 5.2), no es esperable que la administración concomitante por vía sistémica de sustratos del CYP3A4 produzca una inhibición clínicamente importante del metabolismo de éstos por parte de retapamulina.

La administración concomitante de ketoconazol a una dosis de 200 mg dos veces al día por vía oral, aumentó el AUC₍₀₋₂₄₎ y la C_{max} media de retapamulina en un 81% tras la aplicación tópica de retapamulina 10 mg/g pomada en la piel erosionada de hombres adultos sanos. No obstante, las mayores concentraciones plasmáticas obtenidas fueron bajas ($\leq 10,5$ ng/ml en ausencia de ketoconazol y ≤ 17 ng/ml en presencia de ketoconazol).

La exposición sistémica ha sido baja tras la aplicación tópica de retapamulina pomada 10 mg/g en pacientes adultos y pediátricos de 2 años o más (concentración máxima en plasma < 20 ng/ml). Por tanto, no se esperan aumentos clínicamente importantes en las concentraciones plasmáticas de retapamulina en pacientes de 2 años o más que reciban inhibidores del CYP3A4.

Exposición pediátrica

En niños de 9 meses a 2 años es posible que ocasionalmente aparezcan concentraciones plasmáticas más altas durante el tratamiento con retapamulina 10 mg/g pomada en comparación con niños mayores y adultos. Se aconseja tener precaución si se administra retapamulina 10 mg/g pomada a niños de este grupo de edad que estén recibiendo también inhibidores del CYP3A4 ya que puede provocar un incremento en la exposición sistémica a retapamulina por la inhibición del CYP3A4.

Ver sección 5.2 acerca de las concentraciones plasmáticas de retapamulina observadas en pacientes de diferentes grupos de edad.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos en embarazadas expuestas a retapamulina. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva tras la administración por vía oral y son insuficientes para determinar las reacciones en el parto y durante el desarrollo fetal/postnatal (ver sección 5.3).

Sólo se debe usar retapamulina pomada durante el embarazo cuando la terapia tópica antibacteriana esté claramente indicada y el uso de retapamulina se considere preferible respecto a la administración de un medicamento antibacteriano sistémico.

Lactancia

Se desconoce si retapamulina se excreta en la leche materna. Se observa una mínima exposición sistémica en adultos, por tanto la exposición en los lactantes es probablemente despreciable. No se ha estudiado en animales la excreción de retapamulina a través de la leche. La decisión de continuar o interrumpir la lactancia, o de continuar o interrumpir el tratamiento con Altargo se debe realizar teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia en el niño y el beneficio del uso de Altargo en la mujer.

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de retapamulina sobre la fertilidad humana. En los estudios realizados en animales no han aparecido efectos relacionados con el tratamiento sobre la fertilidad masculina o femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos con 2.150 pacientes con infecciones cutáneas superficiales en los que se aplicó Altargo, la reacción adversa más frecuente fue irritación en el lugar de aplicación, que afectó aproximadamente al 1% de los pacientes.

Tabla de reacciones adversas

Para la clasificación de frecuencias se ha utilizado la siguiente convención:

muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>			Hipersensibilidad, incluyendo angioedema
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Dermatitis de contacto	
<i>Trastornos generales y</i>	Reacciones en la zona	Reacciones en la zona de	Irritación en la

<i>alteraciones en el lugar de administración</i>	de aplicación Irritación	aplicación Dolor Prurito Eritema	zona de aplicación (incluyendo sensación de ardor)
---	---------------------------------	---	--

Población pediátrica

La frecuencia, tipos y gravedad de las reacciones adversas en la población pediátrica son las mismas que en la población adulta.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

4.9 Sobredosis

Se debe tratar sintomáticamente cualquier signo o síntoma de sobredosis, tanto tópico como por ingestión accidental.

No se conoce un antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibióticos y quimioterápicos de uso dermatológico, Antibióticos para uso tópico, código ATC: D06AX13

Mecanismo de acción

Retapamulina es un derivado semisintético del compuesto pleuromutilina, que se aísla de la fermentación de *Clitopilus passeckerianus* (anteriormente *Pleurotus passeckerianus*).

Retapamulina inhibe de forma selectiva la síntesis de proteínas bacterianas por interacción en un único lugar de la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, que es distinto de los sitios de unión de otros antibacterianos no pleuromutilina que interactúan con el ribosoma.

Los datos indican que el sitio de unión incluye a la proteína ribosómica L3 y se encuentra en la región del ribosoma P y en el centro peptidil transferasa. Debido a la unión a este sitio, las pleuromutilinas inhiben la transferencia de peptidilo, bloquean parcialmente las interacciones con el sitio P y previenen la formación normal de las subunidades ribosómicas 50S activas. Por tanto, las pleuromutilinas inhiben la síntesis de las proteínas bacterianas a través de múltiples mecanismos.

Retapamulina es principalmente un agente bacteriostático frente a *S. aureus* y *S. pyogenes*.

Mecanismo de resistencia

Debido a su diferente modo de acción, es raro que aparezca resistencia cruzada específica con otras clases de agentes antibacterianos.

In vitro, se han identificado tres mecanismos que reducen la sensibilidad a retapamulina. Uno de ellos implica mutaciones en la proteína ribosómica L3, mientras que el segundo es un mecanismo de salida

no específico (transportador ABC *vgaAv*). También se ha demostrado que este mecanismo de salida no específico reduce la actividad *in vitro* de estreptogramina A.

La sensibilidad a pleuromutilinas también puede verse afectada por la Cfr ARNr metiltransferasa, lo que confiere una resistencia cruzada a fenicoles, lincosamidas y estreptogramina A en los estafilococos.

Se han notificado CMI's para retapamulina de 2 - 64 µg/ml en aislados clínicos de *S. aureus* que poseen o bien un mecanismo de salida o mecanismos de resistencia cfr, descritos anteriormente. Para aislados de *S. aureus* con mutaciones de la proteína ribosómica L3 provocadas en el laboratorio, las CMI's de retapamulina fueron de 0,25 - 4 µg/ml. Aunque el valor de corte epidemiológico de *S. aureus* para retapamulina es de 0,5 µg/ml, la significación clínica de aislados con CMI's elevadas para retapamulina se desconoce debido al potencial de altas concentraciones locales (20.000 µg/ml) de retapamulina en la piel.

En el programa de desarrollo clínico, no se ha observado desarrollo de resistencias durante el tratamiento con retapamulina y todos los aislados clínicos fueron inhibidos a concentraciones de retapamulina ≤ 2 µ/ml.

Espectro antibacteriano

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies, por lo que es deseable disponer de información local sobre la misma, sobre todo en el tratamiento de infecciones graves. Se deberá solicitar la opinión de un experto si la prevalencia local de resistencia es tal que el uso de retapamulina en, al menos, algunos tipos de infecciones, sea cuestionable.

Especies frecuentemente sensibles
<i>Staphylococcus aureus</i> * [§]
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
<i>Streptococcus agalactiae</i>
Organismos intrínsecamente resistentes
Enterobacteriaceae
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>

[§] *In vitro*, retapamulina fue igualmente activa frente a las cepas de *S. aureus* sensibles a meticilina y resistentes a meticilina. Sin embargo, para mayor información respecto a la eficacia clínica de retapamulina frente a SAMR ver sección 4.4. No se debe usar retapamulina para el tratamiento de infecciones que se sepa o se crea que son debidas a SAMR.

* Se ha demostrado satisfactoriamente actividad en los ensayos clínicos.

Eficacia clínica y seguridad

En los estudios en pacientes con impétigo se aislaron muy pocos SAMR y todos fueron éxitos clínicos (100%: 8/8).

En los estudios en pacientes con impétigo y en dos estudios en pacientes con lesiones abiertas infectadas secundariamente, las tasas de eficacia clínica fueron elevadas para los pacientes tratados con retapamulina con *S. aureus* resistente a mupirocina (100%: 11/11) o *S. aureus* resistente a ácido

fusídico (96,7%: 29/30). Sin embargo, en los dos estudios que incluyeron pacientes con lesiones abiertas infectadas secundariamente, la eficacia de retapamulina en infecciones debidas a SAMR fue inadecuada (75,7%). No se observaron diferencias en la actividad *in vitro* de retapamulina frente a *S. aureus* tanto si los aislados eran sensibles o resistentes a metilina.

La explicación para la menor eficacia clínica frente a SAMR en lesiones abiertas secundariamente infectadas no es clara y puede estar influenciada por la presencia de un clon SAMR específico. En el caso de fallos en el tratamiento asociados a *S. aureus*, se debe tener en cuenta la presencia de cepas que posean factores adicionales de virulencia (tales como la leucocidina Pantón Valentine).

Tasas de eficacia clínica en las visitas de seguimiento para pacientes con lesiones abiertas secundariamente infectadas por *S. aureus*

Fenotipo/ PFGE	tipo	RETAPAMULINA			Cefalexina	
		n/N	Tasa de eficacia (%)	95% IC exacto	n/N	Tasa de eficacia (%)
<i>S. aureus</i> (todos)		337/379	88,9	(85,3 ; 91,9)	155/186	83,3
SARM ^s		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 confianza. El IC exacto se calcula utilizando el método de distribución F.

^s: La tasa de respuesta para SARM debido a SARM LPV+ fue de 8/13 (62%).

En un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, se comparó la eficacia de retapamulina pomada frente a una pomada de placebo para el tratamiento de lesiones abiertas con infección secundaria. El ensayo no cumplió el criterio principal de valoración, que era la tasa de éxito clínico durante el seguimiento (día 12 - 14) para pacientes dentro de la población por intención de tratar (ver tabla a continuación).

Respuesta Clínica durante el Seguimiento (día 12-14), mediante el análisis poblacional

Análisis poblacional	Retapamulina		Placebo		Diferencia en las tasas de éxito (%)	IC 95% (%)
	n/N	Tasa de éxito	n/N	Tasa de éxito		
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)

IC: Intervalo de confianza. El intervalo de confianza no fue ajustado por multiplicidad.

ITTC - Población Principal de Eficacia Clínica por intención de tratar; PPC – Por Protocolo Clínico Primario.

Población de Eficacia; ITTB- por intención de tratar bacteriológica evaluable, Población Principal de Eficacia;

PPB – Por Protocolo Bacteriológicamente evaluable, Población Principal de Eficacia.

Sin embargo, cuando se ajustaron las características basales de la herida incluyendo agente patógeno, tamaño y gravedad de la herida, la tasa de éxito clínico de retapamulina fue superior a la de placebo para la variable principal de eficacia (p = 0,0336). Las lesiones de los sujetos tratados con retapamulina se curaron más rápidamente en la visita de fin de terapia (día 7 - 9), con una reducción en el tamaño de las lesiones del 77,3% en comparación con el 43,5% de los sujetos tratados con placebo. Sin embargo, en la visita de seguimiento esta diferencia fue menos pronunciada (88,6% vs 81% para los sujetos tratados con retapamulina y placebo respectivamente).

En la población por intención de tratar bacteriológica evaluable, la tasa de éxito clínico de retapamulina (76,4%: 139/182) fue estadísticamente superior a la del placebo (64,3%: 54/84). Esta diferencia se debió principalmente a la mayor tasa de éxito observado en los sujetos tratados con retapamulina con infecciones causadas por *S. aureus* en comparación con los sujetos tratados con

placebo (ver tabla a continuación). Sin embargo, retapamulina no mostró ninguna ventaja sobre el placebo en pacientes con lesiones abiertas infectadas secundariamente por *S. pyogenes*.

Tasas de Éxito Clínico durante el Seguimiento por intención de tratar bacteriológica evaluable lesiones abiertas con infección secundaria en sujetos con *S. aureus* y *S. pyogenes*

Agente Patógeno	Retapamulina			Placebo	
	n/N	Tasa de éxito (%)	IC 95% Exacto	n/N	Tasa de éxito (%)
<i>S. aureus</i> (todos)	117/147	79,6	72,2 ; 85,8	43/65	66,2
SAMR	15/24	62,5	40,6 ; 81,2	2/8	25,0
SAMS	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: interval de confianza. El IC exacto se calcula utilizando el método de distribución F.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Adultos sanos

En un estudio en adultos sanos se empleó retapamulina 10 mg/g pomada diariamente en la piel intacta y en piel erosionada cubriéndolas durante 7 días. La exposición sistémica fue muy baja tras la aplicación tópica de retapamulina en la piel intacta. La media geométrica del valor de la C_{max} plasmática tras la aplicación en 200 cm² de piel erosionada fue de 9,75 nanogramos/ml (ng/ml) en el día 1 y de 8,79 ng/ml en el día 7 y la exposición sistémica máxima individual (C_{max}) fue de 22,1 ng/ml.

Pacientes a partir de 2 años de edad

Las muestras individuales de plasma se obtuvieron de un total de 516 pacientes adultos y niños que recibieron tratamiento tópico con retapamulina 10 mg/g pomada dos veces al día durante 5 días para el tratamiento de lesiones traumáticas secundariamente infectadas. Las muestras se tomaron en los adultos antes de la aplicación de la pomada en los días 3 ó 4 y en niños entre las 0-12 horas tras la última aplicación de la pomada en los días 3 ó 4. La mayoría de muestras (89%) estuvieron por debajo del límite inferior de cuantificación (0,1 ng/ml). Dentro de las muestras con concentraciones medibles el 90% tuvieron concentraciones de retapamulina menores de 2,5 ng/ml. Las máximas concentraciones plasmáticas medibles de retapamulina fueron de 10,7 ng/ml en adultos y 18,5 ng/ml en los pacientes pediátricos (con edades de 2 a 17 años).

Pacientes de 2 a 24 meses

Se obtuvo una única muestra plasmática al cabo de 4-8 horas tras la primera aplicación en los días 3 ó 4 de pacientes de 2 meses a 2 años con impétigo o con lesiones traumáticas con infecciones secundarias o dermatosis (se debe tener en cuenta que retapamulina no está indicada para su uso en dermatosis infectadas secundariamente). Las concentraciones de retapamulina se pudieron medir en el 46% de las muestras (36/79) (rango de 0,52 a 177,3 ng/ml) pero la mayoría de estas muestras (27/36; 75%) contenían < 5,0 ng/ml.

Entre los niños de 9 meses a 2 años las concentraciones plasmáticas de retapamulina se pudieron medir en un 32% de las muestras (16/50). Una concentración única de retapamulina (95,1 ng/ml) sobrepasó la concentración más alta observada en pacientes de 2 a 17 años (18,5 ng/ml). Esta concentración plasmática fue observada en un niño con dermatosis con infección secundaria, enfermedad para la cual no está indicada retapamulina.

No se recomienda el uso de retapamulina en niños menores de 9 meses. En niños de 2 a 9 meses las concentraciones plasmáticas de retapamulina se pudieron medir en un 69% de las muestras (20/29). Cuatro concentraciones plasmáticas de retapamulina (26,9 ; 80,3 ; 174,3 y 177,3 ng/ml) sobrepasaron la concentración más alta observada en pacientes de 2 a 17 años (18,5 ng/ml).

Distribución

Debido a que la exposición sistémica es muy baja, no se ha investigado en humanos la distribución tisular de retapamulina.

In vitro, retapamulina es sustrato e inhibidor de la glicoproteína-P (Pgp).

Sin embargo, la máxima exposición sistémica individual en humanos tras la aplicación tópica de un 10 mg/g de pomada sobre 200 cm² de piel erosionada (C_{max} = 22 ng/ml; $AUC_{(0-24)}$ = 238 ng.h/ml) fue 660 veces menor que el IC_{50} de retapamulina para la inhibición de la Pgp.

Retapamulina se une a las proteínas plasmáticas humanas en un 94% aproximadamente.

Biotransformación

El metabolismo oxidativo *in vitro* de retapamulina en los microsomas hepáticos humanos fue inicialmente mediado por CYP3A4 y en menor medida por CYP2C8 y CYP2D6 (ver sección 4.5).

Eliminación

No se ha investigado la eliminación de retapamulina en humanos.

Poblaciones especiales

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Sin embargo, debido a las bajas concentraciones plasmáticas sistémicas observadas no se prevén problemas de seguridad.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetidas

En estudios de toxicidad oral (50, 150 ó 450 mg/kg) a 14 días realizados en ratas, se evidenciaron cambios adaptativos tanto hepático, como en el tiroides. Ninguno de estos hallazgos es clínicamente relevante.

En monos, las dosis orales (50, 150 ó 450 mg/kg) durante 14 días provocaron emesis relacionada con la dosis.

Carcinogénesis, mutagénesis, toxicidad reproductiva

No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de retapamulina.

No hubo evidencia de genotoxicidad cuando se evaluó *in vitro* la mutación génica y/o efectos cromosómicos en la valoración celular del linfoma en ratón, en el cultivo de linfocitos en sangre periférica humana o cuando se evaluaron *in vivo* los efectos cromosómicos en el ensayo en micronúcleos de rata.

No hubo evidencia de alteración de la fertilidad en ratas macho o hembra a dosis orales de 50, 150 ó 450 mg/kg/día, dando como resultado unos márgenes de exposición de hasta 5 veces la mayor exposición estimada en humanos (aplicación tópica en 200 cm² de piel erosionada; AUC 238 ng.h/ml).

En un estudio de embriotoxicidad en ratas, se observó toxicidad en el desarrollo (disminución del peso corporal del feto y retraso de la osificación ósea) y de toxicidad materna a dosis orales 150 mg/kg/día, lo que corresponde a ≥ 3 veces la exposición estimada en humanos (ver anteriormente). En las ratas no hubo malformaciones relacionadas con el tratamiento.

Retapamulina se administró mediante perfusión intravenosa continua en conejas gestantes en los días 7 a 19 de la gestación. Se demostró toxicidad materna a dosis $\geq 7,2$ mg/kg/día lo que corresponde a ≥ 8 veces la mayor exposición estimada en humanos (ver anteriormente). No hubo efectos relacionados con el tratamiento sobre el desarrollo embriofetal.

No se han llevado a cabo estudios para evaluar los efectos de retapamulina sobre el desarrollo pre-/postnatal. Sin embargo, no hubo efectos sistémicos en ratas jóvenes tras la aplicación tópica de retapamulina pomada.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Parafina blanca blanda

Butilhidroxitolueno (E321)

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

Tubo y sobre sin abrir: 2 años.

Tras la apertura del tubo: 7 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Sobre de aluminio de 0,5 g. Envase con 12 sobres.

Tubos de aluminio de 5 g, 10 g y 15 g con tapón de rosca de plástico. Envase con 1 tubo.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Se debe eliminar cualquier resto de la pomada que pueda quedar al final del tratamiento.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

Fecha de la primera autorización: 24 mayo 2007
Fecha de la última renovación: 20 abril 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo o dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE PARA LOS TUBOS DE 5 g, 10 g y 15 g

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Altargo 10 mg/g pomada
Retapamulina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada gramo contiene 10 mg de retapamulina (1% p/p)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene:
Parafina blanca blanda
Butilhidroxitolueno (E321)
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Pomada
5 g x 1 tubo
10 g x 1 tubo
15 g x 1 tubo

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No ingerir.
Aplicar en la zona afectada según le indique su médico.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Únicamente para uso cutáneo.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No usar en los ojos ni en membranas mucosas.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

altargo

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE PARA EL SOBRE DE 0,5 g

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Altargo 10 mg/g pomada
Retapamulina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada gramo contiene 10 mg de retapamulina (1% p/p)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene:
Parafina blanca blanda
Butilhidroxitolueno (E321)
Para mayor información consultar el prospecto

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Pomada
0,5 g x 12 sobres

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

No ingerir.
Aplicar en la zona afectada según le indique su médico.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Únicamente para uso cutáneo.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No usar en los ojos ni en membranas mucosas.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/390/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

altargo

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

TUBO DE 5 g, 10 g, 15 g

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Altargo 10 mg/g pomada
Retapamulina
Uso cutáneo.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 g

10 g

15 g

6. OTROS

No usar en los ojos ni en membranas mucosas.

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

SOBRE DE 0,5 g

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Altargo 10 mg/g pomada
Retapamulina
Uso cutáneo.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,5 g

6. OTROS

No usar en los ojos ni en membranas mucosas.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Altargo 10 mg/g pomada

Retapamulina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Altargo y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Altargo
3. Cómo usar Altargo
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Altargo
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Altargo y para qué se utiliza

Altargo pomada contiene un antibiótico llamado retapamulina, que se aplica sobre la piel. Altargo se utiliza para tratar infecciones bacterianas que afectan a pequeñas zonas de la piel. Las infecciones que se pueden tratar incluyen impétigo (que causa escaras con costras sobre las zonas infectadas), cortes, rozes y heridas suturadas.

Altargo se utiliza en adultos y niños mayores de 9 meses.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Altargo

No use Altargo

- si es alérgico a retapamulina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Altargo.

Si nota un empeoramiento de la infección o un incremento del enrojecimiento, irritación u otros signos y síntomas en el lugar de aplicación deje de utilizar Altargo y consulte a su médico. Vea la sección 4 de este prospecto.

Si la infección no mejora en 2 ó 3 días tras iniciar el tratamiento consulte con su médico.

Niños

Altargo no debe utilizarse en niños menores de 9 meses de edad.

Uso de Altargo con otros medicamentos

No aplique otras pomadas, cremas o lociones en la zona que está siendo tratada con Altargo, a menos que su médico le dé instrucciones precisas de hacerlo.

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Si el paciente es un niño de menos de dos años de edad, es especialmente importante que avise a su médico si el niño está recibiendo cualquier otro medicamento, incluyendo medicamentos sin receta médica. Es posible que el uso de Altargo en niños que estén tomando determinados medicamentos (como algunos medicamentos para tratar infecciones por hongos) produzca unas concentraciones de Altargo en sangre más altas de lo normal. Esto podría ocasionar efectos adversos. Su médico decidirá si Altargo puede ser utilizado por un niño menor de 2 años que esté tomando otros medicamentos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Su médico decidirá si este medicamento es adecuado para usted.

Conducción y uso de máquinas

No es de esperar que Altargo afecte su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Altargo contiene butilhidroxitolueno (E321)

Puede provocar reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas.

3. Cómo usar Altargo

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cómo aplicar Altargo

Aplique una capa fina de pomada sobre la zona infectada de la piel dos veces al día durante 5 días. Tras aplicar la pomada, puede cubrir la zona tratada con un vendaje o gasa estéril, a menos que su médico le recomiende no cubrirla. Utilice Altargo durante el período recomendado por su médico.

Altargo se utiliza únicamente sobre la piel. No se debe aplicar sobre los ojos, boca, labios, dentro de la nariz o en la parte interna de la zona genital femenina. Si de forma accidental la pomada llega a estas zonas, lave el área con agua y si nota molestias consulte a su médico. Si de forma accidental utiliza Altargo dentro de la nariz, podría tener una hemorragia nasal.

Lávese las manos antes y después de la aplicación de la pomada.

Si usa más Altargo del que debe

Retire cuidadosamente la pomada sobrante.

Si olvidó usar Altargo

Aplique la pomada tan pronto como lo recuerde y luego aplique la siguiente dosis a la hora habitual.

Si accidentalmente ingiere Altargo

Consulte a su médico o farmacéutico.

Si interrumpe el tratamiento con Altargo

Si deja de utilizar Altargo demasiado pronto, las bacterias podrían volver a crecer de nuevo y su infección podría volver. No deje de utilizar este medicamento sin consultarlo antes con su médico o farmacéutico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, consulte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Altargo puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos a tener en cuenta

Reacciones graves en la piel o alergias (frecuencia no conocida)

Si desarrolla una reacción grave en la piel o una alergia: (por ejemplo picor grave o erupción grave, hinchazón de la cara, labios o lengua):

- deje de utilizar Altargo
- retire la pomada cuidadosamente
- contacte con su médico o farmacéutico **inmediatamente**.

Los siguientes efectos adversos han ocurrido en piel donde se aplicó Altargo:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- irritación de la piel.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- dolor, picor, enrojecimiento o erupción cutánea (de dermatitis de contacto).

Otros efectos adversos (frecuencia no conocida, no puede ser estimada con los datos disponibles):

- sensación de ardor en la piel.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Altargo

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Deseche los tubos abiertos 7 días después de su apertura, incluso si no están vacíos. No se deben guardar para utilizarlos en un futuro.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Altargo

- El principio activo es retapamulina. Cada gramo de pomada contiene 10 miligramos de retapamulina.
- Los demás componentes son parafina blanca blanda e butilhidroxitolueno (E321), un conservante.

Aspecto del producto y contenido del envase

Altargo es una pomada blanquecina y suave. Se presenta en un tubo de aluminio con boquilla y tapón de plástico, que contiene 5, 10 ó 15 gramos de pomada, o en un sobre de aluminio que contiene 0,5 g de pomada.

Envase de un tubo
Envase con 12 sobres

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Glaxo Operations UK, Ltd, (registrado como
Glaxo Wellcome Operations)
Hammire Road
Barnard Castle
County Durham
DL12 8DT

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

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

Глаксосмит Клайн ЕООД
Тел.: + 359 2 933 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Тел.: + 36 1 225 5300

Česká republika

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Тел: + 356 21 238131

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Тел.: + 49 (0)89 36044 8701

Norge

GlaxoSmithKline AS
Тlf: + 47 22 70 20 00

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

Stiefel Farma, 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)45 9213 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00
gsk.cypus@gsk.com

Latvija

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

Lietuva

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

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
FI.PT@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.si@gsk.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

Medicamento con autorización anulada