

Altargo® retapamulina

I) Identificação do medicamento

Forma farmacêutica, via de administração e apresentações comercializadas

Pomada a 1% (10 mg/g) para uso tópico.

Embalagem contendo tubo de 5g, 10g ou 15g.

Composição

Cada 1g de pomada contém:

retapamulina 10 mg

petrolato branco q.s.p. 1g

Uso adulto e pediátrico

II) Informações ao paciente

1. Como este medicamento funciona?

Altargo® é uma pomada que contém o antibiótico retapamulina. A retapamulina inibe de maneira seletiva a produção de proteínas bacterianas através de vários mecanismos, e por isso não apresenta resistência cruzada específica *in vitro* com outras classes de antibióticos.

2. Por que este medicamento foi indicado?

Altargo® é usado para tratar infecções da pele causadas por bactérias, inclusive pequenos cortes e abrasões infeccionados, em adultos e crianças a partir de nove meses de idade.

3. Riscos do medicamento

Contra-indicações

Não use Altargo® se:

Você já teve uma reação alérgica ao Altargo® ou à parafina mole (petrolato branco).

Advertências e precauções

Informe seu médico se você estiver grávida ou achar que está grávida.

Não use Altargo® se estiver grávida ou amamentando, a menos que seu médico recomende.

Interações Medicamentosas

Nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa é conhecida. Como o efeito da aplicação concomitante de **Altargo®** e outros produtos tópicos na mesma área da pele não foi estudado, esse procedimento não é recomendado

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando sem orientação médica.

Não existem contra-indicações relativas a faixas etárias, entretanto a segurança e a eficácia de Altargo® pomada não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com menos de nove meses de idade.

Informe ao seu médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico, pode ser perigoso para sua saúde.

4. Como devo usar este medicamento?

Aspecto Físico / Características organolépticas

Pomada esbranquiçada e macia.

Modo de uso

Use **Altargo®** conforme as instruções de seu médico.

Lave as mãos antes e depois de aplicar a pomada.

Este medicamento é para ser usado apenas sobre a pele. Não use nos olhos, na boca ou lábios, dentro do nariz ou dentro da área genital feminina. Se a pomada acidentalmente atingir essas áreas, lave-as com água e consulte seu médico se você sentir algum desconforto.

Posologia para adultos, crianças e bebês a partir de nove meses de idade

Em geral, aplica-se uma camada fina de pomada sobre a pele infeccionada duas vezes ao dia, durante cinco dias.

Após aplicar a pomada, você pode cobrir a área tratada com uma atadura ou gaze estéril, a menos que seu médico lhe diga para deixar a área descoberta.

Continue usando **Altargo®** pelo tempo que seu médico recomendar. Se o seu problema não melhorar depois de 3 a 4 dias de tratamento, consulte seu médico.

Se você deixar de fazer uma aplicação de **Altargo®**, aplique a pomada assim que se lembrar e aplique a dose seguinte no horário normal.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

5. Quais os males que este medicamento pode causar?

A maioria dos pacientes não tem problemas com **Altargo®**. No entanto, assim como acontece com qualquer medicamento, **Altargo®** pode causar efeitos indesejáveis.

Informe seu médico se você desenvolver coceira, inchaço ou dor na área em que usou **Altargo®**.

Se você tiver uma reação grave (por exemplo, coceira ou erupção intensas), pare de usar **Altargo®**, remova a pomada da área afetada e contate seu médico.

Se você notar qualquer efeito colateral que não é mencionado nesta bula, informe seu médico.

“Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico”.

6. O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma vez só?

Problemas com superdosagem com este medicamento são improváveis. Se você ingerir **Altargo®** acidentalmente, contate seu médico.

7. Onde e como devo guardar este medicamento?

Guarde a pomada na embalagem original. Conserve em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Descarte a pomada 7 dias após a abertura do tubo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

III) Informações técnicas aos profissionais de saúde

1. Características farmacológicas

Propriedades farmacodinâmicas:

Microbiologia

Mecanismo de Ação

A retapamulina é um derivado semi-sintético do composto pleuromutilina, que é isolado por meio de fermentação por *Clitopilus passeckerianus*.

A retapamulina inibe, de maneira seletiva, a síntese da proteína bacteriana, interagindo em um sítio específico na subunidade 50S do ribossomo bacteriano o qual é diferente dos sítios de ligação de outros antibióticos que interagem com o ribossomo.

Os dados indicam que o sítio de ligação envolve a proteína L3 do ribossomo e está na região do sítio P do ribossomo e do centro de peptidil transferase. Em virtude da ligação a esse sítio, as pleuromutilinas inibem a transferência de peptidil, bloqueiam parcialmente as interações no sítio P e impedem a formação normal das subunidades ativas do ribossomo 50S e, portanto, parecem inibir a síntese da proteína bacteriana por múltiplos mecanismos.

Devido a esse mecanismo de ação diferenciado, a retapamulina não demonstra resistência cruzada específica *in vitro* com outras classes de antibióticos.

Efeitos Farmacodinâmicos

A retapamulina é ativa contra a maioria dos isolados de patógenos comuns da pele e das estruturas da pele, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, tanto *in vitro* quanto em estudos clínicos. No entanto, a retapamulina é menos eficaz clinicamente contra algumas cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA).

O fármaco também demonstra atividade *in vitro* contra algumas bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e anaeróbicas.

A retapamulina é predominantemente bacteriostática contra *S. aureus* e *S. pyogenes*. A concentração bactericida mínima (CBM) contra *S. aureus* e *S. pyogenes* foi 512 a 1024 vezes mais alta do que a concentração inibitória mínima (CIM).

Os seguintes dados *in vitro* estão disponíveis, mas sua significância clínica é desconhecida:

A retapamulina é ativa contra a maioria dos isolados de *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus viridans*, *Propionibacterium acnes*, espécies de *Peptostreptococcus*, espécies de *Prevotella*, espécies de *Fusobacterium* e espécies de *Porphyromonas*.

Resistência

Devido a seu mecanismo de ação diferenciado, a retapamulina não demonstra resistência cruzada específica *in vitro* com outras classes de antibióticos.

Uma redução na atividade *in vitro* das pleuromutilinas é mediada através de mutações na proteína L3 do ribossomo. A presença do transportador ABC vgaAv reduz a atividade *in vitro* da retapamulina. No entanto, nenhum isolado com CIMs elevadas de retapamulina (> 2 microgramas/ml) foi observado na vigilância global de aproximadamente 7.000 isolados clínicos ou no programa de estudos clínicos de Fases II-III de retapamulina.

A retapamulina demonstrou um baixo potencial para o desenvolvimento de resistência *in vitro*. A CIM mais alta de retapamulina resultante da passagem serial de *S. aureus* e *S. pyogenes* na presença de concentrações inibitórias submínimas (sub-CIMs) de retapamulina foi de 2 microgramas/ml. Nenhum desenvolvimento de resistência foi observado durante o tratamento com retapamulina no programa de estudos clínicos do fármaco.

Propriedades farmacocinéticas:

Absorção

Em um estudo com adultos saudáveis, retapamulina pomada a 1% foi aplicada diariamente à pele intacta e à pele ferida por abrasão sob oclusão por até 7 dias. A exposição sistêmica após a aplicação tópica de retapamulina através da pele intacta foi muito baixa. A média geométrica do valor de C_{max} no plasma após a aplicação a uma área de 200 cm² de pele lesionada por abrasão foi de 9,75 ng/mL no dia 1 e de 8,79 ng/mL no dia 7. A exposição sistêmica individual máxima (C_{max}) após aplicação tópica única de retapamulina pomada a 1% em uma área de 200 cm² de pele lesionada por abrasão foi de 22,1 ng/mL.

Amostras de plasma foram obtidas de 516 pacientes adultos e pediátricos que estavam recebendo tratamento tópico com retapamulina duas vezes ao dia, para o tratamento de lesões traumáticas com infecção secundária. A maioria das amostras (89%) ficou abaixo do limite de quantificação inferior (limite de quantificação inferior: 0,5 ng/mL). Das demais amostras que tinham concentrações mensuráveis (11%), a maioria (90%) apresentava concentrações de retapamulina inferiores a 2,5 ng/mL. A concentração máxima de retapamulina medida em adultos foi de 10,7 ng/mL, e em pacientes pediátricos foi de 18,5 ng/mL.

Co-administração com cetoconazol

A co-administração de cetoconazol oral 200 mg duas vezes ao dia aumentou a ASC₍₀₋₂₄₎ média e a C_{max} em 81% após aplicação tópica de retapamulina pomada a 1% sobre a pele lesionada por abrasão de homens adultos saudáveis. Devido à baixa exposição sistêmica após aplicação tópica em pacientes, ajustes da dose para retapamulina são desnecessários quando o fármaco é co-administrado com inibidores de CYP3A4 (ver *Interações Medicamentosas*).

Distribuição

A distribuição de retapamulina pelos tecidos não foi investigada em seres humanos.

A retapamulina mostra ligação de aproximadamente 94% à proteínas plasmáticas humanas.

Metabolismo

O metabolismo da retapamulina em seres humanos foi investigado usando-se apenas metodologias não-quantitativas. Dois metabólitos monooxigenados secundários foram detectados no plasma de indivíduos saudáveis. Na urina foram encontrados dois metabólitos N-desmetilados e numerosos produtos da monooxigenação, bem como produtos de oxidação adicionais.

Em estudos em hepatócitos humanos *in vitro*, as principais vias de metabolismo foram a monooxigenação e a dioxigenação. A principal enzima responsável pelo metabolismo da retapamulina em microsomas hepáticos humanos é a CYP3A4. Em pele humana recém-excisada foram geradas quantidades muito baixas de três metabólitos monooxigenados.

Eliminação

Não há dados sobre a eliminação da retapamulina em seres humanos..

2. Resultados de eficácia

Estudos Clínicos

Lesões traumáticas com infecção secundária

A eficácia da retapamulina pomada tópica a 1% (aplicada duas vezes ao dia durante cinco dias) para o tratamento de lesões cutâneas traumáticas com infecção secundária (ex: lacerações, ferimentos suturados e abrasões com até 10cm de extensão ou 100cm² de área total) foi comparada àquela de cefalexina oral (500 mg duas vezes ao dia por 10 dias para adultos e adolescentes, e 12,5 mg/kg duas vezes ao dia para pacientes pediátricos menores de 13 anos de idade) em dois estudos clínicos randomizados (2:1), duplo-cegos e duplo-simulados (*double-dummy*). No total, 1904 pacientes foram recrutados nesses dois estudos. O desfecho primário foi a resposta clínica na população que completou o tratamento (*população estudada*) 7-9 dias após o seu término. No primeiro estudo (Estudo 030A), a eficácia clínica foi de 88,7% (525/592) para retapamulina e 91,9% (239/260) para cefalexina (IC 95%: -7,4%; 0,9% para a diferença entre tratamentos). No segundo estudo (Estudo 030B), a eficácia clínica foi de 90,4% (488/540) para retapamulina e 92,0% (229/249) para cefalexina (IC 95%: -5,8%; 2,6% para a diferença entre tratamentos). As taxas de sucesso microbiológico no *seguimento* das populações *estudadas* foram de 87,1% (357/415) para retapamulina e 89,4% (158/193) para cefalexina no primeiro estudo, e de 91,7% (266/301) para retapamulina e 91,1% (134/156) para cefalexina no segundo estudo. Nesses estudos, a retapamulina tópica demonstrou não-inferioridade em relação a cefalexina oral.

Impetigo

A eficácia da retapamulina pomada tópica (aplicada duas vezes ao dia durante cinco dias) para o tratamento de impetigo primário (com lesões com até 100 cm² de área total) foi avaliada em dois estudos clínicos. O estudo TOC103469 foi um estudo clínico randomizado (2:1), duplo-cego, comparativo com placebo pomada tópica; o Estudo TOC100224 foi um estudo clínico randomizado (2:1), cego do ponto de vista do observador, comparativo com fusidato de sódio pomada tópica a 2%. Para os dois estudos clínicos, o desfecho primário foi a resposta clínica ao final do tratamento (2 dias pós-tratamento). No total, 727 pacientes foram recrutados nesses estudos.

No estudo 103469, as taxas de eficácia clínica na população primária (população de intenção de tratamento – ITT) foram de 85,6% (119/139) para retapamulina e 52,1% (37/71) para placebo (IC 95%: 20,5%; 46,5% para a diferença entre tratamentos). As taxas de sucesso microbiológico foram de 91,2% (104/114) para retapamulina

e 50,9% (29/57) para placebo. Esse estudo demonstrou que a retapamulina tópica foi superior ao placebo em pomada.

No estudo TOC100224, as taxas de eficácia clínica na população primária (população *estudada*) foram de 99,1% (314/317) para retapamulina e 94,0% (141/150) para fusidato de sódio pomada (IC 95%: 1,1%; 9,0% para a diferença entre tratamentos). As taxas de sucesso microbiológico foram de 98,3% (250/263) para retapamulina e de 93,9% (116/131) para fusidato de sódio pomada. Neste estudo, a retapamulina tópica demonstrou não-inferioridade em relação ao fusidato de sódio.

Staphylococcus aureus resistente à meticilina

A experiência clínica no tratamento de infecções por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) é limitada. Nos estudos de lesões traumáticas com infecção secundária, demonstrou-se uma eficácia clínica com retapamulina mais baixa do que com cefalexina oral contra algumas cepas de MRSA.

Retapamulina não deve ser utilizada para tratar infecções conhecidas ou suspeitas de serem devidas a MRSA.

Pacientes pediátricos

Oitocentos e noventa e nove pacientes com idades variando de nove meses a 17 anos, 588 dos quais tendo recebido pelo menos uma dose de retapamulina pomada, foram incluídos nos cinco estudos clínicos principais para dermatoses e lesões traumáticas com infecção secundária e impetigo primário. Não houve diferença na eficácia entre pacientes adultos e pediátricos.

3. Indicações

A retapamulina é indicada para o tratamento tópico de curta duração das seguintes infecções bacterianas da pele e das estruturas da pele:

- Impetigo primário.
- Lesões traumáticas com infecção secundária como, por exemplo, pequenas lacerações, abrasões e ferimentos suturados.

A suscetibilidade *in vitro* a antibióticos varia geograficamente e com o tempo. A situação local sempre tem de ser considerada na seleção de um tratamento com antibióticos.

Para uma lista de microrganismos suscetíveis, consulte a seção *Farmacodinâmica*.

4. Contra indicações

A retapamulina pomada é contra-indicada em pacientes com hipersensibilidade conhecida ou suspeita à retapamulina ou a qualquer componente da pomada.

5. Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

Lave as mãos antes e depois de aplicar a pomada.

A área tratada pode ser coberta com uma atadura ou gaze estéril, se desejado.

Conservar na embalagem original em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Descarte a pomada 7 dias após a abertura do tubo.

6. Posologia

Adultos, crianças e bebês a partir de nove meses de idade

Uma camada fina de pomada deve ser aplicada à área afetada duas vezes ao dia por cinco dias. A área tratada pode ser coberta com uma atadura ou gaze estéril, se desejado. Os pacientes que não mostrarem uma resposta clínica no período de três a quatro dias devem ser reavaliados.

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em lesões traumáticas com infecção secundária com mais de 10cm de extensão ou 100cm² de área de superfície ou impetigo primário afetando áreas com mais de 100cm² (ou que excedam 2% da área de superfície corporal em pacientes pediátricos).

Caso haja esquecimento de uma aplicação de **Altargo®**, o paciente deve aplicar a pomada assim que se lembrar e aplicar a dose seguinte no horário normal.

7. Advertências

Caso ocorra sensibilização ou irritação local intensa com o uso de retapamulina pomada, o tratamento deve ser descontinuado, a pomada deve ser removida da área de aplicação e um tratamento alternativo apropriado para a infecção deve ser instituído.

Não use nos olhos. A retapamulina não foi avaliada para uso oftálmico.

Não use em membranas mucosas. A retapamulina não foi avaliada para uso sobre superfícies mucosas.

Não ingira.

Assim como com outros agentes antibacterianos, o uso prolongado pode resultar em supercrescimento de microrganismos não-suscetíveis, incluindo fungos.

Efeitos sobre a Capacidade de Dirigir e Usar Máquinas

Nenhum efeito prejudicial sobre essas atividades é previsto pela farmacologia ou pelo perfil de reações adversas deste medicamento.

Gravidez e lactação

Não há experiência adequada com a retapamulina na gravidez humana. Estudos em animais demonstraram efeitos menores sobre o crescimento fetal após administração oral. O fármaco não foi avaliado com relação aos efeitos sobre o desenvolvimento pós-natal. A retapamulina pomada deve ser usada na gravidez somente se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais associados ao tratamento.

O uso seguro de retapamulina durante a lactação não foi estabelecido.

Nenhum efeito relacionado ao tratamento sobre a fertilidade de machos ou fêmeas foi demonstrado em estudos com animais.

Categoria de risco "B" na gravidez:

Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica.

8. Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Bebês com menos de nove meses de idade

A segurança e a eficácia da retapamulina pomada não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com menos de nove meses de idade.

Idosos

Nenhum ajuste de dose é necessário.

Insuficiência renal

Nenhum ajuste de dose é necessário. Tendo em vista a baixa exposição sistêmica à retapamulina após a aplicação tópica, não se espera que a insuficiência renal resulte em exposição sistêmica clinicamente significativa.

Insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose é necessário. Tendo em vista a baixa exposição sistêmica à retapamulina após a aplicação tópica, não se espera que a insuficiência hepática resulte em exposição sistêmica clinicamente significativa.

9. Interações medicamentosas

Nenhuma interação medicamentosa clinicamente significativa é conhecida.

O efeito da aplicação concomitante de retapamulina e outros produtos tópicos sobre a mesma área da pele não foi estudado, e esse procedimento não é recomendado.

10. Reações adversas a medicamentos

Dados de estudos clínicos de grande porte foram usados para determinar a frequência de reações adversas.

A convenção a seguir foi usada para a classificação da frequência:

Muito comum	$\geq 1/10$
Comum	$\geq 1/100$ e $< 1/10$
Incomum	$\geq 1/1000$ e $< 1/100$
Rara	$\geq 1/10\ 000$ e $< 1/1000$
Muito rara	$< 1/10\ 000$

Dados de Pesquisas Clínicas

Distúrbios gerais e condições no local da administração

Reações no local da aplicação

Comum: irritação.

Incomuns: prurido, dor, eritema.

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos

Incomum: dermatite de contato.

“Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico”.

11. Superdose

Não há experiência com a superdosagem de retapamulina.

Quaisquer sinais ou sintomas de superdosagem, sejam por aplicação tópica ou por ingestão acidental, devem ser tratados sintomaticamente.

Nenhum antídoto específico é conhecido.

12. Armazenagem

Guarde a pomada na embalagem original. Conserve em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

IV) Dizeres legais

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Fabricado por: Glaxo Operations UK Limited

Harmire Road, Barnard Castle

Co. Durham DL12 8DT

Inglaterra

Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

MS: 1.0107.0270

Farm. Resp.: Milton de Oliveira - CRF-RJ N° 5522

BL_altarg_pom_GDS04_IPI03_v7

<p>Serviço de Atendimento ao Consumidor 0800 701 22 33 Discagem Direta Gratuita</p>
