

## HOJA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA

Dirección Territorial de Melilla  
Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla  
Centro de Información del Medicamento

### RETAPAMULINA

#### INTRODUCCIÓN

Retapamulina es un nuevo antibiótico semisintético para uso tópico cutáneo, activo frente a *Staphylococcus aureus*, exceptuando las cepas resistentes a meticilina (SAMR), y a *Streptococcus pyogenes*. Es además el primero de la familia terapéutica de las pleuromutilinas.

#### INDICACIONES<sup>1</sup>

Retapamulina está indicada en el tratamiento a corto plazo de impétigo y de pequeñas heridas infectadas, excoriaciones o heridas suturadas.

#### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>

Retapamulina se emplea sólo para uso cutáneo, 2 veces al día durante 5 días, aplicando una capa fina en la zona afectada en adultos y niños mayores de 9 meses. La zona tratada se puede cubrir con un vendaje o gasa estéril. En menores de 18 años la superficie total a tratar no debe ser superior al 2% de la superficie corporal.

#### MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>

Retapamulina inhibe la síntesis proteica bacteriana mediante diferentes mecanismos. Interactúa en la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, en un lugar diferente al de otros grupos de antibacterianos, que incluye la proteína L3 y se sitúa en la región peptidil (P) del ribosoma y en el centro peptidiltransferasa. Como consecuencia de todo ello inhibe la fase de elongación de la síntesis de proteínas bacterianas, inhibe la peptidiltransferasa y bloquea parcialmente las interacciones con la región P, lo que previene la formación normal de las subunidades ribosómicas 50S activas.

Este mecanismo de acción diferente parece disminuir la posibilidad de aparición de resistencias cruzadas con otros grupos de antibacterianos.

Retapamulina es principalmente un agente bacteriostático frente a *Staphylococcus aureus* y a *Streptococcus pyogenes*, que no demuestra eficacia *in vivo* frente SAMR. Las Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus faecalis* son intrínsecamente resistentes.

La exposición sistémica de Retapamulina tras su aplicación tópica en piel intacta, erosionada y con pequeñas heridas es muy baja. Por este motivo, su distribución tisular y su excreción no se han estudiado en humanos. Pero es que además, no se espera relevancia clínica *in vivo* del intenso metabolismo hepático de Retapamulina observado en estudios *in vitro*.

#### EFICACIA CLÍNICA<sup>1</sup>

La eficacia clínica de Retapamulina en las indicaciones autorizadas se estableció en cuatro ensayos clínicos en Fase III<sup>2</sup>, con pacientes de 9 meses en adelante y una puntuación  $\geq 8$  en la escala Skin Infection Rating Scale (puntuación máxima de 42).

Retapamulina administrada 2 veces/día durante 5 días se comparó con placebo en un estudio de superioridad, y comparadores activos (orales y tópicos) en los tres restantes. Estos últimos fueron ensayos de no inferioridad en los que el límite de la diferencia entre los tratamientos se fijó en el 10 % -el valor inferior del intervalo de confianza debía ser  $\geq -10\%$  para considerar no inferior a Retapamulina-.

La variable principal de eficacia fue la respuesta clínica al final del tratamiento (FT) o tras un periodo de seguimiento (PS), según el estudio, en la población tratada al menos con una dosis (ITTC) o en la que cumplió el protocolo (PPC), también según el estudio. Otras poblaciones definidas fueron la ITTC en la que se hizo el aislamiento del germen causal (ITTB) y la ITTB que cumplió el protocolo (PPB).

La eficacia en pacientes con impétigo se evaluó en dos ensayos<sup>3,4</sup>.

El primero fue un estudio doble ciego frente placebo con 213 pacientes<sup>3</sup>, en el que la proporción de pacientes cuyas infecciones habían desaparecido al FT en la población ITTC (n=210) -variable principal- fue del 85,6% (119/139) para Retapamulina frente al 52,1% (37/71) para placebo. La diferencia a favor de Retapamulina superó el 33%, tanto al FT como al final del PS y en todas las poblaciones definidas. El segundo fue un estudio ciego para el observador y de no inferioridad frente a ácido Fusídico al 2% en crema (3 veces/día durante 7 días) con 519 pacientes<sup>4</sup>. El éxito clínico al FT (5º y 7º día) en el grupo de población PPC (n=455) -variable principal- fue del 99,1% (314/317) para Retapamulina frente al 94,0% (141/150) para el Fusídico. Las diferencias a favor de Retapamulina fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, la respuesta en la población PPC tras el PS (al 14º día) disminuyó hasta el 96,4% (297/308) con Retapamulina y se acercó a la del Fusídico que fue del 93,7% (134/143). Además, las diferencias entre los tratamientos tras el PS disminuyeron hasta hacerse no significativas en todas las poblaciones.

La eficacia en lesiones traumáticas de la piel infectadas secundariamente se analizó en dos ensayos idénticos, aleatorizados, doble ciego y de no inferioridad de Retapamulina frente a Cefalexina oral (500 mg/12 h en adultos ó 12,5 mg/kg cada 12h en <13 años, durante 10 días)<sup>2</sup>, que fueron publicados conjuntamente<sup>5</sup>. La publicación incluyó 1918 pacientes en los que el éxito clínico tras el PS (al 7º-9º día de FT) en la PPC (n=1641) -variable principal- para el grupo tratado con Retapamulina fue del 89,5% (1013/1132), e inferior al conseguido con Cefalexina, que fue del 91,9% (468/509). La diferencia entre los tratamientos se mantuvo dentro de los límites de no inferioridad, pero fundamentalmente debido al grupo de pacientes que presentaban heridas abiertas secundariamente infectadas. En cambio, no pudo demostrar la no inferioridad en pacientes con abscesos, que a su vez parecieron asociarse con infecciones producidas por SARM. Por ambos motivos, no se aprobó la indicación de Retapamulina en abscesos y en infecciones en las que se sospeche o se establezca que están producidas por SARM<sup>2</sup>.

La evaluación de Retapamulina incluyó un quinto ensayo en dermatosis infectadas secundariamente (psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis de contacto), en el que Retapamulina debía demostrar ser no inferior a Cefalexina oral (500mg/12h)<sup>6</sup>, pero cuyos resultados impidieron la autorización para dicha indicación<sup>2</sup>. En concreto, tras el PS en la población PPC -variable principal- Retapamulina mostró una eficacia inferior a Cefalexina oral con una diferencia entre los tratamientos de -3,8% muy cercana a los límites de no inferioridad predefinidos (IC95% -9,9; 2,3). Pero es que además, la diferencia en otros grupos de

población definidos superó ampliamente el 10% del límite inferior de la diferencia.

Retapamulina no se comparó con Mupirocina.

### EFFECTOS ADVERSOS<sup>1</sup>

La incidencia de efectos adversos con Retapamulina fue similar a la de los otros grupos de tratamiento en los ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron la aparición de irritación en el área de aplicación (1%) a la que le siguieron con un frecuencia menor (<1%) dolor, prurito, eritema y dermatitis de contacto.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>

Retapamulina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al medicamento o a alguno de sus excipientes.

No debe emplearse para el tratamiento de abscesos, ni de infecciones en las que se sospeche o confirme la presencia de SAMR.

Contiene hidroxitolueno butilado que puede provocar reacciones locales en la piel o irritación en los ojos y mucosas.

Se debe evitar el contacto con los ojos y mucosas.

No se recomienda su empleo junto a otros productos tópicos.

Si no se muestra respuesta clínica en 2-3 días se debe considerar una terapia alternativa.

Tras la apertura el período de validez es de 7 días.

### INTERACCIONES<sup>1</sup>

Aunque es un potente inhibidor del CYP no se esperan interacciones con otros medicamentos debido a su escasa exposición sistémica.

### CONCLUSIONES

Retapamulina es el primer representante, para uso en humanos, de un grupo de antibacterianos denominado pleuromutilinas o mutilinas, que actúa principalmente frente a *Staphylococcus aureus* y a *Streptococcus pyogenes*. Ha demostrado ser eficaz en infecciones dermatológicas superficiales tales como impétigo, pequeñas heridas infectadas, excoriaciones y heridas suturadas.

No ha sido autorizado para el tratamiento de abscesos y heridas secundarias a dermatosis, ni en infecciones provocadas por SAMR.

Su eficacia en la clínica y en la erradicación bacteriana del impétigo es similar al Fusídico tópico. Mientras que en las lesiones traumáticas de la piel infectadas secundariamente ha resultado ser no inferior a Cefalexina oral. Lamentablemente, no se ha comparado con Mupirocina.

La seguridad de Retapamulina es comparable a la de los tratamientos existentes y presenta una incidencia de efectos adversos baja.

Retapamulina no implica mejora farmacológica ni clínica alguna frente a las infecciones autorizadas, respecto al arsenal terapéutico y tratamiento existente: la aplicación 3 veces al día durante 10 días de Fusídico o Mupirocina tras el descostrado de las lesiones, reblandecidas previamente con paños de agua caliente. Cuando la evolución no es favorable o las lesiones son extensas o existen adenopatías o microepidemia en niños, el tratamiento se puede modificar por la administración oral durante 10 días de Cloxacilina (500 mg/6h en adultos ó 50-100 mg/kg/d (en 4 dosis) en niños) o Clindamicina si existe alergia a las penicilinas (300mg/8h en adultos). La Amoxicilina / Clavulánico durante 10 días (500mg/8h ó 40-50 mg/kg/d (en 3 tomas) en niños) se reserva para el caso de no responder a la Cloxacilina<sup>7</sup>.

La conveniencia de un tratamiento 2 veces al día durante 5 días, por otra parte no confirmada por estudios de adherencia al tratamiento, y su mecanismo de acción novedoso, que parece favorecer que no se produzcan resistencias cruzadas con otros antibacterianos, no es suficiente para situarla como alternativa a los medicamentos existentes, salvo en el caso de un fracaso confirmado de estos últimos y la necesidad de un tratamiento tópico. Y más si tenemos en cuenta su coste, mucho más elevado que las alternativas de primera elección y el hecho de que la validez del medicamento una vez abierto sea de 7 días, lo que permite considerar el coste del envase como coste de tratamiento.

Por tanto, Retapamulina NO APORTA VENTAJAS frente a otros medicamentos ya disponibles en las indicaciones para la que ha sido autorizado.

#### COSTE de los tratamientos tópicos

Principio Activo: Nombre	Presentación (PVP€)	Coste (€) / g
<b>Retapamulina 1%: Altargo®</b>	<b>5 g pda (11,71*)</b>	<b>2,34</b>
<b>Ac. Fusídico 2%: Fucidine®</b>	<b>15 g pda/crema (3,61) 30g pda/crema (6,40)</b>	<b>0,24/0,21</b>
<b>Mupirocina 2%: Bactroban® Plasimine®</b>	<b>15 g pda (4,75) 30g pda (9,38)</b>	<b>0,32/0,31</b>

\* Si tenemos en cuenta que el período de validez del medicamento una vez abierto es de 7 días, el coste del envase se puede considerar el coste del tratamiento.

### BIBLIOGRAFÍA

- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Altargo®, DCI: Retapamulina. Resumen de las características del producto (RCP) 02/04/2009 Altargo-H-C-757-II-10. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/altargo/H-757-PI-es.pdf>
- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Altargo®, DCI: Retapamulina. Scientific discussion. 5ª revisión. Publicada 28/04/09. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/altargo/H-757-en6.pdf>
- Koning S, van der Wouden JC, Chosidow O, Twynholm M, Singh KP, Scangarella N et al. Efficacy and safety of retapamulin ointment as treatment of impetigo: randomized double-blind multicentre placebo-controlled trial. Br J Dermatol. 2008; 158(5):1077-82.
- Oranje AP, Chosidow O, Sacchidanand S, Todd G, Singh K, Scangarella N et al. TOC100224 Study Team. Topical retapamulin ointment, 1%, versus sodium fusidate ointment,

- 2%, for impetigo: a randomized, observer-blinded, noninferiority study. Dermatology. 2007; 215(4):331-40.
- Free A, Roth E, Dalessandro M, Hiram J, Scangarella N, Shawar R et al. SB275833/030 Study Group. Retapamulin ointment twice daily for 5 days vs oral cephalexin twice daily for 10 days for empiric treatment of secondarily infected traumatic lesions of the skin. Skinned. 2006; 5(5):224-32.
- Parish LC, Jorizzo JL, Breton JJ, Hirman JW, Scangarella NE, Shawar RM et al. SB275833/032 Study Team. Topical retapamulin ointment (1%, wt/wt) twice daily for 5 days versus oral cephalexin twice daily for 10 days in the treatment of secondarily infected dermatitis: results of a randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2006; 55(6):1003-13.
- Vilaseca Canals J, Espinàs Boquet J coordinadores. Guía Terapéutica en Atención Primaria Basada en la Evidencia. 3ª ed. Barcelona. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria; 2007.

#### Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla Comisión de Uso Rational del Medicamento

Bueno Horcajadas, A., Carrión Horcajadas, J.L., López Cuevas, I., Martín Hurtado, A., Mora Morera, S., Rodríguez Clavero, A., Sarriá González, F.E., Serna Juan, S. y Val Carrascón, Mª I.  
C/ General Polavieja, 47 – 52005 Melilla Tels. : 951320418 - 22



EDITA: © INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA  
Subdirección General de Gestión Económica y Recursos Humanos  
Servicio de Recursos Documentales y Apoyo Institucional  
Alcalá, 56 – 28014 Madrid  
Depósito Legal: M-2387-2008 • ISSN: 1888-4598 • NIFO: 846-09-002-0