

**LISA I**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Altargo 10 mg/g salv

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga gramm salvi sisaldab 10 mg retapamuliini (1% w/w).

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Iga gramm salvi sisaldab kuni 20 mikrogrammi butüülhüdrosütolueeni (E321).  
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Salv.

Ühtlase konsistentsiga tuhmvalge salv.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Järgmiste pindmiste nahainfektsioonide lühiajaline ravi täiskasvanutel, noorukitel, imikutel ja lastel (alates 9. elukuust) (vt lõik 5.1):

- Impetiigo.
- Infitseerunud väikesed rebendid, abrasioonid või õmmeldud haavad.

Vt lõigud 4.4 ja 5.1 – oluline teave retapamuliini kliinilise toime kohta *Staphylococcus aureus*'e erinevate tüvede vastu.

Arvesse tuleb võtta antibakteriaalsete ravimite asjakohase kasutamise ametlikke juhiseid.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

*Täiskasvanud (vanuses 18...65 aastat), noorukid (vanuses 12...17 aastat), imikud ja lapsed (vanuses 9 kuud kuni 11 aastat)*

Õhuke kiht salvi kantakse haigusest haaratud nahapinnale kaks korda päevas viie päeva jooksul. Ravitava piirkonna võib katta steriilse sidemega.

Ohutus ja efektiivsus ei ole kindlaks tehtud järgmistel juhtudel:

- Impetiigo kollete arv >10 ja kogupind üle 100 cm<sup>2</sup>.
- Infitseeritud kolded, mille pikkus ületab 10 cm või kogupind >100 cm<sup>2</sup>.

Alla 18-aastastel patsientidel ei tohi ravitav piirkond ületada 2% kehapinnast.

Patsiente, kellel ei ilmne kliinilist ravivastust 2...3 päeva jooksul, tuleb uuesti uurida ja kaaluda alternatiivse ravi kasutamist (vt lõik 4.4).

#### Patsientide erigrupid

##### Eakad (65-aastased ja vanemad)

Annuse kohandamine ei ole vajalik.

##### Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik. Vt lõik 5.3.

##### Maksakahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik. Vt lõik 5.3.

##### Lapsed

Alla üheksa kuu vanustel lastel ei ole retapamuliini salvi ohutus ja efektiivsus kindlaks tehtud. Praeguseks saadaolevaid andmeid on kirjeldatud lõigus 5.2, kuid manustamissoovitusi anda ei saa.

##### Manustamisviis

Retapamuliin on ette nähtud ainult kutaaneks kasutamiseks.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi lõigus 6.1 loetletud ükskõik millise aine suhtes.

### **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Sensibiliseerumine või raskekujuline paikne ärritus

Kui retapamuliini salvi kasutamisel tekib sensibiliseerumine või raskekujuline paikne ärritus, tuleb ravi katkestada, salv hoolikalt maha pühkida ja alustada sobivat alternatiivset infektsioonivastast ravi.

#### Silmad ja limaskestad

Retapamuliini salv ei tohi sattuda silma ja limaskestadele. On teatatud, et nina limaskestale manustatuna võib Altargo esile kutsuda nina verejooksu.

#### Sissevõtmine

Ravimit ei tohi sisse võtta.

#### Ravi taashindamine

Alternatiivse ravi kasutamist tuleb kaaluda juhtudel, kui 2...3 päeva kestnud ravi järgselt ei ole infitseerunud piirkonnas tekkinud paranemist või on haigusnähud süvenenud.

#### Pikaaegne kasutamine ja mittetundlike mikroorganismide vohamine

Sarnaselt teiste antibakteriaalsete ainetega võib retapamuliini pikaajalisel kasutamisel tekkida mittetundlike mikroorganismide, sh seente vohamine.

Kui kahtlustatakse mittetundlike mikroorganismide poolt tekitatud superinfektsiooni, tuleb ravis juhinduda kliinilistest ja mikrobioloogilistest hinnangutest.

Abstsessid

Retapamuliini ei tohi kasutada abstsesside raviks.

#### Metitsilliin-resistentne *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Retapamuliini ei tohi kasutada infektsioonide raviks, mis on teadaolevalt või tõenäoliselt põhjustatud MRSA poolt (vt lõik 5.1).

Sekundaarselt infitseerunud lahtiste haavade kliinilistes uuringutes ei olnud retapamuliini toime piisav patsientidel, kelle infektsioon oli põhjustatud metitsilliinresistentse *Staphylococcus aureus*'e (MRSA) poolt. Nendel patsientidel täheldatud kliinilise toime vähenemise põhjus ei ole teada.

Butüülhüdroksütolueen

Retapamuliini salv sisaldab butüülhüdroksütolueeni, mis võib põhjustada paikseid nahareaktsioone (nt kontaktdermatiiti) või silmade ja limaskestade ärritust.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Retapamuliini ja teiste toopiliste ravimite samaaegset manustamist samale nahapiirkonnale ei ole uuritud ning seda ei soovitata.

Näidati, et inimese maksa mikrosoomides on retapamuliin tugev CYP3A4 inhibiitor. Kuid kuna retapamuliini plasmakontsentratsioon paikse manustamise korral on madal (vt lõik 5.2), ei ole oodata, et CYP3A4 substraatide samaaegne süsteemne manustamine tooks kaasa nende ravimite metabolismi kliiniliselt olulise inhibeerumise retapamuliini toimel.

Suukaudse ketokonasooli samaaegsel manustamisel annuses 200 mg kaks korda päevas suurenesid retapamuliini keskmine AUC<sub>(0-24)</sub> ja C<sub>max</sub> 81% pärast retapamuliini 10 mg/g salvi paikset manustamist tervete täiskasvanud meeste marrastunud nahale. Sellegipoolest olid protokollitud kõrgeimad plasmakontsentratsioonid madalad ( $\leq 10,5$  ng/ml ilma ketokonasoolita ja  $\leq 17$  ng/ml koos ketokonasooliga).

Pärast 10 mg/g salvi paikset manustamist oli retapamuliini süsteemne ekspositsioon täiskasvanutel ja 2-aastastel ning vanematel patsientidel madal (maksimaalne plasmakontsentratsioon  $< 20$  ng/ml). Seetõttu ei ole oodata, et 2-aastastel ning vanematel patsientidel, kes saavad ka CYP3A4 inhibiitoreid, tekiks retapamuliini kliiniliselt oluline plasmakontsentratsiooni tõus.

Lapsed

9 kuu kuni 2-aasta vanustel lastel on retapamuliini 10 mg/g salvi kasutamise korral võimalik ajutine kõrgemate plasmakontsentratsioonide teke võrreldes vanematel lastel ja täiskasvanutel tekkiva kontsentratsiooniga. Seetõttu on retapamuliini 10 mg/g salvi kasutamisel selles vanusegrupis vajalik ettevaatus, kui nad saavad ka CYP3A4 inhibiitoreid, sest pärast CYP3A4 inhibeerimist on võimalik retapamuliini süsteemse ekspositsiooni edasine suurenemine.

Retapamuliini plasmakontsentratsioone erinevate vanusegruppide kohta vt lõik 5.2.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### **Rasedus**

Ravimi kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid. Loomkatsetes on suukaudse manustamise järgselt täheldatud reproduktsioonitoksilisust ning nende käigus ei ole piisavalt hinnatud toimeid sünnitusele ja loote/postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Retapamuliini salvi tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui paikne antibakteriaalne ravi on selgelt näidustatud ja retapamuliini kasutamist loetakse eelistatuks süsteemsele antibakteriaalsele ravile.

### **Imetamine**

Ei ole teada, kas retapamuliin eritub inimese rinnapiima. Täiskasvanutel täheldatakse minimaalset süsteemset ekspositsiooni, mistõttu on rinnapiimatoidul lapse kokkupuude ravimiga tõenäoliselt ebaoluline. Loomadel ei ole uuritud retapamuliini eritumist piima. Otsuse langetamisel, kas jätkata/katkestada rinnaga toitmine või jätkata/katkestada ravi Altargo'ga, tuleb kaaluda rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja Altargo-ravist saadavat kasu naisele.

### **Fertiilsus**

Retapamuliini toime kohta inimese fertiilsusele andmeid ei ole. Loomkatsetes ei ole raviga seotud toimeid emas- või isasloomade fertiilsusele näidatud (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Altargo ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes, kus Altargo't kasutasid 2150 pindmiste nahainfektsioonidega patsienti, oli kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoime manustamiskoha ärritus, mis tekkis ligikaudu 1% patsientidest.

#### Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Esinemissageduse klassifitseerimisel on kasutatud järgmist liigitust:

väga sage ( $\geq 1/10$ ),

sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ),

aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ),

harv ( $> 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ),

väga harv ( $< 1/10000$ ),

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

<b>Organsüsteem</b>	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Teadmata</b>
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			Ülitundlikkus, sealhulgas angioödeem
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		Kontaktdermatiit	
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Manustamiskoha reaktsioonid  Ärritusnähud	Manustamiskoha reaktsioonid  Valu Sügelus Punetus	Manustamiskoha ärritus (sealhulgas põletustunne)

#### Lapsed

Lastel esinevate kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja tõsidus on samad nagu täiskasvanutel.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#),\* kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Kõigi üleannustamisnähtude puhul, mis on tekkinud ravimi paikse manustamise või juhusliku sissevõtmise järgselt, tuleb kasutada sümptomaatilist ravi. Spetsiifilist antidooti ei teata.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: Antibiootikumid ja kemoterapeutikumid dermatoloogiliseks kasutamiseks, antibiootikumid paikseks kasutamiseks, ATC-kood: D06AX13

#### Toimemehhanism

Retapamuliin on pleuromutuliini poolsünteetiline derivaat, mis isoleeritakse fermentatsiooni käigus *Clitopilus passeckerianus*'est (varem nimetatud *Pleurotus passeckerianus*).

Retapamuliin inhibeerib selektiivselt bakteriaalset valgusünteesi, seondudes ainulaadse saidiga bakteri ribosoomi 50S allüksusel, mis erineb teiste ribosoomiga seonduvate mitte-pleuromutuliin antibakteriaalsete ainete seondumiskohtadest.

Andmed näitavad, et seondumiskoht hõlmab ribosoomi valku L3 ning paikneb ribosoomi P-saidi ja peptidüültransferaasse keskuse piirkonnas. Selle saidiga seondumise tulemusena inhibeerivad pleuromutuliinid peptidüültransferaasi, blokeerivad osaliselt P-saidiga seondumise ja takistavad aktiivsete 50S ribosoomi allüksuste normaalset moodustumist. Seega inhibeerivad pleuromutuliinid bakteriaalset valgusünteesi mitme mehhanismi kaudu.

Retapamuliinil on peamiselt bakteriostaatiline toime *S. aureus*'e ja *S. pyogenes*'e vastu.

#### Resistentsusmehhanism

Tänu oma erilisele toimemehhanismile on spetsiifilise ristuva resistentsuse teke teiste antibakteriaalsete ainete klassidega harvaesinev.

*In vitro* on kindlaks tehtud kolm mehhanismi, mis vähendavad tundlikkust retapamuliini suhtes. Üks hõlmab mutatsioone ribosoomi valgus L3, teine on mittespetsiifiline väljavoolumehhanism (ABC transportsüsteem *vgaAv*). On demonstreeritud, et see mittespetsiifiline väljavoolumehhanism vähendab ka streptogramiin A aktiivsust *in vitro*.

Tundlikkust pleuromutuliinidele võib mõjutada ka Cfr rRNA metüültransferaas, mis tekitab ristuvat resistentsust fenikoolide, linkosamiidide ja streptogramiin A stafülokokkide suhtes.

Retapamuliin MIC väärtusi 2...64 µg/ml on teatatud *S.aureus* kliiniliste isolaatide kohta, millel on eespool kirjeldatud kas väljavoolumehhanism või cfr-resistentsusmehhanism. Laboratoorselt tekitatud L3 ribosoomi valgu mutatsiooniga *S.aureus* isolaatide jaoks oli retapamuliini MIC väärtus 0,25...4 µg/ml. Kuna aga *S.aureus*'e korral on retapamuliini epidemioloogilise *cut-off* väärtus 0,5 µg/ml, siis retapamuliini kõrgeenenud MIC väärtusega isolaatide kliiniline tähtsus ei ole teada retapamuliini üsna kõrge paikse kontsentratsiooni (20000 µg/ml) tõttu nahas.

Resistentsuse teket ei täheldatud retapamuliinravi ajal kliiniliste uuringute programmi raames ning kõiki kliinilisi isolaate inhibeeris retapamuliin kontsentratsioonides ≤2µg/ml.

## Antibakteriaalne toimespekter

Omandatud resistentsuse levimus võib valitud tüvede puhul varieeruda geograafiliselt ja aja jooksul ning soovitatav on järgida kohalikke resistentsusandmeid, eriti raskekujuliste infektsioonide ravimisel. Vajadusel tuleb konsulteerida spetsialistiga, kui resistentsuse kohalik levimus on selline, et ravimi kasulikkus vähemalt teatud infektsioonivormide korral on küsitav.

<i>Sageli tundlikud tüved</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> * <sup>§</sup>
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<b>Tüüpiliselt resistentsed mikroorganismid</b>
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>

<sup>§</sup> *In vitro* oli retapamuliin võrdset efektiivne *S. aureus*'e metitsilliintundlike ja metitsilliinresistentsete tüvede vastu. Kuid MRSA vastase kliinilise efektiivsuse kohta vt lõik 4.4 ja allpool toodud teavet. Retapamuliini ei tohi kasutada infektsioonide raviks, mis on teadaolevalt või tõenäoliselt põhjustatud MRSA poolt.

\* efektiivsust on kliinilistes uuringutes piisavalt demonstreeritud

## Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Impetiigo uuringutes isoleeriti väga vähe MRSA-d ja kõigil juhtudel oli ravi kliiniliselt efektiivne (100%: 8/8).

Impetiigo uuringutes ja kahes sekundaarselt infitseerunud lahtiste haavade (SIOW) uuringus oli kliinilise efektiivsuse tase kõrge retapamuliini kasutamisel mupirotsiini suhtes resistentsel *S. aureus*'e (100%: 11/11) või fusidiinhappe suhtes resistentsel *S. aureus*'ega (96,7%: 29/30) patsientidel. Ent kahes uuringus, kus osalesid sekundaarselt infitseerunud lahtiste haavade patsiendid, oli retapamuliini efektiivsus MRSA poolt põhjustatud infektsioonide korral ebapiisav (75,7%). Retapamuliini *S. aureus*'e vastase *in vitro* aktiivsuse osas ei täheldatud erinevusi, kui isolaadid olid tundlikud või resistentsed metitsilliini suhtes.

MRSA vastase väiksema kliinilise efektiivsuse seletus sekundaarselt infitseerunud lahtiste haavade korral on ebaselge ja seda võis mõjutada teatud MRSA klooni olemasolu. Kui *S. aureus*'e vastane ravi on ebaefektiivne, tuleks kaaluda täiendavate virulentsusfaktoritega (nt Panton-Valentine leukotsidiin) tüvede võimalikku olemasolu.

### **Kliiniline efektiivsus jätkuvisiidi ajal *S. aureus*'ega nakatunud ja sekundaarselt infitseerunud lahtiste haavade patsientidel**

Fenotüüp/PFGE tüüp	RETAPAMULIIN			Tsefaleksiin	
	n/N	Efektiivsus (%)	95% täpne CI	n/N	Efektiivsus (%)
<i>S. aureus</i> (kõik)	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: usaldusvahemik. Täpne CI arvutatakse F-jaotusmeetodi abil.

<sup>§</sup>: MRSA vastane efektiivsus PVL+ MRSA tõttu oli 8/13 (62%)

Mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas uuringus võrreldi sekundaarselt infitseerunud lahtiste haavade ravi retapamuliiniga efektiivsust platseebosalviga. Uuring ebaõnnestus esmase

tulemusnäitaja saavutamise osas, milleks oli kliiniline efektiivsus jätkuvisiidi ajal (päevadel 12...14) ravikavatsusega isikute populatsioonis (vt allolev tabel).

### Kliiniline ravivastus jätkuvisiidi ajal (päevad 12...14), analüüsitud populatsioonis

Analüüsitud populatsioon	Retapamuliin		Platseebo		Erinevus efektiivsuses (%)	95% CI (%)
	n/N	Efektiivsus (%)	n/N	Efektiivsus (%)		
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 – usaldusvahemik. Usaldusvahemikku ei kohandatud arvukatele juhtudele.

ITTC – Ravikavatsusega kliiniline esmase efektiivsuse populatsioon; PPC – protokollile vastav kliiniline esmase efektiivsuse populatsioon; ITTB – ravikavatsusega bakterioloogilise hindamise, primaarse efektiivsuse populatsioon; PPB – vastavalt protokollile bakterioloogilise hindamise, esmase efektiivsuse populatsioon.

Kui andmed kohandati algtaase haava omadustega, sh patogeeni, haava suurus ja raskus, oli esmase tulemusnäitaja osas kliinilise ravitulemuse määr retapamuliinil siiski parem võrreldes platseeboga ( $p=0,0336$ ).

Retapamuliini saanud isikutel paranesid ravi lõpu visiidiks (päevad 7...9) infektsioonikoldded kiiremini; kollete suurus vähenes 77,3% võrreldes 43,5% platseebot saanud isikutega. Jätakuvisiidil olid erinevused siiski väiksemad (88,6% vs 81% vastavalt retapamuliini ja platseeboga ravitud isikutel).

Ravikavatsusega bakterioloogilise hindamise populatsioonis oli retapamuliini kliinilise ravitulemuse määr (76,4%: 139/182) statistiliselt parem platseebost (64,3%; 54/84). See erinevus oli peamiselt tingitud kõrgemast ravitulemuse määrast retapamuliiniga ravitud *S. aureus* infektsiooniga isikutel võrreldes platseebot saanutega (vt allolevat tabelit). Siiski ei näidanud retapamuliin mingit paremust võrreldes platseeboga isikutel, kellel esinesid *S. pyogenes*'est tingitud sekundaarselt infitseerunud lahtised haavad (SIOW).

### Kliiniline efektiivsus jätkuvisiidi ajal sekundaarselt infitseerunud lahtiste haavadega isikutel *S. Aureus* 'e ja *S. pyogenes*'ega ravikavatsusega bakterioloogilise hindamise populatsioonis

Patogeen	Retapamuliin			Platseebo	
	n/N	Efektiivsus (%)	95% täpne CI	n/N	Efektiivsus (%)
<i>S. aureus</i> (kõik)	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: usaldusvahemik. Täpne CI arvutatakse F-jaotusmeetodi abil.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

#### Terved täiskasvanud

Tervete täiskasvanutega läbiviidud uuringus manustati 10 mg/g retapamuliini salvi iga päev tervele ja marrastunud nahale oklusioonideme all kuni 7 päeva jooksul. Süsteemne ekspositsioon pärast retapamuliini manustamist tervele nahale oli väga väike. Geomeetriline keskmine  $C_{max}$  väärtus plasmas pärast manustamist 200 cm<sup>2</sup> suurusel marrastunud nahapinnale oli 9,75 ng/ml 1. päeval ja



8,79 ng/ml 7. päeval ning maksimaalne registreeritud individuaalne süsteemne ekspositsioon ( $C_{max}$ ) oli 22,1 ng/ml.

#### *Patsiendid alates 2. eluaastast*

Ühekordsed plasmaproovid saadi 516 täiskasvanult ja lapselt, kes said paikset ravi retapamuliini 10 mg/g salviga kaks korda päevas 5 päeva jooksul sekundaarselt infitseerunud traumaatiliste vigastuste raviks. Täiskasvanutelt võeti proovid enne ravimi manustamist päevadel 3 või 4 ja lastel 0...12 tundi pärast viimast manustamist päevadel 3 või 4. Enamikes proovides (89%) oli ravimi sisaldus väiksem alumisest määratavuse piirist (0,5 ng/ml). Proovides, kus retapamuliini sisaldus oli määratav, oli see 90% juhtudest alla 2,5 ng/ml. Retapamuliini maksimaalne mõõdetud plasmakontsentratsioon oli täiskasvanutel 10,7 ng/ml ja lastel 18,5 ng/ml.

#### *Patsiendid vanuses 2...24 kuud*

Ühekordsed plasmaproovid saadi ligikaudu 4...8 tundi pärast esmast manustamist päevadel 3 või 4, 2-kuustelt kuni 2-aastastelt impetiigo või sekundaarselt infitseerunud traumavigastuse või dermatosiiga patsientidelt (ääremärkus: retapamuliin ei ole näidustatud sekundaarselt infitseerunud dermatosiide raviks). Retapamuliini kontsentratsioon oli mõõdetav 46% (36/79) proovides (vahemikus 0,52...177,3 ng/ml), kuid enamikus nendest proovides (27/36; 75%) oli sisaldus < 5,0 ng/ml.

9 kuu kuni 2-aastaste laste seas olid retapamuliini plasmakontsentratsioonid mõõdetavad 32% (16/50) proovides. Ühes proovis ületas retapamuliini kontsentratsioon (95,1 ng/ml) 2..17-aastastel patsientidel täheldatud kõrgeimad kontsentratsioonid (18,5 ng/ml). Seda plasmakontsentratsiooni täheldati lapsel, kellel oli sekundaarselt infitseerunud dermatos, mille raviks retapamuliin ei ole näidustatud.

Retapamuliini ei soovitata kasutada alla 9-kuustel lastel. 2...9-kuustelt lastelt võetud proovides oli retapamuliini kontsentratsioon mõõdetav 69% (20/29) proovides. Neli retapamuliini plasmakontsentratsiooni (26,9, 80,3, 174,3 ja 177,3 ng/ml) ületasid 2..17-aastastel patsientidel täheldatud kõrgeimad plasmakontsentratsioonid (18,5 ng/ml).

#### Jaotumine

Väga väikese süsteemse ekspositsiooni tõttu ei ole inimestel uuritud retapamuliini jaotumist kudesse.

*In vitro* on retapamuliin P-glükoproteiini (Pgp) substraat ja inhibiitor. Kuid maksimaalne individuaalne süsteemne ekspositsioon inimestel pärast 1% salvi paikset manustamist 200 cm<sup>2</sup> suurusel marrastunud nahapinnale ( $C_{max} = 22$  ng/ml;  $AUC_{(0-24)} = 238$  ng.h/ml) oli 660 korda väiksem kui Pgp inhibeerimiseks vajalik retapamuliini  $IC_{50}$ .

Retapamuliini seonduvus inimese plasmavalkudega on ligikaudu 94%.

#### Biotransformatsioon

Retapamuliini *in vitro* oksüdatiivset metabolismi inimese maksa mikrosoomides vahendas peamiselt CYP3A4, väiksem roll oli ensüümidel CYP2C8 ja CYP2D6 (vt lõik 4.5).

#### Eliminatsioon

Inimestel ei ole retapamuliini eliminatsiooni uuritud.

#### Patsientide erirühmad

Neeru-või maksakahjustusega patsientide kohta farmakokineetilised andmed puuduvad. Ent madala süsteemse plasmakontsentratsiooni tõttu ei ole ohutusprobleeme ette näha.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Krooniline toksilisus

14-päevastes (50, 150 või 450 mg/kg) suukaudse mürgistuse uuringutes rottidel leidsid kinnitust adaptatiivsed muutused maksas ja kilpnäärmes. Kummalgi leiul ei ole kliinilist tähtsust.

Ahvidel, kes said ravimit suukaudselt (50, 150 või 450 mg/kg) 14 päeva jooksul, täheldati annusega seotud oksendamist.

#### Kartsinogenees, mutagenees, reproduktsioonitoksilisus

Retapamuliiniga ei ole läbi viidud kartsinogeenset potentsiaali hindavaid pikaajalisi loomkatseid.

Puudusid tõendid genotoksilisusest, kui seda hinnati *in vitro* geenimutatsioonide ja/või kromosomaalsete muutuste suhtes hiire lümfoomirakkude testis, inimese perifeerse vere lümfotsüütide kultuuris või *in vivo* kromosomaalsete muutuste suhtes roti mikrotoomade testis.

Puudusid tõendid viljakuse vähenemisest isastel või emastel rottidel, kes said suu kaudu 50, 150 või 450 mg/kg päevas, mille tulemusena saavutatud ekspositsioon ületas kuni 5-kordselt kõrgeimat inimesel saavutatavat ekspositsiooni (paikne manustamine 200 cm<sup>2</sup> suurusele marrastunud nahapinnale: AUC 238 ng.h.ml).

Embrüotoksilisuse uuringus rottidel täheldati arengutoksilisust (loote kehakaalu langus ja skeleti hilinenud luustumine) ja emaslooma mürgistust suukaudsete annuste  $\geq 150$  mg/kg päevas puhul (vastab  $\geq 3$ -kordsele inimesel saavutatavale ekspositsioonile, vt eespool). Rottidel ei täheldatud raviga seotud väärarenguid.

Retapamuliini manustati püsiinfusiooni teel tiinetele küülikutele tiinuse 7. päevast kuni 19. päevani. Emaslooma mürgistust täheldati annuste  $\geq 7,2$  mg/kg päevas puhul, mis vastab  $\geq 8$ -kordsele inimesel saavutatavale ekspositsioonile (vt eespool). Puudus raviga seotud toime embrüo-loote arengule.

Ei ole läbi viidud uuringuid, et hinnata retapamuliini toimet pre-/postnataalsele arengule. Rotipoegadel ei leitud retapamuliini salvi paikse manustamise järgselt süsteemseid toimeid.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Valge pehme parafiin.  
Butüülhüdrosütolueen (E321)

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

Avamata tuub ja kotike: 2 aastat.

Avatud tuub: 7 päeva.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

0,5 g alumiiniumfooliumist kotike. Karbis on 12 kotikest.

5 g, 10 g ja 15 g alumiiniumtuubid plastmassist keeratava korgiga. Karbis on 1 tuub.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Pärast ravi allesjäänud salv tuleb minema visata.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 24.mai, 2007

Müügiloa uuendamise kuupäev: 24.aprill, 2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti (EMA) kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **LISA II**

- A. TOOTJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. TOOTJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

**LISA III**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**5 g, 10 g, 15 g TUUBI KARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Altargo 10 mg/g salv  
Retapamuliin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga gramm sisaldab 10 mg retapamuliini (1% w/w)

**3. ABIAINED**

Sisaldab ka:  
Valge pehme parafiin  
Butüülhüdrosütolueen (E321)  
Lisainformatsiooni vt pakendi infolehest

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Salv  
5 g x 1 tuub  
10 g x 1 tuub  
15 g x 1 tuub

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Mitte alla neelata  
Kanda kahjustatud nahale vastavalt arstilt saadud juhistele  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte  
Ainult kutaanne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Mitte manustada silma või limaskestadele

**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:



**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Altargo

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****0,5 g KOTIKESE KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Altargo 10 mg/g salv  
Retapamuliin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga gramm sisaldab 10 mg retapamuliini (1% w/w)

**3. ABIAINED**

Sisaldab ka:  
Valge pehme parafiin  
Butüülhüdrosütolueen (E321)  
Lisainformatsiooni vt pakendi infolehest

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Salv  
  
0,5 g x 12 kotikest

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Mitte alla neelata  
Kanda kahjustatud nahale vastavalt arstilt saadud juhistele  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte  
Ainult kutaanne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Mitte manustada silma või limaskestadele

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/390/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND****16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Altargo

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**

**5 g, 10 g, 15 g TUUB**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

Altargo 10 mg/g salv  
Retapamuliin  
Kutaanne.

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

5 g

10 g

15 g

**6. MUU**

Mitte manustada silma või limaskestadele.

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL**  
**0,5 g KOTIKE**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

Altargo 10 mg/g salv  
Retapamuliin  
Kutaanne.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**4. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

0,5 g

**6. MUU**

Mitte manustada silma või limaskestadele.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave patsiendile**

### **Altargo 10 mg/g salv**

#### Retapamuliin

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud ainult teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord:**

1. Mis ravim on Altargo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Altargo kasutamist
3. Kuidas Altargo't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Altargo't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Altargo ja milleks seda kasutatakse**

Altargo salv sisaldab antibiootikumi, mida nimetatakse retapamuliiniks, mida kasutatakse nahal. Altargo't kasutatakse bakteriaalsete nakkuste raviks, mis haaravad väikeseid nahapiirkondi. Ravitavateks nakkusteks võivad olla impetiigo ehk mädavill-lööve (mis põhjustab koorikute teket haigusest haaratud aladel), sisselõiked, kriimustused ja õmmeldud haavad.

Altargo on mõeldud täiskasvanutele ja lastele alates üheksandast elukuust.

#### **2. Mida on vaja teada enne Altargo kasutamist**

##### **Ärge kasutage Altargo't:**

Kui te olete retapamuliini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Altargo kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te märkate, et nakkus süveneb või tekib tugevam punetus, ärritus või muud nähud manustamiskohal, peate lõpetama Altargo kasutamise ja teavitama sellest oma arsti. Vt ka käesoleva infolehe lõik 4.

Kui paranemisilminguid ei ole tekkinud pärast 2...3 ravipäeva, võtke ühendust oma arstiga.

##### **Lapsed**

Altargo't ei tohi alla 9-kuustel lastel kasutada.

##### **Muud ravimid ja Altargo**

Ärge manustage teisi salve, kreeme või ravivedelikke Altargo'ga ravitavasse piirkonda, kui arst ei ole teil spetsiaalselt palunud seda teha.

Öelge oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, Kui patsient on alla 2-aastane laps, on eriti oluline, et te räägiks arstile kõikidest teistest ravimitest, mida lapsele antakse, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimid. On võimalik, et Altargo'ga ravitaval lapsel, kes saab veel teatud teisi ravimeid (näiteks mõned ravimid, mida kasutatakse seennakkuste ravis) tekib veres Altargo suurem kontsentratsioon kui tavaliselt. Selle tagajärjel võivad tekkida kõrvaltoimed. Teie arst otsustab, kas alla 2-aastast last, kes saab ka teisi ravimeid, tohib ravida Altargo'ga.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Teie arst otsustab, kas see ravi on teile sobiv.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Eeldatavasti Altargo ei mõjuta teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

### **Altargo sisaldab butüülhüdroksütolueeni (E321)**

See võib põhjustada paikseid nahareaktsioone (nt kontaktdermatiiti) või silmade ja limaskestade ärritust.

## **3. Kuidas Altargo't kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Kuidas Altargot manustada**

Tavaliselt kantakse õhuke kiht salvi haigusest haaratud nahapinnale kaks korda päevas viie päeva jooksul.

Pärast salvi määrmist, võib ravitava piirkonna võib katta steriilse sideme või marliga, välja arvatud juhul, kui arst on soovitanud jätta see katmata.

Jätkake Altargo kasutamist nii kaua, kui arst on seda soovitanud.

Altargo on mõeldud ainult nahale manustamiseks. Seda ei tohi manustada silma, suhu või huultele, ninna või naistel suguelundite piirkonda. Kui salv satub kogemata nimetatud kohtadesse, peske vastavat piirkonda veega ning ebamugavuse korral pidage nõu oma arstiga. Kui te kogemata manustate Altargo salvi ninna, võib teil tekkida nina verejooks.

Peske käsi enne ja pärast salvi manustamist.

### **Kui te kasutate Altargo't rohkem kui ette nähtud**

Pühkige liigne salv ettevaatlikult maha.

### **Kui te unustate Altargo't kasutada**

Manustage salv niipea kui meelde tuleb ning järgmine annus manustage tavalisel ajal.

### **Kui te võtate Altargo't kogemata sisse**

Pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Kui te lõpetate Altargo kasutamise**



Kui te lõpetate Altargo kasutamise liiga vara, võivad bakterid uuesti kasvama hakata ning teie infektsioon võib taastuda. Ärge lõpetage selle ravimi kasutamist enne raviarsti või apteekri nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekri.

#### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

##### **Seisundid, millele on vaja tähelepanu pöörata**

##### **Tõsised nahareaktsioonid või allergia (sagedus teadmata)**

Kui teil tekivad tõsised nahareaktsioonid või allergia (nt tugev sügelus või tõsine lööve, näo-, huulte- või keele turse):

- Lõpetage Altargo kasutamine
- Pühkige salv hoolikalt maha
- Võtke **otsekohe** ühendust oma arstiga.

Järgmised kõrvaltoimed on tekkinud nahapiirkonnas, kuhu manustati Altargo't:

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võib tekkida kuni ühel inimesel 10-st):

- nahaärritus

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st):

- valu, sügelus, punetus või lööve (kontaktdermatiit)

Muud kõrvaltoimed (sagedust ei saa olemasolevate andmete alusel hinnata):

- põletustunne

##### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekri. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#),\* kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

#### 5. Kuidas Altargo't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni“.

Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Avatud tuub tuleb minema visata 7 päeva pärast avamist, isegi kui see pole päris tühi. Ärge visake ravimeid olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

#### 6. Pakendi sisu ja muu teave

## Mida Altargo sisaldab

- Toimeaine on retapamuliin. Iga gramm salvi sisaldab 10 mg retapamuliini.
- Abiained on valge pehme parafiin ja butüülhüdroksütolueen (BHT, E321, säilitusaine).

## Kuidas Altargo välja näeb ja pakendi sisu

Altargo on ühtlase konsistentsiga tuhmvalge salv. See on plastmassist korgiga alumiiniumtuubis, mis sisaldab 5, 10 või 15 grammi salvi või alumiiniumfooliumist kotikeses, mis sisaldab 0,5 g salvi.

Pakendis 1 tuub.

Pakendis 12 kotikest.

Kõik pakendi suurused ei pruugi teie riigis müügil olla.

## Müügiloo hoidja ja tootja

### Müügiloo hoidja

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

### Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

### **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 70 20 00  
firmapost@gsk.no

### **Eesti**

### **Österreich**

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.  
Simi: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00  
gskcyprus@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

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.x.si@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
recepacia.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

**Infoleht on viimati uuendatud:**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>.