

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Altargo 10 mg/g pommade

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gramme de pommade contient 10 mg de rétapamuline (1 % m/m).

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque gramme de pommade contient jusqu'à 20 microgrammes de butylhydroxytoluène (E321).
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Pommade.

Pommade lisse, blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de courte durée des infections superficielles de la peau suivantes chez les adultes, les adolescents, les nourrissons et les enfants (à partir de 9 mois) (voir rubrique 5.1) :

- Impétigo.
- Petites coupures, écorchures, ou plaies suturées infectées.

Voir rubriques 4.4 et 5.1 pour les informations importantes concernant l'efficacité de rétapamuline contre les différents types de *Staphylococcus aureus*.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des médicaments antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes (âgés de 18 à 65 ans), adolescents (âgés de 12 à 17 ans), nourrissons et enfants (âgés de neuf mois à 11 ans)

Une fine couche de pommade doit être appliquée sur la zone atteinte deux fois par jour pendant cinq jours.

La zone traitée peut être couverte par un bandage stérile ou un pansement de gaze.

La tolérance et l'efficacité n'ont pas été établies dans les cas suivants :

- Lésions impétigineuses > 10 en nombre et excédant 100 cm² en surface totale.
- Lésions infectées de plus de 10 cm en longueur ou d'une surface totale > 100 cm².

Chez les patients de moins de 18 ans la surface totale traitée ne doit pas correspondre à plus de 2 % de la surface corporelle.

Les patients ne présentant pas de réponse clinique dans les 2 à 3 jours doivent être ré-évalués et un traitement alternatif doit être envisagé (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Personnes âgées (de 65 ans et plus)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Voir rubrique 5.3.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Voir rubrique 5.3.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de rétapamuline pommade chez les nourissons de moins de 9 mois n'ont pas été établies. Les données disponibles sont décrites dans la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

Mode d'administration

Rétapamuline est réservée à la voie cutanée uniquement.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Sensibilisation ou irritation locale sévère

Dans le cas d'une sensibilisation ou d'une irritation locale sévère due à l'utilisation de rétapamuline pommade, le traitement doit être arrêté, la pommade doit être soigneusement éliminée et un traitement alternatif approprié devra être mis en place pour traiter l'infection.

Yeux et muqueuses

Rétapamuline pommade doit être appliquée en évitant tout contact avec les yeux et les muqueuses. Des épistaxis ont été signalées lors de l'usage d'Altargo sur la muqueuse nasale.

Ingestion

Des précautions doivent être prises pour éviter l'ingestion.

Ré-évaluation du traitement

Un traitement alternatif doit être envisagé s'il n'est pas noté d'amélioration ou en cas d'aggravation observée au niveau de la zone infectée après 2 à 3 jours de traitement

Utilisation prolongée et prolifération de germes non-sensibles

L'utilisation prolongée de rétapamuline peut favoriser la prolifération de germes non-sensibles, dont les champignons. Si une sur-infection à germes non-sensibles est suspectée, un traitement doit être instauré selon les recommandations cliniques et microbiologiques.

Abcès

Rétapamuline ne doit pas être utilisée pour traiter les abcès.

Staphylococcus aureus méticilline - résistant (SARM)

Rétapamuline ne doit pas être utilisée pour traiter les infections connues ou supposées être dues au SARM (voir rubrique 5.1).

Dans les études cliniques sur des plaies secondairement infectées, l'efficacité de rétapamuline n'était pas satisfaisante chez les patients avec des infections causées par SARM. La raison de la diminution de l'efficacité clinique observée chez ces patients n'est pas connue.

Butylhydroxytoluène

Rétapamuline pommade contient du butylhydroxytoluène, pouvant entraîner des réactions cutanées locales (par exemple : dermatite de contact), ou une irritation des yeux et des muqueuses.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

L'effet d'une application concomitante de rétapamuline avec d'autres médicaments topiques sur la même zone de peau n'a pas été étudié, et une telle application n'est pas recommandée.

Dans les microsomes hépatiques humains, rétapamuline a démontré être un inhibiteur puissant du CYP3A4. Toutefois, puisque les concentrations plasmatiques de rétapamuline sont faibles lors de l'application locale, on ne s'attend pas à ce que l'administration concomitante de substrats de CYP3A4 entraîne une inhibition cliniquement importante de leur métabolisme par rétapamuline (voir rubrique 5.2).

La co-administration avec 200 mg de ketoconazole oral deux fois par jour a augmenté l'AUC₍₀₋₂₄₎ moyenne de rétapamuline et le C_{max} de 81 % après application locale de rétapamuline 10 mg/g pommade sur la peau lésée d'adultes sains de sexe masculin. Néanmoins, les plus fortes concentrations plasmatiques enregistrées ont été faibles (< 10,5 ng/ml, en l'absence de ketoconazole et < 17 ng/ml, en présence de ketoconazole).

L'exposition systémique à la rétapamuline a été faible après l'application locale de pommade 10 mg/g chez l'adulte et les patients pédiatriques âgés de 2 ans et plus (concentration plasmatique maximale < 20 ng/ml). Par conséquent, des augmentations cliniquement significatives des concentrations plasmatiques de rétapamuline ne sont pas attendues chez des patients âgés de 2 ans et plus qui reçoivent également des inhibiteurs du CYP3A4.

Population pédiatrique

Chez les enfants âgés de 9 mois à 2 ans, il est possible que des concentrations plasmatiques supérieures puissent occasionnellement apparaître durant le traitement par rétapamuline pommade à 10 mg/g en comparaison avec des enfants plus âgés et des adultes. Par conséquent, la prudence est recommandée si rétapamuline pommade à 10 mg/g est administré aux enfants de ce groupe d'âge qui reçoivent également des inhibiteurs du CYP3A4, car une augmentation plus importante de l'exposition systémique à la rétapamuline peut survenir lors de l'inhibition du CYP3A4.

Voir la section 5.2 concernant les concentrations plasmatiques de rétapamuline observées chez les patients dans les groupes d'âge différents.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction après administration orale et elles ont été insuffisantes en ce qui concerne les effets sur la gestation et le développement fœtal/post-natal (voir rubrique 5.3).

Rétapamuline pommade doit être utilisée pendant la grossesse uniquement lorsqu'un traitement antibactérien local est clairement indiqué et que l'utilisation de rétapamuline est considérée être préférable à une administration systémique d'un médicament antibactérien.

Allaitement

On ignore si rétapamuline est excrétée dans le lait maternel. Une exposition minimale systémique est observée chez les adultes, par conséquent l'exposition d'un nourrisson allaité est vraisemblablement négligeable. L'excrétion de rétapamuline dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. La décision de continuer/d'arrêter l'allaitement ou de continuer/d'arrêter le traitement par Altargo doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par Altargo pour la femme.

Fécondité

Il n'y a pas de donnée sur les effets de rétapamuline sur la fécondité chez l'homme. Les études réalisées chez l'animal n'ont montré aucun effet lié au traitement sur la fécondité des mâles et des femelles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Altargo n'a aucun effet ou n'a qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profile de sécurité

Dans les études cliniques au cours desquelles 2150 patients ayant une infection superficielle de la peau ont appliqué Altargo, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était une irritation au niveau du site d'application qui affectait environ 1 % des patients.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

La convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences :

- très fréquent ($\geq 1/10$),
- fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$),
- peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$),
- rare ($> 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$),
- très rare ($< 1/10\ 000$),
- indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Systèmes d'organe	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
<i>Affections du système immunitaire</i>			Hypersensibilité, dont angioedème
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		Dermite de contact	
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	<u>Réactions au site d'application</u> Irritation	<u>Réactions au site d'application</u> Douleur Prurit Erythème	Irritations au site d'application (incluant des sensations de brûlures)

Population pédiatrique

La fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables sont les mêmes dans la population pédiatrique que chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice / risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Tout signe ou symptôme de surdosage, par voie topique ou par ingestion accidentelle devra être traité de manière symptomatique.

Aucun antidote spécifique n'est connu.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotiques et médicaments chimiothérapeutiques à usage dermatologique, antibiotique à usage topique. Code ATC : D06AX13

Mécanisme d'action

Rétapamuline est un dérivé semi-synthétique de la pleuromutiline, qui est isolé par fermentation de *Clitopilus passeckerianus* (anciennement *Pleurotus passeckerianus*).

Rétapamuline inhibe sélectivement la synthèse protéique bactérienne en agissant sur un site unique de la sous-unité 50S du ribosome bactérien, qui est distinct des sites de liaison des autres agents antibactériens non-pleuromutiline ayant une action sur le ribosome.

Les données indiquent que le site de liaison implique la protéine ribosomale L3 et est situé dans la région P du site ribosomal et du centre peptidyl-transférase. En se liant sur ce site, les pleuromutilines inhibent le transfert du peptidyl, bloquent partiellement les interactions avec le site P, et empêchent la formation normale des sous-unités ribosomales 50S actives. Par conséquent les pleuromutilines semblent inhiber la synthèse protéique bactérienne par des mécanismes multiples.

Rétapamuline est principalement bactériostatique contre *S. aureus* et *S. pyogenes*.

Mécanisme de résistance

En raison de son mode d'action particulier, une résistance croisée spécifique ciblée avec d'autres classes d'agents antibactériens est rare.

In vitro, trois mécanismes ont été identifiés qui réduisent la sensibilité à la rétapamuline. L'un implique des mutations sur la protéine ribosomale L3, le second est un mécanisme d'efflux non spécifique (transporteur ABC *vgaAv*). Il a été aussi démontré que ce mécanisme d'efflux non spécifique réduisait l'activité *in vitro* de la streptogramine A.

La sensibilité aux pleuromutilines peut également être affectée par la méthyltransférase ARNr Cfr, ce qui confère une résistance croisée aux phénicolés, lincosamides et streptogramines A dans les staphylocoques.

Des CMI de rétapamuline de 2 à 64 µg/ml ont été rapportées pour des isolats cliniques de *S. aureus* possédant comme mécanisme de résistance soit l'efflux soit le Cfr comme décrit ci-dessus. Pour les isolats de *S. aureus* pour lesquels des mutations dans la protéine ribosomale L3 ont été réalisées en laboratoire, les CMI de rétapamuline allaient de 0,25 à 4 µg/ml. Alors que le seuil limite épidémiologique de *S. aureus* pour la rétapamuline est de 0,5 µg/ml, la signification clinique des isolats avec des CMI de rétapamuline élevée est inconnue en raison de la possibilité de fortes concentrations locales (20.000 µg/ml) de rétapamuline sur la peau.

Aucun développement de résistance n'a été observé pendant le traitement par rétapamuline dans le programme d'étude clinique et tous les isolats cliniques ont été inhibés par des concentrations de rétapamuline ≤ 2 µg/ml.

Spectre antibactérien

La prévalence d'une résistance acquise peut varier en fonction du lieu géographique et du temps pour certaines espèces, il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence locale des résistances, particulièrement pour le traitement des infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir l'avis d'un spécialiste lorsque l'utilité du médicament dans certains types d'infection est discutable en raison du niveau de prévalence locale de la résistance.

Espèces fréquemment sensibles
<i>Staphylococcus aureus</i> * [§]
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
Espèces naturellement résistantes
Enterobacteriaceae
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>

[§] *In vitro*, rétapamuline était également active contre les souches de *S. aureus* méticilline-sensible et méticilline-résistant. Cependant, se référer à la rubrique 4.4 et ci-dessous concernant l'efficacité clinique contre SARM. Rétapamuline ne doit pas être utilisée pour traiter des infections connues ou susceptibles d'être dues à SARM.

* L'activité a été démontrée d'une manière satisfaisante dans les études cliniques.

Efficacité et sécurité clinique

Très peu de SARM ont été isolés dans des études sur l'impétigo et un succès clinique a été observé dans tous les cas (100 % : 8/8).

Dans les études sur l'impétigo et dans deux études sur les plaies secondairement infectées, les taux de succès cliniques ont été élevés pour rétapamuline chez les patients avec *S. aureus* mupirocine-résistant (100 % : 11/11) ou *S. aureus* acide fusidique-résistant (96,7 % : 29/30). Cependant, dans les deux études qui ont inclus des patients avec des plaies secondairement infectées, l'efficacité de rétapamuline dans les infections dues à SARM n'a pas été satisfaisante (75,7 %). Aucune différence n'a été observée pour l'activité *in vitro* de rétapamuline versus *S. aureus*, que les isolats soient sensibles ou résistants à la méticilline.

Les raisons d'une plus faible efficacité clinique contre SARM dans les plaies secondairement infectées sont peu claires, et cette plus faible efficacité peut avoir été influencée par la présence d'un clone SARM particulier. Dans le cas d'un échec de traitement associé à *S. aureus*, la présence de souches possédant des facteurs supplémentaires de virulence (tels que la leucocidine de Panton-Valentine) doit être prise en compte.

Taux de succès cliniques lors du suivi des patients avec plaies secondairement infectées par *S. aureus*

Phénotype/ Electrophorèse en Champ Pulsé (ECP)	RÉTAPAMULINE			Céphalexine	
	n/N	Taux de succès (%)	IC exact à 95 %	n/N	Taux de succès (%)
<i>S. aureus</i> (tous)	337/379	88,9	(85,3-91,9)	155/186	83,3
SARM [§]	28/37	75,7	(58,8-88,2)	21/26	80,8
SASM	309/342	90,4	(87,7-93,3)	133/159	83,6

IC : intervalle de confiance. L'IC exact est calculé en utilisant la méthode de distribution F.

§ : le taux de réponse au SARM due à la LPV + SARM était de 8/13 (62 %)

Une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle a comparé l'efficacité de la pommade de rétapamuline à une pommade placebo pour le traitement des plaies secondairement infectées. L'étude n'a pas satisfait au critère principal qui était le taux de succès clinique pendant la période de suivi (jour 12 à 14) pour les patients dans la population en intention de traiter (voir tableau ci-dessous).

Réponse clinique pendant la période de suivi (jour 12 à 14), par population d'analyse

Population d'analyse	Rétapamuline		Placebo		Différence des taux de succès (%)	95 % IC (%)
	n/N	Taux de succès	n/N	Taux de succès		
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 : intervalle de confiance. L'intervalle de confiance n'a pas été ajusté pour la multiplicité.

ITTC : population en intention de traiter, pour l'analyse principale de l'efficacité clinique ;

PPC : population per protocole, pour l'analyse principale de l'efficacité clinique ; ITTB : population en intention de traiter bactériologiquement évaluable ; PPB : population per protocole bactériologiquement évaluable.

Cependant, une fois ajusté aux caractéristiques des plaies à l'entrée dans l'étude incluant les agents pathogènes, la taille et la sévérité des plaies, le taux de succès clinique de la rétapamuline était supérieur au placebo pour le critère principal d'efficacité (p=0,0336). Les lésions chez les

sujets traités avec de la rétapamuline ont guéri plus rapidement à la visite de fin de traitement (jour 7 à 9), avec une diminution de la taille des lésions de 77,3% comparé à 43,5% chez les sujets traités par le placebo. Toutefois, lors de la visite de suivi, cette différence était moins prononcée (respectivement 88,6% versus 81% pour les sujets traités avec la rétapamuline et ceux sous placebo).

Dans la population en intention de traiter bactériologiquement évaluable, le taux de succès clinique de la rétapamuline (76,4% : 139/182) était statistiquement supérieur à celui du placebo (64,3% : 54/84). Cette différence est principalement liée à un taux de succès supérieur observé chez les sujets présentant des infections causées par *S. aureus* et traités avec la rétapamuline, en comparaison aux sujets traités avec un placebo (voir tableau ci-dessous). Toutefois, la rétapamuline n'a montré aucun avantage par rapport au placebo chez les sujets présentant des plaies secondairement infectées par *S. pyogenes*.

Taux de succès clinique pendant la période de suivi chez les sujets en intention de traiter bactériologiquement évaluable présentant des plaies secondairement infectées par *S. aureus* et *S. pyogenes*

Pathogène	Rétapamuline			Placebo	
	n/N	Taux de succès (%)	95% IC Exact	n/N	Taux de succès (%)
<i>S. aureus</i> (all)	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

IC: Intervalle de confiance. Le IC Exact est calculé selon la méthode de distribution F.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Adultes en bonne santé

Dans une étude menée chez des sujets adultes sains, rétapamuline 10 mg/g pommade était appliquée tous les jours sur la peau saine et sur la peau lésée sous pansement occlusif pendant jusqu'à 7 jours. L'exposition systémique suite à l'application locale de rétapamuline sur la peau intacte était très faible. La valeur de la moyenne géométrique de la C_{max} plasmatique après application sur 200 cm² de peau lésée était de 9,75 ng/ml au jour 1 et de 8,79 ng/ml au jour 7 et l'exposition systémique individuelle maximale (C_{max}) enregistrée était de 22,1 ng/ml.

Patients âgés de plus de 2 ans

Des prélèvements uniques de plasma ont été réalisés chez 516 patients adultes et enfants qui recevaient un traitement local par rétapamuline 10 mg/g pommade deux fois par jour pendant 5 jours pour le traitement des lésions traumatiques secondairement infectées. L'échantillonnage survenait en pré-dose pour les adultes au jour 3 ou 4, et entre 0-12 heures après la dernière application pour les enfants au jour 3 ou 4. La majorité des échantillons (89 %) étaient en-dessous du seuil de quantification (0,5 ng/ml). 90 % des échantillons qui avaient des concentrations mesurables avaient des concentrations inférieures à 2,5 ng/ml. La concentration plasmatique maximale mesurée de rétapamuline était de 10,7 ng/ml chez les adultes et de 18,5 ng/ml chez les enfants (2-17 ans).

Patients âgés de 2 à 24 mois

Les échantillons uniques de plasma ont été obtenus à environ 4-8 heures après la première application au jour 3 ou 4 à partir de patients âgés de 2 mois à 2 ans atteints d'impétigo ou avec une infection secondaire par des lésions traumatiques ou dermatoses (à noter que rétapamuline n'est pas indiquée

dans les cas de dermatoses surinfectées). Des concentrations de rétapamuline étaient mesurables dans 46 % (36/79) des échantillons (de 0,52 à 177,3 ng/ml) mais la majorité de ces échantillons (27/36; 75 %) contenaient moins de 5,0 ng/ml.

Parmi les enfants âgés de 9 mois à 2 ans des concentrations plasmatiques de rétapamuline étaient mesurables dans 32 % (16/50) des échantillons.

Une concentration de rétapamuline unique (95,1 ng/ml) a dépassé la concentration la plus élevée observée chez les patients âgés de 2-17 ans (18,5 ng/ml). Cette concentration plasmatique a été observée chez un enfant présentant une dermatose surinfectée, pour laquelle rétapamuline est contre-indiqué.

Rétapamuline n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 9 mois. Chez les enfants âgés de 2 mois à 9 mois des concentrations plasmatiques de rétapamuline étaient mesurables dans 69 % (20/29) des échantillons. 4 concentrations plasmatiques de rétapamuline (26,9, 80,3, 174,3 et 177,3 ng/ml) ont dépassé la concentration la plus élevée observée chez les patients âgés de 2 à 17 ans (18,5 ng/ml).

Distribution

En raison des expositions systémiques très faibles, la distribution tissulaire de rétapamuline n'a pas été étudiée chez l'homme.

In vitro, rétapamuline avait montré être un substrat et un inhibiteur de la P-glycoprotéine (Pgp). Cependant, l'exposition systémique individuelle maximale chez l'homme suivant l'application locale de pommade 10 mg/g sur 200 cm² de peau lésée ($C_{max} = 22 \text{ ng/ml}$; $AUC_{(0-24)} = 238 \text{ ng.h/ml}$) était de 660 fois inférieure à la CI_{50} de rétapamuline pour l'inhibition de la Pgp.

Rétapamuline est liée à environ 94 % aux protéines plasmatiques humaines.

Biotransformation

Le métabolisme oxydatif *in vitro* de rétapamuline dans les microsomes hépatiques humains était principalement médié par CYP3A4 avec des contributions mineures du CYP2C8 et CYP2D6 (voir rubrique 4.5).

Élimination

L'élimination de rétapamuline chez l'homme n'a pas été étudiée.

Populations particulières

Aucune donnée de pharmacocinétique n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Cependant, en raison des niveaux plasmatiques systémiques faibles qui ont été observés, il n'est pas prévu d'observer de problème de tolérance.

5.2 Données de sécurité précliniques

Toxicité en administration répétée

Les études de toxicité orale de 14 jours (50, 150 ou 450 mg/kg) chez le rat ont montré des modifications d'adaptation hépatiques et thyroïdiennes. Aucun de ces résultats n'est cliniquement significatif.

Chez le singe recevant des doses orales (50, 150 ou 450 mg/kg) pendant 14 jours, des vomissements dose-dépendants ont été observés.

Carcinogénèse, mutagénèse, toxicité sur la reproduction

Aucune étude à long terme chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène n'a été menée avec rétapamuline.

Il n'a pas été mis en évidence de génotoxicité lors de l'évaluation *in vitro* d'une mutation génique et/ou des effets sur les chromosomes dans le test sur des cellules de lymphome de souris, sur des lymphocytes en culture du sang périphérique humain, ou lors de l'évaluation *in vivo* des effets sur les chromosomes dans le test du micronucleus chez le rat.

Il n'a pas été mis en évidence de fertilité défailante chez les rats mâles ou femelles à des doses orales de 50, 150 ou 450 mg/kg/jour, correspondant à des marges d'exposition jusqu'à 5 fois l'exposition estimée la plus haute chez l'homme (application locale sur 200 cm² de peau lésée : AUC 238 ng.h/ml).

Dans une étude d'embryotoxicité chez le rat, une toxicité sur le développement (diminution du poids foetal et retard de l'ossification du squelette) et une toxicité maternelle étaient observées à des doses orales ≥ 150 mg/kg/jour (correspondant à ≥ 3 fois l'exposition estimée chez l'homme, voir ci-dessus). Aucune malformation liée au traitement n'a été observée chez le rat.

Rétapamuline a été administrée en perfusion intraveineuse continue à des lapines gravides du jour 7 au jour 19 de la gestation. La toxicité maternelle a été montrée aux dosages ≥ 72 mg/kg/jour correspondant à ≥ 8 fois l'exposition estimée chez l'homme (voir ci-dessus). Il n'a pas été observé d'effet lié au traitement sur le développement embryo-fœtal.

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer les effets de rétapamuline sur le développement pré-/post-natal. Cependant, il n'a pas été observé d'effets systémiques sur des rats juvéniles après une application locale de rétapamuline pommade.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Vaseline blanche
Butylhydroxytoluène (E321)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Tubes et sachets avant ouverture: 2 ans.

Tube après ouverture: 7 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachet de 0,5 g en aluminium. Boîte de 12 sachets.

Tubes de 5 g, 10 g et 15 g en aluminium avec un bouchon à vis en plastique. Boîte de 1 tube.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Ne pas conserver la pommade restante à la fin du traitement.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 24 May 2007
Date du dernier renouvellement : 20 April 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament. <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR..

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou dans les 60 jours lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI POUR TUBE DE 5 g, 10 g, 15 g

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Altargo 10 mg/g pommade
Rétapamuline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gramme contient 10 mg de rétapamuline (1 % m/m)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également :
Vaseline blanche
Butylhydroxytoluène (E321)
Lire la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Pommade
1 tube de 5 g
1 tube de 10 g
1 tube de 15 g

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ne pas avaler
Appliquer sur la surface concernée comme indiqué par votre médecin
Lire la notice avant utilisation
Voie cutanée uniquement

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Ne pas utiliser dans les yeux ou sur les muqueuses

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Glaxo Group Ltd,
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Atargo

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI POUR SACHET DE 0,5 g

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Altargo 10 mg/g pommade
Rétapamuline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gramme contient 10 mg de rétapamuline (1 % m/m)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également :
Vaseline blanche
Butylhydroxytoluène (E321)
Lire la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Pommade 12 sachets de 0,5 g

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ne pas avaler
Appliquer sur la surface concernée comme indiqué par votre médecin
Lire la notice avant utilisation
Voie cutanée uniquement

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Ne pas utiliser dans les yeux ou sur les muqueuses

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Glaxo Group Ltd,
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/390/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Altargo

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRE**

TUBE DE 5 g, 10 g, 15 g

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Altargo 10 mg/g pommade
Rétapamuline
Voie cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

5 g

10 g

15 g

6. AUTRES

Ne pas utiliser dans les yeux ou sur les muqueuses

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SACHET DE 0,5 g

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Altargo 10 mg/g pommade
Rétapamuline
Voie cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

0,5 g

6. AUTRES

Ne pas utiliser dans les yeux ou sur les muqueuses

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

Lire la notice avant utilisation

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Altargo 10 mg/g pommade

Rétapamuline

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Altargo et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Altargo ?
3. Comment utiliser Altargo ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Altargo.
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. Qu'est-ce qu'Altargo et dans quel cas est-il utilisé ?

La pommade Altargo contient un antibiotique appelé rétapamuline, qui est utilisé sur la peau. Altargo est utilisé pour traiter les infections bactériennes qui concernent des petites surfaces de peau. Les infections qui peuvent être traitées incluent l'impétigo (pouvant entraîner l'apparition de croûtes sur les zones infectées), des courures, des éraflures et des plaies suturées.

Altargo est réservé aux adultes et aux enfants de neuf mois et plus.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Altargo ?

N'utilisez jamais Altargo :

Si vous êtes allergique à la rétapamuline ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.

Précautions et mises en garde

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Altargo.

Si vous remarquez une aggravation de l'infection ou si vous présentez une augmentation des rougeurs, une irritation ou d'autres signes et symptômes au niveau du site d'application, vous devez arrêter l'utilisation d'Altargo et prévenir votre médecin. Voir aussi la rubrique 4 de cette notice.

S'il n'y a pas d'amélioration de votre infection après deux à trois jours de traitement, veuillez contacter votre médecin.

Enfants

Altargo ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 9 mois.

Autres médicaments et Altargo

N'appliquez pas d'autres pommades, crèmes ou lotions sur la surface traitée par Altargo à moins que ce soit spécifiquement indiqué par votre médecin.

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Si le patient est un enfant âgé de moins de deux ans, il est particulièrement important que vous informiez votre médecin de tout autre médicament que l'enfant ait pris, y compris les médicaments délivrés sans ordonnance. Il est possible que l'utilisation d'Altargo chez les enfants qui prennent certains médicaments (tels que certains médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques) pourrait entraîner des concentrations d'Altargo dans le sang qui sont plus élevées que d'habitude. Cela pourrait conduire à des effets secondaires. Votre médecin décidera si Altargo peut être utilisé pour un enfant âgé de moins de 2 ans qui prend d'autres médicaments.

Grossesse et allaitement :

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou prévoyez de l'être demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament. Votre médecin vous indiquera si ce traitement peut vous convenir.

Conduite de véhicule et utilisation de machines

Altargo ne devrait pas affecter votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Altargo contient du butylhydroxytoluène (E321)

Il peut causer des réactions cutanées locales (par exemple une dermatite de contact), ou une irritation des yeux et des muqueuses.

3. Comment utiliser Altargo ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Comment appliquer Altargo

En général, une fine couche de pommade est étalée sur la peau infectée deux fois par jour pendant cinq jours.

Après application de votre pommade, vous pouvez recouvrir la surface traitée avec un bandage stérile ou un pansement de gaze, sauf si votre médecin vous a dit de la laisser à l'air libre.

Continuez l'utilisation d'Altargo aussi longtemps que votre médecin vous l'a conseillée.

Altargo doit être utilisé uniquement sur la peau. Il ne doit pas être appliqué dans les yeux, sur les lèvres ou dans la bouche, à l'intérieur du nez ou au niveau des parties génitales féminines. Si de la pommade est accidentellement appliquée sur ces zones, lavez la zone avec de l'eau et consultez votre médecin si vous ressentez une gêne.

Altargo peut provoquer un saignement nasal s'il est appliqué accidentellement à l'intérieur du nez.

Lavez vos mains avant et après application de la pommade.

Si vous avez utilisé plus d'Altargo que vous n'auriez dû

Essayez soigneusement le surplus de pommade.

Si vous oubliez d'utiliser Altargo

Appliquez la pommade dès que vous vous en apercevez, puis appliquez la dose suivante au moment habituel.

Si vous avalez accidentellement Altargo

Veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous arrêtez d'utiliser Altargo

Si vous arrêtez d'utiliser Altargo trop tôt, les bactéries peuvent recommencer à proliférer et votre infection peut revenir. N'arrêtez pas d'utiliser ce médicament avant d'en avoir parlé à votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament est susceptible de provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Conditions à surveiller

Réactions cutanées sévères ou allergies (fréquence indéterminée)

Si vous développez une réaction cutanée sévère ou une allergie : (par exemple démangeaison sévère ou éruption sévère, gonflement du visage, des lèvres ou de la langue)

- arrêtez d'utiliser Altargo
- essuyez soigneusement la pommade
- contactez **immédiatement** votre médecin ou votre pharmacien.

Les effets indésirables suivants ont été observés sur la peau au niveau de la zone d'application d'Altargo :

Effets indésirables fréquents (peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 10) :

- irritation de la peau.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 100) :

- douleur, démangeaisons, rougeur ou éruption (dermite de contact).

Autres effets indésirables (fréquence indéterminée, ne peut pas être estimée à partir des données disponibles) :

- une sensation de brûlure.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Altargo.

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP.
La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne pas conserver les tubes au-delà de 7 jours après ouverture, même si les tubes ne sont pas vides. Ils ne doivent pas être conservés pour une utilisation future.

Ne jeter aucun médicament avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer le médicament que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations.

Ce que contient Altargo

- La substance active est rétapamuline. Chaque gramme de pommade contient 10 milligrammes de rétapamuline.
- Les autres composants sont la vaseline blanche et un conservateur, le butylhydroxytoluène (E321).

Qu'est-ce qu'Altargo et contenu de l'emballage extérieur

Altargo est une pommade lisse, de couleur blanc cassé.

Il est conditionné dans un tube en aluminium avec un bouchon en plastique, contenant soit 5, soit 10, soit 15 grammes de pommade, ou en sachet en aluminium contenant 0,5 g de pommade.

Boîte contenant 1 tube.

Boîte contenant 12 sachets.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et fabricant

Fabricant

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Glaxo Group Ltd
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
Royaume-Uni

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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.
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
gsk.czmail@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta
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

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6576 000
estonia@gsk.com

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

España

Stiefel Farma, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

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 89 95 01

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

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
receptcia.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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament : <http://www.ema.europa.eu>