

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ketek, 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab toimeainena 400 mg telitromütsiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Heleoranž piklik kaksikkumer tablett, mille ühel küljel on sissepressitud kiri H3647 ja teisel küljel 400.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ketek'i ordineerimisel tuleb arvesse võtta antibiootikumide otstarbekas kasutamise ametlikke juhiseid ja kohalikult esinevat resistentsust (vt ka lõik 4.4 ja 5.1).

Ketek on näidustatud järgmiste infektsioonide raviks:

18-aastased ja vanemad patsiendid:

- olmetekkene pneumoonia, kerge või keskmise raskusega (vt lõik 4.4),
- tediaolevalt beetalaktaamile ja/või makroliididele resistentsete tüvede poolt põhjustatud infektsioonide ravi (vastavuses patsiendi anamneesiga või rahvusliku ja/või regionaalse resistentsuse andmetega), mis kuulub telitromütsiini antibakteriaalse spektri (vt lõik 4.4 ja 5.1)
 - kroonilise bronhiidi ägenemine,
 - äge sinusiit.

12- aastased ja vanemad patsiendid:

- *Streptococcus pyogenes*'e poolt põhjustatud tonsilliit/farüngiit, alternatiivina, kui beetalaktaamantibiootikumid ei sobi riikides/aladel, kus esineb makroliididele märkimisväärne resistentsus *S. pyogenes*'e poolt, mis kaudselt põhjustatud ermTR või mefA poolt (vt lõik 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Spoolitatav annus on 800 mg üks kord päevas, s.o. kaks 400 mg tabletti üks kord päevas.

18- aastastel ja vanematel patsientidel on raviskeem vastavalt näidustusele järgmine:

- olmetekkene pneumoonia: 800 mg üks kord päevas 7....10 päeva jooksul;
- kroonilise bronhiidi ägenemine: 800 mg üks kord päevas 5 päeva jooksul;
- äge sinusiit: 800 mg üks kord päevas 5 päeva jooksul;
- *Streptococcus pyogenes*'e poolt põhjustatud tonsilliit/farüngiit: 800 mg üks kord päevas 5 päeva jooksul.

12...18- aastastel patsientidel on raviskeem järgmine:

- *Streptococcus pyogenes*'e poolt põhjustatud tonsilliit/farüngiit: 800 mg üks kord päevas 5 päeva jooksul.

Eakad

Ainult vanuse tõttu ei ole vaja eakatel patsientidel annust kohandada.

Lapsed

Ketek'i ohutus ja efektiivsus alla 12 aasta vanustel lastel pole tõestatud (vt lõik 5.2). Ketek ei ole soovitatav selles vanuserühmas.

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustuse korral ei ole vaja annust kohandada. Ketek'it ei soovitata esmavaliku ravimina tõsise neerukahjustusega patsientidele (kreatiniinikliirens <30 ml/min) või patsientidele, kellel on tõsine neerukahjustus koos kaasneva maksakahjustusega, kuna optimaalset annust sisaldav ravimvorm (600 mg) puudub. Kui ravi telitromütsiiniga on vajalik, võib need patsiente ravida vahelduvate annustega 800 mg ja 400 mg päevas, alustades annusega 800 mg. Hemodialüüsi saavatele patsientidele tuleb annustamist muuta nii, et 800 mg Ketek'it manustatakse pärast dialüüsi protseduuri (vt ka lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge, mõõduka või tõsise maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada, välja arvatud juhul, kui neerufunktsioon on tõsiselt kahjustunud, kuid kogemus kahjustunud maksatalitlusega patsientide osas on piiratud. Seetõttu peab Ketek'it kasutama ettevaatlikult (vt ka lõigud 4.4 ja 5.2).

Manustamisviis

Tabletid tuleb katki närimata alla neelata koos piisava koguse veega. Tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Vähendamaks võimalikku nägemishäiretest ja teadvuse muutustest tulenevat mõju (vt lõik 4.4), võib soovitada Ketek'i manustamist enne magamaminekut.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, makroliidantibiootikumide või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainete suhtes.

Myastenia gravis (vt lõik 4.4).

Telitromütsiini kasutamisega seotud hepatiit ja/või kollatõbi.

Manustamine koos QT intervalli pikendavate ravimitega ja CYP3A4 substraatidega nagu tsisapriid, pimosiid, astemizool, terfenadiin, dronedaroon, sakvinaaviir (vt lõik 4.5).

Manustamine koos tungaltera alkaloididega (nagu ergotamiin ja dihidroergotamiin) (vt lõik 4.5).

Manustamine koos simvastatiini, atorvastatiini ja lovastatiiniga. Ravi ajaks Ketek'iga tuleb nende ravimite manustamine katkestada (vt lõik 4.5).

Anamneesis või perekondlikus anamneesis on kaasasündinud pika QT sündroom (kui pole EKG abil välistatud), samuti patsientidel teadaoleva omandatud QT intervalli pikenemisega.

Tõsiselt kahjustatud neeru- ja maksatalitlusega patsientidel on vastunäidustatud Ketek'i ja tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitorite, nt proteaasi inhibiitorid või seentevastased asoolid (nt ketokonasool, flukonasool), samaaegne manustamine.

Ketek'i samaaegne manustamine kolhitsiiniga neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

QT-intervalli pikenemine

QT-intervalli pikenemise ohu tõttu tuleb Ketek'it ettevaatusega kasutada patsientidel, kellel on südame isheemiatõbi, anamneesis ventrikulaarne arütmia, korrigeerimata hüpokaleemia ja/või hüpomagneseemia või bradükardia (löögisagedus < 50/min), Ketek'i samaaegsel manustamisel QT-intervalli pikendavate ravimitega ning patsientidel, kes saavad samaaegset ravi CYP 3A4 tugevatoimeliste inhibiitoritega nagu proteaasi inhibiitorid või seentevastased asoolid (nt ketokonasool, flukonasool; vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Telitromütsiiniga ravitud patsientidel on teatatud ventrikulaarsest arütmias (sh ventrikulaarne tahhükardia, pöörduvate tippude tahhükardia) ja mõnikord on see tekkinud mõne tunni jooksul pärast esimest annust (vt lõik 4.8).

Clostridium difficile'ga seotud haigus

Ketek'i manustamise ajal või pärast manustamist tekkinud diarröa, mis on eriti raskekujuline, püsiv ja/või verine, viidata pseudomembranoossele koliidile (vt lõik 4.8). Kui kahtlustatakse pseudomembranooset koliiti, tuleb ravi kohe lõpetada ja alustada toetava ja/või spetsiifilise raviga.

Myastenia gravis

Teatatud on *myasthenia gravis*'e ägenemise juhtudest telitromütsiini saavate *myasthenia gravis*'ega patsientidel ja mõnikord on see tekkinud mõne tunni jooksul peale esimese annuse manustamist. On teatatud surmast ja kiire tekkega eluohtlikest ägedatest respiratoorsetest häiretest (vt lõik 4.8).

Maksa ja sapiteede häired

Kliinilistes uuringutes telitromütsiiniga on sageli täheldatud maksaensüümide aktiivsuse muutusi. Turustamisjärgselt on teatatud tõsise hepatiidi ja maksapuudulikkuse juhtudest, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest (mis on tavaliselt seotud tõsise olemasoleva haiguse või teiste samaaegselt manustatavate ravimitega) (vt lõik 4.8). Neid maksa- ja sapiteede häireid täheldati ravi ajal või vahetult pärast seda ja enamus juhtumeid olid pöörduvad pärast telitromütsiini manustamise katkestamist. Patsiente peab nõustama ravi katkestama ja arstiga ühendust võtma, kui ilmnevad maksakahjustuse nähud nagu anoreksia, ikterus, tume uriin, nahahäireid ja kõhu valulikkus.

Maksapuudulikkusega patsientide ravimisel Ketek'iga peab olema ettevaatlik kogemuste piiratuse tõttu (vt lõik 5.2).

Nägemishäired

Ketek võib põhjustada nägemishäireid, eriti aeglustades ja mõjutades akommodatsiooni võimet. Nägemishäirete hulgas võivad olla ähmane nägemine, raskused teravustamisel ja diploopia. Enamus juhtudest olid kerged kuni mõõdukad, on täheldatud tõsiseid. Nägemisreaktsioon võib olla ootamatu algusega. Oluline on teavitada patsiente, kellele on määratud telitromütsiini, võimalikest nägemishäiretest, mis võivad tekkida ravi ajal (vt lõik 4.7 ja 4.8).

Teadvusekadu

Turuletulekujargsete teadete alusel on täheldatud transitoorset teadvusekadu, sealhulgas mõnedel juhtudel koos vaagussündroomiga (vt lõik 4.7 ja 4.8).

Vähenemaks võimalikku nägemishäiretest ja teadvusekaost tulenevat mõju, võib soovitada Ketek'i manustamist enne magamaminekut.

CYP3A4 indutseerijad

Ketek'it ei tohi manustada ravi ajal ja 2 nädalat pärast ravi CYP3A4 indutseerijatega (nt rifampitsiin, fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, naistepunaürt). Nende ravimite samaaegse manustamise tulemuseks on tõenäoliselt telitromütsiini subterapeutiline kontsentratsioon ja ravi ebaõnnestumine (vt lõik 4.5).

CYP3A4 substraadid

Ketek on CYP3A4 inhibeeri ja seda tohib kasutada üksnes erijuhtudel samaaegselt teiste ravimitega, mis metaboliseeruvad CYP3A4 vahendusel. Patsiente, kes saavad samaaegset ravi pravastatiini, rosuvastatiini või fluvastatiiniga, peab hoolikalt jälgima müopaatia ja rütmihäirete nähtude ja sümptomite suhtes. (Vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Resistentsus

Erütromütsiin A resistentsuse kõrge esinemissagedusega piirkondades on eriti oluline arvestada mikroobide tundlikkusega telitromütsiinile ja teistele antibiootikumidele.

Olmetekkese pneumoonia korral on ravimi efektiivsust demonstreeritud piiratud arvu patsientide puhul, kelle riskifaktoriteks olid pneumokokist põhjustatud baktereemia või vanus üle 65 aasta.

Kogemused penitsilliinile või erütromütsiinile resistentses *S. pneumoniae* poolt põhjustatud infektsioonide ravi osas on piiratud, siiski on kliiniline ja mikrobioloogiline efektiivsus sarnased tundliku *S. pneumoniae* ravi omaga. Ettevaatlik peab olema juhul, kui kahtlustatakse *S. aureus* põhjustatud infektsiooni ja kohalike epidemioloogiliste andmete alusel on erütromütsiini resistentsus tõenäoline.

L. pneumophila on *in vitro* telitromütsiinile väga tundlik, kuid *legionella* poolt põhjustatud kopsupõletiku ravi kliiniline kogemus on piiratud.

H. influenzae on klassifitseeritud telitromütsiini nagu teistegi makroliidide suhtes keskmiselt tundlikuks. Seda peab arvesse võtma *H. influenzae* poolt põhjustatud infektsioonide ravimisel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid on uuritud ainult täiskasvanutel.

- Ketek'i mõju teistele ravimitele

Telitromütsiin on CYP3A4 ja vähem ka CYP2D6 inhibiitor. *In vivo* uuringud simvastatiini, midasolaami ja tsisapriidiga on näidanud kolestikuli CYP3A4 olulist ja maksa CYP3A4 mõõdukat inhibeermist. Erinevate CYP3A4 substraatide inhibeermise astet on raske ennustada. Seega ei tohiks Ketek'it kasutada samaaegselt ravimitega, mis on CYP3A4 substraadid, välja arvatud juhul, kui CYP3A4 substraatide plasmakontsentratsiooni, ravi efektiivsust ja kõrvaltoimete esinemist saab hoolikalt jälgida. Alternatiivseks võimaluseks on katkestada ravi ajaks Ketek'iga CYP3A4 substraatide manustamine.

Telitromütsiin on ka P-glükoproteiini inhibiitor. Ketek'i samaaegne manustamine ravimitega, mis on P-glükoproteiini substraadid, võib suurendada P-glükoproteiini substraatide nagu digoksiini ja dabigatraaneteksiladi süsteemset saadavust. Telitromütsiini samaaegsel manustamisel dabigatraaneteksiladiga on vajalik hoolikas kliiniline jälgimine (verejooksu või aneemia nähtude jälgimine).

Tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus

Täna oma võimele inhibeeri CYP3A4, võib telitromütsiin tõsta nende CYP3A4 substraatide kontsentratsiooni veres. Seega peab telitromütsiini manustamisel patsientidele, kes juba saavad ravi nende immunosupressiivsete ainetega, tsüklosporiini, takroliimuse või siroliimuse kontsentratsiooni hoolikalt jälgima ning vajadusel annuseid vähendama. Telitromütsiini ravi lõpetamisel peab tsüklosporiini, takroliimuse või siroliimuse kontsentratsiooni uuesti hoolikalt jälgima ning vajadusel annust tõstma.

Metoprolool

Metoprolooli (CYP2D6 substraat) koosmanustamisel Ketek'iga tõusid metoprolooli C_{max} ja AUC ligikaudu 38%, mis ei mõjutanud siiski metoprolooli eliminatsiooni poolväärtusaga. Suurem eksponeeritus metoproloolile võib omada kliinilist tähtsust südamepuudulikkusega patsientidel, keda

ravitakse metoprolooliga. Neil patsientidel tuleks Ketek'i ja metoprolooli, CYP2D6 substraadi, koosmanustamisesse suhtuda ettevaatusega.

Ravimid, mis võivad pikendada QT intervalli

Ketek tõstab eeldatavasti tsisapriidi, pimosiidi, astemisooli, terfenadiini, dronedarooni, sakvinaviiri plasmakontsentratsiooni. See võib viia QT intervalli pikenemiseni ja südame rütmihäirete, s.h. ventrikulaarse tahhükardia, ventrikulaarse fibrillatsiooni ja *torsades de pointes* tekkeni. Ketek'i samaaegne manustamine loetletud ravimitega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Ketek'it tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes samaaegselt võtavad ravimeid, mis võivad pikendada QT-intervalli (vt lõik 4.4). Selliste ravimite hulka kuuluvad IA klassi antiarütmilised ained (nt kinidiin, prokaiinamiid, disopüramiid) ja III klassi antiarütmilised ained (nt defetiliid, amiodaron), tsitalopraam, tritsüklilised antidepressandid, metadoon, teatud antipsühhootikumid (nt fenotiasiinid), fluorokinoloonid (nt moksifloksatsiin), mõned seentevastased ained (nt flukonasool, pentamidiin) ja mõned viirusevastased ravimid (nt telapreviir).

Tungaltera alkaloidide derivaadid (nt ergotamiin, dihidroergotamiin)

Analoogselt erütromütsiin A ja josamütsiiniga võib Ketek'i ja alkaloidide derivaadide koosmanustamine põhjustada tugevat vasokonstriksiooni („ergotism”) koos võimaliku jäsemete nekroosiga. Selline kombinatsioon on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Statiinid

Ketek'i ja simvastatiini koosmanustamisel tõusis simvastatiini C_{max} 5,7 korda ja AUC 8,9 korda; simvastatiinhappe C_{max} 15 korda ja AUC 11 korda. Ketek võib põhjustada sarnast koostoimet ka lovastatiini ja atorvastatiiniga, mis samuti metaboliseeruvad peamiselt CYP3A4 vahendusel. Seetõttu ei tohi Ketek'it kasutada samaaegselt simvastatiini, atorvastatiini või lovastatiiniga (vt lõik 4.3). Ravi ajaks Ketek'iga peab nende ravimite manustamise katkestama. Pravastatiini, rosuvastatiini ja vähemal määral fluvastatiini süsteemne saadavus võib suurendada transportvalkude võimaliku kaasatuse tõttu, kuid see tõus on eeldatavasti väiksem kui CYP3A4 pärssimist hõlmava koostoime puhul. Koosmanustamisel pravastatiini, rosuvastatiini ja fluvastatiiniga peab patsiente siiski hoolikalt jälgima müopaatia ja rabdomüolüüsi nähtude ja sümptomite suhtes.

Bensodiasepiinid

Koosmanustamisel Ketek'iga tõusis midasolaami AUC 2,2 korda pärast midasolaami intravenooset ning 6,1 korda pärast suukaudset manustamist. Midasolaami poolväärtusaeg tõusis ligikaudu 2,5 korda. Midasolaami suukaudset manustamist samaaegselt Ketek'iga peab vältima. Midasolaami intravenoosel manustamisel tuleb annust vajadusel kohandada ja patsienti peab hoolikalt jälgima. Samu meetmeid peab ta võtma ka teiste bensodiasepiinide korral, mida metaboliseeritakse CYP3A4 poolt (eriti triasolaam, aga samuti vähemal määral alprasolaam). Ketek'i koostoime nende bensodiasepiinidega, mida ei metaboliseerita CYP3A4 poolt (temasepaam, nitrasepaam, lorasepaam), on vähetõenäoline.

Digoksiin

On näidatud, et Ketek tõstab digoksiini, so P-glükoproteiini substraati, plasmakontsentratsiooni. Minimaalne kontsentratsioon vereplasmas, C_{max} , AUC ja neerukliirens tõusid tervetel vabatahtlikel vastavalt 20%, 73% ja 37% ja 27% võrra. EKG-s ei tekkinud olulisi muutusi ja digoksiinimürgistuse nähte ei ilmnenu. Siiski tuleks Ketek'i ja digoksiini koosmanustamisel kaaluda digoksiini kontsentratsiooni jälgimist seerumis.

Teofülliin

Ketek'il ja teofülliinil pikendatud vabanemisega ravimvormil ei ole kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid. Siiski tuleks nende manustamisel jätta ühetunnine vahe, et vältida seedetrakti kõrvaltoimeid nagu iiveldus ja oksendamine.

Suukaudsed antikoagulandid

Patsientidel, kes saavad samaaegset ravi antikoagulantide ja antibiootikumidega, sealhulgas telitromütsiiniga, on teatatud hüübimisvastase toime tugevnemisest, mille tekkemehhanism on siiani

selgusetu. Ehkki Ketek'il ei ole kliiniliselt olulisi farmakodünaamilisi ega farmakokineetilisi koostoimeid varfariiniga pärast ravimi ühekordse annuse manustamist, peaks samaaegse ravi korral sagedamini mõõtma protrombiini aega/INR (*International Normalised Ratio*).

Suukaudsed kontratseptiivid

Tervetel vabatahtlikel ei mõjuta telitromütsiini väikses annuses kolmefaasiliste suukaudsete rasestumisvastaste ravimite farmakodünaamilisi ega farmakokineetilisi omadusi.

Kolhitsiini

Kolhitsiini ja CYP3A4 tugevatoimeliste inhibiitoritega ravitud patsientidel on teatatud kolhitsiini mürgistusest, sh fataalsetest juhtudest. Telitromütsiini on teadaolevalt CYP3A4 tugevatoimeline inhibiitor ja samuti P-glükoproteiini inhibiitor. Ketek'i ja kolhitsiini samaaegsel manustamisel on seeõttu ootuspärane CYP3A4 ja P-glükoproteiini substraadi kolhitsiini süsteemse saadavuse suurenemine. Neeru- ja/või maksakahjustusega patsientidel on Ketek'i ja kolhitsiini samaaegne manustamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Kaltsiumikanali blokaatorid, mis metaboliseeritakse CYP3A4 vahendusel

CYP3A4 tugevatoimeliste inhibiitorite (nt telitromütsiini) ja CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate kaltsiumikanali blokaatorite (nt verapamiil, nifedipiin, felodipiin) samaaegne manustamine võib põhjustada hüpotensiooni, bradükardiat või teadvusekadu, mistõttu tuleb need vältida. Kui selle kombinatsiooni kasutamine on vajalik, tuleb vähendada kaltsiumikanali blokaatori annust ja hoolikalt ning efektiivselt jälgida patsienti.

Sotalool

Telitromütsiini on näidanud sotalooli $C_{\max}$ vähenemist 34% võrra ning AUC vähenemist 20% võrra, mis olid tingitud imendumise vähenemisest.

- Teiste ravimite toime Ketek'ile

Rifampitsiini ja telitromütsiini samaaegsel korraldusel manustamisel langesid telitromütsiini $C_{\max}$ ja AUC keskmiselt vastavalt 79% ja 86%. See pärast langetab samaaegne CYP3A4 indutseerijate manustamine (nt rifampitsiin, fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, naistepuna ürt) ilmselt telitromütsiini plasmakontsentratsiooni alla terapeutilist taset ning ravi võib ebaõnnestuda. Indutseerimine väheneb järk-järgult kahe nädala jooksul pärast ravi lõpetamist CYP3A4 indutseerijatega. Ketek'it ei tohiks kasutada CYP3A4 indutseerijatega ravi ajal ja 2 nädala jooksul pärast ravi lõppu.

Koostoime uuringud CYP3A4 inhibiitorite näitasid, et telitromütsiini maksimaalne plasmakontsentratsioon tõusis vastavalt 1,22 ja 1,51 korda ning AUC suurenes vastavalt 1,54 ja 2,0 korda. Nende muutuste tõttu telitromütsiini farmakokineetikas ei ole vaja annust kohandada, kuna ravimi kontsentratsioon jääb hästi talutavatesse piiridesse. Ritonaviiri toimet telitromütsiinile ei ole uuritud ning ritonaviiri manustamine võib viia telitromütsiini kontsentratsiooni tõusule. Sellist kombinatsiooni peab kasutama ettevaatlikult.

Raske neeru- ja/või maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei tohi Ketek'it koosmanustada CYP3A4 tugevatoimeliste inhibiitoritega (vt lõik 4.3).

Kanitiidiinil (võetuna 1 tund enne Ketek'it) ning alumiinium- ja magneesiumhüdroksiidi sisaldavatel antatsiididel ei ole kliiniliselt olulist toimet telitromütsiini farmakokineetikale.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ketek'i kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Ketek'it ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Telitromütsiin eritub imetajate rinnapiima kontsentratsioonis, mis ületab kontsentratsiooni ema vereplasmas ligikaudu 5 korda. Vastavad andmed inimeste kohta puuduvad. Imetavad emad ei tohiks Ketek'it kasutada.

Fertiilsus

Loomkatsetes rottidega täheldati täiskasvanud (järglasi saavatele) isenditele toksiliste annuste korral fertiilsusindeksite langust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ketek võib põhjustada kõrvaltoime reaktsioone, nt nägemishäireid, segasusseisund või hallutsinatsioonid, mis võivad vähendada teatud ülesannete sooritusvõimet. Lisaks on teatatud harva esinenud ajutisest teadvuskaotusest, millele võisid eelneeda vagaalsed sümptomid (vt lõik 4.8). Võimaliku nägemisraskuse, teadvusekao, segasusseisundi või hallutsinatsiooni tekke tõttu peavad patsiendid Ketek'ga ravi ajal minimaalselt juhtima autot, käsitsema masinaid või tegelama mõne teise tegevusega, millega kaasneb oht. Kui patsiendil esineb Ketek'ga ravi ajal nägemishäire, teadvusekadu, segasusseisund või hallutsinatsioonid, ei tohi patsient autot juhtida, masinaid käsi sead või tegeleda mõne teise tegevusega, millega kaasneb oht (vt lõik 4.4 ja 4.8).

Patsiente tuleb informeerida võimalikest kõrvaltoime reaktsioonidest, mis võivad ilmneda juba pärast ravimi esimese annuse manustamist. Patsiente peab hoiatama nimetatud nähtude võimaliku mõju kohta võimele juhtida autot või käsitseda masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete tabel

III faasi uuringutes, milles osales 2461 Ketek'iga ravitud patsienti, ja registreerimisjärgse turustamise vältel teatati järgmistest telitromütsiiniga võimalikult või tõenäoliselt seotud kõrvaltoimetest. Need on esitatud alljärgnevas tabelis. III faasi kliinilistes uuringutes esinesid kõrvaltoime reaktsioonidest kõige sagedamini diarröa, iiveldus ja peapööritus.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimede toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organ-süsteemi klass	Väga sage (≥1/10)	Sage (>1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (>1/1000 kuni <1/100)	Harv (>1/10000 kuni <1/1000)	Väga harv (<1/10000)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)*
Vere-ja lümfisüsteemi häired			Eosinofiilia			
Immuunsüsteemi häired						Angio-neurootiline ödeem, anafülaktilised reaktsioonid, k.a. anafülaktiline šokk, ülitundlikkus.
Psühhiaatrilised häired						Segasusseisund, hallutsinatsioonid

Organ-süsteemi klass	Väga sage (≥1/10)	Sage (>1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (>1/1000 kuni <1/100)	Harv (>1/10000 kuni <1/1000)	Väga harv (<1/10000)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)*
Närvi-süsteemi häired		Peapööritus, peavalu, maitse-tundlikkuse häired	Vertigo, unisus, närvilisus, unetus	Ajutine teadvuskaotus, paresteesia	Parosmia	Teatatud on <i>myasthenia gravis</i> 'e kiire algusega ägenemise juhtudest (vt lõik 4.3 ja 4.4). Maitse-tundetus, haistmis-võimetus, treemor, tõmbused.
Silma kahjustused			Ähmane nägemine	Diploopia		
Südame häired			Õhetus Südame-pekslemine	Atriaalne arütmia hüpotensioon, bradükardia		QT/QTc intervalli pikenemine, ventrikulaarne arütmia (sh ventrikulaarne tahhükardia, pöörduvate tippude tahhükardia), mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4).
Seedetrakti häired	Diarröa	Iiveldus, olseedamine, kõhuvalu, flutulents	Suu <i>Candida</i> infektsioon, stomatiit, anoreksia, kõhukinnisus		Pseudo-membranoosne koliit	Pankreatiit
Maksa- ja sapiteede häired		Maksaensüümide (ASAT, ALAT, alkaalne fosfataas, gammaglutamüültransferaas) aktiivsuse tõus	Hepatiit	Kolestaatiline ikterus		Tõsine hepatiit ja maksa-puudulikkus (vt lõik 4.4)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Lööve, urtikaaria, sügelus	Ekseem	Multiformne erüteem	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused					Lihaskrambid	Artralgia, müalgia

Organ-süsteemi klass	Väga sage ($\geq 1/10$)	Sage ($>1/100$ kuni $<1/10$)	Aeg-ajalt ($>1/1000$ kuni $<1/100$)	Harv ($>1/10000$ kuni $<1/1000$)	Väga harv ($<1/10000$)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)*
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Tupe <i>Candida</i> infektsioon				

* Registreerimisjärgne turustamiskogemus

Kõrvaltoime reaktsioonide valikuline kirjeldus

Ketek'i kasutamisega kaasnevad nägemishäired ($<1\%$), sh ähmane nägemine, fokuseerimisraskused ja diploopia olid enamasti kerged kuni mõõdukad, kuid on teatatud ka rasketest reaktsioonidest. Need esinesid tüüpiliselt mõne tunni jooksul pärast esimest või teist annust, kordusid pärast järgnisi annuseid kestsid mõned tunnid ning olid täielikult pöörduvad kas ravi jooksul või pärast ravi lõppu. Nägemisreaktsioon võib olla ootamatu algusega. Neid sümptome ei seostata nägemishäiretega (vt lõik 4.4 ja 4.7).

Kliinilistes uuringutes oli mõju QTc intervallile väike (keskmiselt ligikaudu 1 ms). Võrdlevates uuringutes täheldati sarnast mõju klaritromütsiini puhul täheldatuga raviselt $\Delta QTc > 30ms$ vastavalt 7,6% ja 7% juhtudest. Kummaski rühmas ei tõusnud ühelgi patsiendil $\Delta QTc > 60ms$. Kliinilistes uuringutes ei ole teatatud *torsades de pointes* või teistest tõsistest ventrikulaarsetest arütmiatest või sellega seotud minestamistest ja riskigruppe ei leitud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo 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

Ägeda üleannustamise korral tuleks magu tühjendada. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja rakendada sümptomaatilist ja toetavat ravi. Tuleb tagada adekvaatne hüdratsioon. Tuleb kontrollida vere elektrolüüte (eriti kaaliumi). Võimaliku QT intervalli pikenemise ja arütmia tekkimise riski tõttu on vajalik EKG-monitooring.

5. FARMAKODOOLOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterautiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, makroliidid, linkosamiidid ja streptogramiinid. ATC kood: J01FA15.

Telitromütsiin on erütromütsiin A poolsünteetiline derivaat, kuuludes ketoliidide hulka, mis on makroliididele lähedane antibiootikumide klass.

Toimemehhanism

Telitromütsiin pärsib valgusünteesi, mõjutades ribosoomi 50S alaühiku 23S ribosomaalse RNA II ja V domeeni. Lisaks on telitromütsiin võimeline blokeerima ribosoomi 50S ja 30S alaühikute moodustumist.

Telitromütsiini afiinsus ribosoomi 50S alaühiku suhtes on erütromütsiin A suhtes tundlike mikroorganismide puhul 10 korda suurem kui erütromütsiin A vastav näitaja.

Farmakokineetika/farmakodünaamika (FK/FD) sõltuvus:

On näidatud, et AUC/MIC suhe on telitromütsiini efektiivsusega kõige paremini korreleeruv FK/FD parameeter.

Resistentsusmehhanismid

Telitromütsiin ei indutseeri makroliid-linkosamiid-streptogramiin B (MLS_B)-vahendatud resistentsust *in vitro* *Staphylococcus aureus*'el, *Streptococcus pneumoniae*'l või *Streptococcus pyogenes*'el.

Mõnedel MLS_B resistentsusdeterminandi indutseeritud avaldumise tõttu erütromütsiin A suhtes resistentsel mikroorganismidel on telitromütsiini afiinsus ribosoomi 50S alaühiku suhtes üle 10-kordne erütromütsiin A vastava näitajaga võrreldes.

Telitromütsiin ei toimi püsivalt avaldunud MLS_B resistentsusdeterminandiga (cMLS_B) mikroorganismidele. Enamikul metitsilliin-resistentsetest *S. aureus*'est (MRSA) avaldub cMLS_B.

In vitro uuringutes oli telitromütsiini aktiivsus väiksem mikroorganismide suhtes, millele avaldusid erütromütsiin *erm*(B) või *mef*(A) resistentsusmehhanismid.

Telitromütsiini toimetel *in vitro* selekteerusid välja mutantsed pneumokokid kõrgema MIC-ga telitromütsiini suhtes, mille tulemuseks oli üldiselt MIC väärtused ≥ 1 mg/l.

Streptococcus pneumoniae'l ei ilmnenud erütromütsiin A ja telitromütsiini vahelist ristresistentsust.

Erütromütsiin A suhtes kõrge resistentsustasemega *Streptococcus pyogenes* on ristresistentne telitromütsiinile.

Piirväärtused

Antimikrobiaalse Tundlikkuse Testimise Euroopa Komitee (EUCAST) soovitatavad kliinilised MIC piirväärtused on esitatud alljärgnevalt.

Patogeen	Tundlik	Resistentne
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	$\leq 0,25$ mg/l	$> 0,5$ mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,25$ mg/l	$> 0,5$ mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	$\leq 0,12$ mg/l	> 8 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,25$ mg/l	$> 0,5$ mg/l

¹*H. Influenzae* puhul on makroliidi MIC ja kliinilise ravitulemuse vaheline korrelatsioon nõrk. Seetõttu on telitromütsiini MIC piirväärtus seatud metsikut tüüpi *H. influenzae* jaoks, millel on vahepealne tundlikkus.

Antibakteriaalne spekter

Valitud tüvede resistentsuse esinemine võib varieeruda geograafiliselt ja ajast sõltuvalt, seetõttu on soovitatav arvesse võtta kohalikku informatsiooni resistentsuse kohta, eriti raskete infektsioonide ravis. Kui kohaliku resistentsuse esinemise tõttu on ravimi kasutatavus mõnede infektsioonitüüpide puhul küsitav, peab vajadusel küsima nõu asjatundjalt.

Tavaliselt tundlikud tüved

Aeroobsed Gram-positiivsed bakterid

Staphylococcus aureus metitsilliintundlik (MSSA)*

Streptococcus pneumoniae *

Streptococcus liigid

<i>Viridans</i> grupi streptokokid <u>Aeroobsed Gram-negatiivsed bakterid</u> <i>Haemophilus influenzae</i>\$* <i>Haemophilus parainfluenzae</i>\$ <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>* <u>Muud</u> <i>Chlamydia pneumoniae</i>* <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>*
<u>Tüved, mille korral omandatud resistentsus võib olla probleemiks</u> <u>Aeroobsed Gram-positiivsed bakterid</u> <i>Staphylococcus aureus</i> metitsilliiniresistentne (MRSA)+ <i>Streptococcus pyogenes</i>*
<u>Loomulikult resistentsed mikroobid</u> <u>Aeroobsed Gram-negatiivsed bakterid</u> <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i>

* kliiniline efektiivsus on tõestatud tundlike tüvedega registreeritud kliiniliste näidustuste korral.

\$ loomulikult vahelduv tundlikkus

+ Telitromütsiin ei toimi püsivalt avaldunud MLS_B resistentsusdeterminandiga (cMLS_B) mikroorganismidele. Üle 80% MRSA-dest avaldub cMLS_B.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Telitromütsiin imendub suhteliselt kiiresti pärast suukaudset manustamist. 800 mg telitromütsiini manustamisel üks kord päevas saavutatakse keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon ligikaudu 2 mg/l 1...3 tunniga. Ühekordse 800 mg annuse järgselt on absoluutne biosaadavus 57%. Toit ei mõjuta imendumise kiirust ega ulatust, seega võib Ketek'i tablette võtta sõltumata söögist.

Telitromütsiini manustamisel 800 mg üks kord päevas saavutatakse keskmine tasakaaluseisundi madalaim plasmakontsentratsioon 0,04...0,07 mg/l 3...4 päevaga. Tasakaaluseisundi AUC on umbes 1,5 korda suurem kui ühekordse annuse manustamise korral.

Manustatuna terapeutilises annuses 800 mg üks kord päevas on keskmine kõrgeim ja madalaim plasmakontsentratsioon tasakaaluseisundis vastavalt 2,9±1,6 mg/l (vahemik 0,02...7,6 mg/l) ja 0,2±0,2 mg/l (vahemik 0,010...1,29 mg/l).

Jaotumine

In vitro on seonduvus valkudega 60...70%. Telitromütsiin jaotub laialdaselt kogu kehas. Jaotusruumala on 2,9±1,0 l/kg. Telitromütsiini kiire jaotumine kudedesse tagab enamuses sihtmärk-kudedes oluliselt suurema kontsentratsiooni kui plasmas. Maksimaalne kontsentratsioon on epiteliaalkoe vedelikus 14,9±11,4 mg/l, alveolaarsetes makrofaagides 318,1±231 mg/l, bronhi limaskestas 3,88±1,87 mg/kg, tonsillides 3,95±0,53 mg/kg ja siinuste koes 6,96±158 mg/kg. 24 tundi pärast manustamist on ravimi kontsentratsioon epiteliaalkoe vedelikus 0,84±0,65 mg/l, alveolaarsetes makrofaagides 162±96 mg/l, bronhi limaskestas 0,78±0,39 mg/kg, tonsillides 0,72±0,29 mg/kg ja siinuste koes 1,58±1,68 mg/kg. Telitromütsiini maksimaalne kontsentratsioon leukotsüütides on keskmiselt 83±25 mg/l.

Biotransformatsioon

Telitromütsiini metaboliseeritakse peamiselt maksas. Pärast suukaudset manustamist eritub kaks kolmandikku annusest metaboliitidena ja üks kolmandik muutumatul kujul. Peamine vereplasmas tsirkuleeriv aine on telitromütsiini. Põhiline tsirkuleeriv metaboliit moodustab vereplasmas 13% telitromütsiini AUC-st ja omab vähest antibakteriaalset toimet võrreldes telitromütsiiniga. Teiste plasmas, uriinis ja väljaheites olevate metaboliitide AUC on $\leq 3\%$ telitromütsiini omast.

Telitromütsiini metaboliseerivad nii CYP450 isoenüüm kui ka mitte-CYP ensüümid. Peamine telitromütsiini metabolismis osalev CYP450 ensüüm on CYP3A4. Telitromütsiini inhibeerib ensüüme CYP3A4 ja CYP2D6, kuid ei mõjuta või mõjutab vähesel määral CYP1A, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19 ja 2E1 ensüüme.

Eritumine

Pärast radioaktiivse telitromütsiini manustamist eritus 76% radioaktiivsest aineist väljaheitega ja 17% uriiniga. Umbes üks kolmandik telitromütsiini eritus muutumatul kujul, sellest 20% väljaheite ja 12% uriiniga. Telitromütsiini on mõeldudalt mittelineaarne farmakokineetika. Miteterenaalne kliirens väheneb annuse suurendamisel. Pärast intravenooset manustamist on kogukliirens (keskmine $\pm$ DS) ligikaudu 58 $\pm$ 5 l/h, millest renaalne kliirens moodustab ligikaudu 22%. Telitromütsiini plasmakontsentratsioon langeb kolmeastmeliselt, distributsiooni poolväärtusaeg on kiire, 0,17 tundi. Telitromütsiini manustamisel 800 mg üks kord päevas on peamise eliminatsiooni poolväärtusaeg 2...3 tundi ja terminaalse vähem tähtsa eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 10 tundi.

Eripopulatsioonid

- Neerukahjustus

Uuringus mitme annuse manustamisega 36 patsiendil, kellel oli erineva raskusastmega neerukahjustus, täheldati tõsise neerukahjustusega grupis (CRCL <30 ml/min) pärast 800 mg manustamist $C_{max,ss}$ 1,4-kordset tõusu ja AUC (0-24) $_{ss}$ 2-kordset tõusu, võrreldes tervete vabatahtlikega, mistõttu soovitatakse Keteki annust vähendada (vt lõik 4.2). Jälgimisandmete põhjal on päevane annus 600 mg ligikaudu samaväärne süsteemse saadavuse sihtväärtusega tervetel vabatahtlikel.

Simulatsiooniandmete põhjal saavutatakse tõsise neerukahjustusega patsientidel 800 mg ja 400 mg vahelduva päevase manustamisega AUC (0...48 h), mis on ligikaudu samaväärne tervete isikute omaga pärast manustamist 800 mg päevas.

Dialüüsi toimet telitromütsiini eritumisele ei ole hinnatud.

- Maksakahjustus

Ühekordse annuse (800 mg) uuringus 12 patsiendiga ja korduvmanustamise uuringus (800 mg) 13 patsiendiga, kellel oli kerge kuni tõsine maksapuulikkus (Child Pugh klassid A, B ja C), olid telitromütsiini C_{max} , AUC ja $t_{1/2}$ sarnased ealt ja soolt vastavatel tervetel isikutel täheldatutega. Mõlemas uuringus täheldati renaalse eliminatsiooni suurenemist kahjustunud maksatalitlusega isikutel. Kogemuste piiratuse tõttu patsientidel, kelle maksa metaboolne suutlikkus on langenud, peab Keteki kahjustunud maksatalitlusega patsientidel kasutama ettevaatlikult (vt ka lõik 4.4).

- Eakad

Üle 65 aasta vanustel isikutel (keskmiselt 75 aastased) tõusis telitromütsiini maksimaalne plasmakontsentratsioon ja AUC võrreldes tervete noorte täiskasvanud isikutega ligikaudu 2 korda. Need farmakokineetilised muutused ei nõua annuse kohandamist.

- Lapsed

Piiratud andmete põhjal 13...17 aasta vanuste laste kohta on telitromütsiini kontsentratsioonid selles vanusegrupis on sarnased 18...40 aastaste patsientide kontsentratsioonidega.

- Sugu

Telitromütsiini farmakokineetika on meestel ja naistel sarnane.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

1-, 3- ja 6-kuulise kestusega korduvmanustamise toksilisusuuringud rottide, koerte ja ahvidega näitasid, et peamiseks toksilisuse sihtmärgiks oli maks, mida tõendasid maksaensüümide aktiivsuse tõus ja histoloogiliselt kinnitatud maksarakkude kahjustus. Manustamise lõpetamisel täheldati toksiliste toimete taandumistendentsi. Toimeaine kõrvaltoimevaba kontsentratsioon vereplasmas vaba fraktsiooni alusel kõikus piirides 1,6...13 korda üle arvatava kliinilise koormuse.

Telitromütsiini korduval manustamisel rottidele ja koertele annustes vähemalt 150 mg/kg/päevas 1 kuu jooksul ja vähemalt 20 mg/kg/päevas 3...6 kuu jooksul, täheldati fosfolipidoosi (rakusisene fosfolipiidide kogunemine), mis haaras mitmeid organeid ja kudesid (nt maks, neerud, kopsud, tüümus, põrn, sapipõis, mesenteriaalsed lümfisõlmed, seedetrakt). Sellise manustamisega saavutatud toimeaine vabal fraktsioonil baseeruv süsteemne koormus on vähemalt 9 korda suurem kui inimestel pärast 1-kuulist manustamist ja väiksem kui pärast 6-kuulist manustamist. On tõendeid protsessi pöörduvusest ravi lõpetamisel. Nende leidude olulisus inimestele ei ole teada.

Sarnaselt mõnele makroliididele põhjustas telitromütsiin QTc intervalli pikenedamist koertel ja toimepotentsiaali kestuse pikenedamist küüliku Purkinje kiududes *in vitro*. Need toime avaldused vaba fraktsiooni plasmakontsentratsioonide puhul, mis on 8...13 korda kõrgemad kliinilises praktikas eeldatavast. Hüpokaleemia ja kinidiinil oli *in vitro* aditiivne /supra-aditiivne toime, samas kui sotalool võimendas toimet. Telitromütsiin, aga mitte tema peamised metaboliidid inimestel, inhibeerisid HERG aktiivsust ja Kv1,5 kanaleid.

Reproduktiivsustoksilisuse uuringud näitasid sugurakkude küpsmise vähenemist rottidel ja viljastumisvõime vähenemist. Fertiilsusindeksite vähest langust täheldati täiskasvanud (järglasi saavatele) isenditel toksiliste annuste korral, mis olid enam kui 150 mg/kg. Suurte annuste korral ilmnes embrüotoksilisus ja täheldati puudulikke luusturust ning skeleti arenguhäired. Uuringud rottide ja küülikutega ei kinnitanud teratogeenset toimet, savini suurte annuste korral täheldati küsitavaid kõrvaltoimeid loote arengule.

Telitromütsiin ja tema peamised metaboliidid inimestel ei oma *in vitro* ja *in vivo* genotoksilist toimet. Telitromütsiiniga ei ole tehtud kartsinogeensusuuringuid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalne tselluloos
Povidoon K25
Kroscarmelloosnaatrium
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Talk
Makrogool 8000
Hüpromelloos 6 cp
Titaandioksiid E171
Kollane raudoksiid E172
Punane raudoksiid E172

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Igas blistri süvendis asub kaks tabletti.

Saadaval on pakendid 10, 14, 20 ja 100 tabletiga.
Läbipaistmatud PVC/alumiinium blisterpakendid.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Aventis Pharma S.A.
20, Avenue Raymond Aron
F-92160 Antony
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/01/191/001-004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloe esimese väljastamise kuupäev: 09. juuli 2001
Müügiloe viimase uuendamise kuupäev: 09. juuli 2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

S.C. Zentiva S.A.

B-dul Theodor Pallady nr. 50, sector 3, București, cod 032266, Rumeenia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid loostõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalil 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 kohalepitud 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/kasusuhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

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

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ketek 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
telitromütsiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg telitromütsiini.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

10 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
20 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Aventis Pharma S.A.
20, Avenue Raymond Aron
F-92160 Antony
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/01/191/001 10 tabletti
EU/1/01/191/002 14 tabletti
EU/1/01/191/003 20 tabletti
EU/1/01/191/004 100 tabletti

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNK KIRJAS)**

Ketek

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ketek 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
telitromütsiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Aventis Pharma S.A.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Ketek 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid Telitromütsiin

Enne ravimi võtmist 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, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes 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 Ketek ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ketek'i võtmist
3. Kuidas Ketek'it võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ketek'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ketek ja milleks seda kasutatakse

Ketek sisaldab toimeainena telitromütsiini.

Ketek on makroliidide tüüpi antibiootikum. Antibiootikumid peatavad infektsioone põhjustavate bakterite kasvu.

Ketek'i tablette kasutatakse antud ravimile tundlike bakterite põhjustatud infektsioonide raviks.

- Täiskasvanutel ravitakse Ketek'iga neelu-, sinuste (ninakõrvalkoopad) ja rindkere infektsioone pikaajaliste hingamisraskustega patsientidel ning kopsupõletikku (pneumoonia).
- 12 aastastel ning vanematel noorukitel kasutatakse Ketek'it neelupõletike raviks.

2. Mida on vaja teada enne Ketek'i võtmist

Ärge võtke Ketek'it:

- kui olete telitromütsiini, mõne makroliidantibiootikumi või selle ravimi mistahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kahtluse korral pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- kui teil on **myasthenia gravis**, harva esinev haigus, mis põhjustab lihasnõrkust.
- kui teil on varem olnud Ketek'i võtmise ajal maksahaigus (**hepatiit** ja/või **kollatõbi**).
- kui te võtate **ravimeid**, mis võivad pikendada QT-intervalli elektrokardiogrammil (EKG) nagu:
 - terfenadiin või astemisool (allergia)
 - tsisapriid (seedehäired)
 - pimosiid (psühhiaatrilised probleemid)
 - dronedaroon (kodade virvendus)
 - sakvinaaviir (HIV vastane ravi)
- kui te võtate **teisi ravimeid**, mis sisaldavad alljärgnevat toimeainet:
 - ergotamiin või dihidroergotamiin (tabletid või inhalaator migreeni raviks),
- kui te võtate teatud ravimeid vere **kolesterooli** või muude lipiidide sisalduse reguleerimiseks, nt simvastatiin, lovastatiin või atorvastatiin, võivad nende ravimite kõrvaltoimed lisanduda.
- kui teil või kellelgi teie perekonnas on **elektrokardiogrammis** (EKG) esinenud **kõrvalekaldeid**, mida nimetatakse „pika QT sündroomiks”.
- kui teil on **probleeme neerudega** (tõsiselt kahjustatud neerutalitlus) ja/või **probleeme maksaga** (tõsiselt kahjustatud maksatalitlus), ei tohi te Ketek'it võtta, kui võtate teisi ravimeid, mis sisaldavad mistahes alljärgnevat toimeainet:

- ketokonasool või flukonasool (seenevastane ravim),
- proteaasi inhibiitoriks nimetatud ravimeid (HIV vastane ravi),
- kolhitsiin (podagra raviks).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Ketek'i võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on teatud **probleeme südamega** nagu südame isheemiatõbi, ventrikulaarsed (südamevatsakeste) rütmihäired, bradükardia (südame löögisageduse või elektrokardiogrammi muutused) või kui teie laboratoorsed vereanalüüsid ei ole normis teatud haiguslike seisundite nagu vere madala kaaliumisisalduse (hüpokaleemia) ja vere madala magneesiumisisalduse (hüpomagneemia) tõttu;
- kui teil on **maksahaigus**;
- kui teil esineb mööduv **teadvusekadu** (minestamine).

Rääkige oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele kui teil tekib ebaregulaarne südamerütm.

Rääkige oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele kui teil tekivad nägemishäired (ähmane nägemine, raskused teravustamisel, topeltnägemine). Sellised nägemishäired võivad alata ootamatult ja kesta mitmeid tunde. Need võivad esineda mõne tunni jooksul Ketek'i esmakordse või teistkordse päevaannuse võtmisel. See võib uuesti tekkida Ketek'i järgmise annuse võtmisel. See võib tavaliselt kaob ravi käigus või pärast ravi lõpetamist Ketek'iga.

Kui ükskõik mis ülaltoodust kehtib teie kohta, või te ei ole milleski kindel, rääkige sellest oma arstile enne Ketek'i võtmist.

Kui teil tekib kas äge või pikaajaline või verine **kõhulahtisus** Ketek'i võtmise ajal või pärast seda. Pidage koheselt nõu oma arstiga, kuna võib osutuda vajalikuks ravi katkestamine. See võib olla soolepõletiku tunnus, mis võib järgneda antibiootikumikuuril.

Võimalike nägemishäirete tekke vähendamiseks võtke tablette enne magamaminekut (vt ka lõik 3).

Lapsed ja noorukid

Ketek'it **ei soovitata** kasutada alla 12-aastastel lastel.

Lugege lõike „Ärge võtke Ketek'it", „Muud ravimid ja Ketek" ja „Autojuhtimine ja masinatega töötamine”.

Muud ravimid ja Ketek

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mistahes muid ravimeid, sh käsimüügi ravimeid, sest mõned neist võivad mõjutada Ketek'it või viimane võib neid mõjutada.

Neid **ravimeid ei tohi koos Ketek'iga võtta:**

- ravimid vere **holesterooli** või muude lipiidide sisalduse reguleerimiseks, nagu simvastatiin, atorvastatiin või lovastatiin, sest nende ravimite kõrvaltoimed võivad lisanduda;
- muud ravimid, mis võivad **pikendada QT-intervalli** elektrokardiogrammis (EKG-s), näiteks
 - terfenadiin või astemisool (allergilised probleemid),
 - tsisapriid (seedehäired),
 - pimosiidi (psühhiaatrilised probleemid),
 - dronedaroon (kodade virvenduse korral),
 - sakvinavir (HIV vastane ravim);
- teised ravimid, mis sisaldavad **järgnevaid toimeaineid:**
 - ergotamiin või dihidroergotamiin (tabletid või inhalaator migreeni raviks);
- kui teil on **probleeme neerudega** (tõsiselt kahjustatud neerutalitlus) ja/või **probleeme maksaga** (tõsiselt kahjustatud maksatalitlus), ei tohi te Ketek'it võtta, kui võtate teisi ravimeid, mis sisaldavad mistahes alljärgnevat toimeainet:
 - ketokonasool (seenevastane ravim),
 - proteaasi inhibiitor (HIV vastaseks raviks),
 - kolhitsiin (podagra raviks).

On oluline **informeerida oma arsti**, kui te kasutate:

- ravimeid, mis sisaldavad fenütoiini ja karbamasepiini (epilepsia jaoks)
- rifampitsiini (antibiootikum)
- fenobarbitaali või naistepuna (taimne ravim, mida kasutatakse kergekujulise depressiooni raviks)
- ravimeid nagu takroliimus, tsüklosporiin ja siroliimus (organtransplantatsiooni korral kasutatav ravim)
- metoprolool (südamehaiguste ravi)
- sotalool (südamehaiguste raviks)
- ritonaviir (HIV vastane ravi)
- ravimid, mis mõjutavad teie südamelööke (ravimid, mis pikendavad QT intervalli). Seal hulgas ravimid, mida kasutatakse südamerütmihäirete korral (antiarrütmikumid nagu kinidiin, amiodaroon), depressiooni korral (tsitalopraam, tritsüklilised antidepressandid), metadoon, teatud antipsühhootikumid (fenotiasiinid), teatud antibiootikumid (fluorokinoloonid nagu moksifloksatsiin), teatud seentevastased ravimid (flukonasool, pentamidiin) ja teatud viirustevastased ravimid (telapreviir),
- digoksiini (südamehaiguse raviks) või dabigatraani (trombide tekke vältimiseks) sisaldavad ravimid,
- kolhitsiin (podagra raviks),
- mõned kaltsiumikanali blokaatorid (nt verapamiil, nifedipiin, felodipiin, südamehaiguse raviks).

Ketek koos toidu, joogi ja alkoholiga

Ketek'it võib võtta koos toiduga või ilma.

Rasedus, imetamine ja fertiilsus

Ärge võtke Ketek'it, kui te olete rase, sest selle ravimi ohutus raseduse korral on kindlaks tegemata. Imetamise ajal ärge võtke Ketek'it.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ketek'i võtmise ajal piirake autojuhtimist või teisi tegevusi, millega võib kaasneda oht. Kui teil esineb nägemishäireid, minestamist, segasusseisundit või hallutsinatsioone Ketek'i võtmise ajal, ärge juhtige autot, kasutage masinaid või osalege tegevustes, millega võib kaasneda oht.

Ketek'i võtmine võib põhjustada kõrvaltoimeid nagu näiteks nägemishäired, segasusseisundit või hallutsinatsioone, mis võivad vähendada võimet sooritada teatud ülesandeid. Teatatud on harva esinenud minestamisest (ajutisest teadvuskaotusest), millele võib eelneeda üldine halb enesetunne (nt iiveldus, ärritustunne jne). Nimetatud sümptoomid võivad tekkida juba pärast Ketek'i esimest annust.

3. Kuidas Ketek'it võtta

Teie arst ütleb teile, mitu Ketek'i tabletti võtta, mis ajal ja kui kaua. Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Raviline ravi kestus neelu, ninakõrvalkoobaste, pikaajaliste hingamisraskustega patsientidel rindkere infektsioonide korral on 5 päeva, kopsupõletiku korral 7 kuni 10 päeva.

Täiskasvanutel ja üle 12 aasta vanustel lastel on soovitatav annus kaks 400 mg tabletti üks kord päevas (800 mg üks kord päevas).

Kui teil on probleemid neerudega (raskekujuline neerupuudulikkus), siis peate võtma vahelduvalt üle päeva 800 mg (kaks 400 mg tabletti) ja 400 mg (üks 400 mg tablett) päevas, alustades annusega 800 mg.

Neelake tabletid katki närimata alla koos klaasitäie veega.

Kõige parem on võtta tablette iga päev ühel ja samal ajal. Võimalusel võtke tablette enne magamaminekut, vähendamaks võimalikku nägemishäiretest ja teadvusekaost tulenevat mõju.

Kui te võtate Ketek'it rohkem, kui ette nähtud

Kui te ekslikult võtate ühe tableti ülemäära, ei juhtu tõenäoliselt midagi. Kui te kogemata manustate mitu tabletti ülemäära, siis võtke ühendust oma arsti või apteekriga. Võimaluse korral näidake tablette või karpi arstile või apteekrile.

Kui te unustate Ketek'it võtta

Kui te unustate annuse võtmata, siis manustage see esimesel võimalusel. Kui aga järgmise annuse võtmise aeg on juba peaaegu käes, siis jätke eelmine vahele ja manustage järgmine tablett ettenähtud ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Ketek'i võtmise

Võtke lõpuni kõik teie arsti poolt ravikuuriks määratud tabletid ka siis, kui teie enesetunne paraneb juba enne kõikide ettenähtud tablettide võtmist. Kui te lõpetate ravimi võtmise enneaegselt, siis võib infektsioon taastuda või teie seisund halveneda.

Kui te lõpetate ravimi võtmise enneaegselt, siis võib teil ka välja kujuneda bakteriaalne resistentsus ravimile.

Kui teil on tekkinud kõrvaltoime, teatage sellest kohe arstile, et saada tema käest nõu enne järgmise annuse manustamist.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Suurem osa neist on tavaliselt kergekujulised ja mööduvad, kuid väga üksikutel juhtudel on teatatud tõsistest maksareaktsioonidest ja marapuudulikkusest, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest.

Kui te märkate mõnda allpool loetletud nähtudest, katkestage Ketek'i võtmine ja informeerige kohe oma arsti:

- Allergilised või nahareaktsioonid nagu näo turse, üldised allergilised reaktsioonid, sealhulgas allergiline šokk, või ägedad nahareaktsioonid nagu punased laigud, villid (sagedus teadmata).
 - Äge, pikemaajaline või verine kõhulahtisus, millega kaasneb valu kõhus või palavik. See võib olla tõsise soolepõletiku tunnus, mis võib väga harvadel juhtudel tekkida antibiootikumikuuri tagajärjel (väga harv).
 - Maksa haiguse (hepatiit) nähud ja sümptomid, nt naha ja silmade kollasus, tume uriin, sügelus, iivakaotus või kõhuvalu (aeg-ajalt).
 - *Myasthenia gravis*'e, harva esineva lihaste nõrkust põhjustava haiguse halvenemine (sagedus teadmata).
- Ebaregulaarne südamerütm.

Ülalloetletud tõsised kõrvalnähud võivad vajada kohest meditsiinilist sekkumist.

Ülejäanud allpool nimetatud Ketek'i kõrvaltoimed on esitatud võimaliku esinemissageduse järjekorras.

Väga sagedased kõrvaltoimed (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st)

- kõhulahtisus, tavaliselt kerge ja lühiajaline.

Sagedased kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, flatulents (kõhugaasid)
- pearinglus, peavalud, maitsetundlikkuse häired
- tupe *Candida* infektsioon (seenhaigus, millega kaasneb paikne sügelus, põletustunne ja valgevoolus)
- maksaensüümide aktiivsuse tõus (leitakse vereprooviga).

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st) või **harva** (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st) esinevad kõrvaltoimed:

- kõhukinnisus, isukaotus (anoreksia)
- suu limaskesta põletik, suu seeninfektsioon (*Candida* infektsioon)
- maksaprobleemid (hepatiit)
- lööve, nõgestõbi (urtikaaria), sügelus, ekseem
- uimasus, uinumisraskused (unetus), närvilisus, peapööritus
- käte või jalgade „suremine“ (paresteesia)
- nägemishäired (ähmane nägemine, fokuseerimisraskused, topeltnägemine) (palun lugeda 2. lõiku)
- õhetamine, minestamine (ajutine teadvuskaotus)
- muutused südame rütmis (nt aeglane südame löögisagedus) või kõrvalekaldeid elektrokardiogrammis (EKG)
- madal vererõhk (hüpotensioon)
- teatud valgete vereliblede rohkus veres, leitakse vereprooviga (eosinofilia).

Väga harvad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10000-st)

- lõhnatundlikkuse häired, lihaskrambid.

Muud kõrvaltoimed (teadmata esinemissagedus – ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel), mis võivad Ketek'iga kaasneda on:

- treemor, tõmblused
- teatud kõrvalekaldeid elektrokardiogrammis (EKG), mida nimetatakse QT intervalli pikenemiseks
- põletikuline kõhunääre
- liigeste ja lihasvalu
- segasusseisund
- hallutsinatsioonid (olematute asjade nägemine või kuulmine)
- maitse- ja lõhnatundlikkuse kadu
- maksapuudulikkus.

Kui mõni ülalloetletud soovimatutest toimetest on tülikas, tõsine või püsib ravi jooksul, siis informeerige sellest oma arsti.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. 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 info ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ketek'it säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega 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 Ketek sisaldab

- Toimeaine on telitromütsiin 400 mg. Üks tablett sisaldab 400 mg telitromütsiini.
- Teised koostisosad on mikrokristalne tselluloos, povidoon (K25), kroskarmelloosnaatrium, magneesiumstearaat tableti sisus; samuti talk, makrogool (8000), hüpromelloos (6 cp), titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172) ja punane raudoksiid (E172) kilekattes.

Kuidas Ketek välja näeb ja pakendi sisu

Ketek 400 mg tabletid on heleoranžid piklikud kaksikkumerad kaetud tabletid, mille ühel küljel on sissepressitud kiri „H3647“ ja teisel küljel „400“.

Ketek'i tablette müüakse blisterpakendis. Iga blistri süvend sisaldab kahte tabletti. Tabletid on 10, 14, 20 ja 100 kaupa pakendis. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Ketek'i müügiloa hoidja on:

Aventis Pharma S.A.
20 Avenue Raymond Aron
F-92160 Antony
Prantsusmaa

Ketek'i tootja on:

S.C. Zentiva S.A.
B-dul Theodor Pallady nr. 50
sector 3, București, cod 032266
Rumeenia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország
Tel.: +36 1 505 0050

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Portugal

Sanofi- Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

France

sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

România

sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 317 31 16

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Italia

sanofi-aventis S.p.A.
Tel: +39 02 393 91

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 8716 00

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

Infoleht on viimati uuendatud <KK/AAAA>

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>