

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Ketek 400 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg liečiva telitromycínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Svetlooranžová, podlhovastá, bikonvexná tableta s potlačou 'H3647' na jednej a '400' na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Pri predpisovaní Keteku sa majú dodržiavať oficiálne odporúčania na vhodné použitie antibakteriálnych látok a lokálna prevalencia rezistencie (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Ketek sa indikuje na liečbu nasledujúcich infekcií:

*Pacienti vo veku 18 rokov a starší:*

- V komunite získaná pneumónia, mierna alebo stredná (pozri časť 4.4).
- Pri liečbe infekcií spôsobených známymi alebo suspektnými kmeňmi rezistentnými na beta-laktámové a/alebo makrolidové antibiotiká (podľa anamnézy pacientov alebo národných a/alebo regionálnych údajov) patriacich do antibakteriálneho spektra telitromycínu (pozri časti 4.4 a 5.1):
  - akútna exacerbácia chronickej bronchitídy,
  - akútna sinusitída

*Pacienti vo veku 12 rokov a starší:*

- Tonzilitída/faryngitída spôsobená *Streptococcus pyogenes* ako alternatíva, keď nie sú vhodné betalaktámové antibiotiká v krajinách/regiónoch so signifikantnou prevalenciou *S. pyogenes* s rezistenciou na makrolidy, pri prenose ermTR alebo mefA (pozri časti 4.4 a 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 800 mg raz denne, t.j. dve 400 mg tablety raz denne.

Pacienti vo veku 18 rokov a starší, liečebný režim podľa indikácie:

- v komunite získaná pneumónia: 800 mg raz denne 7 až 10 dní,
- akútna exacerbácia chronickej bronchitídy: 800 mg raz denne 5 dní,
- akútna sinusitída: 800 mg raz denne 5 dní,
- tonzilitída/faryngitída spôsobená *Streptococcus pyogenes*: 800 mg raz denne 5 dní.

Pacienti od 12 do 18 rokov, liečebný režim:

- tonzilitída/faryngitída spôsobená *Streptococcus pyogenes*: 800 mg raz denne 5 dní.

#### Staršia populácia:

V súvislosti s vekom sa nevyžadujú žiadne úpravy dávky.

#### Pediatrická populácia:

Bezpečnosť a účinnosť Keteku u detí vo veku do 12 rokov nebola stanovená (pozri časť 5.2). Použitie Keteku sa u tejto populácie neodporúča.

#### Poškodenie obličiek:

Pacientom so slabým alebo miernym poškodením obličiek sa dávka nemusí upravovať. U pacientov s ťažkým poškodením obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) alebo u pacientov s ťažkým poškodením obličiek pri súčasnom poškodení pečene sa Ketek neodporúča ako liek prvej voľby, keďže optimálne dávkovanie (600 mg) nie je dostupné. Ak sa liečba telitromycínom považuje za nevyhnutnú, pacienti sa majú liečiť striedavo dávkou 800 mg a 400 mg denne, začínajúc dávkou 800 mg. Hemodialyzovaným pacientom sa má dávka upraviť tak, aby sa Ketek 800 mg podával po dialýze (pozri časť 5.2).

#### Poškodenie pečene:

Pacientom so slabým, miernym alebo závažným poškodením pečene sa nemusí dávka upravovať. Avšak skúsenosti u pacientov s poškodením pečene sú obmedzené, preto sa má telitromycín používať s opatrnosťou (pozri tiež časti 4.4 a 5.2).

#### Spôsob podávania

Tablety sa majú prehltnúť celé s dostatočným množstvom vody. Tablety možno užiť s jedlom alebo bez jedla.

Je tu možnosť zväziť užitie Keteku tesne pred spaním, aby sa znížil potenciálny účinok zrakových porúch a straty vedomia (pozri časť 4.4).

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo, na ktorokoľvek makrolidové antibiotikum alebo ktorokoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Myasthenia gravis (pozri časť 4.4).

Hepatitída a/alebo žltacka v minulosti spojená s užívaním telitromycínu.

Súčasné podávanie s liekmi, ktoré predlžujú QT interval a sú substrátmi CYP3A4, ako je cisaprid, pimozid, astemizol, terfenadín, dronedarón, sachinavir (pozri časť 4.5).

Súčasné podávanie s derivátmi námel'ových alkaloidov (ako je ergotamín a dihydroergotamín) (pozri časť 4.5).

Súčasné užívanie so simvastatínom, atorvastatínom a lovastatínom. Liečba uvedenými látkami sa má prerušiť počas liečby Ketekom (pozri časť 4.5).

Vrobený syndróm predĺženého QT intervalu alebo jeho rodinná anamnéza (ak sa nevytlúči pomocou EKG) a u pacientov so známym získaným predĺžením QT intervalu.

U pacientov s ťažkým poškodením obličiek a/alebo pečene je súbežné podávanie Keteku a silných CYP3A4 inhibítorov ako sú inhibítory proteáz alebo azolové antimykotiká (napr. ketokonazol, flukonazol), kontraindikované.

Súčasné užívanie Keteku a kolchicínu u pacientov s poškodením obličiek a/alebo pečene (pozri časť 4.5).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### Predĺženie QT intervalu

Pre potenciálnu možnosť predĺženia QT intervalu sa má Ketek používať s opatnosťou u pacientov s koronárnou chorobou srdca, anamnézou ventrikulárnej arytmie, neliečenej hypokaliémie a/alebo hypomagneziémie alebo bradykardie (<50 úderov/min), počas súčasného užívania Keteku a látky predlžujúcej QT interval alebo u pacientov súčasne liečených možnými CYP 3A4 inhibítormi, ako sú inhibítory proteázy alebo azolové antimykotiká (napr. ketokonazol, flukonazol) (pozri časti 4.3 a 4.5). U pacientov liečených telitromycínom boli hlásené ventrikulárne arytmie (vrátane ventrikulárnej tachykardie, *torsades de pointes*) a niekedy sa objavili v priebehu niekoľkých hodín po podaní prvej dávky (pozri časť 4.8).

##### Ochorenia spôsobené Clostridium difficile

Hnačku, najmä ak je závažná, pretrvávajúca alebo krvavá, môže zapríčiniť počas alebo po liečbe Ketekom pseudomembranózna kolitída (pozri časť 4.8). Ak sa predpokladá pseudomembranózna kolitída, okamžite sa musí zastaviť liečba a pacient sa má liečiť podpornými opatreniami alebo špecifickou liečbou.

##### Myasthenia gravis

U pacientov liečených telitromycínom sa zaznamenali exacerbácie myasthenie gravis a niekedy sa to stalo v priebehu niekoľkých hodín od prvej dávky. Hlásenia obsahovali smrť a život ohrozujúce respiračné zlyhanie s rýchlym nástupom (pozri časť 4.8).

##### Poruchy pečene a žlčových ciest

V klinických štúdiách s telitromycínom sa bežne pozorovali zmeny v pečenných enzýmoch. Zaznamenali sa postmarketingové prípady závažnej hepatitídy a zlyhania pečene, vrátane smrteľných prípadov (ktoré sa väčšinou spájali s pôvodnými závažnými ochoreniami alebo súbežným podávaním iných liekov) (pozri časť 4.8). Tieto pečenné reakcie sa pozorovali počas alebo okamžite po liečbe a vo väčšine prípadov boli reverzibilné po prerušení liečby s telitromycínom. Pacienti musia byť informovaní, aby ukončili liečbu a kontaktovali svojho lekára, ak sa u nich vyskytnú znaky a príznaky porúch pečene, ako sú anorexia, žltáčka, tmavý moč, pruritus alebo abdominálna bolesť.

Vzhľadom na obmedzenú skúsenosť sa má Ketek používať s opatnosťou u pacientov s poškodením pečene (pozri časť 5.2).

##### Zrakové poruchy

Ketek môže spôsobiť zrakové poruchy najmä pokiaľ ide o spomalenie akomodačnej schopnosti a schopnosti uvoľniť akomodáciu. K takýmto zrakovým poruchám patrí rozmazané videnie, ťažkosti pri zaostrovaní a diplopia. Účinky boli väčšinou mierne až stredne závažné; avšak boli hlásené závažné prípady. Nástup zrakovej reakcie môže byť náhly. Je dôležité, aby boli pacienti, ktorým sa predpísal telitromycín, informovaní o možnom výskyte nežiaducich reakcií postihujúcich zrak počas liečby (pozri časti 4.7 a 4.8).

##### Strata vedomia

V postmarketingových záznamoch boli hlásené prípady prechodnej straty vedomia, vrátane niekoľkých prípadov s vagálnym syndrómom (pozri časti 4.7 a 4.8).

Je tu možnosť zväziť užitie Keteku pri ukladaní sa na spánok, aby sa znížil potenciálny účinok zrakových porúch a straty vedomia.

##### Induktory CYP3A4

Ketek sa nemá užívať počas a 2 týždne po liečbe induktormi CYP3A4 (ako je rifampicín, fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, ľubovník). Súbežná liečba týmito liekmi pravdepodobne vyústi do subterapeutických hladín telitromycínu a tak predstavuje riziko zlyhania liečby (pozri časť 4.5).

### Substráty CYP3A4

Ketek je inhibítor CYP3A4 a má sa užívať len za špeciálnych okolností počas liečby inými liečivami, ktoré metabolizuje CYP3A4. U pacientov, ktorí sa súčasne liečia pravastatínom, rosuvastatínom alebo fluvastatínom, je potrebné dôkladne monitorovať znaky a príznaky myopatie a rabdomyolýzy. (Pozri časti 4.3 a 4.5).

### Rezistencia

V oblastiach s vysokým výskytom rezistencie na erytromycín A je zvlášť dôležité zvážiť evolúciu citlivosti na telitromycín a iné antibiotiká.

Pri komunitne-získanej pneumónii sa preukázala účinnosť v obmedzenom počte pacientov s rizikovými faktormi ako sú *pneumokoková bakteriémia* alebo vek nad 65 rokov.

Skúsenosti s liečbou infekcií spôsobených *S.pneumoniae* rezistentnými na penicilín alebo erytromycín sú obmedzené, ale doterajšia klinická účinnosť a eradikácia je podobná v porovnaní s liečbou citlivých *S.pneumoniae*. Opatrnosť sa má dodržať, ak sa ako patogén predpokladá *S.aureus* a je predpoklad rezistencie na erytromycín podľa miestnej epidemiológie.

*L.pneumophila* je vysoko citlivá na telitromycín *in vitro*, ale klinické skúsenosti s liečbou pneumónie spôsobenej *legionelou* sú obmedzené.

Tak ako pri makrolidoch, *H.influenzae* sa klasifikuje ako stredne citlivý. To sa má zvážiť pri liečbe infekcií spôsobených *H.influenzae*.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Interakčné štúdie sa uskutočnili iba u dospelých.

### - Účinok Keteku na iné liečivá

Telitromycín je inhibítor CYP3A4 a slabý inhibítor CYP2D6. *In vivo* štúdie so simvastatínom, midazolamom a cisapridom ukázali výraznú inhibíciu intestinálneho CYP3A4 a miernu inhibíciu hepatálneho CYP3A4. Stupeň inhibície rôznymi CYP3A4 substrátmi sa obtiažne predpovedá. Preto sa Ketek nemá užívať počas liečby substrátmi CYP3A4, iba ak sa dajú monitorovať plazmové koncentrácie CYP3A4 substrátu, účinnosť alebo nežiaduce reakcie. Iná možnosť je prerušiť liečbu CYP3A4 substrátom počas liečby Ketekom.

Telitromycín je tiež inhibítor P-glykoproteínu. Súčasné užívanie Keteku s liekmi, ktoré sú substrátmi P-glykoproteínu, môže viesť k zvýšenej expozícii substrátom P-glykoproteínu, ako je napr. digoxín a dabigatranetexilát. Ak je telitromycín súbežne podávaný s dabigatranetexilátom, musí sa vykonávať dôkladné klinické monitorovanie (pre zistenie príznakov krvácania alebo anémie).

### Cyklosporín, takrolimus, sirolimus

V dôsledku inhibičného potenciálu na CYP3A4 môže telitromycín zvýšiť koncentráciu CYP3A4 substrátov v krvi. Na začiatku liečby telitromycínom u pacientov užívajúcich tieto imunosupresívne látky sa musia starostlivo monitorovať hladiny cyklosporínu, takrolimu alebo sirolimu a ich dávky treba podľa potreby znížiť. Po vysadení telitromycínu sa musia starostlivo monitorovať hladiny cyklosporínu, takrolimu alebo sirolimu a ich dávky sa opäť musia podľa potreby zvýšiť.

### Metoprolol

Pri súbežnom podávaní metoprololu (CYP2D6 substrátu) a Keteku sa  $C_{max}$  a AUC metoprololu zvýšili približne o 38%, avšak eliminačný polčas metoprololu nebol ovplyvnený. Zvýšená expozícia metoprololu môže mať klinický význam pre pacientov so srdcovým zlyhaním, ktorí užívajú metoprolol. U týchto pacientov sa má súbežné užívanie Keteku a metoprololu, substrátu CYP2D6, starostlivo zvážiť.

### Liečivá, ktoré potenciálne predlžujú QT interval

Pri Keteku sa predpokladá zvýšenie plazmových hladín cisapridu, pimozidu, astemizolu, terfenadínu, dronedarónu, sachinaviru. To môže mať za následok predĺženie QT intervalu a arytmiu vrátane ventrikulárnej tachykardie, ventrikulárnej fibrilácie a *torsades de pointes*. Súčasné užívanie Keteku a niektorého z uvedených liekov je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Opatrnosť je prikázaná, ak sa Ketek podáva pacientom užívajúcim iné liečivá s potenciálom predlžovať QT interval (pozri časť 4.4). Medzi ne patria antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín, prokaínamid, disopyramid) a triedy III (napr. dofetilid, amiodarón), citalopram, tricyklické antidepresíva, metadón, niektoré antipsychotiká (napr. fenotiazíny), fluorochinolóny (napr. moxifloxacín), niektoré antimykotiká (napr. flukonazol, pentamidín) a niektoré antivirotiká (napr. telaprevir).

### Deriváty námeľových alkaloidov (ako je ergotamín a dihydroergotamín)

Podľa extrapolácie z erytromycínu A a josamycínu môže súčasné užívanie Keteku a alkaloidových derivátov spôsobiť závažnú vazokonstrikciu („ergotizmus“) s možnou nekrózou končatín. Kombinácia je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

### Statíny

Pri súčasnom užívaní simvastatínu s Ketekom bol 5,3-násobný vzrast  $C_{max}$  simvastatínu, 8,9-násobný vzrast AUC simvastatínu, 15-násobný vzrast  $C_{max}$  kyseliny simvastatínovej a 11-násobný vzrast AUC kyseliny simvastatínovej. Ketek môže mať podobné interakcie s lovastatínom a atorvastatínom, ktoré sa taktiež metabolizujú najmä CYP3A4. Ketek sa preto nemá užívať súčasne so simvastatínom, atorvastatínom alebo lovastatínom (pozri časť 4.3). Liečba týmito látkami sa má prerušiť počas liečby Ketekom. Expozícia pravastatínu, rosuvastatínu a v menšej miere fluvastatínu sa môže zvýšiť kvôli novej účasti transportérov proteínov, ale očakáva sa, že tento nárast bude menší ako interakcie súvisiace s inhibíciou CYP3A4. Avšak u pacientov, ktorí sa súčasne liečia pravastatínom, rosuvastatínom alebo fluvastatínom, je potrebné dôkladne monitorovať znaky a príznaky myopatie a rabdomyolýzy.

### Benzodiazepíny

Keď sa midazolam užíval súčasne s Ketekom, AUC midazolamu sa zvýšilo 2,2-násobne po intravenózne aplikácii midazolamu a 6,1-násobne po perorálnom užití. Polčas rozpadu midazolamu vzrástol 2,5-násobne. Perorálnemu užívaniu midazolamu súčasne s Ketekom sa treba vyhnúť. Intravenózne dávkovanie midazolamu sa musí podľa potreby upraviť a zároveň sa pacient musí monitorovať. Rovnaké opatrenia sa majú uplatniť aj pri iných benzodiazepínoch, ktoré sa metabolizujú CYP3A4 (najmä triazolam a v menšom rozsahu alprazolam). Pri tých benzodiazepínoch, ktoré sa nemetabolizujú CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam), je interakcia s Ketekom nepravdepodobná.

### Digoxín

Ketek preukázateľne zvyšuje plazmové koncentrácie digoxínu, substrátu P-glykoproteínu. Plazmové spodné hladiny,  $C_{max}$ , AUC a renálny klírens sa u zdravých dobrovoľníkov zvýšili o 20%, 73%, 37% a 27%. Nemyslyt sa žiadne významné zmeny EKG parametrov a nepozorovali sa žiadne príznaky digoxínovej toxicity. Napriek tomu sa má zväziť monitorovanie sérovej hladiny digoxínu počas súčasného užívania digoxínu a Keteku.

### Teofylín

Neexistuje žiadna klinicky dôležitá interakcia Keteku s teofylínom podávaným vo forme s predĺženým uvoľňovaním. Avšak podanie oboch liečiv má byť s odstupom jednej hodiny, aby sa predišlo možným zažívacím nežiaducim účinkom ako je nauzea a dávenie.

### Perorálne antikoagulanciá

U pacientov simultánne liečených antikoagulanciami a antibiotikami vrátane telitromycínu sa zaznamenala zvýšená antikoagulačná aktivita. Mechanizmy nie sú úplne známe. Hoci Ketek nemá žiadne klinicky dôležité farmakokinetické alebo farmakodynamické interakcie s warfarínom po

podaní jednotlivej dávky, musí sa počas súbežnej liečby zvážiť častejšie sledovanie hodnôt protrombínového času/INR (International Normalised Ratio).

#### Perorálne kontraceptíva

U zdravých jednotlivcov neexistuje žiadna farmakodynamicky alebo klinicky dôležitá farmakokinetická interakcia s nízkymi dávkami trojfázových perorálnych kontraceptív.

#### Kolchicín

Intoxikácie kolchicínom, vrátane smrteľných prípadov, boli zaznamenané u pacientov liečených kolchicínom a silnými inhibítormi CYP3A4. Je známe, že telitromycín je silný inhibítor CYP3A4 a je tiež inhibítor P-glykoproteínu. Preto sa pri súčasnom užívaní Keteku a kolchicínu môže očakávať zvýšenie expozície kolchicínu, substrátu CYP3A4 a P-glykoproteínu. Súčasné užívanie Keteku a kolchicínu je kontraindikované u pacientov s poškodením obličiek a/alebo pečene (pozri časť 4.3).

#### Blokátory kalciových kanálov, ktoré sú metabolizované CYP3A4

Súčasné podávanie silných inhibítorov CYP3A4 (napr. telitromycín) a blokátorov kalciových kanálov, ktoré sú metabolizované CYP3A4 (napr. verapamil, nifedipín, felodipín) môže mať za následok hypotenziu, bradykardiu alebo stratu vedomia, a preto je nutné sa mu vyhnúť. V prípade, že je táto kombinácia považovaná za nevyhnutnú, musí sa dávka blokátorov kalciových kanálov znížiť a musí sa zabezpečiť dôkladné klinické sledovanie účinnosti a bezpečnosti u pacienta.

#### Sotalol

Preukázalo sa, že v dôsledku zníženej absorpcie telitromycín znižuje o 34 %  $C_{max}$  a o 20 % AUC sotalolu.

#### • Účinok iných liečiv na Ketek

Počas súbežného opakovaného podávania rifampicínu a telitromycínu sa  $C_{max}$  a AUC telitromycínu znížili priemerne o 79% a 86%. Preto súbežné podávanie induktorov CYP3A4 (ako rifampicín, fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, ľubovník pravdepodobne vyústi do subterapeutických hladín telitromycínu a straty účinku. Indukcia sa postupne znižuje počas 2 týždňov po prerušení liečby induktormi CYP3A4. Ketek sa nemá užívať počas liečby a 2 týždne po liečbe induktormi CYP3A4.

Interakčné štúdie s itraconazolom a ketokonazolom, dvoma inhibítormi CYP3A4, ukázali, že maximálne plazmové koncentrácie telitromycínu sa zvýšili 1,22 a 1,51-násobne a AUC 1,54 a 2,0-násobne. Tieto zmeny vo farmakokinetike telitromycínu si nevyžadujú úpravu dávky, lebo pôsobenie telitromycínu zostáva v dobre tolerovanom rozsahu. Účinok ritonaviru na telitromycín sa neskúmal a mohol by zvýšiť pôsobenie telitromycínu. Kombinácia sa má používať s opatnosťou.

U pacientov s ťažkým poškodením obličiek/alebo pečene sa Ketek nesmie súbežne podávať so silnými CYP3A4 inhibítormi (pozri časť 4.3).

Ranitidín (užitý 1 hodinu pred Ketekom) a antacidum obsahujúce hydroxid alumínia a magnézia nemajú klinicky významný vplyv na farmakokinetiku telitromycínu.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití Keteku u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Možné riziko pre ľudí nie je známe. Ketek sa nemá užívať počas gravidity, ak to nie je nevyhnutné.

##### Laktácia

Telitromycín sa vylučuje do materského mlieka zvierat v 5-násobných koncentráciách ako v materskej plazme. Zodpovedajúce údaje pre ľudí nie sú dostupné. Dojčiace ženy nemajú užívať Ketek.

### Fertilita

Štúdie na potkanoch preukázali zníženie indexu fertility pri parenterálnych toxických dávkach (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Ketek môže zapríčiniť nežiaduce reakcie, ako napríklad poruchy videnia, zmätenosť alebo halucinácie, ktoré môžu znížiť schopnosť vykonávania určitých úloh. Ďalej boli hlásené zriedkavé prípady prechodnej straty vedomia, ktorým môžu predchádzať symptómy blúdivého nervu (pozri časť 4.8). Kvôli potenciálnym zrakovým ťažkostiam, strate vedomia, zmätenosti alebo halucináciám sa musia pacienti snažiť počas liečby Ketekom minimalizovať také činnosti ako vedenie motorového vozidla, obsluhovanie ťažkých strojov alebo iné rizikové činnosti. Ak sa u pacienta vyskytnú poruchy zraku, strata vedomia, zmätenosť alebo halucinácie počas liečby Ketekom, pacient nesmie viesť motorové vozidlo, obsluhovať ťažké stroje alebo robiť iné rizikové činnosti (pozri časti 4.4 a 4.8). Pacienti musia byť informovaní, že tieto nežiaduce reakcie môžu nastať hneď po užití prvej dávky lieku. Pacienti musia byť upozornení na možnosť, že tieto účinky majú vplyv na schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľkovom formáte

Nasledujúce nežiaduce účinky, ktoré sú v možnej alebo pravdepodobnej súvislosti s telitromycínom, sa pozorovali na 2 461 pacientoch, ktorí sa liečili Ketekom v III. fáze klinického skúšania a po uvedení lieku na trh. Pozri tabuľku nižšie. Hnačka, nevoľnosť a závraty boli najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v III. fáze klinického skúšania.

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

| Orgánové systémy                    | Veľmi časté (≥1/10) | Časté (≥1/100 až <1/10) | Menej časté (≥1/1000 až <1/100) | Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1000) | Veľmi zriedkavé (<1/10 000) | Neznáme (z dostupných údajov)*                                                         |
|-------------------------------------|---------------------|-------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy krvi a lymfatického systému |                     |                         | eozinofília                     |                                  |                             |                                                                                        |
| Poruchy imunitného systému          |                     |                         |                                 |                                  |                             | angioneurotický edém, anafylaktické reakcie vrátane anafylaktického šoku, precitlivosť |
| Psychické poruchy                   |                     |                         |                                 |                                  |                             | zmätenosť, halucinácie                                                                 |

|                                                            |        |                                                                                        |                                                 |                                           |                                              |                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy nervového systému                                  |        | závrat, bolesti hlavy, porucha chuti                                                   | vertigo, somnolencia, nervozita, insomnie,      | prechodná strata vedomia, parestézia,     | parosmia                                     | Zaznamenali sa prípady rýchleho nástupu exacerbácie myastenia gravis (pozri časti 4.3 a 4.4). Ageúzia, anosmia, triaška, kŕče                                  |
| Poruchy oka                                                |        |                                                                                        | neostré videnie                                 | diplopia                                  |                                              |                                                                                                                                                                |
| Poruchy srdca a srdcovej činnosti                          |        |                                                                                        | návaly horúčavy, palpitácie                     | atriálna arytmia, hypotenzia, bradykardia |                                              | predĺženie intervalu QT/QTc, ventrikulárna arytmia (vrátane ventrikulárnej tachykardie, <i>torsades de pointes</i> ) s možným fatálnym koncom (pozri časť 4.4) |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu                        | hnačka | nauzea, vracanie, gastrointestinálna bolesť, plynatosť                                 | orálna kandidóza, stomatitída, anorexia, zápcha |                                           | Pseudo-membranózna kolitída (pozri časť 4.4) | pankreatitída                                                                                                                                                  |
| Poruchy pečene a žlčových ciest                            |        | zvýšenie pečeňových enzýmov (AST, ALT, alkalická fosfatáza, gama-glutamyl-transferáza) | hepatitída                                      | cholestatická žltáčka                     |                                              | závažná hepatitída a zlyhanie pečene (pozri časť 4.4)                                                                                                          |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva                          |        |                                                                                        | vyrážka, urtikária, pruritus                    | ekzém                                     | erythema multiforme                          |                                                                                                                                                                |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva |        |                                                                                        |                                                 |                                           | svalové kŕče                                 | artralgia, myalgia                                                                                                                                             |
| Poruchy reprodukčného systému a prsníkov                   |        | vaginálna kandidóza                                                                    |                                                 |                                           |                                              |                                                                                                                                                                |

\*skúsenosti po uvedení lieku na trh

## Popis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy videnia (<1%) spojené s používaním Keteku, vrátane neostrého videnia, ťažkostí so zaostrením a diplopie, boli väčšinou mierne až stredné, ale boli hlásené aj ťažké reakcie. Typicky sa prejavili v priebehu pár hodín po prvej alebo druhej dávke, opäť sa objavili pri ďalších dávkach, trvali niekoľko hodín a úplne vymizli buď počas liečby alebo po jej ukončení. Nástup zrakovej reakcie môže byť náhly. Tieto účinky nie sú príznakom zrakovej chyby (pozri časti 4.4 a 4.7).

Účinok na QTc bol v klinických štúdiách malý (priemerne 1 ms). V porovnávacích štúdiách sa pozorovali podobné účinky ako pri klaritromycíne:  $\Delta QTc > 30$  ms malo 7,6% resp. 7,0% prípadov. Žiadny pacient z oboch skupín nemal  $\Delta QTc > 60$  ms. V klinickom programe sa nevyskytli žiadne prípady TdP alebo iných závažných ventrikulárnych arytmií alebo súvisiacich synkop a neidentifikovali sa žiadne rizikové podskupiny.

## Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje potrebné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v [Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Pri akútnom predávkovaní sa má vyprázdiť žalúdok. Pacienti sa musia starostlivo pozorovať a treba im podať symptomatickú a podpornú liečbu. Má sa udržať primeraná hydratácia. Krvné elektrolyty (najmä draslík) musia byť kontrolované. V dôsledku možného predĺženia QT intervalu a zvýšeného rizika arytmie sa musí monitorovať EKG.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriálne látky na systémové použitie, makrolidy; linkozamidy a streptogramíny, ATC skupina: J01FA15.

Telitromycín je semisyntetický derivát erytromycínu A, ktorý patrí do ketolidov, triedy antibakteriálnych látok podobných makrolidom.

### Mechanizmus účinku

Telitromycín inhibuje proteosyntézu interakciou s doménami II a V na úrovni 23S ribozomálnej RNA ribozómovej podjednotky 50S. Telitromycín navyše dokáže blokovat' tvorbu ribozómových podjednotiek 50S a 30S.

Afinita telitromycínu k ribozómovej podjednotke 50S u organizmov citlivých na erytromycín A je 10-násobne vyššia ako afinita erytromycínu A.

Farmakokinetický/Farmakodynamický (PK/PD) vzťah:

Pomer AUC/MIC sa preukázal ako PK/PD parameter, ktorý najlepšie koreluje s účinnosťou telitromycínu.

### Mechanizmus rezistencie

Telitromycín neindukuje vznik rezistencie sprostredkovanej makrolid-linkosamid-streptogramin B (MLS<sub>B</sub>) na *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pneumoniae* alebo *Staphylococcus pyogenes* *in vitro*.

U niektorých organizmov rezistentných na erytromycín A v dôsledku indukovateľného vzniku determinantu rezistencie MLS<sub>B</sub> vykazuje telitromycín viac ako 20-násobnú afinitu k ribozómovej podjednotke 50S v porovnaní s erytromycínom A.

Telitromycín nie je účinný voči organizmom vykazujúcim konštitutívny determinant rezistencie MLS<sub>B</sub> (cMLS<sub>B</sub>). Väčšina meticilín-rezistentných *S. aureus* (MRSA) vykazuje cMLS<sub>B</sub>.

V štúdiách *in vitro* bola aktivita telitromycínu znížená voči organizmom vykazujúcim mechanizmus rezistencie *erm*(B) alebo *mef*(A) súvisiacim s erytromycínom.

Pôsobenie telitromycínu *in vitro* selektovalo *pneumokokové* mutanty so zvýšenými MIC telitromycínu, zvyčajne s výslednými hodnotami v rozsahu ≤1 mg/l.

*Streptococcus pneumoniae* nepreukazuje skríženú rezistenciu medzi erytromycínom A a telitromycínom.

*Streptococcus pyogenes* s vysokou hladinou rezistencie na erytromycín A preukazuje skríženú rezistenciu na telitromycín.

### Hraničné hodnoty

Odporúčané hraničné hodnoty MIC stanovené EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing) sú nasledovné:

| Patogén                                    | Citlivé    | Rezistentné |
|--------------------------------------------|------------|-------------|
| <i>Streptococcus A, B, C, G</i>            | ≤0,25 mg/l | >0,5 mg/l   |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>            | ≤0,25 mg/l | >0,5 mg/l   |
| <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup> | ≤0,12 mg/l | >8 mg/l     |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>               | ≤0,25 mg/l | >0,5 mg/l   |

<sup>1</sup> Korelácia medzi hodnotami MIC makrolidov a klinickým výsledkom je pre *H. influenzae* slabá. Preto hraničná hodnota MIC pre telitromycín sa stanovila tak, aby bol nezmutovaný kmeň (wild-type) *H. influenzae* zaradený medzi stredne citlivé.

### Antibakteriálne spektrum

Prevalencia rezistencie na vybrané druhy sa môže líšiť geograficky a s časom, a preto je žiaduca miestna informácia o rezistencii, najmä pri liečbe závažných infekcií. Ak lokálna prevalencia rezistencie je taká, že prínos tohto lieku aspoň u niektorých typov infekcií je sporný, v prípade potreby sa má vyhľadať pomoc odborníka.

#### **Bežne citlivé druhy**

##### Aeróbne gram-pozitívne baktérie

*Staphylococcus aureus* citlivý na meticilín (MSSA)\*  
*Streptococcus pneumoniae*\*  
*Streptococcus* species  
 Viridujúce streptokoky

##### Aeróbne gram-negatívne baktérie

*Haemophilus influenzae*\*  
*Haemophilus parainfluenzae*\$  
*Legionella pneumophila*  
*Moraxella catarrhalis*\*

|                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Iné</u><br><i>Chlamydophila pneumoniae</i> *<br><i>Chlamydia psittaci</i><br><i>Mycoplasma pneumoniae</i> *                                                                                            |
| <b>Druhy, u ktorých získaná rezistencia môže byť problémom</b><br><u>Aeróbne gram-pozitívne baktérie</u><br><i>Staphylococcus aureus</i> citlivý na meticilín (MRSA)+<br><i>Streptococcus pyrogenes</i> * |
| <b>Rezistentné mikroorganizmy</b><br><u>Aeróbne gram-negatívne baktérie</u><br><i>Acinetobacter</i><br><i>Enterobacteriaceae</i><br><i>Pseudomonas</i>                                                    |

\* V schválených klinických indikáciách bola dokázaná klinická účinnosť u citlivých izolátov.

\$ Prirodzená stredná citlivosť

+ Telitromycín nie je účinný voči organizmom vykazujúcim konštitutívny determinant rezistencie MLS<sub>B</sub> (cMLS<sub>B</sub>). Viac ako 80 % MRSA vykazuje cMLS<sub>B</sub>.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Pri perorálnom užití sa telitromycín veľmi rýchlo absorbuje. Priemerná maximálna plazmová koncentrácia asi 2 mg/l sa dosiahne za 1-3 hodiny po podaní jednej dennej dávky 800 mg telitromycínu. Absolútna dostupnosť po jednej dávke 800 mg je asi 57%. Príjem potravy neovplyvní rýchlosť a rozsah absorpcie, takže tablety Keteku možno podávať bez ohľadu na príjem potravy.

Priemerné ustálené minimálne plazmové koncentrácie medzi 0,04 až 0,07 mg/l sa dosiahnu za 3-4 dni pri dávkovaní 800 mg telitromycínu raz denne. V ustálenom stave je AUC približne 1,5-násobne vyššie v porovnaní s jednou dávkou.

Priemerné maximálne a minimálne plazmové koncentrácie v ustálenom stave boli 2,9±1,6 mg/l (rozsah 0,02-7,6 mg/l) a 0,2±0,2 mg/l (rozsah 0,010-1,29 mg/l), počas liečebného režimu raz denne 800 mg.

### Distribúcia

Viazanie na proteín *in vitro* je približne 60% až 70%. Telitromycín sa v tele široko rozptyľuje. Distribučný objem je 2,9±1,0l/kg. Rýchla distribúcia telitromycínu do tkanív spôsobuje signifikantne vyššie koncentrácie telitromycínu vo väčšine cieľových tkanív než v plazme. Maximálna celková tkanivová koncentrácia v epitelovej vystielacej kvapaline, alveolárnych makrofágoch, bronchiálnej mukóze, tonzilách a sínusovom tkanive boli 14,9±11,4 mg/l, 318,1±231 mg/l, 3,88±1,87 mg/kg, 2,95±0,53 mg/kg a 6,96±1,58 mg/kg. Celkové tkanivové koncentrácie za 24 h po dávke v epitelovej vystielacej kvapaline, alveolárnych makrofágoch, bronchiálnej mukóze, tonzilách a v sínusovom tkanive boli 0,84±0,65 mg/l, 162±96 mg/l, 0,78±0,39 mg/kg, 0,72±0,29 mg/kg a 1,58±1,68 mg/kg. Priemerné maximum koncentrácie telitromycínu v bielych krvinkách bolo 83±25 mg/l.

### Biotransformácia

Telitromycín sa primárne metabolizuje v pečeni. Po perorálnom užití sa dve tretiny dávky vylúčia ako metabolity a jedna tretina sa nezmení. Hlavná cirkulujúca zložka v plazme je telitromycín. Jeho primárny cirkulujúci metabolit predstavuje približne 13% AUC telitromycínu a má malú antimikróbnu aktivitu v porovnaní s pôvodným liečivom. Ostatné metabolity sa zistili v plazme, moči a stolici a predstavovali 3% plazmového AUC a menej.

Telitromycín metabolizujú ako CYP450 izoenzyémy, tak aj non-CYP enzýmy. Hlavný CYP450 enzým, ktorý metabolizuje telitromycín, je CYP3A4. Telitromycín je inhibítor CYP3A4 a CYP2D6, ale nemá žiadny alebo len obmedzený účinok na CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 a 2E1.

### Eliminácia

Po perorálnom užití rádioaktívne označeného telitromycínu sa 76% rádioaktivity objaví v stolici a 17% v moči. Približne jedna tretina telitromycínu sa vylúči nezmenená, 20% stolicou a 12% močom. Telitromycín má mierne nelineárnu farmakokinetiku. Neobličkový klírens sa so stúpajúcou dávkou znižuje. Celkový klírens (hlavný  $\pm$ SD) je približne  $58 \pm 5$  l/h po intravenóznom podaní, pričom 22% z neho tvorí obličkový klírens. Telitromycín vykazuje troj-exponenciálny úbytok z plazmy s rýchlym, polčasom distribúcie 0,17 h. Priemerný polčas eliminácie telitromycínu je 2-3 h a menej dôležitý konečný polčas je asi 10 h pri dávke 800 mg raz denne.

### Osobitné skupiny pacientov

#### - Poškodenie obličiek

V štúdií s viacnásobnými dávkami sa u 36 jedincov s rôznym stupňom poškodenia obličiek v skupine s ťažkým poškodením obličiek ( $CLCR < 30$  ml/min) pozorovalo 1,4-násobné zvýšenie  $C_{max,ss}$  a 2-násobné zvýšenie  $AUC(0-24)_{ss}$  v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi a odporúča sa zníženie dávky Keteku (pozri časť 4.2). Na základe získaných údajov je denná dávka 600 mg približne rovnaká s cieľovou expozíciou pozorovanou u zdravých dobrovoľníkov.

Na základe simulovaných údajov sa môže u pacientov s ťažkým poškodením obličiek pri striedavom dávkovaní režime 800 mg a 400 mg  $AUC(0-48h)$  priblížiť k  $AUC(0-48h)$  u zdravých dobrovoľníkov užívajúcich 800 mg raz denne.

Účinok dialýzy na elimináciu telitromycínu sa nehodnotil.

#### - Poškodenie pečene

V štúdií s jednorazovou dávkou (800 mg) u 12 pacientov a v štúdií s viacnásobnou dávkou (800 mg) u 13 pacientov s miernou až závažnou pečeňovou insuficienciou (Child Pugh class A, B a C) boli hodnoty  $C_{max}$ ,  $AUC$  a  $t_{1/2}$  telitromycínu podobné v porovnaní s tými, ktoré sa získali u zdravých jedincov toho istého veku a pohlavia. V oboch štúdiách sa u pacientov s poškodením pečene pozorovala vyššia eliminácia obličkami. Vzhľadom na obmedzené skúsenosti u pacientov so zníženou metabolickou funkciou pečene sa má Ketek u pacientov s poškodenou pečeňou používať s opatrnosťou (pozri tiež časť 4.4).

#### - Starší pacienti

Pacienti nad 65 rokov (medián 75 rokov) mali maximálne plazmové koncentrácie a  $AUC$  telitromycínu zvýšené približne 2-krát v porovnaní s hodnotami u mladých zdravých dospelých. Tieto zmeny farmakokinetiky si nevyžadujú úpravy dávkovania.

#### - Pediatrická populácia

Obmedzené údaje, získané u pediatrických pacientov vo veku 13-17 rokov ukázali, že koncentrácie telitromycínu v tejto vekovej skupine boli podobné ako koncentrácie u pacientov vo veku 18-40 rokov.

#### - Pohlavie

Farmakokinetika telitromycínu je podobná u mužov i žien.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Štúdie toxicity opakovanej dávky telitromycínu na potkanoch, psoch a opiciach v trvaní 1, 3 a 6 mesiacov ukázali, že hlavným cieľom toxicity bola pečeň so zvýšením pečeňových enzýmov, a histologickým dôkazom poškodenia. Tieto účinky mali tendenciu ustupovať po prerušení liečby.

Plazmové expozície pri voľnej frakcii liečiva, kedy sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky, boli v rozsahu 1,6 až 13-krát nad očakávanou klinickou expozíciou.

U potkanov a psov po podaní opakovaných dávok 150 mg/kg/deň alebo vyšších počas 1 mesiaca a 20 mg/kg/deň alebo viac počas 3-6 mesiacov sa pozorovala fosfolipidóza (intracelulárna akumulácia fosfolipidov) postihujúca početné orgány a tkanivá (napr. pečeň, obličky, pľúca, detskú žľazu, slezinu, žľezník, mezenterické lymfatické uzliny, zažívacie ústrojenstvo). Takéto podávanie zodpovedá systémovej expozícii hladín voľného liečiva viac ako 9-násobku očakávaných hladín u ľudí po 1 mesiaci, či menej ako jednonásobku očakávaných hladín u ľudí po 6 mesiacoch. Dokázala sa reverzibilita v nadväznosti na ukončenie liečby. Význam týchto zistení pre ľudí nie je známy.

Telitromycín podobne ako niektoré iné makrolidy spôsobuje predĺženie QTc intervalu u psov a trvanie akčného potenciálu u králičích Purkyňových vlákien *in vitro*. Účinky boli zrejme pri plazmatických hladinách voľného lieku 8 až 13-krát nad očakávanou klinickou hladinou. Hypokaliémia a chinidín mali aditívny/ supra-aditívny účinok *in vitro*, kým potenciácia bola evidentná so sotalolom. Telitromycín, ale nie jeho hlavné ľudské metabolity, mal inhibičný účinok na HERG a Kv 1,5 kanáliky.

Štúdie reprodukčnej toxicity ukázali redukované dozrievanie gaméty u potkanov a nežiaduce účinky na plodnosť. Mierne zníženie indexu fertility sa pozorovalo u potkanov pri parenterálnych toxických dávkach vyšších ako 150 mg/kg. Pri vysokých dávkach bola zrejma embryotoxicita a zvýšenie nekompletných osifikácií a skeletálnych anomálií. Pokusy na potkanov a králikoch nevyriešili otázku novej teratogenity a priniesli nejednoznačné dôkazy o nežiaducich účinkoch na vývoj plodu pri vysokých dávkach.

Telitromycín a jeho hlavné ľudské metabolity boli negatívne v testoch na genotoxicitu *in vitro* a *in vivo*. Žiadne štúdie na karcinogenitu telitromycínu sa nevykonali.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza  
povidón K25  
sodná soľ kroskarmelózy  
magnéziumstearát

#### Filmová vrstva:

mastenec  
makrogol 6000  
hypromelóza 6 cp  
oxid titaničitý E171  
žltý oxid železitý E172  
červený oxid železitý E172

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Každá priehlbina blistra obsahuje dve tablety.

Dostupné sú balenia po 10, 14, 20 a 100 tabliet.  
Nepriehľadné PVC/alumíniové pretlačovacie balenia.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Aventis Pharma S.A.  
20, Avenue Raymond Aron  
F-92160 ANTONY  
Francúzsko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/01/191/001-004

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 9.júl 2001  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 9.júl 2011

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ  
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE SARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

**A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

S.C. Zentiva S.A.

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

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

• **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

**A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE****PAPIEROVÁ SKLADAČKA****1. NÁZOV LIEKU**

Ketek 400 mg filmom obalené tablety  
telitromycín

**2. LIEČIVO**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg telitromycínu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK****4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

10 filmom obalených tabliet  
14 filmom obalených tabliet  
20 filmom obalených tabliet  
100 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA PODANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE****10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Aventis Pharma S.A.  
20, Avenue Raymond Aron  
F-92160 ANTONY  
Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Ketek

|                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH</b> |
|----------------------------------------------------------------------------|

|                       |
|-----------------------|
| <b>1. NÁZOV LIEKU</b> |
|-----------------------|

Ketek 400 mg filmom obalené tablety  
telitromycín

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII</b> |
|----------------------------------------------------|

Aventis Pharma S.A.

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DÁTUM EXSPIRÁCIE</b> |
|----------------------------|

EXP

|                                |
|--------------------------------|
| <b>4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE</b> |
|--------------------------------|

Č. šarže

|               |
|---------------|
| <b>5. INÉ</b> |
|---------------|

**B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Ketek 400 mg filmom obalené tablety Telitromycín

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

#### **V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:**

1. Čo je Ketek a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ketek
3. Ako užívať Ketek
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ketek
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Ketek a na čo sa používa**

Ketek obsahuje liečivo telitromycín.

Ketek je antibiotikum makrolidového typu. Antibiotiká zastavujú rast baktérií, ktoré spôsobujú infekcie.

Ketek sa používa na liečbu infekcií spôsobených baktériami, na ktoré tento liek účinkuje.

- U dospelých sa Ketek používa na liečbu infekcií hrdla, infekcií prínosových dutín (prázdne dutiny v kostiach okolo nosa) a infekcií priedušiek u pacientov s dlhotrvajúcimi ťažkosťami s dýchaním a pľúcnou infekciou (pneumónia).
- U dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších sa Ketek používa na liečbu infekcií hrdla.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ketek**

##### **Neužívajte Ketek:**

- ak ste **alerický** na telitromycín, na akékoľvek makrolidové antibiotikum alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak máte pochybnosti, poraďte sa s vaším lekárom alebo lekárnikom.
- ak máte **myasteniu gravis**, zriedkavé ochorenie spôsobujúce svalovú slabosť.
- ak ste mali ochorenie pečene (**hepatitídu** a/alebo **žltáčku**) počas užívania Keteku v minulosti.
- ak **užívate iné lieky**, ktoré môžu predĺžiť QT interval na elektrokardiograme (EKG), ako napríklad:
  - terfenadín alebo astemizol (alergické problémy)
  - cisaprid (zažívacie problémy)
  - pimozid (psychické problémy)
  - dronedarón (na atriálnu fibriláciu)
  - sachinavir (liečba proti HIV)
- ak užívate iné lieky obsahujúce nasledujúce liečivá:
  - ergotamín alebo dihydroergotamín (tablety alebo inhalátor pri migréne)

- ak užívate určité lieky na kontrolu hladiny **cholesterolu v krvi** alebo iných lipidov ako je simvastatín, lovastatín alebo atorvastatín, pretože vedľajšie účinky týchto liekov by sa mohli zvýšiť.
- ak je známe, že vy alebo niekto z vašej rodiny má **nepravidelnosť elektrokardiogramu (EKG)** nazývanú „syndróm dlhého QT“
- ak máte **problémy s obličkami** (ťažké poškodenie obličiek) a/alebo **problémy s pečeňou** (ťažké poškodenie pečene) neužívajte Ketek, pokiaľ užívate iné lieky obsahujúce nasledujúce liečivá:
  - ketokonazol alebo flukonazol (na liečbu hubových infekcií)
  - lieky nazývané ako inhibítory proteáz (liečba proti HIV)
  - kolchicín (na liečbu dny)

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Ketek, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak ste mali určité **srdcové problémy** ako je koronárna choroba srdca, ventrikulárna arytmia, bradykardia alebo ak ste mali určité odchýlky v krvných testoch v dôsledku takých stavov ako je nízka hladina draslíka (hypokaliémia), nízka hladina horčíka (hypomagneziémia).
- ak trpíte **ochorením pečene**.
- ak ste **omdleli** (prechodná strata vedomia).

Informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak sa u vás objaví nepravidelný srdcový tep.

Informujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak sa u vás objavia poruchy zraku (rozmazané videnie, ťažkosti so zaostrávaním, dvojité videnie). Tieto poruchy zraku sa môžu objaviť náhle a trvať niekoľko hodín. Môžu sa vyskytnúť v priebehu niekoľkých hodín po prvom alebo druhom užití vašej dennej dávky Keteku. Znovu sa môžu objaviť pri užití ďalšej dávky Keteku. Tieto účinky obvykle vymiznú v priebehu liečby alebo po ukončení liečby Ketekom.

Ak sa na vás vzťahuje niektorý z uvedených stavov alebo ak nie ste si istý, povedzte to svojmu lekárovi predtým, ako začnete Ketek užívať.

Ak sa u vás počas užívania Keteku vyskytne závažná alebo dlhotrvajúca alebo krvavá **hnačka**, bezodkladne sa poraďte so svojím lekárom, lebo môže byť nevyhnutné prerušiť liečbu. Môže to byť znak črevného zápalu, ktorý môže vzniknúť počas liečby antibiotikami.

Kvôli zmierneniu možných prejavov porúch zraku užívajte tablety pred spaním (pozri tiež časť 3).

### Deti a dospievajúci

Ketek sa **neodporúča** užívať deťom mladším ako 12 rokov.

Prečítajte si aj časti „Neužívajte Ketek“, „Iné lieky a Ketek“ a „Vedenie vozidiel a obsluha strojov“.

### Iné lieky a Ketek

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane tých, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, pretože niektoré z nich by mohli ovplyvniť Ketek alebo byť ním ovplyvnené.

#### Tieto lieky sa **nesmú užívať s Ketekom**:

- lieky na kontrolu hladiny **cholesterolu** a iných lipidov v krvi ako je simvastatín, atorvastatín alebo lovastatín, pretože vedľajšie účinky týchto liekov by sa mohli zvýšiť.
- ďalšie lieky, ktoré môžu **predĺžiť QT interval** na elektrokardiograme (EKG), ako napríklad:
  - terfenadín alebo astemizol (alergické problémy)
  - cisaprid (zažívacie problémy)
  - pimozid (psychické problémy)
  - dronedarón (na atriálnu fibriláciu)
  - sachinavir (liečba proti HIV)
- ďalšie lieky obsahujúce niektoré z týchto **liečiv**:
  - ergotamín alebo dihydroergotamín (tablety alebo inhalátory proti migréne)

- ak máte **problémy s obličkami** (ťažko poškodené obličky) a/alebo **problémy s pečeňou** (ťažko poškodená pečeň), nesmiete užívať ani ďalšie lieky obsahujúce niektoré z **týchto liečiv**:
  - ketokonazol alebo flukonazol (na liečbu hubových infekcií)
  - liečivo nazývané ako inhibítor proteázy (liečba proti HIV)
  - kolchicín (na liečbu dny).

Je dôležité, **aby ste povedali svojmu lekárovi**, že užívate:

- lieky obsahujúce fenytoín a karbamazepín (na epilepsiu)
- rifampicín (antibiotikum)
- fenobarbital alebo ľubovník bodkovaný (rastlinný liek, ktorý sa používa na liečbu miernej depresie)
- liečivá ako sú takrolimus, cyklosporín a sirolimus (pri transplantácii orgánov)
- metoprolol (na ochorenia srdca)
- sotalol (na ochorenia srdca)
- ritonavir (liek proti HIV)
- lieky ovplyvňujúce spôsob, akým vaše srdce bije (lieky, ktoré predlžujú QT interval). Patrí k nim lieky na abnormálny srdcový rytmus (antiarytmiká ako chinidín, amiodarón), na depresiu (citalopram, tricyklické antidepresíva), metadón, niektoré antipsychotiká (fenotiazíny), niektoré antibiotiká (fluorochinolóny ako moxifloxacin), niektoré antimykotiká (flukonazol, pentamidín) a niektoré antivirotiká (telaprevir)
- lieky obsahujúce digoxín (na liečbu srdcových porúch) alebo dabigatran (na prevenciu krvných zrazenín)
- kolchicín (na liečbu dny)
- niektoré blokátory kalciových kanálov (napr. verapamil, nifedipín, felodipín) (na liečbu srdcových porúch).

### **Ketek a jedlo, nápoje a alkohol**

Ketek sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Ak ste tehotná, **neužívajte Ketek**, pretože bezpečnosť tohto lieku počas tehotenstva sa dostatočne nepotvrdila. Ak dojčíte, neužívajte Ketek.

### **Vedenie vozidiel a obsluha stroja**

Počas liečby Ketekom obmedzte šoférovanie alebo iné rizikové činnosti. Ak máte zrakové problémy, omdliete alebo pocítite zmätosť alebo halucinácie počas liečby Ketekom, nesmiete viesť vozidlá, obsluhovať ťažké stroje alebo vykonávať iné nebezpečné činnosti.

Užívanie Keteku môže spôsobiť vedľajšie účinky ako poruchy videnia, zmätosť alebo halucinácie, ktoré môžu znížiť schopnosť vykonávať určité úlohy. Boli hlásené zriedkavé prípady omdlení (prechodná strata vedomia), ktorým môže predchádzať celkový pocit ochorenia (napr. nevoľnosť, žalúdočná nevoľnosť). Tieto príznaky sa môžu objaviť hneď po prvej dávke Keteku.

### **3. Ako užívať Ketek**

Váš lekár vám povie, koľko tabliet Keteku máte užívať, kedy a ako dlho. Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Obvyklá dĺžka trvania liečby pri infekcii hrdla, infekcii prínosových dutín a infekcii priedušiek u pacientov s dlhotrvajúcimi ťažkosťami s dýchaním je 5 dní, v prípade zápalu pľúc 7-10 dní.

Odporúčaná dávka Keteku pre dospelých a deti od 12 rokov sú dve 400 mg tablety raz denne (800 mg raz denne).

Ak máte problémy s obličkami (ťažké zlyhávajúce obličiek), užívajte striedavo denné dávky 800 mg (2 tablety po 400 mg) a 400 mg (1 tableta 400 mg), začínajúc dávkou 800 mg.

Prehltnite celé tablety a zapite pohárom vody.

Najlepšie je užívať tablety každý deň v rovnakom čase. Ak je to možné, užite tablety predtým, ako idete spať, aby sa znížil potenciálny účinok zrakových porúch a straty vedomia.

#### **Ak ste užili viac Keteku ako ste mali**

Ak ste náhodou užili navyše jednu tabletu, nič sa pravdepodobne nestane. Ak ste náhodou užili navyše viac tabliet, vyhľadajte lekára alebo sa poraďte v lekárni. Podľa možnosti zoberte so sebou obal lieku alebo tablety, aby ste ich mohli ukázať lekárovi alebo lekárnikovi.

#### **Ak ste zabudli užiť Ketek**

Ak ste zabudli užiť dávku, užite ju čo najskôr. Ak sa však už priblížil čas užitia nasledujúcej dávky, vynechajte zabudnutú dávku a užite ďalšiu tabletu v obvyklom čase. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

#### **Ak prestanete užívať Ketek**

Užite všetky tablety, ktoré vám predpísal lekár i v prípade, že sa budete cítiť lepšie ešte pred tým, ako ich užijete všetky. Ak prestanete užívať tablety príliš skoro, infekcia sa môže vrátiť alebo váš stav sa môže zhoršiť.

Ak ukončíte užívanie tabliet príliš skoro, môže sa tak vytvoriť bakteriálna rezistencia na tento liek.

Ak máte pocit, že sa u vás vyskytol nežiaduci účinok, okamžite to oznámte lekárovi, aby vám poradil ešte pred užitím ďalšej dávky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Väčšina z nich sú mierne a dočasné, ale zaznamenali sa aj veľmi zriedkavé prípady závažných nežiaducich pečevných reakcií a zlyhania pečene vrátane smrteľných prípadov.

Zastavte užívanie Keteku a **okamžite informujte svojho lekára, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich príznakov:**

- Alergická alebo kožná reakcia ako opuch tváre, celkové alergické reakcie vrátane alergického šoku alebo vážne kožné zmeny s červenými škvrnami, pľuzgiermi (frekvencia neznáma).
- Ťažká, pretrvávajúca alebo krvavá hnačka spojená s bolesťou brucha alebo horúčkou, čo môže byť príznakom vážneho črevného zápalu, ktorý sa môže vyskytnúť pri liečbe antibiotikami (veľmi zriedkavé).
- Znaky a príznaky ochorenia pečene (hepatitída), ako sú zožltnutie kože a očí, tmavý moč, svrbenie, strata chuti do jedla alebo bolesť brucha (menej časté).
- Zhoršenie stavu, ktorý sa nazýva myasthenia gravis, zriedkavé ochorenie spôsobujúce slabosť svalov (frekvencia neznáma).
- Nepravidelný srdcový tep.

Horeuvedené závažné vedľajšie účinky si môžu vyžadovať okamžitý lekársky zásah.

Ďalšie vedľajšie účinky uvedené nižšie, sa uvádzajú s frekvenciou možného výskytu:

**Veľmi časté** vedľajšie účinky (postihujú viac ako 1 z 10 pacientov)

- hnačka, väčšinou mierna a dočasná.

**Časté** vedľajšie účinky (postihujú menej ako 1 z 10 pacientov)

- nevoľnosť, vracanie, brušná bolesť, plynatosť (nadmerná tvorba plynov)
- závrat, bolesť hlavy, porucha chuti,
- vaginálna kandidóza (plesňová infekcia pošvy spojená so svrbením, pálením a bielym výtokom),
- vzostup pečeňových enzýmov (zistené krvnými testami).

**Menej časté** (postihujú menej ako 1 zo 100 pacientov) alebo **zriedkavé** vedľajšie účinky (postihujú menej ako 1 z 1 000 pacientov)

- zápcha, strata chuti do jedla (anorexia)
- zápal v ústach, plesňová infekcia v ústach (kandidóza)
- problémy s pečeňou (hepatitída)
- vyrážky, žihľavka (urtikária), svrbenie, ekzém
- spavosť, ťažkosti so zaspávaním (nespavosť), nervozita, závraty
- trpnutie rúk alebo nôh (parestézia)
- poruchy videnia (neostre videnie, ťažkosti so zaostrením, dvojité videnie) (prečítajte si, prosím, časť 2)
- návaly horúčavy, mdloby (prechodná strata vedomia)
- zmeny tepu srdca (napr. pomalý tep) alebo nepravidelnosť elektrokardiogramu (EKG)
- nízky krvný tlak (hypotenzia)
- zmoženie určitého typu bielych krviniek zistené krvnými testami (eozinofília).

**Veľmi zriedkavé** vedľajšie účinky (postihujú menej ako 1 z 10 000 pacientov)

- poruchy čuchu, svalové kŕče.

Ďalšie vedľajšie účinky (frekvencia neznáma z dostupných údajov), ktoré sa môžu vyskytnúť pri užívaní Keteku sú:

- triaška, kŕče
- nepravidelnosť elektrokardiogramu (EKG) nazývané predĺženie QT intervalu
- zápal pankreasu
- bolesť kĺbov a svalov
- zmätenosť
- halucinácie (videnie alebo pociťovanie niečoho, čo tam nie je)
- strata chuti a čuchu
- zlyhanie pečene.

Informujte svojho lekára, ak vám niektorý z týchto vedľajších účinkov spôsobuje problémy, je závažný alebo nevymizne počas liečby.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

#### **5. Ako uchovávať Ketek**

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Ketek obsahuje

- Liečivo je telitromycín. Jedna tableta obsahuje 400 mg telitromycínu.
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, povidón (K25), sodná soľ kroskarmelózy, magnéziumstearát v jadre tablety, ako aj mastenec, makrogol (8000), hypromelóza (6 cp), oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172) a červený oxid železitý (E172) vo filmovej vrstve.

### Ako vyzerá Ketek a obsah balenia

Ketek 400 mg sú filmom obalené svetlooranžové podlhovasté bikonvexné tablety s potlačou "H3647" na jednej a "400" na druhej strane.

Tablety Keteku sú balené v pretlačovacom balení (blistri). Každá priehlbina blistri obsahuje dve tablety. Dostupné sú balenia po 10, 14, 20 a 100 tabliet. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

*Držiteľ rozhodnutia o registrácii Keteku je:*

Aventis Pharma S.A.  
20, Avenue Raymond Aron  
F-92160 ANTONY  
Francúzsko

*Výrobca Keteku je:*

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

#### **België/Belgique/ Belgique**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Malta**

Sanofi Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ.: +357 22 871600

**Latvija**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

sanofi-aventis România S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 517 31 36

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Tato písomná informácia pre používateľa bola aktualizovaná v <MM/RRRR> <mesiac RRRR>.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.