

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ketek 400 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg telitromicina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta.

Svetlo oranžne, podolgovate, bikonveksne tablete z oznako 'H3647' na eni strani in '400' na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Pri predpisovanju zdravila Ketek je treba upoštevati uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil in podatke o lokalni prevalenci odpornosti (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

Ketek je indiciran za zdravljenje naslednjih okužb:

Pri bolnikih, starih 18. let in starejših:

- Blage ali zmerne pljučnice, dobljene v domačem okolju (glejte poglavje 4.4).
- Zdravljenje okužb, ki so jih ali bi jih lahko povzročili sevi, odporni proti betalaktamskim ali makrolidnim antibiotikom ali obojim (glede na anamnezo bolnika ali nacionalne in/ali regionalne podatke o odpornosti), ki jih pokriva protibakterijski spekter telitromicina (glejte poglavji 4.4 in 5.1):
 - akutnega poslabšanja kroničnega bronhitisa.
 - akutnega sinuzitisa.

Pri bolnikih, starih 12 let in starejših:

- Tonzilitisa/faringitisa, ki ga povzroča *Streptococcus pyogenes*, kot alternativa, kadar betalaktamski antibiotiki niso primerni v državah/regijah s signifikantno prevalenco proti makrolidom odpornega *S. pyogenes*, če je odpornost posledica ermTR ali mefA (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 800 mg enkrat na dan, tj. dve 400 mg tableti enkrat na dan.

Pri bolnikih, starih 18 let in starejših, je shema zdravljenja glede na indikacijo:

- Pljučnica, dobljena v domačem okolju: 800 mg enkrat na dan od 7 do 10 dni.
- Akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa: 800 mg enkrat na dan 5 dni.
- Akutni sinuzitis: 800 mg enkrat na dan 5 dni.
- Tonzilitis/faringitis, ki ga povzroča *Streptococcus pyogenes*: 800 mg enkrat na dan 5 dni.

Pri bolnikih, starih 12 do 18 let, je shema zdravljenja:

- Tonzilitis/faringitis, ki ga povzroča *Streptococcus pyogenes*: 800 mg enkrat na dan 5 dni.

Starejša populacija:

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati zgolj zaradi starosti.

Pediatrična populacija:

Varnost in učinkovitost zdravila Ketek pri otrocih starih do 12 let ni bila dokazana (glejte poglavje 5.2). Uporaba zdravila Ketek v tej populaciji ni priporočljiva.

Okvara ledvic:

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Ketek se ne priporoča kot zdravilo prve izbire pri hudi okvari ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali pri bolnikih tako s hudo okvaro ledvic kot s hkratno okvaro jeter, saj optimalni odmerek (600 mg) ni na voljo. Če je zdravljenje s telitromicinom potrebno, je treba bolnike zdraviti alternirajoče, z izmeničnimi dnevnimi odmerki 800 mg in 400 mg in začetnim odmerkom 800 mg.

Bolnikom na hemodializi je odmerjanje treba prilagoditi tako, da dobijo Ketek 800 mg po dializi (glejte poglavje 5.2)

Okvara jeter:

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi, vendar so izkušnje z bolniki, ki imajo okvarjeno delovanje jeter, omejene. Zato je treba telitromicin uporabljati previdno (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.2).

Način uporabe

Tablete je treba pogoltniti cele, z zadostno količino vode. Tablete se lahko vzamejo s hrano ali brez nje.

Premisliti je treba o možnosti jemanja zdravila Ketek pred spanjem, da bi se tako zmanjšal potencialni vpliv na motnje vida in izgubo zavesti (glejte poglavje 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, katero koli makrolidno protibakterijsko zdravilo ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 4.1

Miastenija gravis (glejte poglavje 4.4).

Anamneza hepatitisa in/ali zlatenice, povezanih z uporabo telitromicina.

Sočasna uporaba z zdravili, ki podaljšujejo interval QT in so substrati za CYP3A4, kot so cisaprid, pimozid, astemizol, terfenadin, dronedaron, sakvinavir (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba z derivati ergot alkaloidov (kot sta ergotamin in dihidroergotamin) (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba s simvastatinom, atorvastatinom in lovastatinom. Zdravljenje s temi zdravili je treba med zdravljenjem z zdravilom Ketek prekiniti (glejte poglavje 4.5).

Anamneza kongenitalnega sindroma podaljšanega intervala QT ali družinska anamneza tega sindroma (če ni izključen z EKG) ter pri bolnikih s pridobljenim podaljšanjem intervala QT.

Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic in/ali jeter je sočasna uporaba zdravila Ketek in močnih inhibitorjev CYP3A4, kot so npr. zaviralci proteaz ali azolski antimikotiki (npr. ketokonazol, flukonazol), kontraindicirana.

Sočasno jemanje zdravila Ketek in kolhicina pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Podaljšanje intervala QT

Zaradi možnosti podaljšanja intervala QT je treba zdravilo Ketek uporabljati previdno pri bolnikih s koronarno boleznijo srca, z anamnezo ventrikularnih aritmij, nekorrigirano hipokaliemijo in/ali hipomagneziemijo, ali bradikardijo (< 50 utripov/min), med sočasno uporabo zdravila Ketek z zdravili, ki podaljšujejo interval QT, ali pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z močnimi zaviralci CYP3A4, kot so npr. zaviralci proteaz ali azolski antimikotiki (npr. ketokonazol, flukonazol) (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Pri bolnikih, ki so se zdravili s telitromicinom, so poročali o ventrikularni aritmiji (vključno z ventrikularno tahikardijo, torsade de pointes), katera se je včasih pojavila že v nekaj urah po zaužitju prvega odmerka (glejte poglavje 4.8).

Bolezen, povezana s Clostridium difficile

Driska, zlasti če je huda, trdovratna in/ali krvava, je lahko med zdravljenjem z zdravilom Ketek ali po njem posledica psevdomembranskega kolitisa (glejte poglavje 4.8). Če obstaja sum na psevdomembranski kolitis, je treba zdravljenje takoj prekiniti, bolnika pa zdraviti s podpornimi ukrepi in/ali specifično terapijo.

Miastenija gravis

Pri bolnikih, ki so se zdravili s telitromicinom, so poročali o poslabšanjih miastenije gravis, katera so se včasih pojavila že v nekaj urah po zaužitju prvega odmerka.

Poročila so vključevala smrtne izide in življenjsko nevarno akutno dihalno odpoved s hitrim nastopom (glejte poglavje 4.8).

Motnje hepatobiliarnega trakta

V kliničnih študijah s telitromicinom so pogosto opazili spremembe jetrnih encimov. V postmarketinskem obdobju so poročali o primerih hudega hepatitisa in odpovedi jeter, vključno s smrtnimi primeri (ki so bili praviloma povezani z resnimi osnovnimi boleznimi ali sočasnimi zdravili) (glejte poglavje 4.8). Te jetrne reakcije so opazili med ali takoj po zdravljenju in so bile večinoma reverzibilne po ukinitvi telitromicina.

Bolnikom je treba naročiti, naj prekinijo zdravljenje in se posvetujejo s svojim zdravnikom v primeru pojava znakov in simptomov bolezni jeter kot so anoreksija, zlatenica, temen urin, pruritus ali občutljiv trebuh.

Pri bolnikih z okvaro jeter je treba zdravilo Ketek zaradi omejenih izkušenj uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2).

Motnje vida

Zdravilo Ketek lahko povzroči motnje vida, še posebej upočasnitev sposobnosti za akomodacijo in sprostitve akomodacije. Motnje vida so vključevale zamegljen vid, težave s fokusiranjem in dvojni vid. Večina dogodkov je bila blagih do zmernih, vendar pa so poročali tudi o hudih primerih. Nastop motnje vida je lahko nenaden. Pomembno je, da so bolniki, ki prejemajo telitromicin, obveščeni o možnosti neželenega učinka povezanega z vidom, ki se lahko pojavi med zdravljenjem (glejte poglavji 4.7 in 4.8).

Izguba zavesti

Pri pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o prehodnih izgubah zavesti. Posamezni primeri so bili povezani z vagalnim sindromom (glejte poglavji 4.7 in 4.8).

Premisliti je treba o možnosti jemanja zdravila Ketek pred spanjem, da bi se tako zmanjšal potencialni vpliv na motnje vida in izgubo zavesti.

Induktorji encima CYP3A4

Zdravila Ketek se ne sme uporabljati med zdravljenjem z induktorji CYP3A4 (kot so rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, šentjanževka) in še 2 tedna po zdravljenju z njimi. Med sočasno

uporabo teh zdravil obstaja možnost za pojav subterapevtskih koncentracij telitromicina in s tem za neuspeh zdravljenja (glejte poglavje 4.5).

Substrati encima CYP3A4

Ketek je zaviralec CYP3A4, zato se ga sme le v posebnih okoliščinah uporabiti med zdravljenjem z drugimi zdravili, ki se presnavljajo s CYP3A4. Bolnike, ki se sočasno zdravijo s pravastatinom, rosuvastatinom ali fluvastatinom je treba natančno nadzirati glede znakov in simptomov miopatije in rhabdomiolize (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Odpornost

V predelih z veliko incidenco odpornosti proti eritromicinu A je posebno pomembno upoštevati razvoj vzorca dovzetnosti za telitromicin in druge antibiotike.

Pri pljučnicah, dobljenih v domačem okolju, je bila učinkovitost dokazana pri omejenem števi u bolnikov z dejavniki tveganja, kakršna sta pnevmokokna bakteriemija ali starost nad 65 let.

Izkušnje z zdravljenjem okužb, ki jih povzroča na penicilin ali eritromicin odporni *S. pneumoniae*, so omejene, vendar so bili klinična učinkovitost in deleži eradikacije doslej podobni kot pri zdravljenju dovzetnega *S. pneumoniae*. Previdnost je potrebna, če je domnevni patogen *S. aureus* in je glede na lokalno epidemiologijo verjetno, da je odporen proti eritromicinu.

L. pneumophila je *in vitro* zelo občutljiva za telitromicin, a klinične izkušnje z zdravljenjem pljučnic, ki jih povzroča legionela, so omejene.

Tako kot pri makrolidih se *H. influenzae* uvršča med srednje občutljive. To je treba upoštevati pri zdravljenju okužb, ki jih povzroča *H. influenzae*.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri naslednjih.

- Vpliv zdravila Ketek na druga zdravila

Telitromicin je zaviralec CYP3A4 in sicer zaviralec CYP2D6. *In vivo* raziskave s simvastatinom, midazolamom in cisapridom so pokazale močno inhibicijo črevesnega CYP3A4 in zmerno inhibicijo jetrnega CYP3A4. Stopnjo inhibicije z različnimi substrati CYP3A4 je težko predvideti. Zato se zdravila Ketek ne sme uporabljati med zdravljenjem z zdravili, ki so substrati CYP3A4, razen kadar je mogoče natančno nadzorovati plazemske koncentracije, učinkovitost ali neželene učinke takšnega substrata. Zdravljenje s substratom CYP3A4 med terapijo z zdravilom Ketek je sicer treba prekiniti.

Telitromicin zavira tudi glikoprotein P. Sočasno jemanje zdravila Ketek in zdravil, ki so substrati za glikoprotein P, lahko povzroči povečano izpostavljenost substratom za glikoprotein P, kot sta digoksin in dabigatran eteksilat. Če telitromicin uporabljamo sočasno z dabigatran eteksilatom, je treba izvajati skrben klinični nadzor, da bi odkrili znake krvavitve ali anemije.

Ciklosporin, takrolimus, sirolimus

Zaradi potenciala za zaviranje CYP3A4 lahko telitromicin zviša koncentracije teh substratov CYP3A4 v krvi. Če se torej telitromicin uvede pri bolnikih, ki že dobivajo katero od teh imunosupresivnih zdravil, je treba koncentracije ciklosporina, takrolimusa ali sirolimusa natančno nadzorovati in njihove odmerke zmanjšati, če je potrebno. Po koncu uporabe telitromicina je treba koncentracije ciklosporina, takrolimusa ali sirolimusa znova natančno nadzorovati in njihove odmerke zvečati, če je potrebno.

Metoprolol

Med sočasno uporabo metoprolola (substrata CYP2D6) in zdravila Ketek, sta se C_{max} in AUC metoprolola zvišali za okrog 38%, vendar ni bilo učinka na razpolovno dobo izločanja metoprolola. Povečana izpostavljenost metoprololu bi lahko bila klinično pomembna pri bolnikih s srčnim

popuščanjem, zdravljenih z metoprololom. Pri teh bolnikih je potrebna previdnost ob sočasnem jemanju zdravila Ketek in metoprolola, substrata CYP2D6.

Zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT

Pričakovati je, da zdravilo Ketek zviša plazemske koncentracije cisaprida, pimozida, astemizola, terfenadina, dronedarona, sakvinavirja. Posledica so lahko podaljšanje QT intervala in motnje srčnega ritma, vključno z ventrikularno tahikardijo, ventrikularno fibrilacijo in *torsade de pointes*. Sočasna uporaba zdravila Ketek in katerega od teh zdravil je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Previdnost je potrebna med uporabo zdravila Ketek pri bolnikih, ki jemljejo druga zdravila s potencialom za podaljšanje QT intervala (glejte poglavje 4.4). Ta vključujejo antiaritmike razreda IA (npr. kvinidin, prokainamid, dizopiramid) in razreda III (npr. dofetilid, amiodaron), citalopram, triciklične antidepresive, metadon, nekatere antipsihotike (npr. fenotiazini), fluorokinolone (npr. moksifloksacin), nekatere antimikotike (npr. flukonazol, pentamidin) in nekatera protivirusna zdravila (npr. telaprevir).

Derivati alkaloidov ergot (kot sta ergotamin in dihidroergotamin)

Po ekstrapolaciji z eritromicina A in josamicina bi lahko sočasno zdravljenje z zdravilom Ketek in alkaloidnimi derivati povzročilo hudo vazokonstrikcijo ("ergotizem") z možno nekrozo okončin. Ta kombinacija je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Statini

Med sočasno uporabo simvastatina in zdravila Ketek so ugotovili 5,3-kratno zvišanje C_{max} simvastatina in 8,9-kratno zvišanje njegove AUC ter 15-kratno zvišanje C_{max} simvastatinske kisline in 11-kratno zvišanje njene AUC. Zdravilo Ketek lahko povzroči podobne interakcije z lovastatinom in atorvastatinom, ki se v glavnem presnavljata s CYP3A4. Zdravila Ketek se tako ne sme uporabljati sočasno s simvastatinom, atorvastatinom ali lovastatinom (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje s temi zdravili je treba med terapijo z zdravilom Ketek prekiniti. Zdravilo Ketek lahko zaradi možne vpletenosti transportnih proteinov zveča izpostavljenost pravastatinu, rosuvastatinu in v manjši meri fluvastatinu, vendar se pričakuje, da bo to zvečanje manjše kot pri interakcijah, ki vključujejo inhibicijo CYP3A4. Bolnike je treba med sočasnim zdravljenjem s pravastatinom, rosuvastatinom in fluvastatinom natančno spremljati glede znakov in simptomov miopatije in rambomiolize.

Benzodiazepini

Med sočasno uporabo midazolama in zdravila Ketek se je AUC midazolama po intravenski aplikaciji midazolama zvišala za 2,2-krat, po peroralni pa za 6,1-krat. Razpolovni čas midazolama se je podaljšal za približno 2,5-krat. Sočasni peroralni uporabi midazolama in zdravila Ketek se je treba izogibati. Intravenski odmerek midazolama je treba prilagoditi, če je potrebno, bolnika pa je potrebno nadzirati. Ista opozorila je treba upoštevati pri drugih benzodiazepinih, ki se presnavljajo s CYP3A4 (zlasti pri triazolamu, v manjši meri pa tudi pri alprazolamu). Pri benzodiazepinih, ki se ne presnavljajo s CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam), medsebojno delovanje z zdravilom Ketek ni verjetno.

Digoksin

Dokazano je, da Ketek zviša koncentracije digoksina, substrata glikoproteina P, v plazmi. Pri zdravih prostovoljcih so se najnižje koncentracije v plazmi zvišale za 20%, C_{max} za 73%, AUC za 37 in letni očistek za 27%. Pomembnih sprememb v parametrih EKG ni bilo in znakov toksičnosti digoksina niso opazili. Kljub temu je treba med sočasno uporabo digoksina in zdravila Ketek razmisliti o nadziranju koncentracije digoksina v serumu.

Teofilin

Med zdravilom Ketek in teofilinom, uporabljenim v obliki s podaljšanim sproščanjem, ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij. Da pa bi se izognili možnim neželenim učinkom na prebavo, kot sta navzeja in bruhanje, mora med sočasnim jemanjem teh dveh zdravil od uporabe enega do uporabe drugega miniti ena ura.

Peroralni antikoagulant

Pri bolnikih, ki so istočasno prejemali antikoagulate in antibiotike, vključno s telitromicinom, so poročali o povečani aktivnosti antikoagulantov. Mehanizem ni v popolnosti znan. Čeprav po uporabi enega odmerka Ketek nima klinično pomembnih farmakokinetičnih ali farmakodinamičnih interakcij z varfarinom, je potrebno razmisliti o pogostejšem nadziranju protrombinskega časa/INR (»International Normalised Ratio«) med sočasnim zdravljenjem.

Peroralni kontraceptivi

Pri zdravih preiskovankah ni farmakodinamičnih ali klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij z nizkoodmernimi trifaznimi peroralnimi kontraceptivi.

Kolhicin

O zastrupitvah s kolhicinom, vključno s smrtnimi primeri, so poročali pri bolnikih, zdravljenih s kolhicinom in močnimi zaviralci CYP3A4. Znano je, da je telitromicin močan zaviralec CYP3A4 in zaviralec glikoproteina P. Pri sočasni uporabi zdravila Ketek in kolhicina zato lahko pričakuje no, da se bo izpostavljenost kolhicinu, CYP3A4 in substratu glikoproteina P povečala. Sočasna uporaba zdravila Ketek in kolhicina je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter (glejte poglavje 4.3).

Zaviralci kalcijevih kanalčkov, ki se presnavljajo s CYP3A4

Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 (kot je telitromicin) in zaviralcev kalcijevih kanalčkov, ki se presnavljajo s CYP3A4 (npr. verapamil, nifedipin, felodipin), lahko povzroči hipotenzijo, bradikardijo ali izgubo zavesti, zato se ji moramo izogibati. V primeru, da je kombinacija nujna, je treba zmanjšati odmerek zaviralca kalcijevih kanalčkov in pri bolnikih skrbno spremljati klinično učinkovitost in varnost.

Sotalol

Dokazano je, da telitromicin zniža C_{max} sotalola za 34 %, AUC pa za 20%, zaradi zmanjšane absorpcije.

• Vpliv drugih zdravil na zdravilo Ketek

Med sočasnim zdravljenjem z rifampicinom in telitromicinom v ponavljajočih se odmerkih se je C_{max} telitromicina v povprečju znižala za 79 %, njegova AUC pa za 86%. Med sočasno uporabo induktorjev CYP3A4 (kot so rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, šentjanževka) zato obstaja možnost za pojav subterapevtskih koncentracij telitromicina in izgubo učinka. Indukcija se postopoma zmanjša v 2 tednih po prenehanju zdravljenja z induktorji CYP3A4. Zdravila Ketek se ne sme uporabljati med zdravljenjem z induktorji CYP3A4 in še 2 tedna po zdravljenju z njimi.

V raziskavah interakcij z itakonazolom in ketokonazolom, zaviralcema CYP3A4, se je najvišja koncentracija telitromicina v plazmi s prvim zvišala za 1,22-krat in z drugim za 1,51-krat, AUC pa s prvim za 1,54-krat in z drugim za 2,0-krat. Te spremembe farmakokinetike telitromicina ne zahtevajo prilagoditve odmerka, ker ostaja izpostavljenost telitromicinu znotraj območja, ki ga bolniki dobro prenašajo. Učinek ritonavirja na telitromicin ni raziskan; lahko bi povzročil izrazitejšo zvečanje izpostavljenosti telitromicinu. Kombinacijo je treba uporabljati previdno.

Močni inhibitorji encima CYP-3A4 se ne smejo sočasno uporabljati z zdravilom Ketek pri bolnikih s hudo renalno ali jetrno disfunkcijo (glejte poglavje 4.3).

Ranitidin (zaužit 1 uro pred zdravilom Ketek) ali antacid z aluminijevim in magnezijevim hidroksidom nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko telitromicina.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Ketek pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Ketek ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Dojenje

Telitromicin se izloča z mlekom doječih živali v koncentracijah, ki so približno 5-krat tolikšne kot v materini plazmi. Ustrezni podatki za ljudi ni. Doječe ženske ne smejo uporabljati zdravila Ketek.

Plodnost

V študijah na podganah so pri parenteralni aplikaciji toksičnih odmerkov opazili zmanjšano plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ketek lahko povzroči neželene učinke, kot so motnje vida, zmedenost ali halucinacije, ki lahko zmanjšajo zmožnost za opravljanje nekaterih nalog. Poročali so tudi o redkih primerih prehodne izgube zavesti, pred katero se lahko pojavijo vagalni simptomi (glejte poglavje 4.8). Zaradi možnih težav z vidom, izgube zavesti, zmedenosti ali halucinacije morajo bolniki med zdravljenjem z zdravilom Ketek omejiti aktivnosti, kot so vožnja motornih vozil, upravljanje s težkimi stroji ali vključevanje v druge nevarne aktivnosti. Če se med zdravljenjem z zdravilom Ketek pri bolnikih pojavijo motnje vida, izguba zavesti, zmedenost ali halucinacije, bolniki ne smejo voziti motornih vozil, upravljati s težkimi stroji ali se vključevati v druge nevarne aktivnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Bolnike je treba seznaniti, da seti neželeni učinki lahko pojavijo že po prvem odmerku zdravila. Bolnike je treba opozoriti na potencialne učinke takšnih dogodkov glede zmožnosti vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek neželenih učinkov v tabeli

Pri 2.461 bolnikih, zdravljenih z zdravilom Ketek, v kliničnih preskušanjih III. faze in med postmarketinško izkušnjo, so bili opisani naslednji neželeni učinki, ki so morda ali verjetno povezani s telitromicinom in so navedeni v tabeli. Driska, navzea in omotica so bili najbolj pogosto poročani neželeni učinki v tretji fazi kliničnih študij.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistemi	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Zelo redki (< 1/10.000)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			eozinofilija			
Bolezni imunskega sistema						angionevrotični edem, anafilaktične reakcije vključno z anafilaktičnim šokom, preobčutljivost
Psihiatrične motnje						zmedenost, halucinacije

Bolezni živčevja		omotica, glavobol, motnje okusa	vrtočlavičica, somnolenca, živčnost, nespečnost	prehodna izguba zavesti, parestezije	parozmija	poročali so o primerih hitrega pojava poslabšanja miastenije gravis (glejte poglavji 4.3 in 4.4), agevzija, anozmija, tremor, konvulzije
Očesne bolezni			zamegljen vid	diplopija		
Srčno-žilne bolezni			pordevanje palpitacije	atrijska aritmija, hipotenzija, bradikardija		podaljšanje intervala QT/QTc, ventrikularna aritmija (vključno z ventrikularno tahikardijo, torsade de pointes) s potencialnim smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4)
Bolezni prebavil	driska	navzea, bruhanje, bolečine v prebavilih, flatulenca	oralna okužba s <i>Candida</i> , stomatitis, anoreksija, zaprtje		pseudomembranski kolitis (glej poglavje 4.4)	pankreatitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje jetrnih encimov (AST, ALT, alkalne fosfataze, gama-glutamil transferaze)	hepatitis	holestatski ikterus		hud hepatitis in odpoved jeter (glejte poglavje 4.4)
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj, urtikarija, pruritus	ekcem	multiformni eritem	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva					mišični krči	artralgiya, mialgiya
Bolezni reprodukcijskih organov in dojk		nožnična okužba s <i>Candida</i>				

*postmarketinška izkušnja

Opis izbranih neželenih učinkov

Motnje vida (< 1%), povezane z uporabo zdravila Ketek, vključno z nejasnim vidom, težavami pri fokusiranju in diplopijo, so bile večinoma blage do zmerne, vendar so poročali tudi o hudih primerih. Značilno so se pojavile v nekaj urah po prvem ali drugem odmerku, se ponovile po nadaljnjem odmerjanju, trajale nekaj ur in bile povsem reverzibilne bodisi med zdravljenjem ali po njegovem koncu. Nastop motenj vida je lahko nenaden. Ti dogodki niso bili povezani z znaki abnormalnosti na očeh (glejte poglavji 4.4 in 4.7).

V kliničnih preskušanjih je bil učinek na QTc majhen (v povprečju približno 1 milisekundo). V primerjalnih preskušanjih so opažali učinke, podobne kot pri klaritromicinu, z medterapijskim $\Delta QTc > 30$ milisekund v 7,6% oz. 7,0% primerov. Pri nobenem bolniku se ni niti v eni niti v drugi skupini pojavil $\Delta QTc > 60$ milisekund. V kliničnem programu niso poročali o *torsade de pointes* ali drugih resnih ventrikularnih aritmijah ali s tem povezanih sinkopah; prav tako niso odkrili nobenih ogroženih podskupin.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru akutnega prevelikega odmerjanja je treba izprazniti želodec. Bolnike je treba natančno opazovati in jim zagotoviti simptomatsko in podporno zdravljenje. Vzdrževati je treba ustrezno hidracijo. Kontrolirati je treba elektrolite v krvi (zlasti kalij). Zaradi možnega podaljšanja intervala QT in večjega tveganja za aritmije je potreben nadzor z EKG.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: protimikrobne učinkovine za sistemsko uporabo, makrolidi, linkozamidi in streptogramini, oznaka ATC: J01FA15.

Telitromicin je polsintetični derivat eritromicina A in spada med ketolide, skupino makrolidom sorodnih protibakterijskih zdravil.

Mehanizem delovanja

Telitromicin zavira sintezo beljakovin z delovanjem na območji II in V ribosomske RNA 23S ribosomske podenote 50S. Poleg lahko telitromicin zavre nastajanje ribosomskih podenot 50S in 30S.

Afiniteta telitromicina za podenoto 50S ribosoma za organizme občutljive na eritromicin je 10-krat večja kot afiniteta eritromicina A, kadar je sev občutljiv za eritromicin A. Pri sevih, ki so zaradi mehanizma odpornosti MLS_B odporni proti eritromicinu A, pa ima telitromicin v primerjavi z eritromicinom A več kot 20-kratno afiniteto za bakterijsko podenoto 50S.

Razmerje med farmakokinetiko in farmakodinamiko (FK/FD):

Razmerje AUC/MIC se je izkazalo kot tisti farmakokinetični/farmakodinamični parameter, ki najbolj korelira z učinkovitostjo telitromicina.

Mehanizmi odpornosti

Telitromicin *in vitro* pri *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ali *Streptococcus pyogenes* ne inducira ekspresije MLS_B-posredovane odpornosti (odpornost proti makrolidom, linkozamidom in streptograminu B).

Pri nekaterih organizmih, ki so zaradi inducibilne ekspresije determinante odpornosti MLS_B odporni proti eritromicinu A, je afiniteta telitromicina za ribosomsko podenoto 50S več kot 20-krat tolikšna kot afiniteta eritromicina A.

Telitromicin ni aktiven proti organizmom, ki imajo konstitutivno eksprimirano determinanto odpornosti MLS_B (cMLS_B). Večina proti meticilinu odpornih *S. aureus* (MRSA) ima eksprimirano cMLS_B.

V študijah *in vitro* je bila aktivnost telitromicina zmanjšana proti organizmom, ki imajo eksprimirane z *erm* (B) ali *mef* (A) povezane mehanizme odpornosti proti eritromicinu.

Izpostavljenost telitromicinu *in vitro* je povzročila selekcijo pnevmokoknih mutantov s povečanimi MIC telitromicina; to je na splošno povzročilo vrednosti MIC ≤ 1 mg/l.

Streptococcus pneumoniae ne kaže navzkrižne odpornosti med eritromicinom A in telitromicinom.

Streptococcus pyogenes, ki kažejo veliko odpornost proti eritromicinu A, so navzkrižno odporni proti telitromicinu.

Mejni vrednosti

Spodaj so prikazane priporočene klinične mejne vrednosti MIC po EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*).

Patogen	Občutljivi	Odporni
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	$\leq 0,25$ mg/l	$> 0,5$ mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,15$ 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

¹Pri *H. influenzae* je korelacija med MIC makrolidov in kliničnim izidom šibka. Zato je bila mejna vrednost MIC za telitromicin postavljena tako, da opredeljuje občutljivost divjega tipa *H. influenzae* kot vmesno občutljivost.

Protibakterijski spekter

Prevalenca odpornosti za izbrane vrste se lahko razlikuje geografsko in v času, zato so zaželeno lokalne informacije o odpornosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost tega zdravila vprašljiva pri vsaj nekaterih vrstah okužb, je potrebno treba poiskati nasvet strokovnjaka.

Ponavadi občutljive vrste

Aerobne grampozitivne bakterije

Staphylococcus aureus občutljiv za meticilin (MSSA)*
Streptococcus agalactiae
Streptococcus species
Streptococcus pneumoniae *
Streptococcus skupine Viridans

<u>Aerobne gramnegativne bakterije</u> <i>Haemophilus influenzae</i> \$* <i>Haemophilus parainfluenzae</i> \$ <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> *
<u>Druge</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> * <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Vrste, pri katerih je pridobljena odpornost lahko problem <u>Aerobne grampozitivne bakterije</u> <i>Staphylococcus aureus</i> odporen za meticilin (MRSA)+ <i>Streptococcus pyogenes</i> * <u>Aerobne gramnegativne bakterije</u>
Inherentno odporni organizmi <u>Aerobne gramnegativne bakterije</u> <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i>

* Klinična učinkovitost je bila dokazana za občutljive izolate pri odobrenih kliničnih indikacijah.

\$ naravna intermediarna občutljivost

+ Telitromicin ni aktiven proti organizmom, ki imajo konstitutivno eksprimirano determinanto odpornosti MLS_B (cMLS_B). Več kot 80 % MRSA ima izraženo

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Telitromicin se po peroralni uporabi precej hitro absorbira. Med uporabo 800 mg telitromicina enkrat na dan doseže povprečno najvišjo koncentracijo v plazmi približno 2 mg/l v 1 do 3 urah po odmerku. Absolutna biološka uporabnost po enem 800 mg odmerku je približno 57%. Uživanje hrane ne vpliva na hitrost niti na obseg absorpcije, tako da je mogoče tablete Ketek jemati ne glede na hrano.

Povprečno najnižje plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja, ki znašajo od 0,04 do 0,07 mg/l, so dosežene po 3 do 4 dneh uporabe 800 mg telitromicina enkrat na dan. AUC v stanju dinamičnega ravnovesja se v primerjavi s posamičnim odmerkom zviša za približno 1,5-krat.

Med terapevtskim režimom odmerjanja 800 mg enkrat na dan sta bili pri bolnikih povprečna najvišja in najnižja plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja $2,9 \pm 1,6$ mg/l (razpon 0,02-7,6 mg/l) in $0,2 \pm 0,2$ mg/l (razpon 0,010-1,29 mg/l).

Porazdelitev

In vitro je vezava na beljakovine približno 60 do 70 %. Telitromicin se široko porazdeljuje po vsem telesu. Volumen porazdelitve je $2,9 \pm 1,0$ l/kg. Zaradi hitre porazdelitve v tkiva je koncentracija telitromicina v večini ciljnih tkiv pomembno višja kot v plazmi. Najvišje celokupne tkivne koncentracije so bile $14,9 \pm 11,4$ mg/l v epitelijski tekočini, $318,1 \pm 231$ mg/l v alveolnih makrofagih, $3,88 \pm 1,87$ mg/kg v bronhialni sluznici, $3,95 \pm 0,53$ mg/kg v tonzilah in $6,96 \pm 1,58$ mg/kg v sinusih.

Celokupne tkivne koncentracije 24 ur po odmerku so bile $0,84 \pm 0,65$ mg/l v epitelijski tekočini, 162 ± 96 mg/l v alveolnih makrofagih, $0,78 \pm 0,39$ mg/kg v bronhialni sluznici, $0,72 \pm 0,29$ mg/kg v tonzilah in $1,58 \pm 1,68$ mg/kg v sinusih. Povprečna najvišja koncentracija telitromicina v belih krvnih celicah je bila 83 ± 25 mg/l.

Biotransformacija

Telitromicin se presnavlja predvsem v jetrih. Po peroralni uporabi se dve tretjini odmerka izločita v obliki presnovkov, ena tretjina pa nespremenjena. Glavna spojina, ki kroži v plazmi, je telitromicin. Njegov glavni presnovek v obtoku predstavlja približno 13% AUC telitromicina in ima v primerjavi z matičnim zdravilom majhno protimikrobno delovanje. Drugi presnovki, odkriti v plazmi, urinu in blatu, predstavljajo 3% plazemske AUC ali manj.

Telitromicin se presnavlja tako z izoencimi CYP450 kot z ne-CYP encimi. Glavni encim CYP450 udeležen v presnovi telitromicina, je CYP3A4. Telitromicin je zaviralec CYP3A4 in CYP2C6, na CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 in 2E1 pa ima majhen učinek ali ga sploh nima.

Izločanje

Po peroralni uporabi radioaktivno označenega telitromicina so določili 76% radioaktivnosti v blatu in 17 % v urinu. Približno ena tretjina telitromicina se je izločila nespremenjena; 20% z blatom in 12% z urinom. Telitromicin ima enostavno nelinearno farmakokinetiko. Nefednični očistek se zmanjšuje, ko se odmerek povečuje. Skupni očistek (povprečje $\pm$ SD) po intravenski uporabi je približno 58 ± 5 l/h, pri čemer gre okoli 22% tega na račun ledvičnega očistka. Padec koncentracije telitromicina v plazmi je eksponenten v treh fazah s kratkim razpolovnim časom porazdelitve 0,17 ure. Pri odmerku 800 mg enkrat na dan je glavni razpolovni čas izločanja telitromicina od 2 do 3 ure, terminalni, manj pomembni razpolovni čas, pa približno 10 ur.

Posebne skupine bolnikov

- Okvara ledvic

V raziskavi z večkratnimi odmerki, v katero so vključili 36 oseb z različno stopnjo okvare ledvic, so v skupini bolnikov s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) v primerjavi z zdravimi prostovoljci pri večkratnih odmerkih po 800 mg ugotovili 1,4-kratno povečanje $C_{max, ss}$ in 2-kratno povečanje AUC (0-24h)_{ss}, zato je priporočeno zmanjšanje odmerka zdravila Ketek (glejte poglavje 4.2). Glede na podatke je odmerka 600 mg približno ekvivalenten ciljni izpostavljenosti opazovani pri zdravih osebah. Izmeničen dnevni režim odmerjanja po 800 mg in 400 mg pri bolnikih s hudo okvaro ledvic približa AUC (0-43) zdravim prostovoljcem glede na podatke, pridobljene s simulacijo.

- Okvara jeter

V študiji posamičnega odmerka (800 mg) pri 12 bolnikih in študiji večkratnih odmerkov (800 mg) pri 13 bolnikih z blago do hudo insuficienco jeter (razred A, B in C po Child-Pughu), so bili C_{max} , AUC in $t_{1/2}$ telitromicina podobni kot pri zdravih preiskovancih, po starosti in spolu usklajenih z bolniki. V obeh študijah so pri bolnikih z okvaro jeter opazili večje izločanje skozi ledvice. Zaradi omejenih izkušenj pri bolnikih z zmanjšano presnovno kapaciteto jeter je treba zdravilo Ketek pri bolnikih z jetno okvaro uporabljati previdno (glejte tudi poglavje 4.4).

- Starejše osebe

Pri preiskovancih, starejših od 65 let (mediana 75 let), sta bili najvišja plazemska koncentracija in AUC telitromicina približno 2-krat višji kot pri mladih zdravih odraslih. Te spremembe farmakokinetike ne zahtevajo prilagoditve odmerka.

- Pediatrična populacija

Podatki, ki jih je za pediatrične bolnike, stare od 13 do 17 let, malo, kažejo, da so koncentracije telitromicina v tej starostni skupini podobne koncentracijam pri bolnikih, starih od 18 do 40 let.

- Spol

Farmakokinetika telitromicina je podobna pri moških in ženskah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Raziskave toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih telitromicina pri podganah, psih in opicah, ki so trajale 1, 3 in 6 mesecev, so pokazale, da so glavna tarča toksičnosti jetra; pojavijo se zvišanje jetrnih encimov in histološki znaki okvare. Ti učinki so po koncu zdravljenja kazali nagnjenost k vračanju v prejšnje stanje. Glede na prosto frakcijo zdravilne učinkovine, je bila plazemska izpostavljenost ob koncentracijah, pri katerih ni opaznih neželenih učinkov, od 1,6- do 13-kratne pričakovane klinične izpostavljenosti.

Pri uporabi telitromicina pri podganah in psih v ponavljajočih odmerkih po 150 mg/kg/dan ali več 1 mesec oz. 20 mg/kg/dan ali več od 3 do 6 mesecev so opazili fosfolipidozo (znotrajcelično kopičenje fosfolipidov), ki je prizadela številne organe in tkiva (npr. jetra, ledvice, pljuča, priželjc, vranič, žolčnik, mezenterične bezgavke, prebavila). Takšna uporaba ustreza sistemski izpostavljenosti proste zdravilne učinkovine in sicer vsaj 9-kratni pričakovani ravni pri človeku po 1 mesecu in naj kot 1-kratni pričakovani ravni pri človeku po 6 mesecih. Ugotovljena je bila reverzibilnost po prekinitvi zdravljenja. Pomen teh izsledkov za človeka ni znan.

Podobno kot nekateri makrolidi je telitromicin povzročil podaljšanje QTc intervala pri psih ter trajanje akcijskega potenciala v kunčjih Purkinjevih vlaknih *in vitro*. Učinki so bili očiti pri plazemskih koncentracijah prostega zdravila, ki so bile od 8- do 13-krat višje od pričakovane klinične koncentracije. Hipokaliemija in kinidin sta imela *in vitro* aditivne/supraaditivne učinke, pri sotalolu pa je bila opazna potenciacija. Telitromicin – ne pa njegovi glavni presnovki pri ljudeh – je deloval zaviralno na kanale HERG in Kv1,5.

Raziskave vpliva na sposobnost razmnoževanja so pri podganah pokazale zmanjšano dozorevanje gamet in neželene učinke na oploditev. Pri parenteralni aplikaciji toksičnih odmerkov, višjih od 150 mg/kg, so pri podganah opazili rahla znižanja indikatorjev plodnosti. Pri velikih odmerkih je bila očitna embriotoksičnost in pogosteje so opazili nepopolno osifikacijo ter anomalije okostja. Raziskave pri podganah in kuncih niso dale dokončnega odgovora o možni teratogenosti; dokazi o neželenih učinkih na fetalni razvoj ob velikih odmerkih so bili nezanesljivi.

Telitromicin in njegovi glavni presnovki pri človeku so dali negativen rezultat v poskusih genotoksičnega potenciala *in vitro* in *in vivo*. Raziskav kancerogenosti s telitromicinom ni bilo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
povidon K25
prečiščen natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Obloga tablete:

smukec
makrogol 8000
hipromeloza 6 cp
titanov dioksid E171
rumeni železov oksid E172
rdeči železov oksid E172

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsak predelek pretisnega omota vsebuje dve tableti.

Na voljo so pakiranja po 10, 14, 20 in 100 tablet.
Neprosojni PVC/aluminijasti pretisni omoti.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/01/191/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 09. julij 2001
Datum zadnjega podaljšanja: 09. julij 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE SLEDNE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

S.C.Zentiva S.A

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitev RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

1. IME ZDRAVILA

Ketek 400 mg filmsko obložene tablete

telitromicin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg telitromicina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

10 filmsko obloženih tablet

14 filmsko obloženih tablet

20 filmsko obloženih tablet

100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo

za peroralno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ketek

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

Ketek 400 mg filmsko obložene tablete
telitromicin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Aventis Pharma S.A.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Ketek 400 mg filmsko obložene tablete telitromicin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Ketek in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ketek
3. Kako jemati zdravilo Ketek
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ketek
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ketek in za kaj ga uporabljamo

Ketek vsebuje zdravilno učinkovino telitromicin.

Ketek je **makrolidni antibiotik**. Antibiotiki ustavijo rast bakterij, ki povzročajo okužbe.

Ketek se uporablja za zdravljenje okužb z bakterijami, proti katerim to zdravilo deluje.

- Pri odraslih se zdravilo Ketek uporablja za zdravljenje okužb žrela, okužb sinusov (prazne votline v kosteh okrog nosa) in okužb pljuč pri bolnikih z dolgotrajnimi težavami z dihanjem in vnetjem pljuč (pljučnica).
- Pri mladostnikih starih 12 let ali več se z zdravilom Ketek zdravi okužbe žrela.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ketek

Ne jemljite zdravila Ketek:

- če ste **alergični** na telitromicin, kateri koli makrolidni antibiotik ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če ste v dvomih, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- če imate **miastenijo gravis**, redko bolezen, ki povzroča šibkost mišic.
- če ste imeli jetrno bolezen (**hepatitis** in/ali **zlatenico**) med jemanjem zdravila Ketek kdaj v preteklosti.
- če **jemljete katero od zdravil**, ki lahko podaljša interval QT v elektrodiagramu (EKG), kot so:
 - terfenadin ali astemizol (pri alergijskih težavah)
 - cisaprid (pri prebavnih težavah)
 - pimozid (pri psihiatričnih težavah)
 - dronedaron (pri atrijski fibrilaciji – neredno bitje srca)
 - sakvinavir (zdravljenje okužbe s HIV)
- če **jemljete katero od zdravil**, ki vsebujejo naslednje zdravilne učinkovine:
 - ergotamin ali dihidroergotamin (tablete ali inhalatorje pri migreni)
- če jemljete določena zdravila za uravnavanje koncentracije **holesterola** ali drugih maščob v krvi, kot je simvastatin, lovastatin ali atorvastatin, ker lahko poveča neželene učinke teh zdravil.

- če imate vi ali kdo v vaši družini **v elektrokardiogramu (EKG) nepravilnost**, imenovano "sindrom podaljšanega intervala QT".
- če imate **težave z ledvicami** (hudo okvaro ledvic) in/ali **težave z jetri** (hudo okvaro jeter), ne jemljite zdravila Ketek skupaj z zdravili, ki vsebujejo katero od naslednjih zdravilnih učinkovin:
 - ketokonazol ali flukonazol (antimikotično zdravljenje)
 - zdravilo imenovano proteazni inhibitor (za zdravljenje okužbe s HIV)
 - kolhicin (za zdravljenje protina).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Ketek se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.

- če ste imeli določene **težave s srcem**, kot so koronarna bolezen srca, prekatne motnje srčnega ritma ali bradikardijo (spremembe v srčnem utripu ali v elektrokardiogramu), ali če ste imeli zaradi bolezni nenormalne določene krvne izvide, kot so nizke koncentracije kalija (hipokaliemijo), nizke koncentracije magnezija (hipomagneziemijo).
- če imate **bolezen jeter**.
- če **omedlite** (prehodno izgubite zavest).

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če imate nepravilen srčni utrip.

Če imate težave z vidom (zamegljen vid, oteženo fokusiranje, dvojni vid), se o tem pogovorite z vašim zdravnikom, farmacevtom ali z medicinsko sestro. Takšne motnje vida lahko nastopijo nenadoma in trajajo več ur. Doživite jih lahko v nekaj urah po tem, ko prvič ali drugič zaužijete dnevni odmerek zdravila Ketek. Lahko se pojavijo tudi, ko zaužijete naslednji odmerek zdravila Ketek. Ti neželeni učinki navadno med zdravljenjem ali po končanem zdravljenju z zdravilom Ketek izzvenijo.

Če kaj od tega velja za vas ali če niste gotovi, se posvetujte z zdravnikom preden vzamete zdravilo Ketek.

Če se vam med jemanjem tablet Ketek ali po njem pojavi huda, dolgotrajna ali krvava **driska**, se nemudoma posvetujte z zdravnikom, ker bo zdravljenje morda treba prekiniti. Morda gre za znak vnetja črevesa, ki se lahko pojavi po zdravljenju z antibiotiki.

Da zmanjšate možen vpliv težav z vidom, zaužijte zdravilo Ketek pred spanjem (glejte tudi poglavje 3).

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Ketek **ni priporočljiva** pri otrocih pod 12 let.

Glejte tudi poglavja "Ne jemljite zdravila Ketek", "Druga zdravila in zdravilo Ketek" in "Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev".

Druga zdravila in zdravilo Ketek

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda želeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta, ker lahko nekatera medsebojno delujejo z zdravilom Ketek.

Z zdravilom Ketek ne smete uporabljati naslednjih zdravil:

- zdravila za obvladovanje koncentracije **holesterola** ali drugih maščob v krvi, kot je simvastatin, atorvastatin ali lovastatin, ker se lahko neželeni učinki zdravil povečajo.
- druga zdravila, ki lahko **podaljšajo interval QT** v elektrodiagramu (EKG), kot so:
 - terfenadin ali astemizol (pri alergijskih težavah)
 - cisaprid (pri prebavnih težavah)
 - pimozid (pri psihiatričnih težavah)
 - dronedaron (za atrijsko fibrilacijo)
 - sakvinavir (zdravljenje okužbe s HIV)
- druga zdravila, ki vsebujejo katerokoli **od sledečih zdravilnih učinkovin**:
 - ergotamin ali dihidroergotamin (tablete ali inhalatorje pri migreni),

- če imate **težave z ledvicami** (hudo okvaro ledvic) in/ali **težave z jetri** (hudo okvaro jeter), ne jemljite zdravila Ketek skupaj z zdravili, ki vsebujejo **katero od naslednjih zdravilnih učinkovin**:
 - ketokonazol ali flukonazol (antimikotično zdravljenje),
 - zdravilo imenovano proteazni inhibitor (za zdravljenje okužbe s HIV),
 - kolhicin (za zdravljenje protina).

Pomembno je, da **zdravniku poveste**, če jemljete:

- zdravila, ki vsebujejo fenitoin ali karbamazepin (za epilepsijo),
- rifampicin (antibiotik),
- fenobarbital ali šentjanževko (zdravilo rasilnega izvora, ki se uporablja za zdravljenje blagih depresij),
- zdravila, kot so takrolimus, ciklosporin in sirolimus (za presaditev organa),
- metoprolol (za srčne motnje),
- sotalol (za srčne motnje),
- ritonavir (zdravljenje okužbe s HIV).
- zdravila, za katera je znano, da vplivajo na bitje vašega srca (zdravila, ki podaljšajo interval QT). Med njimi so zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje nenormalnega srčnega ritma (antiaritmiki, kot so kinidin, amiodaron), za zdravljenje depresije (citalopram, triciklični anti-depresivi), metadon, nekateri antipsihotiki (fenotiazini), nekateri antibiotiki (fluorokinoloni kot je moksifloksacin), nekateri antimikotiki (flukonazol, pentamidin), in nekatera protivirusna zdravila (telaprevir),
- zdravila, ki vsebujejo digoksin (za zdravljenje srčnih motenj) ali dabigatran (za preprečevanje tvorbe krvnih strdkov)
- kolhicin (za zdravljenje protina),
- nekatere zaviralce kalcijevih kanalčkov (npr. verapamil, nifedipin, felodipin) (za srčne motnje).

Zdravilo Ketek skupaj s hrano, pijačo in alkoholom

Ketek lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči, **ne jemljite** zdravila Ketek, ker varnost tega zdravila med nosečnostjo ni zadostno dokazana. Če dojite, ne jemljite zdravila Ketek.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med jemanjem zdravila Ketek morate vožnjo vozil in opravljanje drugih nevarnih opravil omejiti. Če imate med jemanjem zdravila Ketek težave z vidom, omedlite, ste zmedeni ali halucinirate, ne smete voziti vozil, upravljati težkih strojev ali se vključevati v nevarne aktivnosti.

Jemanje zdravila Ketek lahko povzroči neželene učinke, kot so motnje vida, zmedenost ali halucinacije, ki lahko zmanjšajo zmožnost za opravljanje določenih nalog. Poročali so o redkih primerih omedlevanja (prehodne izgube zavesti), pred katerimi vam je lahko slabo (npr. navzeja, želodčne težave). Takšni simptomi se lahko pojavijo že po prvem odmerku zdravila Ketek.

3. Kako jemati zdravilo Ketek

Vaš zdravnik vam bo povedal, koliko tablet zdravila Ketek jemljite, kdaj in kako dolgo. Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

Ponavadi traja zdravljenje 5 dni pri okužbah žrela, okužbah sinusov, okužbah pljuč pri bolnikih z dolgotrajnimi težavami z dihanjem ter od 7 do 10 dni pri pljučnici.

Priporočeni odmerek zdravila Ketek za odrasle in otroke od 12. leta dalje je dve 400 mg tableti enkrat na dan (800 mg enkrat na dan).

Če imate težave z ledvicami (hudo ledvično popuščanje), jemljite izmenično dnevni odmerek 800 mg (dve 400 mg tableti) in 400 mg (ena 400 mg tableta), z začetnim odmerkom 800 mg.

Tablete pogoltnite cele s kozarcem vode.

Najbolje je, da jih jemljete vsak dan ob istem času. Če je možno tablete jemljite pred spanjem, da bi se tako zmanjšal možen vpliv na motnje vida in izgubo zavesti.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ketek, kot bi smeli

Če po nesreči vzamete eno tableto preveč, se najverjetneje ne bo zgodilo nič. Če po nesreči vzamete nekaj tablet preveč, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Če je mogoče, vzemite s seboj tablete ali škatlico, da jih boste pokazali zdravniku ali farmacevtu.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Ketek

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite čim prej. Če pa je že blizu čas za naslednji odmerek, preskočite izpuščen odmerek in vzemite naslednjo tableto ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Ketek

Dokončajte celotno zdravljenje, ki vam ga je predpisal zdravnik, tudi če se začnete počutiti bolje, še preden ste porabili vse. Če tablete nehate jemati prekmalu, se okužba lahko vrne ali se vam stanje poslabša.

Če tablete nehate jemati prekmalu, lahko poleg tega povzročite razvoj odpornosti bakterij proti zdravilu.

Če se vam zdi, da imate kakšen neželen učinek, to takoj povejte zdravniku, da vam bo svetoval, preden vzamete naslednji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina jih je blagih in prehodnih, toda poročali so o zelo redkih primerih resnih škodljivih jetrnih reakcij in odpovedi jeter, vključno s smrtnimi primeri.

Zdravilo Ketek zato ne smete jemati in **takoj povejte svojemu zdravniku, če opazite** karkoli od naslednjega:

- Alergijske ali kožne reakcije, npr. oteklost obraza, splošne alergijske reakcije, vključno z alergijskim šokom, ali resne kožne spremembe, ki jih spremljajo rdeče lise, mehurji (pogostnost neznana).
- Huda, trdovratna ali krvava driska, ki jo spremljajo bolečine v trebuhu ali zvišana telesna temperatura; lahko gre za znak resnega vnetja črevesa, ki se lahko pojavi po zdravljenju z antibiotiki (zelo redko).
- Znaki in simptomi bolezni jeter (hepatitis) kot so porumenelost kože in oči, temen urin, srbenje, izguba apetita ali bolečine v trebuhu (občasno). Poslabšanje stanja, imenovanega miastenija gravis, redke bolezni, ki povzroči šibkost mišic (pogostnost neznana).
- Nepravilen srčni utrip.

Zgoraj omenjeni resni neželeni utegnejo zahtevati nujno medicinsko pomoč.

Drugi neželeni učinki, naštetih spodaj, navedeni z oceno pogostnosti, s katero se lahko pojavijo pri zdravilu Ketek so:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska; ponavadi je blaga in prehodna.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, napenjanje (čezmerni vetrovi),
- omotica, glavoboli, motnje okusa,
- nožnična okužba s *Candido* (glivična okužba, ki jo spremlja lokalno srbenje, pekoč občutek in bel izcedek),
- zvišanje jetrnih encimov (ugotovi se s preiskavo krvi).

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) ali **redki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov) neželeni učinki

- zaprtje, izguba teka (anoreksija),
- vnetje v ustih, glivična okužba v ustih (okužba s *Candido*),
- težava z jetri (hepatitis),
- izpuščaj, koprivnica (urtikarija), srbenje, ekcem,
- zaspanost, nespečnost (insomnija), živčnost, vrtoglavica,
- mravljinčenje v rokah in stopalih (parestezija),
- motnje vida (nejasen vid, težave pri fokusiranju, dvojni vid) (prosimo prebrati poglavje 2),
- pordevanje, omedlevanje (prehodna izguba zavesti),
- spremembe v srčnem utripu (npr. počasno bitje srca) ali nepravilnosti v elektrokardiogramu (EKG),
- nizek krvni tlak (hipotenzija),
- povečanje števila določenih belih krvnih celic, ugotovi se s preiskavo krvi (eozinofilija).

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov)

- motnje voja, mišični krči.

Dodatni neželeni učinki (pogostnost neznana – pogostnost ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov), ki se lahko pojavijo z zdravilom Ketek, so:

- tremor, konvulzije
- nepravilnosti v elektrokardiogramu (EKG), t. i. podaljšanje intervala QT,
- vnetje trebušne slinavke,
- bolečina v sklepih in mišicah,
- zmedenost,
- halucinacije (slišanje in videnje stvari, ki jih ni),
- izguba okusa in vonja,
- odpoved jeter.

Če je kateri od teh neželenih učinkov moteč, hud ali med nadaljevanjem zdravljenja ne mine, povejte svojemu zdravniku.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

5. Shranjevanje zdravila Ketek

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ketek

- Zdravilna učinkovina je telitromicin. Ena tableta vsebuje 400 mg telitromicina.
- Pomožne snovi v jedru tablete so mikrokristalna celuloza, povidon (K25), premreženi natrijev karmelozat, magnezijev stearat ter v filmski oblogi smukec, makrogol (8000), hipromeloza (6 cp), titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172).

Izgled zdravila Ketek in vsebina pakiranja

Ketek 400 mg tablete so svetlo oranžne, podolgovate, bikonveksne, filmsko obložene tablete z oznako "H3647" na eni strani in "400" na drugi.

Tablete Ketek so pakirane v pretisnih omotih. Vsak predelek pretisnega omota vsebuje dve tableti. Na voljo so v pakiranjih po 10, 14, 20 in 100 tablet. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Ketek je:

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

Izdelovalec zdravila Ketek je:

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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
Tel: +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

Eesti

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

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ.: +30 210 90 0 1 6 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 5600

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 8716 00

Latvija

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

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) 21 317 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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/YYYY}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.