

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ketek 400 mg compresse rivestite con film.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 400 mg di telitromicina.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.  
Compressa di colore arancio chiaro, oblunga, biconvessa, con inciso H3647 su un lato e 400 sull'altro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Quando si prescrive Ketek, bisogna tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'impiego appropriato degli antibatterici e la prevalenza locale di resistenza (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Ketek è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni.

*In pazienti di 18 anni e più:*

- Polmonite contratta in comunità, di grado lieve o moderato, (vedere paragrafo 4.4)
- Trattamento di infezioni causate da ceppi con resistenza nota o sospetta ai beta-lattamici e/o ai macrolidi (in base all'anamnesi del paziente o ai dati di resistenza nazionali e/o locali) compresi nello spettro antibatterico di telitromicina (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):
  - esacerbazione acuta di bronchite cronica,
  - sinusite acuta,

*In pazienti di 12 anni e più:*

- Tonsillite/faringite, provocata da *Streptococcus pyogenes*, come alternativa agli antibiotici beta-lattamici, quando questi non siano adeguati in stati/regioni con prevalenza significativa di *S. pyogenes* con resistenza ai macrolidi mediata da ermTR o mefA (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di 800 mg una volta al giorno, cioè 2 compresse da 400 mg in unica somministrazione giornaliera.

*In pazienti di 18 anni e più, in rapporto all'indicazione, lo schema di trattamento sarà:*

- Polmonite acquisita in comunità: 800 mg una volta al giorno per 7 – 10 giorni,
- Esacerbazione acuta di bronchite cronica: 800 mg una volta al giorno per 5 giorni,
- Sinusite acuta: 800 mg una volta al giorno per 5 giorni,
- Tonsillite/faringite causata da *Streptococcus pyogenes*: 800 mg una volta al giorno per 5 giorni.

*In pazienti di 12-18 anni, il regime di trattamento sarà:*

- Tonsillite/faringite causata da *Streptococcus pyogenes*: 800 mg una volta al giorno per 5 giorni.

#### Popolazione anziana:

Non è richiesto alcun adattamento posologico del dosaggio nei pazienti anziani che si basi solo sull'età.

#### Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia di Ketek nei bambini di età inferiore ai 12 anni non è stata stabilita (vedere paragrafo 5.2). Ketek non è raccomandato in questa popolazione.

#### Compromissione renale:

Non è necessario alcun adattamento posologico nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Non si consiglia Ketek come prima scelta nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) o nei pazienti con compromissione renale grave associata a coesistente compromissione epatica, poiché non è disponibile una compressa con dosaggio ottimale (600 mg). Se si considera necessario il trattamento con telitromicina, questi pazienti possono essere trattati con dose giornaliera alternata di 800 mg e 400 mg, iniziando con la dose di 800 mg. Nei pazienti emodializzati, la posologia deve essere adattata in modo da somministrare Ketek 800 mg dopo la seduta dialitica (vedere anche paragrafo 5.2).

#### Compromissione epatica:

Non è necessario alcun adattamento posologico nei pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o grave, tuttavia l'esperienza nei pazienti con funzionalità epatica ridotta è limitata. Pertanto Ketek deve essere usato con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### Metodo di somministrazione:

Le compresse devono essere inghiottite intere con una sufficiente quantità d'acqua. Le compresse possono essere assunte a stomaco pieno o vuoto.

Al fine di ridurre il possibile impatto di disturbi visivi e della perdita di coscienza può essere presa in considerazione la possibilità di assumere Ketek la sera prima di coricarsi (vedere paragrafo 4.4).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, agli agenti antibatterici macrolidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Miastenia grave (vedere paragrafo 4.4).

Storia pregressa di epatite e/o ittero associato all'uso di telitromicina.

Somministrazione contemporanea con prodotti medicinali che prolungano l'intervallo QT e che sono substrati CYP3A4, come cisapride, pimozide, astemizolo, terfenadina, dronadarone saquinavir (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione contemporanea con alcaloidi derivati dell'ergot (ad esempio ergotamina e diidroergotamina) (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione contemporanea di simvastatina, atorvastatina e lovastatina. Il trattamento con questi farmaci deve essere interrotto durante il trattamento con Ketek (vedere paragrafo 4.5).

Anamnesi di sindrome congenita da QT lungo o con anamnesi familiare di sindrome da QT lungo (se non è stata esclusa dall'ECG) e in pazienti con noto prolungamento acquisito dell'intervallo QT.

Nei pazienti con funzionalità renale e/o epatica gravemente compromessa, è controindicata la somministrazione concomitante di Ketek e potenti inibitori di CYP3A4, quali gli inibitori delle proteasi o gli antifungini azolici (per es. ketoconazolo, fluconazolo).

Somministrazione contemporanea di Ketek e colchicina in pazienti con compromissione renale e/o epatica (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### Prolungamento dell' intervallo QT

A causa della possibilità di aumentare l'intervallo QT, Ketek deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da cardiopatia coronarica, con anamnesi di aritmia ventricolare, ipopotassiemia e/o ipomagnesiemia non trattate, o bradicardia (<50 bpm), durante la concomitante somministrazione di Ketek con farmaci che prolungano l'intervallo QT, o in pazienti trattati in concomitanza con potenti inibitori di CYP 3A4, come gli inibitori delle proteasi o antifungini azolici (per.es. ketoconazolo, fluconazolo) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5). Aritmie ventricolari (compresa tachicardia ventricolare, torsione di punta) sono state riportate nei pazienti trattati con telitromicina e qualche volta ciò si è verificato entro poche ore dalla prima dose (vedere paragrafo 4.8).

##### Patologie associate al Clostridium difficile

Diarrea, specialmente se grave, persistente e/o con tracce di sangue, durante o dopo il trattamento con Ketek, può essere causata da una colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.8). Se si sospetta una colite pseudomembranosa, il trattamento deve essere sospeso immediatamente e i pazienti devono essere trattati con misure di sostegno e/o con una terapia specifica.

##### Miastenia grave

Sono state segnalate riacutizzazioni dei sintomi della miastenia grave in pazienti trattati con telitromicina e qualche volta si sono manifestate entro alcune ore dalla somministrazione della prima dose. I casi segnalati includono decesso e insufficienza respiratoria acuta che insorge rapidamente (vedere paragrafo 4.8) e che può mettere in pericolo di vita.

##### Patologie epatobiliari

Negli studi clinici con telitromicina sono state comunemente osservate alterazioni degli enzimi epatici. Dopo la commercializzazione del prodotto sono stati riportati casi di epatite grave e insufficienza epatica, che comprendono casi fatali (che sono stati generalmente associati a gravi patologie di base o medicinali concomitanti) (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni epatiche sono state osservate durante o immediatamente dopo il trattamento e, nella maggior parte dei casi, erano reversibili dopo sospensione di telitromicina.

I pazienti devono essere informati di interrompere il trattamento e di contattare il medico in caso di comparsa di segni o sintomi di patologie epatiche quali anoressia, ittero, colorazione scura delle urine, prurito o addome dolente.

A causa della limitata esperienza, Ketek deve essere usato con cautela in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

##### Disturbi visivi

Ketek può provocare disturbi visivi, rallentando, in particolare, la capacità di accomodazione e di adeguare correttamente l'accomodazione. I disturbi visivi includono visione offuscata, difficoltà di focalizzazione e diplopia. La maggior parte dei casi era di grado lieve o moderato; tuttavia, sono stati osservati casi gravi. L'insorgenza dei disturbi visivi può essere improvvisa. E' importante informare i pazienti, ai quali è stata prescritta telitromicina, che durante il trattamento possono verificarsi reazioni avverse visive. (vedere paragrafi 4.7 e 4.8).

##### Perdita di coscienza

Dopo la commercializzazione del prodotto sono state riportate segnalazioni di reazioni avverse quali perdita transitoria di coscienza inclusi alcuni casi associati a sindrome vagale (vedere paragrafi 4.7 e 4.8).

Al fine di ridurre il possibile impatto dei disturbi visivi e della perdita di coscienza può essere presa in considerazione la possibilità di assumere Ketek la sera prima di coricarsi.

##### Induttori di CYP3A4

Ketek non deve essere usato durante e nelle 2 settimane successive al trattamento con induttori di CYP3A4 (ad esempio rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, erba di San Giovanni). Il trattamento concomitante con questi medicinali può causare probabilmente livelli subterapeutici di telitromicina e pertanto può comportare il rischio di insuccesso terapeutico (vedere paragrafo 4.5).

#### Substrati del CYP3A4

Ketek è un inibitore di CYP3A4 e deve essere usato solo in particolari circostanze durante il trattamento con altri medicinali che siano metabolizzati da CYP3A4. I pazienti in trattamento concomitante con pravastatina, rosuvastatina o fluvastatina devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di miopatie e rabdomiolisi (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

#### Resistenza

In aree con elevata incidenza di resistenza all'eritromicina A, è particolarmente importante tener conto del grado di sensibilità alla telitromicina e ad altri antibiotici.

In polmonite acquisita in comunità, l'efficacia è stata dimostrata in un numero limitato di pazienti con fattori di rischio come una *batteriemia pneumococcica* o l'età superiore ai 65 anni.

L'esperienza relativa al trattamento di infezioni provocate da *S. pneumoniae* resistente alla penicillina e/o all'eritromicina è limitata, ma, finora, l'efficacia clinica e le percentuali di eradicazione sono risultate uguali rispetto al trattamento di ceppi di *S. pneumoniae* sensibili. Bisogna usare cautela quando *S. aureus* è il patogeno sospettato e vi è la probabilità di resistenza all'eritromicina in base all'epidemiologia locale.

*L. pneumophila* è altamente sensibile alla telitromicina in vitro, tuttavia, l'esperienza clinica nel trattamento della polmonite da legionella è limitata.

Come con i macrolidi, *H. influenzae* è classificato come mediamente sensibile. Di ciò bisogna tener conto quando si trattano infezioni provocate da *H. influenzae*.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

- Effetto di Ketek su altri medicinali

Telitromicina è un inibitore di CYP3A4 e un debole inibitore di CYP2D6. Studi *in vivo* con simvastatina, midazolam e cisapride hanno dimostrato una potente inibizione di CYP3A4 intestinale e una modesta inibizione di CYP3A4 epatico. E' difficile prevedere il grado di inibizione con substrati diversi di CYP3A4. Quindi Ketek non deve essere usato durante il trattamento con medicinali che siano substrati di CYP3A4, a meno che non si possano monitorare attentamente le concentrazioni plasmatiche del substrato di CYP3A4, l'efficacia o le reazioni avverse. Alternativamente, bisogna praticare un'interruzione del trattamento con il substrato di CYP3A4 durante la terapia con Ketek.

La telitromicina è anche un inibitore della P-glicoproteina. La somministrazione contemporanea di Ketek con farmaci che sono substrati della P-glicoproteina può portare ad un aumento dell'esposizione ai substrati della P-glicoproteina, come la digossina e il dabigatran etexilato. Se la telitromicina è co-somministrata con il dabigatran etexilato si deve effettuare un attento monitoraggio clinico (ricerca di segni di sanguinamento e anemia).

#### Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus

La telitromicina a causa del suo potenziale di inibizione del CYP3A4, può aumentare le concentrazioni ematiche di questi substrati di CYP3A4. Quindi, quando si inizia la terapia con telitromicina in pazienti che già ricevano uno di questi immunosoppressori, i livelli di ciclosporina, tacrolimus o sirolimus devono essere accuratamente controllati e le loro dosi devono essere diminuite, se necessario. Quando si sospende la telitromicina, bisogna controllare nuovamente ed accuratamente i livelli di ciclosporina, tacrolimus o sirolimus e se ne deve aumentare la dose, se necessario.

### Metoprololo

Quando il metoprololo (un substrato di CYP2D6) è stato somministrato con Ketek, la  $C_{max}$  e la AUC del metoprololo sono risultate aumentate di circa il 38%, tuttavia non vi è stato alcun effetto sull'emivita di eliminazione del metoprololo. L'incremento di esposizione al metoprololo potrebbe essere clinicamente importante in pazienti con insufficienza cardiaca trattati con metoprololo. In questi pazienti deve essere usata cautela quando si somministra contemporaneamente Ketek e metoprololo.

### Medicinali che possono prolungare l'intervallo QT

Ketek può aumentare i livelli plasmatici di cisapride, pimozone, astemizolo, terfenadina, dronedarone, saquinavir. Ciò potrebbe determinare un prolungamento dell'intervallo QT e aritmie cardiache comprese la tachicardia ventricolare, la fibrillazione ventricolare e "torsades de pointes". Perciò è controindicato l'uso concomitante di Ketek e qualsiasi di questi medicinali (vedere paragrafo 4.3).

Bisogna usare cautela quando si somministra Ketek a pazienti che assumano altri medicinali che potrebbero prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4). Questi comprendono antiaritmici della Classe IA (per es. chinidina, procainamide, disopiramide) e della Classe III (per es. dofetilide, amiodarone), citalopram, antidepressivi triciclici, metadone, alcuni antipsicotici (per es. fenotiazine), fluorochinoloni (per es. moxifloxacina), alcuni antifungini (per es. fluconazolo, pentamidina) e alcuni antivirali (per es. telaprevir).

### Alcaloidi derivati dell'ergot (come l'ergotamina e la diidroergotamina):

Sulla base dell'esperienza con eritromicina A e con josamicina, il trattamento concomitante con Ketek e derivati alcaloidi potrebbe determinare una grave vasocostrizione ("ergotismo") con possibile necrosi delle estremità. Pertanto, è controindicata tale associazione (vedere paragrafo 4.3).

### Statine:

Quando la simvastatina è stata somministrata contemporaneamente con Ketek, si è verificato un aumento di 5,3 volte del  $C_{max}$  e di 8,9 volte dell'AUC della simvastatina, di 15 volte del  $C_{max}$  e di 11 volte dell'AUC della simvastatina acido. Ketek può determinare un'interazione analoga con lovastatina e atorvastatina che sono anch'esse principalmente metabolizzate dal CYP3A4. Ketek quindi non deve essere usato in concomitanza con simvastatina, atorvastatina o lovastatina (vedere paragrafo 4.3). Il trattamento con questi farmaci deve essere interrotto durante la somministrazione di Ketek.

La disponibilità di pravastatina, rosuvastatina ed in misura minore di fluvastatina, può essere aumentata a causa del possibile coinvolgimento delle proteine trasportatrici ma ci si aspetta che questo aumento sia minore di quello risultante dalle interazioni che coinvolgono l'inibizione di CYP3A4. Tuttavia i pazienti che assumono contemporaneamente pravastatina, rosuvastatina e fluvastatina devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di miopatie e rhabdomiolisi.

### Benzodiazepine

Quando midazolam è stato somministrato con Ketek, l'AUC di midazolam è aumentato di 2,2 volte dopo somministrazione endovenosa di midazolam e di 6,1 volte dopo somministrazione orale. L'emivita di midazolam è aumentata di circa 2,5 volte. La contemporanea somministrazione orale di midazolam e Ketek deve essere evitata. La dose endovenosa di midazolam deve essere regolata se necessario e si deve eseguire il monitoraggio del paziente. Le stesse precauzioni devono essere adottate anche con le altre benzodiazepine che vengono metabolizzate da CYP3A4 (specialmente il triazolam, ma, in misura minore, l'alprazolam). Per quelle benzodiazepine che non sono metabolizzate dal CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam) le interazioni con Ketek sono improbabili.

### Digossina:

È stato dimostrato che Ketek aumenta le concentrazioni plasmatiche di digossina, un substrato della P-glicoproteina. I livelli plasmatici di valle, la  $C_{max}$  e l'AUC e la clearance renale sono aumentati rispettivamente del 20%, del 73%, del 37% e del 27% in volontari sani. Non vi sono state significative modificazioni dei parametri ECG e non sono stati osservati segni di tossicità da digossina. Tuttavia,

durante la concomitante somministrazione di digossina e telitromicina, deve essere preso in considerazione il monitoraggio dei livelli sierici di digossina e Ketek.

#### Teofillina:

Non vi è alcuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante tra Ketek e teofillina somministrata nella formulazione a rilascio prolungato. Tuttavia, la contemporanea somministrazione dei due farmaci deve avvenire con un intervallo di un'ora tra l'uno e l'altro, in modo da evitare possibili effetti indesiderati gastrointestinali, come nausea e vomito.

#### Anticoagulanti orali:

Un'aumentata attività anticoagulante è stata riportata nei pazienti trattati contemporaneamente con anticoagulanti ed antibiotici, inclusa la telitromicina. Non si conoscono completamente i meccanismi. Sebbene Ketek non abbia alcuna interazione farmacocinetica o farmacodinamica clinicamente rilevante con warfarina dopo la somministrazione di una dose singola, durante il trattamento concomitante devono essere presi in considerazione più frequenti controlli dei valori del tempo di protrombina/INR (Indice Internazionale Normalizzato).

#### Contraccettivi orali:

Non si verificano interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche clinicamente rilevanti con contraccettivi orali trifasici a basso dosaggio in soggetti sani.

#### Colchicina

E' stata segnalata intossicazione da colchicina, inclusi casi fatali, in pazienti trattati con colchicina e forti inibitori del CYP3A4. La telitromicina è nota per essere un forte inibitore del CYP3A4 ed anche un inibitore della P-glicoproteina. Ci si può quindi aspettare un aumento dell'esposizione alla colchicina, substrato del CYP3A4 e della P-glicoproteina, se Ketek e colchicina sono co-somministrati. La somministrazione contemporanea di Ketek e colchicina è controindicata nei pazienti con compromissione renale e/o epatica (vedere paragrafo 4.3).

#### Calcio-antagonisti che sono metabolizzati dal CYP3A4

La somministrazione contemporanea di forti inibitori del CYP3A4 (come la telitromicina) e calcio-antagonisti che sono metabolizzati dal CYP3A4 (per es. verapamil, nifedipina, felodipina) possono portare a ipotensione, bradicardia o perdita di coscienza, e quindi devono essere evitati. Nel caso in cui la co-somministrazione sia considerata necessaria, la dose dei calcio-antagonisti deve essere ridotta e si deve effettuare un attento monitoraggio clinico di efficacia e sicurezza nei pazienti.

#### Sotalolo

Telitromicina ha dimostrato di diminuire la  $C_{max}$  del 34% e l'AUC di sotalolo del 20% a causa di un assorbimento ridotto.

#### • Effetto di altri medicinali su Ketek

Durante la concomitante somministrazione di telitromicina con rifampicina a dosi ripetute, la  $C_{max}$  e l'AUC della telitromicina sono diminuite in media rispettivamente del 79% e dell'86%. Pertanto, la concomitante somministrazione di induttori di CYP3A4 (ad esempio rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, erba di San Giovanni) può causare probabilmente livelli subterapeutici di telitromicina e mancanza di effetto terapeutico. L'induzione diminuisce gradualmente durante le 2 settimane dopo la cessazione del trattamento con induttori di CYP3A4. Ketek non deve essere usato durante e nelle 2 settimane successive al trattamento con induttori di CYP3A4.

Studi di interazione con itraconazolo e ketoconazolo, due inibitori di CYP3A4, hanno dimostrato che le concentrazioni plasmatiche massime di telitromicina erano aumentate rispettivamente di 1,22 e 1,51 volte e l'AUC rispettivamente di 1,54 e 2,0 volte. Questi cambiamenti della farmacocinetica della telitromicina non richiedono adattamenti della posologia in quanto la telitromicina resta ben tollerata. L'effetto di ritonavir non è stato studiato e potrebbe determinare un incremento dell'esposizione alla telitromicina. Questa associazione deve essere usata con cautela.

La somministrazione concomitante tra potenti inibitori del CYP3A4 e Ketek non deve essere effettuata in pazienti con grave disfunzione renale /o epatica.(vedere paragrafo 4.3)

Ranitidina (presa 1 ora prima di Ketek) e antiacidi contenenti idrossido di alluminio e di magnesio non hanno influenza clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di Ketek.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Non sono disponibili dati sufficienti derivanti dall'impiego di Ketek in donne in gravidanza. Studi eseguiti nell'animale hanno dimostrato una tossicità sul sistema riproduttivo (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo è sconosciuto. Ketek non deve essere impiegato in gravidanza, a meno che non sia indispensabile.

##### Allattamento

Telitromicina viene escreto, nel latte animale, durante l'allattamento, a concentrazioni circa 5 volte superiori a quelle del plasma materno. Non sono disponibili i dati corrispondenti per l'uomo. Ketek non deve essere usato da donne che allattano.

##### Fertilità

In studi su ratti è stata osservata una riduzione degli indici di fertilità a dosi tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ketek può provocare effetti indesiderati, come disturbi visivi, confusione o allucinazioni che possono diminuire le capacità per completare alcune attività. Sono stati riportati, inoltre, rari casi di transitoria perdita di coscienza, che può essere preceduta da sintomi vagali (vedere paragrafo 4.8). I pazienti dovrebbero cercare di limitare attività quali, guidare veicoli, utilizzare macchinari pesanti o intraprendere altre attività rischiose, durante il trattamento con Ketek, a causa delle potenziali difficoltà visive, della perdita di coscienza, confusione o allucinazioni. In caso di disturbi visivi, perdita di coscienza, confusione o allucinazioni durante il trattamento con Ketek, i pazienti non dovrebbero guidare veicoli, utilizzare macchinari pesanti o intraprendere altre attività rischiose (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

I pazienti devono essere informati che questi effetti indesiderati possono verificarsi già dopo la prima somministrazione del farmaco. I pazienti devono essere avvertiti circa i potenziali effetti di tali eventi sulla capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Tabella delle reazioni avverse:

Gli effetti indesiderati, possibilmente o probabilmente correlati alla telitromicina, sono riportati nella tabella sottostante. Essi sono stati osservati in 2461 pazienti trattati con Ketek in studi clinici di fase III, e durante esperienze post-marketing.

Questo è mostrato nella tabella sotto riportata. Diarrea, nausea e capogiri sono stati segnalati come i più comuni effetti indesiderati durante gli studi clinici di fase III.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione sistemica organica	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥1/100 a <1/10)	Non comune (≥1/1.000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)	Frequenza non nota (non può essere calcolata in base ai dati disponibili) *
------------------------------------	-----------------------	-------------------------	--------------------------------	-----------------------------	------------------------	---



<b>Classificazione sistemica organica</b>	<b>Molto comune (≥ 1/10)</b>	<b>Comune (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (≥1/1.000 a &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥1/10.000 a &lt;1/1.000)</b>	<b>Molto raro (&lt;1/10.000)</b>	<b>Frequenza non nota (non può essere calcolata in base ai dati disponibili) *</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico			Eosinofilia			
Disturbi del sistema immunitario						Edema angioneurotico, Reazioni anafilattiche inclusi: shock anafilattico e ipersensibilità
Disturbi psichiatrici						Confusione, allucinazioni
Patologie del sistema nervoso		Capogiro, cefalea, disgeusia	Vertigine, sonnolenza, nervosismo, insonnia,	Transitoria perdita di coscienza, parestesia	Parosmia	Sono stati riportati casi di rapida insorgenza di esacerbazione di miastenia grave (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Ageusia, anosmia, tremori, convulsioni.
Patologie dell'occhio			Visione offuscata	Diplopia		
Patologie cardiache			Arrossamento, palpitazioni	Aritmia atriale, ipotensione, bradicardia		Prolungamento dell'intervallo QT/QTc, aritmia ventricolare (inclusa tachicardia ventricolare, torsione di punta) con potenziale esito fatale (vedere paragrafo 4.4)
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Nausea, vomito, dolore gastrointestinale, flatulenza	Candidiasi orale, stomatite, anoressia, stipsi.		Colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4)	Pancreatite
Patologie epatobiliari		Aumento dei livelli degli enzimi epatici (AST, ALT, fosfatasi alcalina, gamma-glutamyl transferasi)	Epatite	Ittero colestatico		Epatite grave ed insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e tessuto sottocutaneo			Dermatite, orticaria, prurito	Eczema	Eritema multiforme o polimorfo	

<b>Classificazione sistemica organica</b>	<b>Molto comune (≥ 1/10)</b>	<b>Comune (≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (≥1/1.000 a &lt;1/100)</b>	<b>Raro (≥1/10.000 a &lt;1/1.000)</b>	<b>Molto raro (&lt;1/10.000)</b>	<b>Frequenza non nota (non può essere calcolata in base ai dati disponibili) *</b>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo					Spasmi muscolari	Artralgia, mialgia
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		<i>Candidiasi vaginale</i>				

\* esperienza post-marketing

#### Descrizione di alcuni effetti indesiderati selezionati

Disturbi visivi (<1%) associati all'uso di Ketek, inclusi la visione offuscata, difficoltà nella messa a fuoco e diplopia, erano perlopiù lievi o moderati, tuttavia sono state segnalate anche reazioni gravi. Essi si sono manifestati tipicamente entro poche ore dopo la prima o la seconda dose, si sono ripetuti con le dosi successive, sono durati diverse ore ed erano reversibili sia durante la terapia che alla fine del trattamento. L'insorgenza di reazioni visive può essere improvvisa. Questi eventi non sono stati associati con segni di anormalità oculari (vedere paragrafi 4.4 e 4.7).

In studi clinici l'effetto su QTc era modesto (media di circa 1 msec). In studi comparativi, sono stati osservati effetti clinici simili a quelli osservati con claritromicina con un  $\Delta$ QTc > 30 msec rispettivamente nel 7,6% e nel 7,0% dei casi. Nessun paziente dei due gruppi ha sviluppato un  $\Delta$ QTc > 60 msec. Non sono stati riportati casi di TdP o altre serie aritmie ventricolari o sincope correlata nel programma clinico e non sono stati identificati sottogruppi a rischio.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

### **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio acuto, si deve svuotare lo stomaco. I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione e si deve instaurare una terapia sintomatica e di sostegno. Si deve mantenere un'idratazione adeguata. Devono essere controllati gli elettroliti plasmatici (specialmente il potassio). In seguito al potenziale prolungamento dell'intervallo QT e all'aumentato rischio di aritmia, deve essere effettuato un monitoraggio elettrocardiografico.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Gruppo farmacoterapeutico: antibatterici per uso sistemico, macrolidi, lincosamidi e streptogramine, codice ATC: J01FA15.

Telitromicina è un derivato semisintetico dell'eritromicina A, appartenente ai ketolidi, una classe di antibatterici affini ai macrolidi.

## Meccanismo d'azione

Telitromicina inibisce la sintesi proteica interagendo con i domini II e V del RNA ribosomiale 23S della subunità 50S del ribosoma. Inoltre, telitromicina è in grado di bloccare la formazione delle subunità ribosomiali 50S e 30S.

L'affinità della telitromicina per le subunità 50S di microrganismi sensibili a eritromicina A è 10-volte superiore a quella di eritromicina A.

Correlazione Farmacocinetica/Farmacodinamica (PK/PD):

Il rapporto AUC/MIC ha mostrato di essere il parametro PK/PD che meglio correla con l'efficacia della telitromicina.

## Meccanismi di resistenza

Telitromicina *in vitro* nei confronti di *Staphylococcus aureus*, di *Streptococcus pneumoniae* e di *Streptococcus pyogenes* non induce l'espressione di resistenza macrolide–lincosamide-streptogramina B (MLS<sub>B</sub>) mediata.

In alcuni microrganismi che sono resistenti a eritromicina A dovuta ad espressione del determinante di resistenza MLS<sub>B</sub> inducibile, l'affinità di telitromicina per la subunità ribosomiale 50S è più di 20 volte quella di eritromicina A.

Telitromicina non è attiva sui microrganismi che esprimono costitutivamente il determinante di resistenza MLS<sub>B</sub> (cMLS<sub>B</sub>) mediato. La maggior parte degli *S. aureus* meticillino resistenti (MRSA) esprimono cMLS<sub>B</sub>.

In studi *in vitro* l'attività di telitromicina è risultata ridotta nei confronti dei microrganismi che esprimono meccanismi di resistenza ad eritromicina *erm*(B) o *mef*(A) correlati.

L'esposizione a telitromicina *in vitro* ha selezionato mutanti di pneumococco con MICs aumentate per telitromicina; la MIC è risultata essere generalmente  $\leq 1$  mg/l.

*Streptococcus pneumoniae* non mostra resistenza crociata tra eritromicina A e telitromicina.

*Streptococcus pyogenes* con alti livelli di resistenza a eritromicina A mostra resistenza crociata a telitromicina.

## Breakpoints

I breakpoints clinici (MIC) raccomandati dallo European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sono presentati sotto:

Patogeno	Sensibile	Resistente
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	$\leq 0.25$ mg/l	$> 0.5$ mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0.25$ mg/l	$> 0.5$ mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>1</sup>	$\leq 0.12$ mg/l	$> 8$ mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0.25$ mg/l	$> 0.5$ mg/l

La correlazione tra le MIC del macrolide ed il risultato clinico è scarsa per *H.influenzae* quindi il breakpoint (MIC) per telitromicina è stato determinato per definire la categoria wild-type di *H.influenzae* avente sensibilità intermedia.

## Spettro antibatterico

La prevalenza di resistenza può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate ed una informazione locale sulla resistenza è auspicabile, in particolare quando si trattino infezioni gravi. A seconda delle esigenze, si consiglia di rivolgersi ad esperti quando la prevalenza locale di resistenza sia tale da rendere incerta l'utilità del farmaco in almeno alcuni tipi di infezioni.

<p><b><u>Specie comunemente sensibili</u></b></p> <p><u>Batteri aerobi Gram-positivi</u></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> meticillino sensibile (MSSA)*  <i>Streptococcus pneumoniae</i> *            Specie <i>Streptococcus</i>            Streptococchi gruppo Viridans</p>
<p><u>Batteri aerobi Gram-negativi</u></p> <p><i>Haemophilus influenzae</i>\$*  <i>Haemophilus para influenzae</i>\$  <i>Legionella pneumophila</i>  <i>Moraxella catarrhalis</i>*</p>
<p><u>Altri</u></p> <p><i>Chlamydophila pneumoniae</i>*  <i>Chlamydia psittaci</i>  <i>Mycoplasma pneumoniae</i>*</p>
<p><b>Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema</b></p> <p>Batteri aerobi Gram-positivi  <i>Staphylococcus aureus</i> meticillino resistente (MRSA)+  <i>Streptococcus pyogenes</i>*</p>
<p><b>Organismi intrinsecamente resistenti</b></p> <p>Batteri aerobi Gram-negativi</p> <p><i>Acinetobacter</i>  <i>Enterobacteriaceae</i>  <i>Pseudomonas</i></p>

\* L'efficacia clinica è stata dimostrata per isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate.

\$ sensibilità intermedia naturale

+Telitromicina non è attiva sui microrganismi che esprimono il determinante di resistenza  $MLS_B$  in modo costitutivo  $cMLS_B$ . Più dell'80% del MRSA esprimono  $cMLS_B$ .

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale, telitromicina viene assorbita abbastanza rapidamente. Una  $C_{max}$  plasmatica media di circa 2 mg/l è raggiunta entro 1-3 ore dopo la somministrazione con una dose unica giornaliera di 800 mg di telitromicina. La biodisponibilità assoluta è di circa il 57% dopo una singola dose di 800 mg. La velocità e l'entità dell'assorbimento non vengono influenzate dall'introduzione di cibo, e, pertanto, le compresse di Ketek possono essere prese sia a stomaco vuoto che a stomaco pieno.

Le concentrazioni plasmatiche di valle medie allo steady state tra 0,04 e 0,07 mg/l si raggiungono entro 3-4 giorni con una somministrazione di 800 mg di telitromicina una volta al giorno. Allo steady state l'AUC è aumentata di circa 1,5 volte rispetto alla dose singola.

Le concentrazioni plasmatiche medie di picco e di valle in steady state nei pazienti erano di  $2,9 \pm 1,6$  mg/l (range 0,02-7,6 mg/l) e  $0,2 \pm 0,2$  mg/l (range 0,010-1,29 mg/l) durante un regime terapeutico con 800 mg una volta al giorno.

### Distribuzione

Il legame alle proteine *in vitro* è di circa il 60-70%. Telitromicina è largamente distribuita nell'organismo. Il volume di distribuzione è di  $2,9 \pm 1,0$  l/kg. La rapida distribuzione della telitromicina nei tessuti determina concentrazioni di telitromicina significativamente più elevate nella maggior parte dei tessuti-bersaglio rispetto al plasma. La massima concentrazione tissutale totale nel liquido di rivestimento epiteliale, nei macrofagi alveolari, nella mucosa bronchiale, nelle tonsille e nel tessuto dei seni nasali era rispettivamente di  $14,9 \pm 11,4$  mg/l,  $318,1 \pm 231$  mg/l,  $3,88 \pm 1,87$  mg/kg,  $3,95 \pm 0,53$  mg/kg e  $6,96 \pm 1,58$  mg/kg. La concentrazione tissutale totale 24 ore dopo la somministrazione nel liquido di rivestimento epiteliale, nei macrofagi alveolari, nella mucosa bronchiale, nelle tonsille e nel tessuto dei seni nasali era rispettivamente di  $0,84 \pm 0,65$  mg/l,  $162 \pm 96$  mg/l,  $0,78 \pm 0,39$  mg/kg,  $0,72 \pm 0,29$  mg/kg e  $1,58 \pm 1,68$  mg/kg. La concentrazione massima media di telitromicina nelle cellule del sangue era di  $83 \pm 25$  mg/l.

### Biotrasformazione

Telitromicina viene metabolizzata soprattutto nel fegato. Dopo somministrazione orale, due terzi della dose vengono eliminati sotto forma di metaboliti ed un terzo in forma invariata. Il composto principale che circola nel plasma è la telitromicina. Il suo principale metabolita circolante rappresenta circa il 13% della AUC della telitromicina ed ha una scarsa attività antimicrobica rispetto al farmaco progenitore. Altri metaboliti sono stati rilevati nel plasma, nelle urine e nelle feci e rappresentano il 3% o meno della AUC plasmatica.

Telitromicina è metabolizzata sia da isoenzimi CYP450 che da enzimi non-CYP. Il principale enzima CYP450 che partecipa al metabolismo della telitromicina è CYP3A4. Telitromicina è un inibitore del CYP3A4 e CYP2D6, ma ha effetto limitato o nullo su CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 e 2E1.

### Eliminazione

Dopo somministrazione orale di telitromicina radiomarcata, il 76% della radioattività veniva recuperato nelle feci, ed il 17% veniva recuperato nelle urine. Circa un terzo della telitromicina era eliminato in forma invariata; il 20% nelle feci ed il 12% nelle urine. Telitromicina mostra una farmacocinetica moderatamente non lineare. La clearance non renale diminuisce con l'aumentare della dose. La clearance totale (media $\pm$ DS) è di circa  $58 \pm 5$  l/h dopo somministrazione endovenosa e la clearance renale è responsabile del 22% di quest'ultima. Telitromicina mostra un decadimento tri-esponenziale dal plasma, con una rapida emivita di distribuzione di 0,17 h. L'emivita di eliminazione prevalente di telitromicina è di 2-3 h e l'emivita terminale, meno importante, è circa 10 h alla dose di 800 mg una volta al giorno.

### Popolazioni speciali

#### - Alterazione della funzionalità renale

In uno studio in dose ripetuta in 36 soggetti con vari gradi di compromissione renale, sono stati osservati, con dosi ripetute di 800 mg, un aumento di 1,4 volte della  $C_{max,ss}$ , ed un aumento di 2 volte della  $AUC(0-24)_{ss}$  nei pazienti con compromissione renale grave ( $CLCR < 30$  ml/min) rispetto ai volontari sani e si raccomanda la riduzione del dosaggio di Ketek (vedere paragrafo 4.2.). Sulla base dei dati osservati, una dose giornaliera di 600 mg è all'incirca equivalente all'esposizione ottimale osservata nei soggetti sani.

Sulla base di simulazioni, nei pazienti con grave compromissione renale un dosaggio giornaliero alternato di 800 mg e 400 mg può avvicinarsi ai valori di AUC (0-48h) ottenuti nei soggetti sani trattati con dose giornaliera di 800 mg.

Gli effetti della dialisi sull'eliminazione di telitromicina non sono stati valutati.

#### - Alterazione della funzionalità epatica

In uno studio in singola dose (800 mg) condotto su 12 pazienti ed in uno studio con dosi multiple (800 mg) condotto su 13 pazienti con insufficienza epatica da lieve a grave (Child Pugh Classi A, B e C), i valori di  $C_{max}$ , AUC e  $t_{1/2}$  di telitromicina sono risultati confrontabili con quelli ottenuti in soggetti sani di controllo simili per età e sesso. In entrambi gli studi, è stata osservata una maggiore escrezione renale nei pazienti con compromissione epatica. A causa della limitata esperienza nei pazienti con ridotta capacità metabolica del fegato, Ketek va usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica (vedere anche paragrafo 4.4).

#### - Soggetti anziani

In soggetti di oltre 65 anni (mediana di 75 anni), la concentrazione plasmatica massima e l'AUC della telitromicina erano aumentate approssimativamente di 2 volte rispetto a quelle ottenute in adulti giovani sani. Queste variazioni della farmacocinetica non richiedono alcun aggiustamento di dosaggio.

#### - Popolazione pediatrica

I dati limitati, ottenuti in pazienti pediatrici di 13-17 anni, hanno dimostrato che le concentrazioni di telitromicina in questo gruppo d'età erano simili alle concentrazioni in pazienti di 18-40 anni.

#### - Sesso

La farmacocinetica della telitromicina è simile tra pazienti di sesso maschile e femminile.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi di tossicità a dose ripetuta di telitromicina della durata di 1, 3 e 6 mesi, eseguiti nel ratto, nel cane e nella scimmia, hanno dimostrato che il fegato era il principale bersaglio per la tossicità con aumento degli enzimi epatici ed evidenze di danno istologico. Questi effetti hanno mostrato una tendenza a regredire dopo la cessazione del trattamento. La concentrazione plasmatica in base alla frazione libera del principio attivo, andava da 1,6 a 13 volte quella prevista nel normale impiego clinico senza il manifestarsi di eventi avversi.

La fosfolipidosi (un accumulo intracellulare di fosfolipidi) che colpisce un numero di organi e di tessuti (per esempio fegato, rene, polmone, timo, milza, cistifellea, linfonodi mesenterici, tratto gastrointestinale) è stata osservata in ratti e cani che avevano ricevuto telitromicina a dosi ripetute di 150 mg/kg/die o più per la durata di 1 mese e a 20 mg/kg/die e più per la durata di 3-6 mesi. La somministrazione corrisponde a livelli di esposizione sistemica di principio attivo libero rispettivamente almeno a 9 volte i livelli attesi nell'uomo dopo 1 mese e a meno dei livelli attesi negli umani dopo 6 mesi di trattamento. È stata evidenziata la reversibilità dopo interruzione del trattamento. L'importanza di tali evidenze nell'uomo è sconosciuta.

Come con alcuni macrolidi, telitromicina provocava un prolungamento dell'intervallo QTc nel cane e della durata del potenziale d'azione in fibre di Purkinje di coniglio *in vitro*. Gli effetti erano evidenti a livelli plasmatici del farmaco libero da 8 a 13 volte superiori al livello clinico previsto. L'ipopotassiemia e la chinidina avevano effetti additivi/sopra-additivi *in vitro*, mentre il potenziamento era evidente con il sotalolo. Telitromicina, ma non i suoi principali metaboliti nell'uomo, aveva un'attività inibente su HERG e sui canali Kv1,5.

Gli studi di tossicità riproduttiva hanno evidenziato una ridotta maturazione dei gameti nel ratto ed una influenza negativa sulla fecondazione. Una leggera diminuzione degli indici di fertilità sono stati osservati nei ratti a dosi tossiche per le madri superiori a 150 mg/kg. A dosi elevate, era evidente una embriotossicità e si osservava un aumento dell'ossificazione incompleta e di anomalie scheletriche. Gli studi eseguiti nei ratti e nei conigli sono risultati non definitivi in relazione al potenziale di teratogenicità; vi erano prove ambigue di reazioni avverse sullo sviluppo fetale a dosi elevate.

Telitromicina e i suoi principali metaboliti nell'uomo sono risultati negativi in test sul potenziale genotossico *in vitro* e *in vivo*. Non sono stati eseguiti studi di cancerogenicità con telitromicina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina  
Povidone K25  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato

#### Rivestimento della compressa:

Talco  
Macrogol 8000  
Ipromellosa 6 cp  
Titanio diossido E 171  
Ossido di ferro giallo E 172  
Ossido di ferro rosso E 172

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

In ciascun alveolo del blister sono contenute 2 compresse.

Sono disponibili confezioni da 10, 14, 20 e 100 compresse.  
Blister opaco di PVC/alluminio.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna particolare istruzione.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/01/191/001-004

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data prima autorizzazione: 9 Luglio 2001

Data dell'ultimo rinnovo: 9 Luglio 2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco



## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ATRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore(i) responsabile del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par.7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Agenzia Italiana del Farmaco