

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ketek 400 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg телитромицин (telithromycin).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Светло оранжева, продълговата, двойноизпъкнала таблетка, с надпис "H3647" на едната страна и "400" на другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При предписване на Ketek, трябва да се имат предвид официалните указания за правилна употреба на антибактериални средства и локалното разпространение на резистентност (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Ketek е показан за лечение на следните инфекции:

При пациенти на възраст 18 и повече години:

- Пневмония, придобита в обществото, лека или умерена форма (вж. точка 4.4).
- При лечение на инфекции, причинени от известни или подозирани резистентни на бета-лактами и/или макролиди щамове (според анамнезата на пациента или националните и/или регионалните данни за резистентност) обхванати от антибактериалния спектър на телитромицин (вж. точки 4.4 и 5.1):
 - Остра екзацербация на хроничен бронхит,
 - Остър синусит,

При пациенти на възраст 12 и повече години:

- Тонзилит/фарингит причинен от *Streptococcus pyogenes*, като алтернатива, когато не е подходящо да се прилагат бета лактамни антибиотици в страни/региони със значимо разпространение на резистентни към макролиди *S. pyogenes*, при медиране от *ermTR* или *mefA* (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е 800 mg веднъж дневно, т.е. две таблетки от 400 mg веднъж дневно.

При пациенти на възраст 18 и повече години, според показанията, терапевтичният режим ще бъде:

- Пневмония, придобита в обществото: 800 mg веднъж дневно в продължение на 7 до 10 дни,
- Остра екзацербация на хроничен бронхит: 800 mg веднъж дневно в продължение на 5 дни,

- Остър синусит: 800 mg веднъж дневно в продължение на 5 дни,
- Тонзилит/фарингит причинен от *Streptococcus pyogenes*: 800 mg веднъж дневно в продължение на 5 дни.

При пациенти на възраст от 12 до 18 години, терапевтичният режим ще бъде:

- Тонзилит/фарингит причинен от *Streptococcus pyogenes*: 800 mg веднъж дневно в продължение на 5 дни.

Популация в старческа възраст

Въз основа само на възрастта не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Ketek при деца под 12-годишна възраст не са установени (вж. точка 5.2). Ketek не се препоръчва при тази популация.

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане не се налага корекция на дозата. Ketek не се препоръчва като първи избор при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) или при пациенти с едновременно тежко бъбречно увреждане и съпътстващо чернодробно увреждане, тъй като оптимална дозова форма (600 mg) не съществува. Ако се прецени, че лечение с телитромицин е необходимо, тези пациенти могат да бъдат лекувани с редуващи се дневни дози от 800 mg и 400 mg, като се започва с доза от 800 mg.

При хемодиализирани пациенти, приложението трябва да бъде коригирано така, че Ketek 800 mg да се дава след приключване на диализната сесия (вж. също точка 5.2).

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане не е необходима корекция на дозата, опитът при пациенти с увредена чернодробна функция обаче е ограничен. Следователно телитромицин трябва да се употребява с внимание (вж. също точки 4.4 и 5.2).

Начин на приложение

Таблетките трябва да се поглъщат цели с достатъчно количество вода. Таблетките могат да бъдат приемани със или без храна.

Може да се обмисли приемането на Ketek преди лягане, за да се намали потенциалното въздействие, свързано със зрителни нарушения и загуба на съзнание (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към всякакъв вид макролидни антибактериални средства или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Миастения гравис (вж. точка 4.4).

Анамнеза за прекаран хепатит и/или жълтеница, свързана с употребата на телитромицин.

Едновременно приложение с лекарствени продукти, които удължават QT интервала и са субстрати на CYP3A4, като цизаприд, пимозид, астемизол, терфенадин, дронедарон, саквинавир (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение с производни на ерготаминовите алкалоиди (като например ерготамин и дихидроерготамин) (вж. точка 4.5).

Едновременно приложение със симвастатин, аторвастатин и ловастатин. По време на лечение с Ketek, терапията с тези агенти трябва да се прекрати (вж. точка 4.5).

Анамнеза за вроден или фамилен синдром на удължен QT интервал (ако такъв не бъде изключен чрез ЕКГ) и при пациенти с данни за придобито удължаване на QT интервала.

При пациенти с тежко нарушена бъбречна и/или чернодробна функция, едновременно приложение на Ketek и мощни СYP3A4 инхибитори, като протеазни инхибитори или азолови антимикотици (напр. кетоконазол, флуконазол) е противопоказано.

Едновременно приложение на Ketek и колхицин при пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Удължаване на QT интервала

Поради потенциал за удължаване на QT интервала, Ketek трябва да се прилага внимателно при пациенти с коронарна болест на сърцето, анамнеза за камерни аритмии, некоригирана хипокалиемия и/или хипомагнезиемия или брадикардия (<50 уд./мин), при едновременно прилагане на Ketek с продукти, удължаващи QT интервала, или при пациенти, лекувани едновременно с мощни инхибитори на СYP 3A4, като например протеазни инхибитори или азолови антимикотици (напр. кетоконазол, флуконазол) (вж. точки 4.3 и 4.5).

Има съобщения за камерни аритмии (включително камерна тахикардия, torsade de pointes) при пациенти, лекувани с телитромицин, които понякога настъпват в рамките на няколко часа след първата доза (вж. точка 4.8).

Clostridium difficile-свързано заболяване

Диарията по време на или след лечение с Ketek, особено ако тя е тежка, персистираща и/или примесена с кръв, може да се дължи на псевдомембранозен колит (вж. точка 4.8). Ако се подозира псевдомембранозен колит, лечението трябва да се спре незабавно и пациентите трябва да се лекуват с поддържаща и/или специфична терапия.

Миастения гравис

Съобщава се за обостряния на миастения гравис при пациенти, лекувани с телитромицин и понякога възникващи в рамките на няколко часа след приема на първата доза. Съобщенията включват смърт и живото застрашаващи случаи на остра респираторна недостатъчност с бързо начало (вж. точка 4.8).

Хепатобилиарни нарушения

Често са наблюдавани промени на чернодробните ензими в клиничните проучвания с телитромицин. Съобщавани са постмаркетингови случаи на тежък хепатит и чернодробна недостатъчност, включително случаи с фатален изход (които обикновено са били свързани със сериозно придружаващо заболяване или съпътстващи лекарствени продукти) (вж. точка 4.8). Тези чернодробни реакции са наблюдавани по време или непосредствено след лечението, и в повечето случаи са били обратими след спиране на телитромицин.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да спрат лечението и да се свържат със своя лекар, ако се развият признаци и симптоми на чернодробно заболяване, като например анорексия, жълтеница, тъмна урина, сърбеж или болезнен корем.

Поради твърде ограничени опит, Ketek трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Зрителни нарушения

Ketek може да причини зрителни нарушения, особено забавяне на способността за акомодация и способността за осъществяване на акомодацията. Зрителните нарушения включват замъглено зрение, затруднено фокусиране и диплопия. Повечето от съобщените събития са били леки до умерени, обаче са съобщавани и тежки случаи. Началото на зрителната реакция може да бъде внезапно. Важно е пациентите, на които е предписан телитромицин, да бъдат информирани, че

по време на лечението могат да настъпят нежелани реакции от страна на зрението (вж. точки 4.7 и 4.8).

Загуба на съзнание

Има постмаркетингови съобщения за нежелани реакции като преходна загуба на съзнание, включително няколко случая, свързани с вагален синдром (вж. точки 4.7 и 4.8).

Може да се обмисли приемането на Ketek преди лягане, за да се намали потенциалното въздействие, свързано със зрителни нарушения и загуба на съзнание.

Индуктори на CYP3A4

Ketek не трябва да се прилага по време на и 2 седмици след лечение с индуктори на CYP3A4 (като например рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, жълт кантарион). Едновременното лечение с тези лекарствени продукти е вероятно да доведе до субтерапевтични нива на телитромицин и следователно да увеличи риска от неуспех на лечението (вж. точка 4.5).

Субстрати на CYP3A4

Ketek е инхибитор на CYP3A4 и трябва да се прилага само при конкретни обстоятелства по време на лечение с други лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP3A4. Пациенти на съпътстващо лечение с правастатин, росувастатин или флувастатин трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на миопатия и рабдомиолиза (вж. точки 4.3 и 4.5).

Резистентност

В области с висока честота на резистентност спрямо еритромицин А, особено важно е да се има предвид промяната на чувствителността спрямо телитромицин и други антибактериални средства.

При пневмония, придобита в обществото, ефикасността е доказана при ограничен брой пациенти с рискови фактори, като например пневмококова бактериемия или възраст над 65 години.

Опитът при лечение на инфекции, причинени от пеницилин или еритромицин резистентни щамове на *S. pneumoniae* е ограничен, но на този етап клиничната ефикасност и честотата на ерадикация са подобни в сравнение с лечението на чувствителни щамове *S. pneumoniae*. Необходимо е да се внимава, когато подозирият патоген е *S. aureus* и когато въз основа на локалната епидемиология е налице вероятност от резистентност спрямо еритромицин.

In vitro е налице висока чувствителност на *L. pneumophila* спрямо телитромицин, клиничният опит при лечението на пневмония, причинена от *legionella* обаче е ограничен.

По отношение на макролидите, *H. influenzae* се определя като средно чувствителен. Това трябва да се има предвид при лечение на инфекции, причинени от *H. influenzae*.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

- Ефект на Ketek върху други лекарствени продукти

Телитромицин е инхибитор на CYP3A4 и слаб инхибитор на CYP2D6. Проучвания *in vivo* със симвастатин, мидазолем и цизаприд показват мощно инхибиране на чревния CYP3A4 и умерено инхибиране на чернодробния CYP3A4. Степента на инхибиране на различните CYP3A4 субстрати е трудно предсказуема. Поради това Ketek не трябва да се прилага по време на лечение с лекарства, представляващи субстрати на CYP3A4, освен ако не се следят

внимателно плазмените концентрации на субстратите на CYP3A4, ефикасността и нежеланите лекарствени реакции. Като алтернатива, по време на лечение с Ketek трябва да се прекъсне терапията със субстрат на CYP3A4.

Телитромицин е инхибитор също и на Р-гликопротеина. Едновременното приложение на Ketek с лекарства, които са субстрати на Р-гликопротеина може да доведе до повишена експозиция на субстратите на Р-гликопротеина, като дигоксин и дабигатран етексилат. Трябва да се провежда внимателно клинично наблюдение (за признаци на кървене или анемия), ако телитромицин се прилага едновременно с дабигатран етексилат.

Циклоспорин, такролимус, сиролимус

Поради потенциала си да инхибира CYP3A4, телитромицин може да повиши плазмените концентрации на тези CYP3A4 субстрати. Ето защо, когато се започва лечение с телитромицин при пациенти, които вече получават някой от тези имunosупресори, нивата на циклоспорин, такролимус или сиролимус трябва да се следят внимателно и при нужда дозите им да се намалят. Когато лечението с телитромицин се прекрати, нивата на циклоспорин, такролимус или сиролимус трябва отново внимателно да се следят и при нужда дозите им да се увеличат.

Метопролол

Когато метопролол (субстрат на CYP2D6), е приложен едновременно с Ketek, C_{max} и AUC на метопролол се увеличават приблизително с 38%, но няма ефект върху елиминационния полуживот на метопролол. Увеличената експозиция на метопролол може да има клинично значение при пациенти със сърдечна недостатъчност, лекувани с метопролол. При тези пациенти едновременното приложение на Ketek и метопролол, субстрат на CYP2D6, трябва да бъде внимателно обмислено.

Лекарствени продукти с потенциал да удължават QT интервала

Очаква се Ketek да повиши плазмените нива на дизеприд, пимозид, астемизол, терфенадин, дронедарон, саквинавир. Това може да доведе до удължаване на QT интервала и сърдечни аритмии, включително камерна тахикардия, камерно мъждене и *torsades de pointes*. Едновременното приложение на Ketek с който и да е от тези лекарствени продукти е противопоказано (вж. точка 4.3).

Препоръчва се внимание когато Ketek се прилага при пациенти, приемащи други лекарства с потенциал да удължават QT интервала (вж. точка 4.4). Това включва антиаритмични средства от Клас IA (напр. хинидин, прокаинамид, дизопирамид) и Клас III (напр. дофетилид, амиодарон), циталопрам, трициклични антидепресанти, метадон, някои антипсихотици (напр. фенотиазини), флуорохинолони (напр. моксифлоксацин), някои антимикотични средства (напр. флуконазол, пентамидин) и някои антивирусни лекарства (напр. телпревир).

Производни на ерготаминовите алкалоиди (например ерготамин и дихидроерготамин)

По аналогия с еритромицин А и йозамицин, едновременното приложение на Ketek и алкалоидни производни може да доведе до тежка вазоконстрикция (“ерготизъм”) с евентуална некроза на крайниците. Комбинацията е противопоказана (вж. точка 4.3).

Статини

При едновременно приложение на симвастатин и Ketek е налице 5,3-кратно повишение на C_{max} на симвастатин, 8,9-кратно повишение на AUC на симвастатин, 15-кратно повишение на C_{max} на симвастатиновата киселина и 11-кратно повишение на AUC на симвастатиновата киселина. Ketek може да взаимодейства по подобен начин с ловастатин и аторвастатин, които също се метаболизират главно чрез CYP3A4. Поради това Ketek не трябва да се използва едновременно със симвастатин, аторвастатин или ловастатин (вж. точка 4.3). Лечението с тези продукти трябва да се прекъсне по време на терапия с Ketek. Експозицията на правастатин, росувастатин и в по-малка степен на флувастатин, може да се увеличи поради възможно въвличане на транспортни протеини, но се очаква това увеличение да бъде по-малко, отколкото при взаимодействията свързани с инхибиране на CYP3A4. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на миопатия и рабдомиолиза при едновременна терапия с правастатин, росувастатин и флувастатин.

Бензодиазепини

При едновременно приложение на мидазолам с Ketek, AUC на мидазолам се повишава 2,2-кратно след интравенозно приложение на мидазолам и 6,1-кратно след перорално приложение. Полуживотът на мидазолам се увеличава около 2,5 пъти. Пероралното приложение на мидазолам едновременно с Ketek трябва да се избягва. Интравенозната доза на мидазолам трябва да се коригира съответно и пациентът трябва да се мониторира. Същите предпазни мерки се отнасят и за други бензодиазепини, които се метаболизират от CYP3A4, (особено триазолам, а в по-малка степен и алпразолам). При бензодиазепините, които не се метаболизират от CYP3A4 (темазепам, нитразепам, лоразепам), не се очаква взаимодействие с Ketek.

Дигоксин

Доказано е, че Ketek повишава плазмените концентрации на дигоксин, субстрат на Р-гликопротеина. Минималните плазмени нива, C_{max} , AUC и бъбречният клирънс при здрави доброволци се увеличават съответно с 20%, 73%, 37% и 27%. Не се наблюдават значителни промени в ЕКГ параметрите и не се отбелязват признаци на дигоксинова интоксикация. Въпреки това, при едновременно приложение на дигоксин и Ketek трябва да се обмисли въпроса за следене на серумните дигоксинови нива.

Теофилин

Не съществува клинично значимо фармакокинетично взаимодействие между Ketek и теофилин, приложен като лекарствена форма с удължено освобождаване. Едновременният прием на двата лекарствени продукта обаче, трябва да бъде разделен от един час, за да бъдат избегнати евентуални храносмилателни нежелани реакции като гадене и повръщане.

Перорални антикоагуланти

Съобщава се за повишена антикоагулантна активност при пациенти, лекувани едновременно с антикоагуланти и антибактериални средства, включително телитромицин. Механизмите са недостатъчно известни. Въпреки, че Ketek не проявява клинично значими фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия с варфарин след еднократен прием, трябва да се има предвид по-често проследяване на протромбиновото време/INR (International Normalised Ratio) при едновременно лечение.

Перорални контрацептиви

При здрави индивиди не се наблюдава фармакодинамично или клинично значимо фармакокинетично взаимодействие с нискодозови трифазни перорални контрацептиви.

Колхицин

Има съобщения за колхицинова интоксикация, включително случаи с фатален изход, при пациенти, лекувани с колхицин и мощни инхибитори на CYP 3A4. Известно е, че телитромицин е мощен инхибитор на CYP 3A4 и е инхибитор също на Р-гликопротеина. Поради това може да се очаква експозицията на колхицин, субстрат на CYP 3A4 и Р-гликопротеина, да се повиши,

ако Ketek и колхицин се прилагат едновременно. Едновременното приложение на Ketek и колхицин е противопоказано при пациенти с бъбречно и/или чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

Блокери на калциевите канали, които се метаболизират от CYP3A4

Едновременното приложение на мощни инхибитори на CYP3A4 (като телитромицин) и блокери на калциевите канали, които се метаболизират от CYP3A4 (напр. верапамил, нифедипин, фелодипин) може да доведе до хипотония, брадикардия или загуба на съзнание и затова трябва да се избягва. В случай, че комбинацията се счита за необходима, дозата на калциевия блокер трябва да се намали и трябва да се извършва внимателно клинично наблюдение на ефикасността и безопасността при пациента.

Соталол

Доказано е, че телитромицин намалява $C_{\max}$ с 34% и AUC на соталол с 20% поради намалена абсорбция.

- Ефект на други лекарствени продукти върху Ketek

При едновременно многократно приложение на рифампицин и телитромицин, $C_{\max}$ и AUC на телитромицин средно се понижават съответно с 79% и 86%. Следователно едновременното приложение на CYP3A4 индуктори (като например рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенobarбитал, жълт кантарион) може да доведе до понижаване на плазмените концентрации на телитромицин под терапевтичните нива и до загуба на ефект. Индуцирането постепенно намалява в рамките на две седмици след прекратяване на лечението с CYP3A4 индуктори. Ketek не трябва да се употребява по време на и 2 седмици след лечение с CYP3A4 индуктори.

Проучвания за взаимодействия с итраконазол и кетоназол, два CYP3A4 инхибитора показват, че максималните плазмени концентрации на телитромицин се повишават съответно 1,22 и 1,51 пъти и AUC съответно 1,54 и 2 пъти. Тези промени във фармакокинетиката на телитромицин не налагат корекция на дозата, тъй като експозицията на телитромицин остава в диапазона на добра поносимост. Ефектът на ритонавир върху телитромицин не е изследван и едновременното им приложение може да доведе до по-голямо увеличаване на телитромициновата експозиция. Тази комбинация трябва да се прилага внимателно.

Мощни инхибитори на CYP3A4 не трябва да се прилагат едновременно с Ketek при пациенти с тежко нарушена бъбречна или чернодробна функция (вж. точка 4.3).

Ранитидин (приет 1 час преди Ketek) и антиацити, съдържащи алуминиев и магнезиев хидроксид нямат клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на телитромицин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на Ketek при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Ketek не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Телитромицин се екскретира в млякото на кърмещи животни, в концентрации около 5 пъти по-високи от тези в плазмата на майката. Съответни данни за хора не са налични. Ketek не трябва да се употребява от кърмещи жени.

Фертилитет

В проучвания при плъхове се наблюдава намаляване на показателите на фертилитета при токсични за родителите дози (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ketek може да предизвика нежелани реакции, като зрителни нарушения, объркване или халюцинации, които могат да намалят способността за изпълнение на определени дейности. В допълнение се съобщава за редки случаи на преходна загуба на съзнанието, които могат да бъдат предшествани от вагусова симптоматика (вж. точка 4.8). Поради потенциални зрителни нарушения, загуба на съзнание, объркване или халюцинации, пациентите трябва да се опитат да намалят дейностите като шофиране, работа с машини или ангажираност с други рисковани дейности по време на лечение с Ketek. Ако пациентите имат зрителни нарушения, загуба на съзнание, объркване или халюцинации по време на употреба на Ketek, не трябва да шофират, да работят с машини или да се ангажират с други рисковани дейности (вж. точки 4.4 и 4.8). Пациентите трябва да бъдат уведомени, че подобни нежелани реакции могат да се появят още след прием на първата доза от лекарствения продукт. Пациентите трябва да бъдат предупредени за възможните ефекти от тези събития върху способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Табличен списък на нежеланите реакции

При 2 461 пациенти, лекувани с Ketek в клинични изпитвания фаза III и по време на постмаркетинговия опит, се съобщават следните нежелани лекарствени реакции, възможно или вероятно свързани с телитромицин. Това е показано в таблицата по-долу. Диария, гадене и замаяване са най-често съобщаваните нежелани реакции при клинични изпитвания фаза III.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо- органен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до <1/10)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до <1/100)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до <1/1\,000)	Много редки <1/10\,000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*
Нарушения на кръвта и лимфната система			Еозинофил ия			
Нарушения на имунната система						Ангioneвротичен оток, анафилактични реакции, включително анафилактичен шок, свръхчувствител ност
Психични нарушения						Объркване, халюцинации

Системо- органен клас	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	Много редки <1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*
Нарушения на нервната система		Замайване, главоболие, нарушения на вкуса	Световър теж, сомнолент ност, нервност, безсъние	Преходна загуба на съзнание, парестезия	Паросмия	Съобщават се случаи на обостряне на миастения гравис с бързо начало (вж. точки 4.3 и 4.4). Агезия, аносмия, тремор, конвулсии
Нарушения на очите			Замъглено зрение	Диплопия		
Сърдечни нарушения			Зачервява не на лицето, сърцебиене	Предсърдна аритмия, хипотония, брадикардия		Удължаване на QT/QTс интервала, камерна аритмия (включително камерна тахикардия, torsade de pointes) с потенциално летален изход (вж. точка 4.4)
Стомашно- чревни нарушения	Диария	Гадене, повръщане, стомашно- чревна болка, флатулен ция	Устна <i>Candida</i> инфекция, стоматит, анорексия, запек		Псевдомем бранозен колит (вж. точка 4.4)	Панкреатит
Хепатобилиар ни нарушения		Повишени чернодроб ни ензими (АСТ, АЛТ, алкална фосфа таза, гама- глутамил трансфераза)	Хепатит	Холестатич на жълтеница		Тежък хепатит и чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Обрив, уртикария, сърбеж	Екзема	Еритема мултифор ме	

Системо-органен клас	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	Много редки <1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан					Мускулни крампи	Артралгия, миалгия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Вагинална <i>Candida</i> инфекция				

* постмаркетингов опит

Описание на избрани нежелани реакции

Зрителните нарушения (<1%), свързани с употребата на Ketek, които включват замъглено зрение, затруднено фокусиране и диплопия, са предимно леки до умерени по тежест, но се съобщават също и тежки реакции. Те типично възникват в рамките на няколко часа след първата или втората доза, появяват се отново при следващото дозиране, продължават няколко часа и са напълно обратими или по време на терапията, или след края на лечението. Началото на зрителната реакция може да бъде внезапно. Тези събития не са свързани с признаци на очна аномалия (вж. точки 4.4 и 4.7).

По време на клинични изпитвания, ефектът върху QTc интервала е малък (промяна средно с 1 msec). При сравнителни изпитвания сходни ефекти с тези, наблюдавани при кларитромицин, са отчетени при провеждане на терапия ΔQTc>30 msec съответно при 7,6 и 7% от случаите. Нито един пациент от двете групи не е развил ΔQTc>60 msec. Няма съобщения за *torsades de pointes* или други сериозни камерни аритмии или свързан с тях синкоп в клиничната програма и не са открити рискови подгрупи.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

В случай на остро предозиране стомахът трябва да бъде изпразнен. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно и да получат симптоматично и поддържащо лечение. Трябва да се поддържа адекватна хидратация. Трябва да се контролират серумните електролити (особено калий). Поради вероятност от удължаване на QT интервала и повишен риск от аритмия, трябва да се извърши мониториране на ЕКГ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериални средства за системна употреба, макролиди, линкозамиди и стрептограмини, АТС код: J01FA15.

Телитромицин е полусинтетично производно на еритромицин А, принадлежащ към кетолидите, клас антибактериални средства от рода на макролидите.

Механизъм на действие

Телитромицин инхибира протеиновия синтез чрез взаимодействие с центрове II и V на 23S рибозомната РНК на 50S рибозомната субединица. Освен това, телитромицин е в състояние да блокира образуването на 50S и 30S рибозомните субединици.

Афинитетът на телитромицин към 50S рибозомните субединици на организми, чувствителни към еритромицин А е 10 пъти по-голям от този на еритромицин А.

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика (ФК/ФД):

ФК/ФД параметър, който показва най-добра корелация с ефикасността на телитромицин, е съотношението AUC/MIC.

Механизми на резистентност

Телитромицин не индуцира експресия на макролид-линкозамид-стрептограмин В (MLS_B)-медирана резистентност *in vitro* при *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, или *Streptococcus pyogenes*.

При някои организми, които са резистентни на еритромицин А, поради индуцируема експресия на детерминант за MLS_B резистентност афинитетът на телитромицин към 50S рибозомната субединица е 20 пъти по-голям от този на еритромицин А.

Телитромицин е неактивен срещу организми, които имат структурна измяна на детерминанта за MLS_B резистентност (cMLS_B). Повечето от метицилин резистентните *S. aureus* (MRSA) експресират cMLS_B.

При *in vitro* проучвания активността на телитромицин е намалена спрямо организми, които имат измяна на еритромицин *erm*(B) или *mef*(A)-свързани механизми на резистентност.

Експозицията на телитромицин *in vitro* селектира пневмококови мутанти с повишена MICs на телитромицин, което обикновено води до стойности на MIC ≤ 1 mg/l.

Streptococcus pneumoniae не демонстрира кръстосана резистентност между еритромицин А и телитромицин.

Streptococcus pyogenes, които показват високо ниво на резистентност към еритромицин А, са кръстосано резистентни към телитромицин.

Гранични стойности

Препоръчителните от Европейския комитет за изследване на антимикробната чувствителност (EUCAST) клинични гранични стойности на MIC са представени по-долу:

Патоген	Чувствителен	Резистентен
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤0,12 mg/l	>8 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l

¹Корелацията между макролидна MICs и клиничният резултат за *H. influenzae* е нестабилна. Поради това, граничната стойност на MIC за телитромицин е поставена за категоризиране на див тип *H. influenzae* като такъв с междинна чувствителност.

Антибактериален спектър

Разпространението на резистентността може да варира по географски показатели и с времето при избрани видове, поради което е желателно да се разполага с локална информация относно резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. Ако е необходимо, трябва да се потърси експертен съвет кога локалното разпространение на резистентност е такова, че използването на средството при поне някои видове инфекции е под въпрос.

<u>Обичайно чувствителни видове</u> <u>Аеробни Грам-положителни бактерии</u> <i>Staphylococcus aureus</i> метицилин чувствителни (MSSA)* <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus species</i> Стрептококи от групата <i>viridans</i>
<u>Аеробни Грам-отрицателни бактерии</u> <i>Haemophilus influenzae</i>\$* <i>Haemophilus parainfluenzae</i>\$ <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>*
<u>Други</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i>* <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>*
Видове за които придобитата резистентност може да бъде проблем <u>Аеробни Грам-положителни бактерии</u> <i>Staphylococcus aureus</i> метицилин резистентни (MRSA)+ <i>Streptococcus pyogenes</i>*
Вродено резистентни организми <u>Аеробни Грам-отрицателни бактерии</u> <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i>

* Клиничната ефикасност е доказана за изолирани чувствителни организми при одобрените клинични показания.

\$ естествена междинна чувствителност

+ Телитромицин не е активен спрямо организми, които имат структурна измяна на детерминанта за MLS_B резистентност. По-малко от 80% от MRSA експресират cMLS_B.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Телитромицин се абсорбира доста бързо след перорално приложение. Средна максимална плазмена концентрация от около 2 mg/l се постига в рамките на 1-3 часа след еднократен дневен прием на 800 mg телитромицин. Абсолютната бионаличност е около 57% след еднократна доза от 800 mg. Степента и скоростта на абсорбция не се влияе от приема на храна, поради което Ketek може да се приема независимо от храненето.

Средните минимални плазмени концентрации в стационарно състояние между 0,04 и 0,07 mg/l се достигат в рамките на 3 до 4 дни при еднократно дневно приложение на 800 mg телитромицин. В стационарно състояние, AUC е приблизително 1,5 пъти над тази при еднократна доза.

Средните пикови и минималните плазмени концентрации при стационарно състояние при пациенти са $2,9 \pm 1,6$ mg/l (диапазон 0,02 – 7,6 mg/l) и $0,2 \pm 0,2$ mg/l (диапазон 0,010 до 1,29 mg/l) по време на терапевтична схема с еднократна дневна доза от 800 mg.

Разпределение

Свързването с протеините *in vitro* е приблизително 60% до 70%. Телитромицин се разпределя добре в организма. Обемът на разпределение е $2,9 \pm 1,01$ l/kg. Бързото разпределение на телитромицин в тъканите води до значително по-високи концентрации на телитромицин в повечето таргетни тъкани в сравнение с плазмата. Максималните общи тъканни концентрации в епителната покривна течност, алвеоларните макрофаги, бронхиалната лигавица, сливиците и синусната тъкан са съответно $14,9 \pm 11,4$ mg/l, $318,1 \pm 231$ mg/l, $3,88 \pm 1,87$ mg/kg, $3,95 \pm 0,53$ mg/kg и $6,96 \pm 1,58$ mg/kg. Общите тъканни концентрации в епителната покривна течност, алвеоларните макрофаги, бронхиалната мукоза, сливиците и синусната тъкан 24 часа след прилагане на дозата са съответно $0,84 \pm 0,65$ mg/l, 162 ± 96 mg/l, $0,78 \pm 0,39$ mg/kg, $0,72 \pm 0,29$ mg/kg и $1,58 \pm 1,68$ mg/kg. Средната максимална концентрация на телитромицин в белите кръвни клетки е 83 ± 25 mg/l.

Биотрансформация

Телитромицин се метаболизира предимно в черния дроб. След перорално приложение, две трети от дозата се елиминират под формата на метаболити, а една трета – в непроменен вид. Основното циркулиращо съединение в плазмата е телитромицин. Главният му циркулиращ метаболит представлява приблизително 13% от AUC на телитромицин и има слаба антимикробна активност в сравнение с изходния лекарствен продукт. В плазмата, урината и изпражненията са открити и други метаболити, които представляват 3% или по-малко от плазмената AUC.

Телитромицин се метаболизира както от CYP450 изоензимите, така и от не-CYP ензимите. Главният CYP450 ензим, участващ в метаболизма на телитромицин, е CYP3A4. Телитромицин е инхибитор на CYP3A4 и CYP2D6, но проявява слаб или никакъв ефект спрямо CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 и 2E1.

Елиминиране

След перорално приложение на изотопно белязан телитромицин, 76% от радиоактивността се открива в изпражненията и 17% в урината. Приблизително една трета от телитромицин се елиминира в непроменен вид; 20% в изпражненията и 12% в урината. Телитромицин проявява умерена нелинейна фармакокинетика. Небъбречният клирънс се понижава с увеличаване на дозата. Общият клирънс (среден $\pm$ SD) е приблизително 58 ± 5 l/h след интравенозно приложение, като бъбречният клирънс е отговорен за около 22% от общия. Телитромицин подлежи на триекспоненциален разпад от плазмата, с кратък дистрибуционен полуживот от 0,17 часа. Основният елиминационен полуживот е 2-3 часа и терминалният, по-маловажен полуживот е около 10 часа при доза 800 mg веднъж дневно.

Специални популации

-Бъбречно увреждане

В проучване при многократно приложение при 36 пациенти с различна степен на бъбречно увреждане, се наблюдава 1,4-кратно увеличение на $C_{max,ss}$ и 2-кратно увеличение на AUC (0-24)_{ss} при многократно приложени дози от 800 mg в групата с тежко бъбречно увреждане (CLCR < 30 ml/min) в сравнение със здрави доброволци и се препоръчва намаление дозата на Ketek (вж. точка 4.2). Въз основа на наблюдаваните данни, 600 mg дневна доза е приблизително еквивалентна с таргетната експозиция, наблюдавана при здрави индивиди, получаващи 800 mg веднъж дневно.

Въз основа на симулационни данни, схема на редуващи се дневни дози от 800 mg и 400 mg при пациенти с тежко бъбречно увреждане, може да се доближи до стойностите на AUC (0-48) при здрави индивиди, получаващи 800 mg веднъж дневно.

Влиянието на диализата върху елиминирането на телитромицин не е оценявано.

-Чернодробно увреждане

В проучване с еднократна доза (800 mg) при 12 пациенти и проучване при многократно приложение (800 mg) при 13 пациенти с лека до тежка чернодробна недостатъчност (Child Pugh Клас А, В и С), C_{max} , AUC и $t_{1/2}$ на телитромицин са сходни с тези, получени при съответстващите по възраст и пол здрави доброволци. При двете проучвания по-високо бъбречно елиминиране е наблюдавано при пациенти с чернодробно увреждане. Поради ограничен опит при пациенти с намален метаболитен капацитет на черния дроб, Ketek трябва да се употребява с внимание при пациенти с чернодробно увреждане (вж. също точка 4.4).

-Старческа възраст

При лица на възраст над 65 години (медиана 75 години), максималната плазмена концентрация и AUC на телитромицин се увеличават приблизително 2-кратно в сравнение със стойностите, получени при млади здрави възрастни. Тези промени във фармакокинетиката ще налагат корекция на дозата.

-Педиатрична популация

Ограничените данни, получени при педиатрични пациенти на възраст от 13 до 17 години показват, че концентрациите на телитромицин в тази възрастова група са подобни на концентрациите при пациенти на възраст 18 до 40 години.

-Пол

Фармакокинетиката на телитромицин е сходна при мъже и жени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност на телитромицин при многократно приложение с продължителност 1, 3 и 6 месеца, проведени върху плъхове, кучета и маймуни показват, че черният дроб е главен обект на токсичност, като се наблюдават повишения на чернодробните ензими и хистологични данни за увреждане. Тези ефекти проявяват тенденция към регрес след прекратяване на лечението. Глазмените експозиции, основаващи се на свободната фракция на активното вещество при нива, при които не се наблюдават нежелани реакции, варират от 1,6 до 13 пъти над очакваната клинична експозиция.

Фосфолипидоза (вътреклетъчно натрупване на фосфолипиди), засягаща редица органи и тъкани (напр. черен дроб, бъбреци, бял дроб, тимус, слезка, жлъчен мехур, мезентериални лимфни възли, стомашно-чревен тракт) е наблюдавана при плъхове и кучета при многократно приложение на телитромицин в дози от 150 mg/kg или повече дневно за 1 месец и 20 mg/kg или повече дневно за 3-6 месеца. Това приложение съответства на нива на системна експозиция на свободното активно вещество най-малко 9 пъти над очакваните нива при хора след 1 месец, и съответно по-ниски от очакваните нива при хора след 6 месеца. Има доказателства за обратимост след спиране на лечението. Значението на тези находки при хора не е известно.

Подобно на други макролиди, телитромицин предизвиква удължаване на QTc интервала при кучета и на продължителността на акционния потенциал в *in vitro* клетъчна култура от заешка мрежа на Purkinje. Ефектите се наблюдават при плазмени нива на свободно лекарство 8 до 13 пъти над очакваното клинично ниво. Хипокалиемията и хинидин проявяват адитивен/супраадитивен ефект *in vitro*, а потенциране се наблюдава при соталол.

Телитромицин, но не и неговите основни метаболити при хора, проявява инхибираща активност върху HERG и Kv1.5 каналчетата.

Проучванията за репродуктивна токсичност показват понижаване на гаметното узряване при плъхове и нежелани ефекти върху оплождането. Незначително намаляване на показателите на фертилитета е наблюдавано при плъхове при токсични за родителите дози над 150 mg/kg. При високи дози ембриотоксичността е очевидна и се наблюдава увеличаване на непълното вкостяване и на скелетните аномалии. Проучванията при плъхове и зайци не са показателни по отношение на потенциала за тератогенност; налице са несигурни данни за нежелани ефекти върху феталното развитие при високи дози.

Телитромицин и основните му метаболити при хора са показали отрицателни резултати при *in vitro* и *in vivo* тестове за генотоксичен потенциал. Не са провеждани проучвания за карциногенност с телитромицин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза
Повидон K25
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка:

Талк
Макрогол 8000
Хипромелоза 6 ср
Титанов диоксид E171
Железен окис, жълт E172
Железен окис, червен E172

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Във всяко гнездо на блистера се съдържат по две таблетки.

Налични са опаковки от 10, 14, 20 и 100 таблетки.
Непрозрачни PVC/Алуминий блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/191/001-004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 9 юли 2001 г.
Дата на последно подновяване: 9 юли 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

S.C. Zentiva S.A.

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в описания ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЙ ПРОДУКТ

Ketek 400 mg филмирани таблетки
telithromycin

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg телитромицин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

10 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТОВИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Кетек

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ketek 400 mg филмирани таблетки
telithromycin

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Aventis Pharma S.A.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Ketek 400 mg филмирани таблетки Telithromycin (Телитромицин)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Ketek и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ketek
3. Как да приемате Ketek
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ketek
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ketek и за какво се използва

Ketek съдържа активното вещество телитромицин.

Ketek е антибиотик от вида на макролидите. Антибиотиците спират растежа на бактериите, които причиняват инфекции.

Ketek се използва за лечение на инфекции причинени от бактерии, спрямо които лекарството е активно.

- При възрастни Ketek се използва за лечение на инфекции на гърлото, инфекции на синусите (празните кухини в костите около носа) и гръдни инфекции при пациенти с продължителни затруднения в дишането и белодробна инфекция (пневмония).
- При юноши на 12 и повече години Ketek се използва за лечение на инфекции на гърлото.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ketek

Не приемайте Ketek:

- ако сте **алергични** към телитромицин, към някои макролидни антибиотици или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако имате съмнения, говорете с Вашия лекар или фармацевт.
- ако страдате от **миастения гравис**, рядко заболяване, което причинява мускулна слабост.
- ако сте имали чернодробно заболяване (**хепатит и/или жълтеница**), докато сте приемали Ketek в миналото.
- ако **приемате други лекарства**, които могат да удължат QT интервала на електрокардиограмата (ЕКГ), като например:
 - терфенадин или астемизол (при алергични проблеми)
 - цизаприд (при проблеми с храносмилането)
 - пимозид (при психични проблеми)

- дронедарон (при предсърдно мъждене)
- саквинавир (при анти HIV лечение)
- ако **приемате други лекарства**, съдържащи някое от следните активни вещества:
 - ерготамин или дихидроерготамин (таблетки или инхалатор при мигрена)
- ако приемате определени лекарствени продукти за контрол на нивото на **холестерола** или други липиди в кръвта като симвастатин, ловастатин или аторвастатин, тъй като нежеланите реакции на тези лекарствени продукти могат да се увеличат.
- ако Вие или друг във Вашето семейство има **изменение в електрокардиограмата (ЕКГ)**, наречено “синдром на удължения QT интервал”.
- ако имате **проблеми с бъбреците** (тежко нарушение на бъбречната функция) и/или **проблеми с черния дроб** (тежко нарушение на чернодробната функция), не приемайте Ketek, докато взимате други лекарства, съдържащи някое от следните активни вещества:
 - кетоконазол или флуконазол (противогъбично лечение)
 - лекарство, наречено протеазен инхибитор (анти HIV лечение)
 - колхицин (за подагра)

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Ketek:

- ако имате определено **сърдечно заболяване**, като например коронарна болест на сърцето, камерни аритмии, брадикардия (промени в сърдечната честота или електрокардиограмата), или ако имате някои отклонения в кръвните изследвания поради медицински състояния, като например ниски нива на калий (хипокалиемия), ниски нива на магнезия (хипомагнезиемия).
- ако имате **чернодробно заболяване**.
- ако имате **припадък** (преходна загуба на съзнание).

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако имате неправилен сърдечен ритъм.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако получите зрителни нарушения (замъглено зрение, затруднено фокусиране, двойно виждане). Тези зрителни нарушения могат да настъпят внезапно и да продължат няколко часа. Може да ги получите в рамките на няколко часа от приема на дневната доза Ketek първия или втория път. Това може да се случи отново, когато приемате следващата доза Ketek. Тези реакции обикновено изчезват по време на лечението или след приключване на лечението с Ketek.

Ако някое от тези състояния се отнася за Вас или не сте сигурни, кажете на Вашия лекар преди да приемете Ketek.

Ако получите тежка, продължителна или кървава **диария** по време на или след приемане на Ketek, незабавно се консултирайте с Вашия лекар, тъй като може да се наложи да прекратите лечението. Това може да бъде признак на чревно възпаление, което може да възникне след лечение с антибиотици.

За да се намали потенциалното въздействие на зрителните нарушения, приемайте таблетките преди лягане (вижте също точка 3).

Деца и юноши

Ketek **не се препоръчва** за употреба при деца под 12 години.

Прочетете също точки „Не приемайте Ketek“, „Други лекарства и Ketek“ и „Шофиране и работа с машини“.

Други лекарства и Ketek

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро се приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително лекарства, отпускани без рецепта, тъй като някои от тях могат да повлияят или да бъдат повлияни от Ketek.

Тези лекарства не трябва да се приемат с Ketek:

- лекарствени продукти за контрол на нивото на **холестерола** или други липиди в кръвта, като симвастатин, аторвастатин или ловастатин, тъй като нежеланите реакции на лекарствените продукти могат да се увеличат.
- други лекарства, които могат да **удължат QT интервала** на електрокардиограмата (ЕКГ), като например:
 - терфенадин или астемизол (при алергични проблеми)
 - цизаприд (при проблеми с храносмилането)
 - пимозид (при психични проблеми)
 - дронедарон (при предсърдно мъждене)
 - саквинавир (при анти HIV лечение)
- други лекарства, съдържащи някое от **следните активни вещества**:
 - ерготамин или дихидроерготамин (таблетки или инхалатор при мигрена)
- ако имате **проблеми с бъбреците** (тежко нарушение на бъбречната функция) и/или **проблеми с черния дроб** (тежко нарушение на чернодробната функция), други лекарства, съдържащи някое от **следните активни вещества**:
 - кетоконазол или флуконазол (противогъбично лечение)
 - лекарство, наречено протеазен инхибитор (анти-HIV лечение)
 - колхицин (за подагра).

Важно е да **кажете на Вашия лекар** ако приемате:

- лекарства, съдържащи фенитоин и карбамазепин (за епилепсия)
- рифампицин (антибиотик)
- фенобарбитал или жълт кантарион (растителен лекарствен продукт, използван за лечение на лека депресия)
- лекарства като такролимус, циклоспорин и сиролимус (за органна трансплантация)
- метопролол (при сърдечни нарушения)
- соталол (при сърдечни нарушения)
- ритонавир (анти-HIV лекарство)
- лекарства, за които е известно, че повлияват начина, по който бие сърцето Ви (лекарства, които удължават QT-интервала).
Това включва лекарства, използвани при неправилен сърдечен ритъм (антиаритмични средства като хинидин, амиодарон), за депресия (циталопрам, трициклични антидепресанти), метадон, някои антипсихотични лекарства (фенотиазини), някои антибиотици (флуорохинолони като моксифлоксацин), някои противогъбични лекарства (флуконазол, пентамидин) и някои антивирусни лекарства (телапревир).
- лекарства, съдържащи дигоксин (за сърдечни нарушения) или дабигатран (за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци)
- колхицин (за подагра)
- някои блокери на калциевите канали (напр. верапамил, нифедипин, фелодипин) (за сърдечни нарушения).

Ketek с храна, напитки и алкохол

Ketek може да се приема с или без храна.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна **не приемайте Ketek**, тъй като безопасността на това лекарство при бременност не е достатъчно установена. Ако кърмите, не приемайте Ketek.

Шофиране и работа с машини

Ограничете шофирането или други рискови дейности по време на употребата на Ketek. Ако имате зрителни проблеми, припадък или получите объркване или халюцинации, докато приемате Ketek, не шофирайте, не работете с машини и не се ангажирайте с опасни дейности.

Приемането на Ketek може да предизвика нежелани реакции, като зрителни нарушения, объркване или халюцинации, които могат да понижат способността за извършване на определени дейности. Съобщават се редки случаи на припадък (преходна загуба на съзнанието), които могат да бъдат предшествани от общо чувство на неразположение (напр. гадене, стомашен дискомфорт). Тези симптоми могат да се появят още след прием на първата доза Ketek.

3. Как да приемате Ketek

Вашият лекар ще Ви каже по колко таблетки Ketek да вземате, по кое време и за какъв срок. Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Обикновено продължителността на лечение е 5 дни при инфекции на гърлото, инфекции на синусите, гръдни инфекции при пациенти с продължителни затруднения в дишането и 7 до 10 дни при пневмония.

Препоръчителната доза Ketek за възрастни и деца над 12 години е две таблетки от 400 mg веднъж дневно (800 mg веднъж дневно).

Ако имате проблеми с бъбреците (тежка бъбречна недостатъчност), трябва да приемате редуващи се дневни дози от 800 mg (две таблетки от 400 mg) и 400 mg (една таблетка от 400 mg), като започнете с доза от 800 mg.

Поглъщайте таблетките цели с чаша вода.

Най-добре е таблетките да се приемат по едно и също време всеки ден. Ако е възможно взимайте таблетките преди лягане, за да се намали потенциалното въздействие, свързано със зрителни нарушения и загуба на съзнание.

Ако сте приели повече от необходимата доза Ketek

Ако случайно приемете една таблетка повече, няма да се случи нищо. Ако обаче случайно вземете няколко таблетки повече, свържете се с Вашия лекар или фармацевт. Ако е възможно, носете таблетките или кутията със себе си, за да ги покажете на лекаря или фармацевта.

Ако сте пропуснали да приемете Ketek

Ако забравите да вземете една доза, приемете я колкото е възможно по-скоро. Ако обаче почти е дошло време за следващата Ви доза, пропуснете забравената доза и приемете следващата таблетка в обичайното време. Не взимайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Ketek

Вземете пълния курс таблетки, предписани от Вашия лекар, дори и ако започнете да се чувствате по-добре, преди да сте ги привършили всички. Ако спрете приема на таблетките прекалено скоро, инфекцията може да се възобнови, или състоянието Ви да се влоши.

Ако спрете приема на таблетките прекалено скоро, може също да създадете бактериална резистентност към лекарството.

Ако почувствате, че страдате от нежелана реакция, кажете незабавно на Вашия лекар, за да получите съвет преди приема на следващата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето от тях са леки и преходни, но са съобщавани много редки случаи на сериозни чернодробни реакции и чернодробна недостатъчност, включително случаи с фатален изход.

Ако забележите някое от по-долу изброените състояния, спрете приема на Ketek и **незабавно уведомете Вашия лекар**:

- Алергични или кожни реакции, като например оток на лицето, общи алергични реакции, включително алергичен шок или сериозни кожни заболявания, свързани с червени петна мехури (с неизвестна честота).
- Тежка, упорита или кървава диария, свързана с коремни болки или повишена температура, която може да представлява признак за сериозно чревно възпаление – състояние, което може да възникне след лечение с антибиотици (много рядко).
- Признаци и симптоми на чернодробно заболяване (хепатит) като пожълтяване на кожата и очите, потъмняване на урината, сърбеж, загуба на апетит или болка в корема (нечести).
- Влошаване на състояние, наречено миастения гравис, рядка болест, която предизвиква мускулна слабост (с неизвестна честота).
- Неправилен сърдечен ритъм.

Гореспоменатите сериозни нежелани лекарствени реакции могат да изискват спешна медицинска помощ.

Другите нежелани лекарствени реакции, изредени по-долу са подредени според честотата, с която е възможно да възникнат при Ketek:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- диария, която обикновено е лека и временна.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- гадене, повръщане, коремни болки, флатуленция (прекомерно отделяне на газове)
- замайване, главоболие, промени във вкуса
- влагалищна *Candida* инфекция (гъбична инфекция, свързана с локален сърбеж, чувство на парене и изтичане на бял секрет)
- повишаване на чернодробните ензими (което се открива при изследване на кръвта).

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души) или **редки** нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- запек, загуба на апетит (анорексия)
- възпаление в устата, гъбична инфекция на устата (*Candida* инфекция)
- проблем с черния дроб (хепатит)
- обрив, копривна треска (уртикария), сърбеж, екзема
- сънливост, трудности при заспиване (безсъние), нервност, вертиго
- мравучкане по дланите и ходилата (парестезии)
- зрителни нарушения (замъглено зрение, затруднено фокусиране, двойно виждане) (моля, прочетете точка 2)
- зачервяване на лицето, припадък (преходна загуба на съзнанието)
- промени в сърдечната честота (напр. забавен сърдечен ритъм) или изменение в електрокардиограмата (ЕКГ)
- ниско кръвно налягане (хипотония)
- увеличаване броя на определени бели кръвни клетки, което се открива при изследване на кръвта (еозинофилия).

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- нарушение в обонянието, мускулни спазми.

Допълнителни нежелани реакции (с неизвестна честота – от наличните данни не може да бъде направена оценка), които могат да възникнат при Ketek са:

- тремор, конвулсии
- изменение в електрокардиограмата (ЕКГ), наречено удължаване на QT интервала
- възпаление на панкреаса
- ставна и мускулна болка
- объркване
- халюцинации (виждане или чуване на несъществуващи неща)
- загуба на вкуса и обонянието
- чернодробна недостатъчност.

Ако някоя от тези нежелани лекарствени реакции е тревожна, тежка, или не изчезва в хода на лечението, съобщете на Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ketek

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху опаковката. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ketek

- Активното вещество е телитромицин. Всяка таблетка съдържа 400 mg телитромицин.
- Другите съставки са микрокристална целулоза, повидон (K25), кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат в ядрото на таблетката, също и талк, макрогол (8000), хипромелоза (6 ср), титанов диоксид (E171), железен окис, жълт (E172), железен окис, червен (E172) във филмовото покритие.

Как изглежда Ketek и какво съдържа опаковката

Ketek 400 mg таблетки са светло оранжеви, продълговати, двойно-изпъкнали филмирани таблетки, с надпис “H3647” на едната страна и “400” на другата.

Таблетките Ketek се предлагат в блистерни опаковки. Във всяко гнездо на блистера се съдържат по две таблетки.

Те са налични в опаковки от 10, 14, 20 и 100 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба на Ketek е:

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

Производител на Ketek е:

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката <ММ /ГГГГ> <месец ГГГГ>.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.