

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ketek 400 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje telithromycinum 400 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Světle oranžová, podlouhlá, bikonvexní tableta, na jedné straně vyraženo „H3647“, na druhé „400“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Při předepisování přípravku Ketek je nutno brát v úvahu oficiální doporučení pro vhodné použití antibiotik a lokální prevalenci rezistence (viz také body 4.4 a 5.1).

Ketek je indikován pro léčbu následujících infekcí:

U pacientů ve věku 18 let a starších:

- Komunitní pneumonie mírné až střední závažnosti (viz bod 4.4)
- Léčba infekcí způsobených kmeny se známou nebo předpokládanou rezistencí na beta-laktamová a/nebo makrolidová antibiotika (podle anamnézy pacienta nebo národních a/nebo regionálních údajů o rezistenci) spadající do antibakteriálního spektra telithromycinu (viz body 4.4 a 5.1):
 - Akutní exacerbace chronické bronchitidy
 - Akutní sinusitida

U pacientů ve věku 12 let a starších:

- Tonsilitida/faryngitida vyvolaná *Streptococcus pyogenes* jako alternativa, pokud beta-laktamová antibiotika nejsou vhodná v zemích/regionech s jednoznačnou prevalencí rezistence *S. pyogenes* k makrolidům, a pokud je rezistence zprostředkována ermTR geny nebo mefA geny (viz body 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je 800 mg jednou denně, tj. dvě 400 mg tablety jednou denně.

U pacientů ve věku 18 let a více bude podle indikace tento léčebný režim:

- Komunitní pneumonie: 800 mg jednou denně po dobu 7 až 10 dnů,
- Akutní exacerbace chronické bronchitidy: 800 mg jednou denně po dobu 5 dní,
- Akutní sinusitida: 800 mg jednou denně po dobu 5 dní,
- Tonsilitida/faryngitida vyvolaná *Streptococcus pyogenes*: 800 mg jednou denně po dobu 5 dní.

U pacientů ve věku 12 až 18 let bude tento léčebný režim:

- Tonsilitida/faryngitida vyvolaná *Streptococcus pyogenes*: 800 mg jednou denně po dobu 5 dní.

Starší populace:

Pouze z důvodů samotného věku není u starších pacientů nutná úprava dávkování.

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost přípravku Ketek u dětí mladších 12 let dosud nebyla stanovena (viz bod 5.2). Ketek se u této populace nedoporučuje.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou nebo středně závažnou renální poruchou není nutná žádná úprava dávkování. Ketek není doporučen jako lék první volby u pacientů s vážným zhoršením renálních funkcí (clearance kreatininu < 30 ml/min.) nebo s vážným zhoršením renálních funkcí a se současně existující poruchou jaterních funkcí, protože není dostupná optimální dávka (600 mg). Pokud je léčba telithromycinem nutná, mohou být tito pacienti léčeni střídavě denními dávkami 800 mg nebo 400 mg, počínaje dávkou 800 mg.

U hemodialyzovaných pacientů musí být dávkování upraveno tak, aby byl Ketek 800 mg podán až po ukončení dialýzy (viz také bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírným, středním nebo závažným zhoršením funkce jater není úprava dávkování nutná, pokud není vážně poškozena funkce ledvin. Zkušenosti u pacientů s poškozením jater jsou omezené, proto má být telithromycin užíván opatrně (viz také bod 4.4 a 5.2).

Způsob podání

Tablety je třeba spolknout vcelku a zapít dostatečným množstvím vody. Tablety je možné užívat spolu s jídlem nebo bez jídla.

Je vhodné zvážit podání přípravku Ketek před spaním, aby se snížil potenciální dopad zrakových poruch a ztráty vědomí (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na jakékoli v makrolidové antibiotikum nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Myasthenia gravis (viz bod 4.4).

Hepatitida a/nebo žloutenka spojená s užíváním telithromycinu v anamnéze.

Současné podávání s léčivým přípravkem, které prodlužují QT interval a jsou substráty CYP3A4, jako je cisaprid, pimozid, astemizol, terfenadin, dronedaron, sachinavir (viz bod 4.5).

Současné podávání s deriváty námelových alkaloidů (jako je ergotamin a dihydroergotamin) (viz bod 4.5).

Současné podávání se simvastatinem, atorvastatinem a lovastatinem. Léčba těmito látkami musí být v průběhu léčby přípravkem Ketek přerušena (viz bod 4.5).

Anamnéza vrozeného syndromu prodlouženého QT anebo rodinná anamnéza tohoto syndromu (pokud není vyloučen měřením EKG) a u pacientů se známým získaným prodloužením QT intervalu.

U pacientů s vážným poškozením renálních a/nebo jaterních funkcí je kontraindikováno současné podávání přípravku Ketek a silných inhibitorů CYP3A4, jako jsou proteázové inhibitory nebo azolová antimykotika (např. ketokonazol, flukonazol).

Současné podávání přípravku Ketek a kolchicinu u pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Prodloužení QT intervalu

Vzhledem k potenciálu prodloužit QT interval má být Ketek užíván s opatrností u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, s anamnézou komorových arytmií, nekorigované hypokalémie a/nebo hypomagnezémie nebo bradykardie (< 50 p/min.), během současného podávání přípravku Ketek a látek prodlužujících QT interval, nebo současného podávání pacientům užívajícím silné inhibitory CYP3A4, jako jsou inhibitory proteázy nebo azolová antimykotika (např. ketokonazol a flukonazol) (viz body 4.3 a 4.5).

Komorové arytmie (včetně komorové tachykardie, torsades de pointes) byly pozorovány u pacientů, kteří byli léčeni telithromycinem, a občas se objevily v průběhu několika hodin první dávky (viz bod 4.8).

Onemocnění spojená s Clostridium difficile

Průjem, zejména těžký, přetrvávající a/nebo s příměsí krve v průběhu nebo po ukončení léčby přípravkem Ketek může být projevem pseudomembranózní kolitidy (viz bod 4.8). Je-li podezření na pseudomembranózní kolitidu, je nutné léčbu ihned přerušit a pacientovi poskytnout podpůrnou léčbu a/nebo specifickou terapii.

Myasthenia gravis

U pacientů s myasthenia gravis léčených telithromycinem bylo hlášeno akutní zplnutí této choroby, ke kterému došlo během několika hodin od požití první dávky. Zprávy zahrnovaly úmrtí a život ohrožující respirační selhání s rychlým nástupem (viz bod 4.8).

Poruchy jater a žlučových cest

V klinických studiích s telithromycinem byly běžně pozorovány alterace jaterních enzymů. Byly hlášeny post-marketingové případy těžké hepatitidy a selhání jater, včetně smrtelných případů (které byly většinou spojeny se závažným základním onemocněním nebo současným podáváním jiných léčivých přípravků) (viz bod 4.8). Tyto jaterní reakce byly pozorovány během nebo ihned po léčbě a ve většině případů se po přerušení léčby telithromycinem upravily.

Pacienti mají být poučeni, aby ukončili léčbu a vyhledali svého lékaře, pokud se u nich vyskytnou známky a příznaky jaterního onemocnění, jako je anorexie, žloutenka, tmavá moč, svědění nebo bolestivost břicha.

U pacientů s poškozením jater není dostatek zkušeností, proto by měl být Ketek užíván s opatrností (viz bod 5.2).

Poruchy zraku

Ketek může způsobovat zrakové poruchy, zvláště pak zpomalování schopnosti akomodace a schopnosti uvolňování akomodačního stahu. Zrakové poruchy zahrnovaly rozmazané vidění, potíže při zaostřování a diplopii. Přestože většina případů byla mírné až střední závažnosti, byly popsány i závažné případy. Nástup zrakové reakce může být náhlý. Je důležité informovat pacienty, jimž byl předepsán telithromycin, o tom, že se během léčby mohou objevit nežádoucí účinky postihující zrak (viz body 4.7 a 4.8).

Ztráta vědomí

V post-marketingovém sledování nežádoucích účinků byly hlášeny případy přechodné ztráty vědomí včetně několika případů spojených s vagovým syndromem (viz body 4.7 a 4.8).

Je třeba vzít v úvahu podání přípravku Ketek před spaním, aby se snížil potenciální dopad zrakových poruch a ztráty vědomí.

Induktory CYP3A4

Je nutné vyhnout se podávání přípravku Ketek v průběhu léčby a 2 týdny po ukončení léčby látkami indukujícími CYP3A4 (jako jsou rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, třezalka tečkovaná). Současná léčba těmito léčivými přípravky by mohla vést k nedosažení terapeutické hladiny telithromycinu a riziku selhání léčby (viz bod 4.5).

Substráty CYP3A4

Ketek je inhibítor CYP3A4 a během léčby jinými léčivými přípravky, které jsou metabolizovány CYP3A4, by měl být užíván pouze za specifických okolností. U pacientů současně léčených pravastatinem, rosuvastatinem nebo fluvastatinem je zapotřebí pečlivě monitorovat známky a příznaky myopatie a rhabdomyolýzy (viz bod 4.3 a 4.5).

Rezistence

V oblastech s vysokým výskytem rezistence k erythromycinu A je zvláště důležité brát v úvahu vývoj charakteru citlivosti k telithromycinu a ostatním antibiotikům.

U získané komunitní pneumonie byla účinnost demonstrována u limitovaného počtu pacientů s rizikovými faktory, jako je *pneumokoková bakteriémie* nebo věk vyšší než 65 let.

Zkušenosti s léčbou infekcí vyvolaných penicilin/nebo erythromycin rezistentním *S. pneumoniae* jsou omezené, ale klinická účinnost a rychlost eradikace je srovnatelná s léčbou infekcí vyvolaných citlivými *S. pneumoniae*. Opatrnosti je třeba, pokud je předpokládán patogen *S. pneumoniae* a existuje pravděpodobnost erythromycinové rezistence založené na lokální epidemiologické situaci.

L. pneumophila je vysoce citlivá k telithromycinu *in vitro*, avšak klinické zkušenosti léčby pneumonie vyvolané *legionellou* jsou omezené.

Jako pro makrolidy, *H. influenzae* je klasifikován jako středně citlivý. To je nutné brát v úvahu při léčbě infekcí vyvolaných *H. influenzae*.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

- Účinek přípravku Ketek na ostatní léčivé přípravky

Telithromycin je inhibítor CYP3A4 a slabým inhibítor CYP2D6. *In vivo* studie se simvastatinem, midazolamem a cisapridem demonstrovaly silnou inhibici intestinálního CYP3A4 a mírnou inhibici hepatálního CYP3A4. Stupeň inhibice různých CYP3A4 substrátů je obtížné předpovědět. Proto by Ketek neměl být užíván v průběhu léčby přípravky, které jsou substráty CYP3A4, pokud nelze zajistit pečlivé monitorování plazmatických koncentrací substrátů CYP3A4, účinnost a nežádoucí účinky. Alternativně může být během léčby přípravkem Ketek přerušena léčba substráty CYP3A4.

Telithromycin je také inhibítor P-glykoproteinu. Současné podávání přípravku Ketek a přípravků, které jsou substráty P-glykoproteinu, se může projevit zvýšením expozice substráty P-glykoproteinu, jako je digoxin a dabigatran-etexilát. Pokud je telithromycin podáván současně s dabigatran-etexilátem, je zapotřebí provádět pečlivé klinické monitorování (zaměřit se na příznaky krvácení nebo anémie).

Cyklosporin, takrolimus, sirolimus

Vzhledem ke svému potenciálu inhibovat CYP3A4 může telithromycin zvýšit v krvi koncentraci látek využívajících CYP3A4. Proto je při zahájení léčby telithromycinem nutné u pacientů již užívajících jakákoliv tato imunosupresiva pečlivé monitorování hladin cyklosporinu, takrolimu nebo sirolimu, a dávky těchto léků musí být sníženy podle potřeby. Pokud je podávání telithromycinu přerušeno, hladiny cyklosporinu, takrolimu nebo sirolimu musí být opět pečlivě monitorovány a jejich dávka podle potřeby zvýšena.

Metoprolol

Při současném podání metoprololu (substrát CYP2D6) a přípravku Ketek došlo ke zvýšení C_{max} a AUC metoprololu o přibližně o 38 %, avšak bez ovlivnění eliminačního poločasu metoprololu. Zvýšení účinku metoprololu může být klinicky významné u pacientů užívajících metoprolol při léčbě

srdeční nedostatečnosti. U těchto pacientů má být současné podání přípravku Ketek a metoprololu (substrát CYP2D6) pečlivě zváženo.

Léčivé přípravky s potenciálem prodloužit QT interval

Očekává se, že Ketek zvýší plazmatické hladiny cisapridu, pimozidu, astemizolu, terfenadinu, dronedaronu, sachinaviru. To může mít za následek prodloužení QT intervalu a srdeční arytmie včetně komorové tachykardie, komorové fibrilace a arytmie typu „torsades de pointes“. Současné podávání přípravku Ketek a kteréhokoli z těchto přípravků je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Opatrnost je vyžadována, pokud je Ketek podáván pacientům užívajícím jiné léčivé přípravky, které mohou prodloužit QT interval (viz bod 4.4). Tyto přípravky zahrnují antiarytmika třídy IA (např. chinidin, prokainamid, disopyramid) a třídy III (např. dofetilid, amiodaron), citalopram, tricyklická antidepresiva, methadon, některá antipsychotika (např. fenothiaziny), fluorochinolony (např. moxifloxacin), některá antimykotika (např. flukonazol, pentamidin) a některá antivirotika (např. telaprevir).

Deriváty námelových alkaloidů (jako ergotamin a dihydroergotamin)

Podle dosavadních zkušeností z podávání erythromycinu A a josamycinu by mohla současná léčba přípravkem Ketek a těmito alkaloidy vést k vážné vazokonstrikci („ergotismus“) s možnou nekrózou končetin. Kombinace je kontraindikována (viz bod 4.3).

Statiny

Pokud byl simvastatin podáván současně s přípravkem Ketek, došlo k 5,3násobnému zvýšení $C_{\max}$ simvastatinu, 8,9násobnému zvýšení AUC simvastatinu, 15násobnému zvýšení $C_{\max}$ kyseliny simvastatinové a 11násobnému zvýšení AUC simvastatinové kyseliny. Ketek může vyvolávat podobné interakce s lovastinem a atorvastinem, které jsou rovněž metabolizovány převážně CYP3A4. Proto Ketek nesmí být podáván současně se simvastatinem, atorvastatinem nebo lovastatinem (viz bod 4.3). Léčba těmito látkami musí být přerušena v průběhu léčby přípravkem Ketek. Expozice pravastatinu, rosuvastatinu a v menší míře i fluvastatinu může být zvýšena v důsledku možného zapojení transportních proteinů, lze však očekávat menší zvýšení, než u interakcí zahrnujících inhibici CYP3A4. U pacientů současně léčených pravastatinem, rosuvastatinem a fluvastatinem je nicméně zapotřebí pečlivě monitorovat příznaky a příznaky myopatie a rhabdomyolýzy.

Benzodiazepiny

Při současném podávání midazolamu s přípravkem Ketek došlo ke 2,2násobnému zvýšení AUC midazolamu po intravenózním podání a k 6,1násobnému zvýšení po perorálním podání. Poločas midazolamu se zvýšil asi 2,5násobně. Je nutné vyhnout se současnému perorálnímu podání midazolamu a přípravku Ketek. Intravenózní dávkování midazolamu by mělo být upraveno podle potřeby a mělo by být prováděno monitorování pacienta. Stejná opatrnost je vyžadována také u ostatních benzodiazepinů, které jsou metabolizovány CYP3A4 (zvláště triazolam, ale také v menší míře u alprazolamu). U ostatních benzodiazepinů, které nejsou metabolizovány CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam), je interakce s přípravkem Ketek nepravděpodobná.

Digoxin

Ukázalo se, že Ketek zvyšuje plazmatickou koncentraci digoxinu, substrátu P-glykoproteinu.

U zdravých dobrovolníků došlo ke zvýšení minimálních plazmatických hladin, $C_{\max}$, AUC a renální clearance o 20 %, 73 %, 37 % a 27 %. Nebyly pozorovány žádné signifikantní změny v EKG parametrech a žádné známky toxicity digoxinu. Nicméně během současného podávání digoxinu a přípravku Ketek by mělo být zvažováno sledování sérových hladin digoxinu.

Theofylin

Žádné klinicky relevantní farmakokinetické interakce přípravku Ketek a theofylinu podávaného v lékové formě s prodlouženým uvolňováním léčivé látky nejsou známy. Mezi podáním těchto přípravků je však třeba dodržet interval 1 hodiny, aby se tak předešlo nežádoucím účinkům na zažívací ústrojí, jako jsou nauzea a zvracení.

Perorální antikoagulancia

Bylo popsáno zvýšení antikoagulační aktivity u pacientů současně léčených antikoagulancii a antibiotiky včetně telithromycinu. Mechanismus není úplně známý. Přestože Ketek nevyvolává po jednorázovém podání žádné klinicky relevantní farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce s warfarinem, při současné léčbě by měl být častěji monitorovány hodnoty protrombinového času/hodnoty INR (International Normalized Ratio).

Perorální kontraceptiva

Neexistují farmakodynamické nebo klinicky relevantní farmakokinetické interakce s nízkými dávkami třífázové perorální antikoncepce u zdravých žen.

Kolchicin

U pacientů léčených kolchicinem a silnými inhibitory CYP3A4 byla hlášena intoxikace kolchicinem včetně fatálních případů. Je známo, že telithromycin je silným inhibitorem CYP3A4 a je také inhibitorem P-glykoproteinu. Proto je možné při současném podávání přípravku Ketek a kolchicinu očekávat zvýšení expozice kolchicinu, substrátu CYP3A4 a P-glykoproteinu. Současné podávání přípravku Ketek a kolchicinu je kontraindikováno u pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo jater (viz bod 4.3).

Blokátory vápníkových kanálů metabolizované CYP3A4

Současné podávání silných inhibitorů CYP3A4 (jako je telithromycin) a blokátorů vápníkových kanálů, které jsou metabolizovány přes CYP3A4 (např. verapamil, nifedipin, felodipin), se může projevit hypotenzí, bradykardií nebo ztrátou vědomí, a proto je třeba se ho vyvarovat. V případě, kdy je kombinace považována za nezbytně nutnou, má být snížena dávka blokátoru vápníkového kanálu a pečlivě klinicky monitorována účinnost a bezpečnost u pacienta.

Sotalol

Bylo prokázáno, že v důsledku snížené absorpce telithromycin snižuje $C_{\max}$ a AUC sotalolu o 20 %.

- Účinek jiných léčivých přípravků na Ketek

Během současného podání rifampicinu a telithromycinu v opakovaných dávkách se snižuje $C_{\max}$ v průměru o 79 % a AUC o 86 %. Tudiž současné podávání látek indukujících CYP3A4 (jako jsou rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, třezalka tečkovaná) by mohlo mít za následek výraznou redukci plazmatických koncentrací telithromycinu a ztrátu účinnosti. Tento efekt se postupně snižuje během 2 týdnů po ukončení léčby látkou indukující CYP3A4. Ketek by neměl být podán v průběhu léčby a 2 týdny po ukončení léčby látkou indukující CYP3A4.

Interakční studie s ritonavirem a ketokonazolem, dvěma inhibitory CYP3A4, ukázala, že maximální plazmatické koncentrace telithromycinu se zvýšily 1,22násobně resp. 1,51násobně a hodnoty AUC 1,54násobně resp. 2,0násobně. Tyto změny ve farmakokinetice telithromycinu nevyžadují nutně úpravu dávky, protože expozice telithromycinu zůstává v pásmu dobré tolerance. Účinek ritonaviru na telithromycin nebyl studován a mohl by vést ke zvýšené expozici telithromycinu. Kombinace by měla být použita s opatrností.

U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo jater nesmí být podávány silné inhibitory CYP3A4 spolu s přípravkem Ketek (viz bod 4.3).

Ranitidin (užívaný 1 hodinu před přípravkem Ketek) a antacidum obsahující hydroxidy aluminia a magnesia nemají klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku telithromycinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání přípravku Ketek těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Ketek by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Telithromycin se vylučuje do mléka kojících zvířat asi v pětinasobně vyšších koncentracích, než jsou jeho plazmatické koncentrace u matky. Odpovídající data u lidí nejsou dostupná. Kojícím ženám by Ketek neměl být podáván.

Fertilita

Ve studiích na potkanech byl pozorován pokles indexů fertility při dávkách toxických pro rodiče (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ketek může vyvolat nežádoucí účinky, jako jsou poruchy zraku, zmatenost nebo halucinace, které mohou snížit schopnosti pro vykonávání některých činností. Navíc byly zaznamenány vzácné případy přechodné ztráty vědomí (mdlob), kterým mohou předcházet vagové symptomy (viz bod 4.8). Kvůli potenciálním zrakovým potížím, ztrátě vědomí, zmatenosti nebo halucinacím by se pacienti měli během léčby přípravkem Ketek pokusit omezit činnosti jako je řízení motorových vozidel, obsluhování těžké techniky nebo zapojení se do jiných rizikových aktivit. Pokud pacienti během léčby přípravkem Ketek prodělají zrakové potíže, ztrátu vědomí, zmatenost nebo halucinace, neměli by řídit motorová vozidla, obsluhovat těžkou techniku nebo se účastnit jiných rizikových aktivit (viz body 4.4 a 4.8).

Pacienti by měli být informováni, že tyto nežádoucí účinky se mohou objevit již po první dávce léčivého přípravku. Pacienti by měli být upozorněni na potenciální vliv těchto příhod na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Celkem u 2461 pacientů léčených přípravkem Ketek v klinických studiích III. fáze a po uvedení přípravku na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky možná nebo pravděpodobně související s podáváním telithromycinu. Jsou uvedeny v tabulce níže. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích III. fáze byly průjem, nauzea a závrať.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)	Velmi vzácné (< 1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)*
Poruchy krve a lymfatického systému			Eozinofilie			
Poruchy imunitního systému						Angioneurotický edém, anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku, hypersenzitivita

Třídy orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)	Velmi vzácné (< 1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)*
Psychiatrické poruchy						Zmatenost, halucinace
Poruchy nervového systému		Závratě, bolesti hlavy, porucha chuti	Vertigo, somnolence, nervozita, insomnie	Přechodná ztráta vědomí, parestzie	Parosmie	Byly hlášeny případy rychlého nástupu exacerbace myasthenia gravis (viz bod 4.3 a 4.4). Agúzie, anosmie, třes, křeče
Poruchy oka			Neostré vidění	Diplopie		
Srdeční poruchy			Návaly horka Palpitace	Síňová arytmie, hypotenze, bradykardie		Prodloužení QT/QTc intervalu, komorová arytmie (včetně komorové tachykardie, torsades de pointes), s potenciálně fatálními následky (viz bod 4.4)
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Nauzea, zvracení, gastrointestinální bolest, flatulence	Orální kandidové infekce, stomatitida, anorexie, zácpa		Pseudomembranózní kolitida (viz bod 4.4)	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení jaterních enzymů (AST, ALT, alkalické fosfatázy, gama-glutamyl-transferázy)	Hepatitida	Cholestatická žloutenka		Závažná hepatitida a selhání jater (viz bod 4.4)
Poruchy kůže a podkožní tkáně			Vyrážka, kopřivka, svědění	Ekzém	Erythema multiforme	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně					Svalové křeče	Artralgie, myalgie

Třídy orgánových systémů	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)	Velmi vzácné (< 1/10 000)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)*
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Vaginální kandidové infekce				

* zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy zraku (<1 %) při použití přípravku Ketek, zahrnující neostře vidění, obtížné zaostření a dvojité vidění, byly většinou mírného až středního stupně, byly však hlášeny i závažné účinky. Typicky se objevily do několika hodin po první nebo druhé dávce, opakovaly se po následné dávce, trvaly několik hodin a byly plně reverzibilní buď během léčby, nebo po skončení léčby. Nástup zrakové reakce může být náhlý. Tyto účinky nebyly spojeny s příznaky oční vady (viz body 4.4 a 4.7).

V klinických studiích byl účinek na QTc malý (v průměru přibližně 1 msec). Ve srovnávacích studiích s klarithromycinem byly podobné účinky na QTc s $\Delta QTc > 30$ msec pozorovány v 7,5 % případů u přípravku Ketek a v 7,0 % případů u klarithromycinu. U žádného pacienta v žádné skupině nebyla zjištěna $\Delta QTc > 60$ msec. Nebyly žádné zprávy o výskytu arytmií „torsades de pointes“ nebo vážných komorových arytmií nebo k tomu se vyskytujících synkop v klinickém programu a žádná riziková podskupina nebyla identifikována.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě akutního předávkování by měl být proveden výplach žaludku. Pacienti by měli být pečlivě sledováni a měla by jim být poskytnuta symptomatická a podpůrná léčba. Měla by se udržovat adekvátní hydratace. Je nezbytná kontrola krevních minerálů (zvláště draslíku). Vzhledem k potenciálu prodloužení QT intervalu a zvýšenému riziku arytmií, je nutné provádět monitorování EKG.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiinfektiva pro systémovou aplikaci, makrolidy, linkosamidy a streptograminy, ATC kód: J01FA15.

Telithromycin je semisyntetický derivát erythromycinu A patřící mezi ketolidy, skupinu antibiotik příbuzných makrolidům.

Mechanismus účinku

Telithromycin inhibuje proteosyntézu interakcí s doménami II a V 23S ribozomální RNA ribozómové podjednotky 50S. Navíc může telithromycin také blokovat tvorbu ribozomálních podjednotek 30S a 50S.

Afinita telithromycinu k ribozomálním podjednotkám 50S je u organismů citlivých na erythromycin A 10násobně vyšší než afinita erythromycinu A.

Farmakokineticko/farmakodynamický (PK/PD) vztah:

Bylo zjištěno, že PK/PD parametrem, který nejlépe koreluje s účinností telithromycinu, je poměr AUC/MIC.

Mechanismus rezistence

In vitro telithromycin nenavozuje expresi rezistence ke *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* nebo *Streptococcus pyogenes* zprostředkované MLS_B (makrolid-linkosamid streptogramin B).

U některých organismů, rezistentních k erythromycinu A z důvodu indukibilní exprese determinanty rezistence MLS_B, je afinita telithromycinu k 50S ribozomální podjednotce více než 10násobná než u erythromycinu A.

Telithromycin není účinný proti organismům, které konstitučně exprimují determinanty rezistence MLS_B (cMLS_B). Většina methicilin rezistentních *S. aureus* (MRSA) exprimuje cMLS_B.

V *in vitro* studiích byla zjištěna snížená účinnost telithromycinu proti organismům, u nichž mechanismus rezistence souvisí s *erm*(B) nebo *mef*(A) erythromycinu.

Expozice telithromycinu *in vivo* selektovala pneumokokové mutanty se zvýšenými MIC telithromycinu, což celkově vedlo k hodnotám MIC ≤1 mg/l.

Streptococcus pneumoniae nevykazoval zkříženou rezistenci mezi erythromycinem A a telithromycinem.

Streptococcus pyogenes s vysokou úrovní rezistence k erythromycinu A vykazuje zkříženou rezistenci k telithromycinu.

Breakpointy (hraniční hodnoty)

Klinické breakpointy MIC doporučené EUCAST (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing) jsou uvedeny níže.

Patogen	Citlivý	Rezistentní
Streptococcus A, B, C, G	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l
Streptococcus pneumoniae	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l
Haemophilus influenzae ¹	≤0,12 mg/l	>8 mg/l
Moraxella catarrhalis	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l

¹ Korelace mezi MIC makrolidů a klinickým výsledkem je slabší u *H. influenzae*. Proto byl MIC breakpoint telithromycinu nastaven tak, aby měl „divoký typ“ *H. influenzae* střední citlivost.

Antibakteriální spektrum

Prevalence rezistence se pro vybrané kmeny může lišit v závislosti na geografickém území a v průběhu času. Je žádoucí shromažďovat lokální informace týkající se rezistence, zvláště při léčbě vážných infekcí. Je-li místní prevalence rezistence taková, že použití přípravku je alespoň u některých typů infekcí sporné, měla by být v případě nutnosti vyžádána rada odborníka. Uvedené informace jsou pouze přibližným vodítkem o pravděpodobnosti citlivosti mikroorganismů k telithromycinu.

Běžně citlivé mikroorganismy**Aerobní grampozitivní mikroorganismy**

Staphylococcus aureus citlivý k methicilinu (MSSA)*

*Streptococcus pneumoniae**

rod *Streptococcus*

Skupina *Streptococci viridans*

Aerobní gramnegativní mikroorganismy

Haemophilus influenzae\$*

Haemophilus parainfluenzae\$

Legionella pneumophila

*Moraxella catarrhalis**

Jiné

*Chlamydophila pneumoniae**

Chlamydia psittaci

*Mycoplasma pneumoniae**

Druhy, u kterých může získaná rezistence působit problémy**Aerobní grampozitivní mikroorganismy**

Staphylococcus aureus odolný proti methicilinu (MRSA)+

*Streptococcus pyogenes**

Úplně rezistentní mikroorganismy**Aerobní gramnegativní mikroorganismy**

Acinetobacter

Enterobacteriaceae

Pseudomonas

* Klinická účinnost byla prokázána na citlivých druzích ve schválených klinických indikacích.

\$ Přirozeně střední citlivost

+ Telithromycin není účinný proti organismům, které konstitučně exprimují determinantu rezistence MLS_B (c MLS_B). Více než 80 % MRSA exprimuje c MLS_B .

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání je telithromycin rychle absorbován. Průměrné nejvyšší hodnoty C_{max} v plazmě asi 2 mg/l je dosaženo během 1-3 hodin po podání dávky při dávkovém režimu 800 mg 1x denně. Absolutní biologická dostupnost po jednorázové dávce 800 mg je okolo 57 %. Rychlost a míra absorpce není ovlivněna příjmem potravy, tudíž mohou být tablety přípravku Ketek užívány bez ohledu na stravu.

Průměrných hodnot minimálních plazmatických koncentrací v rovnovážném stavu v rozmezí 0,04 a 0,07 mg/l je dosaženo během 3- 4 dnů při dávkovém režimu 800 mg 1x denně. Při rovnovážném stavu je AUC přibližně 1,5x větší ve srovnání s jednorázovou dávkou.

Průměrné maximální a minimální plazmatické koncentrace v rovnovážném stavu byly $2,9 \pm 1,6$ mg/l (rozmezí 0,02-7,6 mg/l) a $0,2 \pm 0,2$ mg/l (rozmezí 0,010 to 1,29 mg/l), během léčebného režimu 800 mg 1 x denně.

Distribuce

Vazba na bílkoviny *in vitro* je přibližně 60 až 70 %. Telithromycin se v organismu dobře distribuuje. Distribuční objem je $2,9 \pm 1,0$ l/kg. Rychlá distribuce telithromycinu do tkání má za následek významně vyšší koncentrace ve většině cílových tkání než v plazmě. Maximální tkáňové koncentrace v tekutině epiteliální výstelky, v alveolárních makrofázích, v bronchiální sliznici, v tonzilách a sinusální tkáni byly $14,9 \pm 11,4$ mg/l, $318,1 \pm 231$ mg/l, $3,88 \pm 1,87$ mg/kg a $3,95 \pm 0,53$ mg/kg a $6,96 \pm 1,58$ mg/kg. Tkáňové koncentrace 24 hodin po podání dávky v tekutině epiteliální výstelky, alveolárních makrofázích, v bronchiální sliznici, v tonzilách a sinusální tkáni byly $0,84 \pm 0,65$ mg/l, 162 ± 96 mg/l, $0,78 \pm 0,39$ mg/kg a $0,72 \pm 0,29$ mg/kg a $1,58 \pm 1,68$ mg/kg. Průměrná nejvyšší koncentrace telithromycinu v bílých krvinkách byla 83 ± 25 mg/l.

Biotransformace

Telithromycin je primárně metabolizován játry. Po perorálním podání se dvě třetiny dávky vylučují jako metabolity a jedna třetina je vylučována beze změny. Hlavní cirkulující složkou v plazmě je telithromycin. Jeho hlavní cirkulující metabolit představuje přibližně 13 % AUC telithromycinu, a má malou antimikrobiální aktivitu ve srovnání s původní účinnou látkou. Ostatní metabolity byly detekovány v plazmě, moči a stolici a tvořily méně nebo nejvýše 3 % AUC.

Telithromycin je metabolizován jak izoenzymy CYP450, tak i jinými enzymy než CYP. Hlavním enzymem CYP450 zapojeným do metabolismu telithromycinu je CYP3A4. Telithromycin inhibuje aktivitu CYP3A4 a CYP2D6, ale nemá žádný nebo jen omezený účinek na CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 a 2E1.

Eliminace

Po perorálním podání značeného telithromycinu bylo 76 % radioaktivity zachyceno ve stolici a 17 % v moči. Přibližně jedna třetina telithromycinu byla vyloučena beze změny, 20 % ve stolici a 12 % v moči. Telithromycin vykazuje mírně nelineární farmakokinetiku. Nerenální clearance se snižuje se stoupající dávkou. Celková clearance (průměr $\pm$ SD) je přibližně 58 ± 5 l/h po intravenózním podání s podílem renální clearance kolem 22 %. Telithromycin vykazuje tri-exponenciální úbytek z plazmy s rychlým distribučním poločasem 0,17 h. Hlavní eliminační poločas telithromycinu je 2-3 h a méně významný terminální poločas je asi 10 h při dávce 800 mg 1x denně.

Zvláštní skupiny pacientů

- Renální poškození

Ve studii s více dávkami bylo u 36 nemocných s různým stupněm renálního poškození pozorováno 1,4násobné zvýšení $C_{max,ss}$ a 2násobné zvýšení AUC (0-24)_{ss} při dávkách 800 mg ve skupině pacientů s těžkým renálním poškozením (CLCR < 30 ml/min) v porovnání se zdravými dobrovolníky a je doporučeno snížení dávkování přípravku Ketek (viz bod 4.2). Na základě získaných údajů je denní dávka 600 mg přibližně ekvivalentní konečné expozici pozorované u zdravých dobrovolníků. Na základě simulovaných údajů u pacientů s těžkým renálním poškozením střídavý denní dávkovací režim 800 mg / 400 mg přibližně odpovídá AUC (0-48h) u zdravých dobrovolníků dostávajících dávku 800 mg denně.

Vliv dialýzy na eliminaci telithromycinu nebyl zhodnocen.

- Hepatální poškození

Ve studii s jednorázovým podáním (800 mg) 12 pacientům a ve studii s opakovaným podáním (800 mg) 13 pacientům s mírnou až těžkou jaterní nedostatečností (Child Pugh třída A, B a C) byly C_{max} , AUC a $t_{1/2}$ telithromycinu stejné v porovnání s hodnotami získanými u zdravých subjektů stejného pohlaví a věku. V obou studiích bylo u pacientů s poruchou jater zaznamenáno vyšší renální vylučování. Vzhledem k omezeným zkušenostem by měl být Ketek užíván s opatrností u pacientů se sníženou metabolickou kapacitou jater (viz také bod 4.4).

- Starší pacienti

U pacientů starších 65 let (medián 75 let) se hodnoty maximální plazmatické koncentrace a AUC telithromycinu ve srovnání s mladými zdravými dospělými zvýšily přibližně dvojnásobně. Tyto změny farmakokinetiky nevyžadují úpravu dávkování.

- Pediatrická populace

Omezené údaje, získané u pacientů ve věku 13-17 let, ukázaly, že hodnoty koncentrací telithromycinu v této věkové skupině jsou podobné jako u pacientů ve věku 18-40 let.

- Pohlaví

Farmakokinetika je stejná u mužů i žen.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Provedené studie toxicity opakovaných dávek v trvání 1, 3 a 6 měsíců u potkanů, psů a opic ukázaly, že hlavním cílovým orgánem toxicity jsou játra. Došlo k elevaci jaterních enzymů a histologicky prokázanému poškození jater. Tyto účinky ukázaly po přerušení léčby tendenci k regresi. Plazmatická expozice založená na volné frakci léčivé látky, při níž nebyly pozorovány nežádoucí účinky, se pohybovala v rozmezí 1,6 až 13násobku předpokládané klinické expozice.

Phospholipidosa (nitrobuněčná kumulace fosfolipidů) postihující řadu orgánů a tkání (např. játra, ledviny, plíce, thymus, slezinu, žlučník, mezenterální lymfatické uzliny, GI trakt), byla sledována u potkanů a psů po opakovaných dávkách telithromycinu 150 mg/kg/den nebo více po dobu 1 měsíce a 20 mg/kg/den nebo více po dobu 3 až 6 měsíců. Tyto dávky odpovídají hladinám systémové koncentrace volné frakce léčivé látky přesahujících alespoň 9krát předpokládané hladiny u člověka po 1 měsíci respektive méně než 1krát předpokládané hladiny u člověka po 6 měsících. Byla patrna reverzibilita po skončení léčby. Význam těchto zjištění pro člověka není znám.

Podobně jako některé makrolidy způsobuje telithromycin prodloužení QT_c intervalu u psů a prodlužuje trvání akčního potenciálu na Purkyňových vláčkách myokardu králíka *in vitro*. Účinky byly evidentní při plazmatických hladinách volné látky 8-13x vyšších, než jsou předpokládané klinické hladiny. Zesilující účinek měla hypokaliémie a chinidin, potenciace účinku byla evidentní při podání sotalolu. Telithromycin, ale ne jeho hlavní metabolity, inhibuje aktivitu kanálů HERG a Kv1.5.

Studie reprodukční toxicity ukázaly snížené zrání pohlavních buněk a nežádoucí účinky na oplodnění u potkanů. Mírné snížení indexu fertility bylo pozorováno v parentálně toxických dávkách vyšších než 150 mg/kg. Při podávání vysokých dávek byla zřejmá embryotoxicita a byly patrné osifikační změny a skeletální anomálie. Studie na potkanech a králících nebyly přesvědčivé z hlediska teratogenity, důkazy nežádoucích účinků na vývoj plodu při vysokých dávkách byly nejasné.

Telithromycin a jeho hlavní metabolity u lidí byly negativní při testování genotoxického potenciálu *in vitro* a *in vivo*. Studie kancerogenity telithromycinu nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrystalická celulóza
Povidon K25
Sodná sůl kroskarmelosy
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

Mastek
Makrogol 8000
Hypromelosa 2910/6
Oxid titaničitý E171
Žlutý oxid železitý E172
Červený oxid železitý E172

6.2 Inkompatability

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

V jedné přihrádce blistru jsou obsaženy dvě tablety.

Dostupná balení s 10, 14, 20 a 100 tabletami.
Neprůhledný PVC/Al blistr.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/191/001-004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. července 2001
Datum posledního prodloužení registrace: 9. července 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

S.C. Zentiva S.A.

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**Krabička****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ketek 400 mg potahované tablety
telithromycinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje telithromycinum 400 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

10 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
20 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Ketek

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ketek 400 mg potahované tablety
telithromycinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Aventis Pharma S.A.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Ketek 400 mg potahované tablety Telithromycinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně další otázky, zeptejte se, svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je Ketek a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Ketek užívat
3. Jak se Ketek užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Ketek uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Ketek a k čemu se používá

Ketek obsahuje léčivou látku telithromycin.

Ketek je antibiotikum makrolidového typu. Antibiotika zastavují růst mikroorganismů, které vyvolávají infekce.

Ketek se užívá k léčbě infekcí vyvolaných mikroorganismy, proti kterým je lék účinný.

- U dospělých se Ketek užívá k léčbě infekcí v krku, infekcí dutin (dutin v kostech v okolí nosu) a plicních infekcí u pacientů s dlouhodobými dýchacími obtížemi a infekcí plic (zápal plic).
- U mladistvých ve věku 12 let a starších se Ketek může užívat k léčbě infekcí v krku.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Ketek užívat

Ketek neužívejte:

- jestliže jste **ale gický/á** na telithromycin, na jakémkoliv makrolidové antibiotikum nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud si nejste jistý(á), obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka.
- jestliže trpíte onemocněním **myastenia gravis**, vzácným onemocněním, které způsobuje svalovou slabost.
- pokud jste již v minulosti měl/a onemocnění jater (**hepatitidu a/nebo žloutenku**) během užívání přípravku Ketek.
- jestliže užíváte **jiné léčivé přípravky**, které na elektrokardiogramu (EKG) mohou prodlužovat QT interval. Jsou to např.:
 - terfenadin nebo astemizol (problémy s alergií)
 - cisaprid (zažívací potíže)
 - pimozid (psychiatrické problémy)
 - dronedaron (k léčbě fibrilace síní)
 - sachinavir (k léčbě HIV)
- jestliže užíváte **jiné léčivé přípravky obsahující některou z následujících léčivých látek:**
 - ergotamin nebo dihydroergotamin (tablety nebo inhalátor na migrénu)

- pokud užíváte určité léky na snížení hladiny **cholesterolu** nebo jiných tuků v krvi, např. simvastatin, lovastatin nebo atorvastatin, protože nežádoucí účinky těchto léčivých přípravků se mohou zesílit.
- pokud byl u Vás nebo u někoho z Vaší rodiny zjištěn **abnormální nález na elektrokardiogramu (EKG)**, tzv. „syndrom prodlouženého QT intervalu“.
- pokud máte **problémy s ledvinami** (závažnou poruchu funkce ledvin) a/nebo **problémy s játry** (závažnou poruchu funkce jater), neužívejte Ketek současně s jinými léky obsahujícími jakoukoli z následujících účinných látek:
 - ketokonazol nebo flukonazol (léčba mykotických onemocnění)
 - lék nazývaný inhibitor proteázy (léčba proti HIV)
 - kolchicin (k léčbě dny).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Ketek se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou

- jestliže jste měl(a) nějaké **problémy se srdcem** jako jsou ischemická choroba srdeční, komorová arytmie, bradykardie (změny srdečního rytmu nebo EKG) nebo pokud u Vás byla při kontrole krevního testu zjištěna nízká hladina draslíku v krvi (hypokalémie) a/nebo nízká hladina hořčíku v krvi (hypomagnezémie).
- jestliže trpíte **jaterním onemocněním**.
- jestliže se u Vás vyskytne **mdloba** (přechodná ztráta vědomí).

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud zaznamenate nepravidelný tlukot srdce.

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud zaznamenate poruchy zraku (rozmazané vidění, obtíže se zaostřováním, dvojité vidění). Tyto poruchy se mohou objevit náhle a trvat několik hodin. Mohou se vyskytnout v průběhu několika hodin po prvním či druhém užití denní dávky přípravku Ketek. Znovu se mohou objevit při užití další dávky přípravku Ketek. Obvykle vymizí během léčby nebo po ukončení léčby přípravkem Ketek.

Pokud se u Vás vyskytne jakýkoli výše uvedený příznak nebo pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, než začnete Ketek užívat.

Jestliže máte v průběhu léčby nebo po ukončení léčby přípravkem Ketek **průjem**, zejména těžký nebo přetrvávající nebo s příměsí krve, kontaktujte okamžitě lékaře, protože může být nutné přerušit léčbu. Průjem může být známkou střevního zánetu, který se v průběhu léčby antibiotiky může objevit.

Pro zmírnění potenciálních projevů poruch zraku užívejte tablety před ulehnutím (viz také bod 3).

Děti a dospívající

Není doporučeno užívání tablet přípravku Ketek u dětí mladších 12 let.

Viz také body „Ketek neužívejte“, „Další léčivé přípravky a Ketek“ a „Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů“.

Další léčivé přípravky a Ketek

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které v nedávné době užíval(a), nebo o které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, neboť některé z nich by se mohly s přípravkem Ketek navzájem ovlivňovat.

Tyto léčivé přípravky se nesmí užívat současně s přípravkem Ketek:

- léčivé přípravky na kontrolu hladiny **cholesterolu** nebo jiných lipidů v krvi, jako je simvastatin, atorvastatin nebo lovastatin, protože nežádoucí účinky těchto léčivých přípravků se mohou zesílit.
- jiné léčivé přípravky, které v elektrokardiogramu (EKG) mohou **prodlužovat QT interval**, např.:
 - terfenadin nebo astemizol (problémy s alergií)
 - cisaprid (zažívací potíže)
 - pimozid (psychiatrické problémy)
 - dronedaron (k léčbě fibrilace síní)
 - sachinavir (k léčbě HIV)
- jakékoli léčivé přípravky, obsahující některou z **následujících účinných látek:**

- ergotamin nebo dihydroergotamin (tablety nebo inhalátor na migrénu)
- pokud máte **problémy s ledvinami** (závažnou poruchu funkce ledvin) a/nebo **problémy s játry** (závažnou poruchu funkce jater), neužívejte léčivé přípravky obsahující některou z **následujících léčivých látek**:
 - ketokonazol nebo flukonazol (antimykotická léčba)
 - lék zvaný inhibitor proteázy (léčba proti HIV)
 - kolchicin (k léčbě dny).

Je zvláště důležité, abyste **informoval(a) svého lékaře**, pokud užíváte:

- léčivé přípravky obsahující fenytoin a karbamazepin (léčba epilepsie)
- rifampicin (antibiotikum)
- fenobarbital nebo třezalku tečkovanou (rostlinné přípravky používané k léčbě mírných depresí)
- léčivé přípravky jako takrolimus, cyklosporin a sirolimus (při transplantaci orgánů)
- metoprolol (proti srdečním poruchám)
- sotalol (u srdečních poruch)
- ritonavir (léčivý přípravek proti HIV)
- jiné léčivé přípravky, o nichž je známo, že ovlivňují srdeční činnost (prodlužují QT interval). Jsou to přípravky užívané při abnormálním srdečním rytmu (antiarytmika jako je chinidin, amiodaron), při depresích (citalopram, tricyklická antidepresiva), methadon, některá antipsychotika (fenothiaziny), některá antibiotika (fluorochinolony jako je moxifloxacin) a některá antimykotika (flukonazol, pentamidin) a některá antivirotika (např. telaprevir).
- léčivé přípravky obsahující digoxin (používá se při srdečních chorobách) nebo dabigatran (prevence vzniku krevních sraženin)
- kolchicin (k léčbě dny)
- některé blokátory vápníkových kanálů (např. verapamil, nifedipin, felodipin) (k léčbě srdečních chorob).

Ketek s jídlem, pitím a alkoholem

Ketek může být užíván s jídlem i bez jídla.

Těhotenství, kojení a plodnost

Jestliže jste těhotná, **neužívejte** Ketek, neboť bezpečnost tohoto přípravku v těhotenství není dostatečně stanovena. Ketek neužívejte ani u kojení.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Během užívání přípravku Ketek omezte řízení a jiné rizikové činnosti. Jestliže máte během užívání přípravku Ketek zrakové problémy, mdloby nebo stavy zmatenosti či halucinace, neříd'te, neobsluhujte těžkou techniku a neúčastněte se nebezpečných činností.

Užívání přípravku Ketek může způsobit nežádoucí účinky, jako jsou poruchy zraku, zmatenost nebo halucinace, které mohou snížit schopnost vykonávat určité činnosti. Byly zaznamenány vzácné případy mdlob (přechodné ztráty vědomí), kterým mohou předcházet celkové pocity špatného zdravotního stavu (tj. nevolnost, žaludeční obtíže). Tyto příznaky se mohou objevit již po první dávce přípravku Ketek.

3. Jak se Ketek užívá

Lékař Vám sdělí, kolik tablet přípravku Ketek máte užívat, v jakou dobu a jak dlouho. Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Obvyklá délka trvání léčby je u infekcí krku, infekcí dutin a infekcí dýchacích cest u pacientů s dlouhotrvajícími dýchacími obtížemi 5 dnů a u zápalu plic 7-10 dnů.

U dospělých a dětí ve věku 12 let a více je doporučena dávka dvě tablety po 400 mg jednou denně (800 mg jednou denně).

Pokud máte problémy s ledvinami (závažnou poruchu funkce ledvin), měl(a) byste užívat střídavě denní dávku 800 mg (dvě tablety po 400 mg) a 400 mg (jedna tableta po 400 mg), počínaje dávkou 800 mg.

Tablety polykejte celé a zapijte sklenicí vody.

Nejlepší je užívat tablety každý den ve stejnou dobu. Pokud je to možné, užívejte tablety před spaním, aby se snížil potenciální dopad zrakových problémů a ztráty vědomí.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Ketek, než jste měl(a)

Jestliže jste náhodně užil(a) tabletu navíc, pravděpodobně se nic nestane. Pokud jste náhodně užil(a) několik tablet navíc, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka. Pokud je to možné, vezměte s sebou své tablety nebo krabičku lékaři nebo lékárníkovi ukázat.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Ketek

Jestliže jste si zapomněl(a) vzít dávku, vezměte si ji co nejdříve, jak je to možné. Je-li však téměř čas pro užití další dávky, vynechejte zapomenutou dávku a užijte další tabletu v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat Ketek

Využívejte celou dávku tablet, kterou Vám lékař předepsal i v případě, že se začínáte cítit lépe již před využíváním všech tablet. Pokud ukončíte užívání tablet příliš brzy, infekce se může vrátit, nebo se Váš stav může zhoršit.

Jestliže přestanete užívat tablety příliš brzy, můžete tak způsobit vznik odolnosti mikroorganismů k léku.

Máte-li pocit, že se u Vás vyskytly nežádoucí účinky, oznamte to ihned lékaři, aby Vám poradil před užitím další dávky.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina z nich je mírná a přechodná, ale ve velmi vzácných případech byly hlášeny závažné jaterní nežádoucí účinky a selhání jater včetně smrtelných případů.

Pokud se u vás objeví kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, přestaňte užívat Ketek a okamžitě to sdělte lékaři:

- Alergické nebo kožní reakce, jako je otok v obličeji, celkové alergické reakce včetně anafylaktického šoku nebo vážné kožní projevy spojené s červenými skvrnami, puchýři (četnost výskytu není známa).
- Průjem těžký, přetrvávající nebo s příměsí krve doprovázený bolestí břicha a horečkou. Průjem může být známkou vážného střevního zánětu, který se může objevit při léčbě antibiotiky (velmi vzácně).
- Známky a příznaky hepatitidy (jaterní onemocnění) jako jsou zažloutnutí kůže a očí, tmavá moč, svědění, ztráta chuti k jídlu nebo bolest břicha (méně často).
- Zhoršení průběhu vzácně se vyskytující choroby zvané myasthenia gravis, způsobující svalovou slabost (četnost výskytu není známa).
- Nepravidelný tlukot srdce.

Výše uvedené závažné nežádoucí účinky mohou vyžadovat naléhavou lékařskou péči.

Ostatní nežádoucí účinky uvedené níže jsou řazeny s odhadem četnosti, s jakou se mohou u přípravku Ketek vyskytnout.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihovat více než 1 osobu z 10):

- průjem, obvykle mírný a přechodný.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 osobu z 10):

- nevolnost, zvracení, bolesti břicha, flatulence (nadměrné nadýmání)
- závrať, bolesti hlavy, poruchy chuti
- vaginální kandidové infekce (kvasinková infekce doprovázená lokálním svěděním, pálením a bílým výtokem)
- zvýšení hladin jaterních enzymů (stanovuje se krevním testem).

Méně časté (mohou postihovat až 1 osobu ze 100) nebo **vzácné** nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 osobu z 1000):

- zácpa, ztráta chuti k jídlu (anorexie)
- zánět v ústech, ústní kvasinková infekce (kandidová infekce)
- jaterní problémy (hepatitida)
- vyrážka, kopřivka (urtikarie), svědění, ekzém
- ospalost, potíže s usínáním (nespavost), nervozita, vertigo (závrať)
- mravenčení v rukách a nohách (parestezie)
- poruchy zraku (rozmazané vidění, potíže se zaostřováním, dvojité vidění) (přečtěte si prosím bod 2)
- zrudnutí kůže, mdloby (přechodná ztráta vědomí)
- změny srdečního rytmu (např. zpomalení tepu) nebo abnormální elektrokardiogram (EKG)
- nízký krevní tlak (hypotenze)
- zvýšení počtu některých bílých krvinek (eozinofilie) – stanovuje se z krevního testu.

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 osobu z 10 000):

- poruchy čichu, svalové křeče.

Další nežádoucí účinky (četnost výskytu není známa – z dostupných údajů ji nelze určit), které se při užívání přípravku Ketek mohou objevit jsou:

- třes, křeče
- nepravidelnosti elektrokardiogramu (EKG) nazývané prodloužení intervalu QT
- zánět slinivky břišní (pankreatitida)
- bolesti svalů a kloubů
- zmatenost
- halucinace (zrakové nebo sluchové vjemy, které ve skutečnosti neexistují)
- ztráta chuti a čichu
- selhání jater.

Informujte svého lékaře, jestliže uvedené nežádoucí účinky jsou znepokojující nebo závažné nebo během léčby neustupují.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Ketek uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Ketek obsahuje

- Léčivou látkou je telithromycinum. Jedna tableta obsahuje telithromycinum 400 mg.
- Pomocnými látkami jsou mikrokrytalická celulóza, povidon (K25), sodná sůl kroskarmelosy, magnesium-stearát v jádru tablety a dále mastek, makrogol (8000), hypromelosa (2910/6), oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172) v potahové vrstvě tablety.

Jak Ketek vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety Ketek 400 mg jsou světle oranžové podlouhlé, bikonvexní, potahované tablety, na kterých je vyraženo „H3647“ na jedné straně a „400“ na druhé straně.

Tablety Ketek jsou baleny do blistrů. V každé přihrádce blistru jsou uloženy dvě tablety. Dodávají se balení s 10, 14, 20 a 100 tabletami. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitelem rozhodnutí o registraci přípravku Ketek je:

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

Výrobce přípravku Ketek je:

S.C. Zentiva S.A.
B-dul Theodor Palady nr. 54, sector 3, București, cod 032266, Rumunsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique /Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi-aventis S.p.A.
Tel: +39 02 393 55 11

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována <{MM.RRRR}> <{měsíc RRRR}>

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>