

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ketek 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg τελιθρομυκίνη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Επίμηκες, αμφίκυρτο δισκίο χρώματος ανοιχτού πορτοκαλί με τυπωμένα τα στοιχεία 'H3647' στη μια πλευρά και το '400' στην άλλη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Κατά τη συνταγογράφηση του Ketek θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η επίσημη οδηγία σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιμικροβιακών παραγόντων και τον τοπικό επιπολασμό της αντοχής (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1).

Το Ketek ενδείκνυται για τη θεραπεία των ακόλουθων λοιμώξεων:

Σε ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω:

- Ήπιας έως μέτριας μορφής πνευμονία της κοινότητας (βλ. παράγραφο 4.4),
- Κατά την αντιμετώπιση λοιμώξεων που προκαλούνται από γνωστά ή από πιθανώς ανθεκτικά στις β-λακτάμες ή/και τα μακρολίδια στελέχη (σύμφωνα με το ιστορικό των ασθενών ή τα εθνικά ή/και τα τοπικά δεδομένα αντοχής), οι οποίες καλύπτονται από το αντιβακτηριδιακό φάσμα της τελιθρομυκίνης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1):
 - Οξεία έξαρση χρόνιας βρογχίτιδας,
 - Οξεία παραρρινοκολπίτιδα,

Σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω:

- Αμυγδαλίτιδα/φαρυγγίτιδα, που προκαλείται από *Streptococcus pyogenes*, ως εναλλακτικό όταν τα αντιβιοτικά β-λακτάμες δεν είναι κατάλληλα για χρήση σε χώρες/περιοχές με έναν σημαντικό επιπολασμό του ανθεκτικού στις μακρολίδες *S. pyogenes*, όταν μεσολαβείται από τα γονίδια *ermTR* ή *mefA* (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 800 mg εφάπαξ ημερησίως, ήτοι δύο δισκία των 400 mg εφάπαξ την ημέρα.

Σε ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω, ανάλογα με την ένδειξη, το δοσολογικό σχήμα της θεραπείας θα είναι:

- Πνευμονία της κοινότητας: 800 mg εφάπαξ ημερησίως για 7-10 ημέρες.
- Οξεία έξαρση χρόνιας βρογχίτιδας: 800 mg εφάπαξ ημερησίως για 5 ημέρες.
- Οξεία παραρρινοκολπίτιδα: 800 mg εφάπαξ ημερησίως για 5 ημέρες.
- Αμυγδαλίτιδα/φαρυγγίτιδα που προκαλείται από *Streptococcus pyogenes*: 800 mg εφάπαξ ημερησίως για 5 ημέρες.

Σε ασθενείς ηλικίας 12-18 ετών το δοσολογικό σχήμα της θεραπείας θα είναι:

- Αμυγδαλίτιδα/φαρυγγίτιδα που προκαλείται από *Streptococcus pyogenes*: 800 mg εφάπαξ ημερησίως για 5 ημέρες.

Ηλικιωμένος πληθυσμός:

Βασιζόμενοι μόνο στην ηλικία δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Ketek σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 12 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Το Ketek δεν συνιστάται σε αυτό τον πληθυσμό.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Το Ketek δεν συνιστάται ως πρώτη επιλογή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30ml/λεπτό) ή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και συνυπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, εφόσον δεν διατίθεται βέλτιστο δοσολογικό σχήμα (600 mg). Εάν η θεραπεία με τελιθρομυκίνη κρίνεται απαραίτητη, θα πρέπει σε αυτούς τους ασθενείς να χορηγούνται εναλλασσόμενες ημερήσιες δόσεις των 800 mg και 400 mg, ξεκινώντας από τη δόση των 800 mg. Σε ασθενείς υπό αιμοδιύλιση η δοσολογία θα πρέπει να προσαρμόζεται έτσι ώστε το Ketek 800 mg να χορηγείται μετά από τη συνεδρία διύλισης (βλ. επίσης παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, ωστόσο η εμπειρία από ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία είναι περιορισμένη. Επομένως, η τελιθρομυκίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με επαρκή ποσότητα υγρών. Τα δισκία μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς την τροφή.

Θα μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο λήψης του Ketek κατά την κατάκλιση, για τη μείωση του δυνητικού αντικτύπου των οπτικών διαταραχών και της απώλειας των αισθήσεων (βλ. παράγραφο 4.4)

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε οποιονδήποτε από τους αντιμικροβιακούς παράγοντες που ανήκουν στα μακρολίδια ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στη παράγραφο 6.1.

Μυασθένεια gravis (βλ. παράγραφο 4.4).

Προηγούμενο ιστορικό ηπατίτιδας ή/και ίκτερου που σχετίζεται με τη χρήση τελιθρομυκίνης.

Ταυτόχρονη χορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT και είναι υποστρώματα του CYP3A4, όπως σισαπρίδη, πιμοζίδη, αστεμιζόλη, τερφεναδίνη, δρονεδαρόνη, σακουινάβιρη (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χορήγηση με αλκαλοειδή της ερυσιβώδους ολύρας (όπως εργοταμίνη και διϋδροεργοταμίνη) (βλ. παράγραφο 4.5).

Ταυτόχρονη χορήγηση με σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη και λοβαστατίνη. Κατά τη θεραπεία με Ketek θα πρέπει να διακόπτεται η αγωγή με αυτούς τους παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγγενές ή οικογενειακό ιστορικό συνδρόμου επιμήκυνσης του QT (εφόσον δεν έχει αποκλεισθεί με ΗΚΓ) όπως και σε ασθενείς με γνωστή επίκτητη επιμήκυνση του διαστήματος QT.

Σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της νεφρικής ή/και ηπατικής λειτουργίας, αντενδείκνυται η συγχορήγηση Ketek και ισχυρών αναστολέων του CYP3A4, όπως αναστολείς πρωτεάσης ή αζολικά αντιμυκητησιακά (π.χ. κετοконаζόλη, φλουконаζόλη).

Συγχορήγηση Ketek και κολχικίνης σε ασθενείς με νεφρική ή/και ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επιμήκυνση του διαστήματος QT

Λόγω του ενδεχόμενου αύξησης του διαστήματος QT, το Ketek πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νοσήματα των στεφανιαίων, με ιστορικό κοιλιακών αρρυθμιών, με μη διορθωθείσα υποκαλιαιμία ή/και υπομαγνησιαίμια ή με βραδυκαρδία (<50 bpm), κατά την ταυτόχρονη χορήγηση του Ketek με παράγοντες επιμήκυνσης του διαστήματος QT, ή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 όπως είναι οι αναστολείς της πρωτεάσης ή τα αζολικά αντιμυκητησιακά (π.χ. κετοконаζόλη, φλουконаζόλη) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5). Οι κοιλιακές αρρυθμίες (συμπεριλαμβανομένων κοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τελιθρομυκίνη και ορισμένες φορές συνέβησαν μέσα σε λίγες ώρες από την πρώτη δόση (βλ. παράγραφο 4.8).

Σχετικά με τη νόσο από Clostridium difficile

Διάρροια, ιδιαίτερα αν είναι σοβαρή, εμμένονσα ή/και αιμορραγική κατά τη διάρκεια ή μετά την αγωγή με Ketek μπορεί να προκληθεί από την *ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα* (βλ. παράγραφο 4.8). Αν υπάρχει υποψία *ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας*, πρέπει να διακόπτεται αμέσως η θεραπεία και να χορηγούνται στους ασθενείς υποστηρικτικά μέτρα ή/και ειδική θεραπεία.

Μυασθένεια gravis

Εξάρσεις μυασθένειας gravis έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τελιθρομυκίνη και ορισμένες φορές εμφανίστηκαν εντός λίγων ωρών από τη λήψη της πρώτης δόσης. Στις αναφορές συμπεριλαμβάνονται θάνατος και απειλητική για τη ζωή οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια ταχείας έναρξης (βλ. παράγραφο 4.8).

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Μεταβολές στα ηπατικά ένζυμα έχουν παρατηρηθεί συχνά σε κλινικές μελέτες με τελιθρομυκίνη. Έχουν αναφερθεί περιστατικά σοβαρής ηπατίτιδας και ηπατικής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών (τα οποία γενικά συσχετίστηκαν με σοβαρές υποκείμενες νόσους ή συγχρησιμοποιούμενα φαρμακευτικά προϊόντα), μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτές οι ηπατικές αντιδράσεις παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά τη θεραπεία, και στις περισσότερες περιπτώσεις ήταν αντιστρεπτές με τη διακοπή της τελιθρομυκίνης. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να διακόπτουν την αγωγή και να επικοινωνούν με το γιατρό τους εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα ηπατικής ασθένειας όπως ανορεξία, ίκτερος, σκούρα ούρα, κνησμός ή κοιλιακή ευαισθησία.

Λόγω περιορισμένης εμπειρίας, το Ketek θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική διαταραχή (βλ. παράγραφο 5.2).

Οπτικές διαταραχές

Το Ketek μπορεί να προκαλέσει οπτικές διαταραχές, ιδιαίτερες ως προς την επιβράδυνση της ικανότητας προσαρμογής του οφθαλμού και την ικανότητα επανόδου της προσαρμογής. Στις διαταραχές της όρασης περιλαμβάνονται το θάμβος όρασης, η δυσκολία εστίασης και η διπλωπία. Τα περισσότερα επεισόδια ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί και σοβαρά περιστατικά. Η εμφάνιση της οπτικής αντίδρασης μπορεί να είναι ξαφνική. Είναι σημαντικό να ενημερώνονται οι ασθενείς που τους έχει συνταγογραφηθεί τελιθρομυκίνη ότι μπορεί να προκύψουν οπτικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.7 και 4.8).

Απώλεια συνείδησης

Έχουν υπάρξει, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, αναφορές ανεπιθύμητων αντιδράσεων παροδικής απώλειας της συνείδησης, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων περιστατικών που σχετίζονται με παρασυμπαθητικοτονικά επεισόδια (βλ. παραγράφους 4.7 και 4.8).

Θα μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο λήψης του Ketek κατά την κατάκλιση, για τη μείωση του δυνητικού αντικτύπου των διαταραχών όρασης και της απώλειας της συνείδησης.

Επαγωγείς του CYP3A4

Το Ketek δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της αγωγής με επαγωγείς του CYP3A4 (όπως ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, βότανο St. John/βαλσαμόχορτο/υπερικό) και για 2 εβδομάδες μετά τη χορήγηση. Η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων είναι δυνατόν να έχει ως αποτέλεσμα την επίτευξη υποθεραπευτικών επιπέδων τελιθρομυκίνης και γι' αυτό να υπάρχει κίνδυνος θεραπευτικής αποτυχίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Υποστρώματα του CYP3A4

Το Ketek είναι ένας αναστολέας του CYP3A4 και θα πρέπει να χορηγείται μόνο κάτω από ειδικές περιστάσεις κατά τη θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A4. Ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ταυτόχρονα πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη ή φλουβαστατίνη θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5).

Ανθεκτικότητα

Σε περιοχές με υψηλή συχνότητα ανθεκτικότητας στην ερυθρομυκίνη A, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ληφθεί υπόψη η εξέλιξη του είδους της ευαισθησίας στην τελιθρομυκίνη και στα άλλα αντιβιοτικά.

Στην πνευμονία της κοινότητας, η αποτελεσματικότητα αποδείχθηκε σε ένα περιορισμένο αριθμό ασθενών με παράγοντες κινδύνου όπως πνευμονιοκοκκική μικροβιαμία ή ηλικία μεγαλύτερη των 65 ετών.

Η εμπειρία από τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από *S. pneumoniae* ανθεκτικούς στην πενικιλίνη ή στην ερυθρομυκίνη είναι περιορισμένη, όμως μέχρι τώρα ο ρυθμός κλινικής αποτελεσματικότητας και εκρίζωσης ήταν ο ίδιος συγκρινόμενος με αυτόν της θεραπείας του ευαίσθητου *S. pneumoniae*. Απαιτείται προσοχή όταν ο *S. aureus* είναι το ύποπτο παθογόνο και υπάρχει η πιθανότητα ανθεκτικότητας στην ερυθρομυκίνη που βασίζεται στην τοπική επιδημιολογία.

Η *P. pneumoniae* είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στην τελιθρομυκίνη *in vitro*, παρ' όλα αυτά η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη όσον αφορά στη θεραπεία της πνευμονίας που προκαλείται από τη *Legionella*.

Όπως ισχύει για τα μακρολίδια, ο *H. influenzae* ταξινομείται ως ενδιάμεσης ευαισθησίας. Αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη όταν αντιμετωπίζονται θεραπευτικά λοιμώξεις που προκαλούνται από τον *H. influenzae*.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

- Επίδραση του Ketek επί άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Η τελιθρομυκίνη είναι ένας αναστολέας του CYP3A4 και ένας ήπιος αναστολέας του CYP2D6. Μελέτες *in vitro* με σιμβαστατίνη, μιδαζολάμη και σισαπρίδη έδειξαν ισχυρή αναστολή του CYP3A4 μέσω του εντέρου και μέτρια αναστολή του CYP3A4 μέσω του ήπατος. Είναι δύσκολο να προβλεφθεί ο βαθμός αναστολής με τα διαφορετικά υποστρώματα του CYP3A4. Γι' αυτό, το Ketek δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του CYP3A4, εκτός και αν είναι δυνατή η στενή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του υποστρώματος CYP3A4 στο πλάσμα, η αποτελεσματικότητα ή οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις. Εναλλακτικά, κατά τη θεραπεία με το Ketek θα πρέπει να διακοπεί η αγωγή με το υπόστρωμα CYP3A4.

Η τελιθρομυκίνη είναι επίσης ένας αναστολέας της P-γλυκοπρωτεΐνης. Συγχορήγηση του Ketek με φάρμακα που είναι υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης ενδέχεται να οδηγήσει σε αύξηση της έκθεσης στα υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης όπως είναι η διγοξίνη και το dabigatran etexilate. Εάν η τελιθρομυκίνη συγχορηγείται με dabigatran etexilate θα πρέπει να διενεργείται στενή κλινική παρακολούθηση (αναζητώντας σημεία αιμορραγίας ή αναιμίας).

Κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους

Η τελιθρομυκίνη λόγω της δυνατότητάς της να αναστέλλει το CYP3A4, δυνατόν να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των υποστρωμάτων του CYP3A4 στον ορό. Γι' αυτό, όταν αρχίζει η χορήγηση τελιθρομυκίνης σε ασθενείς οι οποίοι ήδη λαμβάνουν κάποιον από αυτούς τους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης, του τακρόλιμου ή του σιρόλιμου και εφόσον είναι αναγκαίο να μειώνονται οι δόσεις τους. Στην περίπτωση που διακοπεί η τελιθρομυκίνη, τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης, του τακρόλιμου ή του σιρόλιμου θα πρέπει και πάλι να παρακολουθούνται προσεκτικά και εφόσον είναι αναγκαίο να αυξάνεται η δόση τους.

Μετοπρολόλη

Κατά τη συγχορήγηση της μετοπρολόλης (ενός υποστρώματος του CYP2D6) με το Ketek, υπήρξε μια αύξηση, της τάξης του 38% περίπου, της C_{max} και της AUC της μετοπρολόλης. Ωστόσο, δεν υπήρξε καμιά επίδραση στο χρόνο ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης της μετοπρολόλης. Η αυξημένη έκθεση της μετοπρολόλης μπορεί να είναι κλινικής σημασίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια στους οποίους χορηγήθηκε μετοπρολόλη. Σε αυτούς τους ασθενείς, η συγχορήγηση του Ketek με μετοπρολόλη, ένα υπόστρωμα του CYP2D6, θα πρέπει να εξετάζεται με προσοχή.

Φαρμακευτικά προϊόντα με δυνατότητα επιμήκυνσης του διαστήματος QT

Αναμένεται ότι το Ketek αυξάνει τα επίπεδα της σισαπρίδης, πιμοζίδης, αστεμιζόλης, τερφεναδίνης, δρονεδαρόνης, σακουιναβίρης στο πλάσμα. Αυτό μπορεί να προκαλέσει επιμήκυνση του διαστήματος QT και καρδιακές αρρυθμίες συμπεριλαμβανομένης της κοιλιακής ταχυκαρδίας, της κοιλιακής μαρμαρυγής και της ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes). Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση του Ketek με κάποιο από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.3).

Απαιτείται προσοχή όταν το Ketek χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με δυνατότητα επιμήκυνσης του διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 4.4). Αυτά περιλαμβάνουν αντιαρρυθμικούς παράγοντες κατηγορίας IA (π.χ. κινιδίνη, προκαΐναμide, δισοπυραμide) και κατηγορίας III (π.χ. δοφετιλίδη, αμιωδαρόνη), σιταλοπράμη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, μεθαδόνη, κάποια αντιψυχωσικά (π.χ. φαινοθειαζίνες), φλουοροκινολόνες (π.χ. μοξιφλοξασίνη), κάποια αντιμυκητησιακά (π.χ. φλουκοναζόλη, πενταμιδίνη) και κάποια αντιόγκια φάρμακα (π.χ. τελαπρεβίρη).

Αλκαλοειδή της ερυσιβάδους ολύρας (όπως εργοταμίνη και διυδροεργοταμίνη)

Έχοντας υπόψη την ερυθρομυκίνη A και την ισαμυκίνη, όταν συγχορηγείται το Ketek με αλκαλοειδή μπορεί να προκληθεί βαριάς μορφής αγγειοσυστολή ("εργοτισμός") με πιθανή νέκρωση των άκρων.

Αντενδείκνυται ο συνδυασμός (βλ. παράγραφο 4.3).

Στατίνες

Κατά τη συγχορήγηση σιμβαστατίνης με Ketek, παρατηρήθηκε αύξηση της C_{max} της σιμβαστατίνης κατά 5,3 φορές, αύξηση της AUC της σιμβαστατίνης κατά 8,9 φορές, αύξηση της C_{max} του σιμβαστατινικού οξέος κατά 15 φορές και αύξηση της AUC του σιμβαστατινικού οξέος κατά 11 φορές. Το Ketek μπορεί να προκαλέσει παρόμοια αλληλεπίδραση με τη λοβαστατίνη και την ατορβαστατίνη που επίσης μεταβολίζονται κυρίως από το CYP3A4. Το Ketek επομένως δεν θα πρέπει να συγχορηγείται με σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη ή λοβαστατίνη (βλ. παράγραφο 4.3). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ketek θα πρέπει να διακόπτεται η αγωγή με αυτά τα φάρμακα. Η έκθεση σε πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη και σε μικρότερο βαθμό στην φλουβαστατίνη, μπορεί να αυξηθεί λόγω της πιθανής εμπλοκής των πρωτεϊνών μεταφορέων, αν και αυτή η αύξηση αναμένεται να είναι μικρότερη από τις αλληλεπιδράσεις που περιλαμβάνουν την αναστολή του CYP3A4. Ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα μυοπάθειας και ραβδομυόλυσης, όταν σε αυτούς χορηγούνται ταυτόχρονα πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη ή φλουβαστατίνη.

Βενζοδιαζεπίνες

Κατά τη συγχορήγηση μιδαζολάμης με Ketek αυξήθηκε η AUC της μιδαζολάμης κατά 2,2 φορές μετά την ενδοφλέβια χορήγηση της μιδαζολάμης και κατά 6,1 φορές μετά την από του στόματος χορήγηση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της μιδαζολάμης αυξήθηκε κατά 2,5 φορές. Θα πρέπει να αποφεύγεται η από του στόματος χορήγηση μιδαζολάμης ταυτόχρονα με το Ketek. Εφόσον είναι αναγκαίο θα πρέπει να προσαρμόζεται η ενδοφλέβια δόση μιδαζολάμης και να παρακολουθείται ο ασθενής. Οι ίδιες προφυλάξεις θα πρέπει επίσης να εφαρμοσθούν και για τις άλλες βενζοδιαζεπίνες οι οποίες μεταβολίζονται από το CYP3A4 (ιδιαίτερα η τριαζολάμη αλλά επίσης σε μικρότερη έκταση η αλπραζολάμη). Για τις βενζοδιαζεπίνες εκείνες οι οποίες δεν μεταβολίζονται από το CYP3A4 (τεμαζεπάμη, νιτραζεπάμη, λοραζεπάμη) δεν είναι πιθανή η αλληλεπίδραση με Ketek.

Διγοξίνη

Φάνηκε ότι το Ketek αυξάνει τις συγκεντρώσεις διγοξίνης, ενός υποστρώματος της P-γλυκοπρωτεΐνης, στο πλάσμα. Σε υγιείς εθελοντές τα ελάχιστα επίπεδα στο πλάσμα, η C_{max} , η AUC και η νεφρική κάθαρση αυξήθηκαν κατά 20%, 73%, 37% και 27% αντίστοιχα. Δεν υπήρξαν σημαντικές αλλαγές στις παραμέτρους του ΗΚΓ ούτε παρατηρήθηκαν σημεία τοξικότητας από τη διγοξίνη. Παρ' όλα αυτά κατά τη συγχορήγηση διγοξίνης με Ketek θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η παρακολούθηση των επιπέδων διγοξίνης στον ορό.

Θεοφυλλίνη

Δεν υπάρχει κάποια κλινικά σχετική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση του Ketek με θεοφυλλίνη χορηγούμενη υπό τη μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης. Παρ' όλα αυτά η συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων θα πρέπει να απέχει κατά μια ώρα προκειμένου ν' αποφευχθούν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες από το πεπτικό, όπως ναυτία και έμετος.

Από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά

Αυξημένη αντιπηκτική δραστηριότητα αναφέρθηκε σε ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν ταυτόχρονα με αντιπηκτικά και αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένης της τελιθρομυκίνης. Οι μηχανισμοί δεν είναι εντελώς γνωστοί. Μολονότι δεν υπάρχει κάποια κλινικά σχετική φαρμακοκινητική ή φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση του Ketek με βαρφαρίνη μετά από εφάπαξ χορήγηση της δόσης, κατά τη συγχορήγηση συνιστάται συχνή παρακολούθηση του χρόνου προθρομβίνης/INR (διεθνής ομαλοποιημένη σχέση).

Από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά

Σε υγιή άτομα δεν υπήρξε φαρμακοδυναμική ή κλινικά σχετική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με από του στόματος χορηγούμενα σε χαμηλή δόση τριφασικά αντισυλληπτικά.

Κολχικίνη

Δηλητηρίαση με κολχικίνη, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με κολχικίνη και ισχυρούς αναστολείς του CYP 3A4. Η

τελιθορομυκίνη είναι γνωστή ως ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και επίσης αναστολέας της P-γλυκοπρωτεΐνης. Η έκθεση στην κολχικίνη, ενός υποστρώματος του CYP3A4 και της P-γλυκοπρωτεΐνης, μπορεί επομένως να αναμένεται ότι θα αυξηθεί εάν το Ketek και η κολχικίνη συγχωρηθούν. Η ταυτόχρονη χορήγηση Ketek και κολχικίνης αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική ή/και ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.3).

Αναστολείς διαύλων ασβεστίου που μεταβολίζονται από το CYP3A4

Συγχωρήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (όπως η τελιθορομυκίνη) και αναστολέων διαύλων ασβεστίου που μεταβολίζονται από το CYP3A4 (π.χ. βεραπαμίλη, νιφεδιπίνη, φελοδιπίνη) μπορεί να οδηγήσει σε υπόταση, βραδυκαρδία ή απώλεια συνείδησης και θα πρέπει επομένως να αποφεύγεται. Σε περίπτωση που ο συνδυασμός κρίνεται απαραίτητος, η δοσολογία του αναστολέα διαύλων ασβεστίου θα πρέπει να ελαττωθεί και θα πρέπει να διενεργείται στενή κλινική παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του ασθενούς.

Σοταλόλη

Η τελιθορομυκίνη έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη C_{max} κατά 34% και την AUC της σοταλόλης κατά 20% λόγω της μειωμένης απορρόφησης.

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων επί του Ketek

Κατά τη συγχωρήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων ριφαμικίνης με τελιθορομυκίνη η C_{max} και η AUC της τελιθορομυκίνης μειώθηκαν κατά μέσο όρο κατά 79% και 86% αντίστοιχα. Γι' αυτό, η συγχωρήγηση επαγωγών του CYP3A4 (όπως ριφαμικίνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, βότανο St John/βαλσαμόχορτο/ υπερικό) ενδεχομένως να έχει ως επακόλουθο υποθεραπευτικές συγκεντρώσεις της τελιθορομυκίνης και απώλεια της δράσης. Σταδιακά η επαγωγή μειώνεται κατά τη διάρκεια των 2 εβδομάδων μετά τη διακοπή της αγωγής με επαγωγείς του CYP3A4. Το Ketek δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της αγωγής με επαγωγείς του CYP3A4 και για 2 εβδομάδες μετά από αυτή.

Σε μελέτες αλληλεπίδρασης με ιτρακοναζόλη και κετοκοναζόλη, δύο ανασταλτές του CYP3A4, εντοπίστηκε ότι αυξήθηκαν οι μέγιστες συγκεντρώσεις της τελιθορομυκίνης στο πλάσμα κατά 1,22 και 1,51 φορές αντίστοιχα και η AUC κατά 1,54 και 2,0 φορές αντίστοιχα. Οι αλλαγές αυτές στη φαρμακοκινητική της τελιθορομυκίνης δεν απαιτούν προσαρμογή της δοσολογίας αφού η έκθεση της τελιθορομυκίνης παραμένει εντός του καλά ανεκτού εύρους. Δεν μελετήθηκε η επίδραση της ριτοναβίρης επί της τελιθορομυκίνης και ενδεχομένως να προκληθεί μεγαλύτερη αύξηση στην έκθεση της τελιθορομυκίνης. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 δεν πρέπει να συγχωρηθούν με το Ketek σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική /ή ηπατική δυσλειτουργία (βλ.παράγραφο 4.3).

Η ρανιτιδίνη (λαμβανόμενη 1 ώρα πριν από το Ketek) και τα αντιόξινα τα οποία περιέχουν υδροξείδιο του αργιλίου και υδροξείδιο του μαγνησίου δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της τελιθορομυκίνης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του Ketek σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Ketek δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Γαλουχία

Η τελιθορομυκίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα των ζώων σε συγκεντρώσεις πενταπλάσιες από εκείνες στο πλάσμα των μητέρων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τους ανθρώπους. Το Ketek δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από τις θηλάζουσες μητέρες.

Γονιμότητα

Σε μελέτες με ποντίκια, παρατηρήθηκε μία μείωση στους δείκτες γονιμότητας σε γονικές τοξικές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Ketek δυνατόν να προκαλέσει ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως διαταραχές της όρασης, σύγχυση ή ψευδαίσθηση οι οποίες μπορεί να μειώσουν την ικανότητα ολοκλήρωσης συγκεκριμένων εργασιών. Επιπλέον, σπάνιως έχουν αναφερθεί περιστατικά παροδικής απώλειας συνείδησης, στα οποία μπορεί να έχουν προηγηθεί πνευμονογαστρικά συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.8). Εξαιτίας του ενδεχομένου εμφάνισης διαταραχών όρασης, απώλειας της συνείδησης, σύγχυσης ή ψευδαίσθησης, οι ασθενείς θα πρέπει να προσπαθούν να ελαχιστοποιούν δραστηριότητες όπως η οδήγηση αυτοκινούμενου οχήματος, ο χειρισμός βαρέων μηχανημάτων ή η ενασχόληση με άλλες επικίνδυνες δραστηριότητες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ketek. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν διαταραχές όρασης, απώλεια της συνείδησης, σύγχυση ή ψευδαίσθηση ενώ λαμβάνουν το Ketek, τότε οι ασθενείς δεν θα πρέπει να οδηγούν, να χειρίζονται βαρέα μηχανήματα ή να επιδίδονται σε άλλες επικίνδυνες δραστηριότητες (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι αυτές οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις μπορεί να παρουσιαστούν μετά την πρώτη δόση του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για τις πιθανές επιδράσεις αυτών των συμπτωμάτων στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε 2.461 ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με το Ketek σε κλινικές μελέτες φάσης III, και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία αναφέρθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες είναι λιγότερο ή περισσότερο πιθανόν να σχετίζονται με την τελιθρομυκίνη όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα. Διάρροια, ναυτία και ζάλη ήταν οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε κλινικές μελέτες φάσης III.

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)	Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)	Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)	Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)	Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)*
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			Ηωσινοφιλία			

Κατηγορία οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)	Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)	Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)	Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)	Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)*
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος						Αγγειονευρωτικό οίδημα, αναφυλακτικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας, υπερευαισθησία
Ψυχιατρικές διαταραχές						Σύγχυση, ψευδαισθήσεις
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ζάλη, κεφαλαλγία, διαταραχές γεύσης	Ίλιγγος, υπνηλία, νευρική κόπωση, αϋπνία	Παροδική απώλεια συνείδησης, παραισθησία	Παροσμία	Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ταχείας έναρξης της εξάρσης της μυασθένειας gravis (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Αγευσία, ανοσμία, τρόμος, σπασμοί
Οφθαλμικές διαταραχές			Θαμπή όραση	Διπλωπία		

Κατηγορία οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)	Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)	Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)	Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)	Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)	Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)*
Καρδιακές διαταραχές			Εξάψεις, αίσθημα παλμών	Κολπική αρρυθμία, υπόταση, βραδυκαρδία		επιμήκυνση του διαστήματος QT/QTc, κοιλιακή αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένων κοιλιακής ταχυκαρδίας, κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου) με δυνητική θανατηφόρο έκβαση (βλ. παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια	Ναυτία, έμετος, γαστρεντερικό άλγος, μετεωρισμός	Καντιντίαση στόματος, στοματίτιδα, ανορεξία, δυσκοιλιότητα		Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4)	Παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Αύξηση των ηπατικών ενζύμων (AST, ALT, αλκαλική φωσφατάση, γ-γλουταμυλτρανσφεράση)	Ηπατίτιδα	Χολοστατικός ίκτερος		Σοβαρή ηπατίτιδα και ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4).
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			Εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός	Έκζεμα	Πολύμορφο ερύθημα	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού					Μυϊκές κράμπες	Αρθραλγία, μυαλγία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού		Κολπική καντιντίαση				

* εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι διαταραχές της όρασης (< 1%) που συνδέονται με τη χρήση του Ketek, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η θαμπή όραση, η δυσκολία εστίασης και η διπλωπία, ήταν ως επί το πλείστον ήπιες ως μέτριες, ωστόσο έχουν αναφερθεί και σοβαρές αντιδράσεις. Τυπικά, εμφανίστηκαν εντός ολίγων ωρών μετά την πρώτη ή τη δεύτερη δόση, επανήλθαν στις επόμενες δόσεις, διήρκεσαν κάποιες ώρες και ήταν πλήρως αναστρέψιμες είτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά το τέλος της αγωγής. Η εμφάνιση της οπτικής αντίδρασης μπορεί να είναι ξαφνική. Τα συμβάματα αυτά δεν έχουν συνδεθεί με σημεία οφθαλμικής διαταραχής (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.7).

Σε κλινικές μελέτες η επίδραση στο QTc ήταν μικρή (κατά μέσον όρο περίπου 1 msec). Σε συγκριτικές μελέτες, φάνηκαν παρόμοιες δράσεις με εκείνες που παρατηρήθηκαν με την κλαριθρομυκίνη σε θεραπεία ΔQTc >30 msec σε 7,6% και 7% των περιπτώσεων, αντίστοιχα. Κανένας ασθενής σε καμία από τις ομάδες δεν παρουσίασε ΔQTc >60 msec. Στο κλινικό πρόγραμμα δεν υπήρξε κάποια αναφορά για TdP ή άλλες σοβαρές κοιλιακές αρρυθμίες ή σχετιζόμενη ανακοπή και δεν εντοπίστηκαν υποομάδες σε κίνδυνο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Περίληψη V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση οξείας υπερδοσολογίας πρέπει να κενωθεί ο στόμαχος. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να χορηγείται συμπτωματική και υποστηρικτική αγωγή. Θα πρέπει να εφαρμόζεται επαρκής ενυδάτωση. Θα πρέπει να ελέγχονται οι ηλεκτρολύτες (ιδιαίτερα το ασβέστιο) στο αίμα. Επειδή υπάρχει το ενδεχόμενο επιμήκυνσης του διαστήματος QT και υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αρρυθμιών, θα πρέπει να παρακολουθείται το ΗΚΓ.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιβακτηριακά για συστηματική χρήση, macrolides, lincosamides & streptogramins, κωδικός ATC: J01FA15.

Η τελιθρομυκίνη είναι ένα ημισυνθετικό παράγωγο της ερυθρομυκίνης Α η οποία ανήκει στις κετολίδες, μια ομάδα αντιμικροβιακών παραγόντων που έχουν σχέση με τα μακρολίδια.

Τρόπος δράσης

Η τελιθρομυκίνη αναστέλλει την πρωτεϊνική σύνθεση αλληλεπιδρώντας με τις περιοχές II και V του 23S ριβοσωμικού RNA της 50S ριβοσωμικής υπομονάδας. Επιπροσθέτως, η τελιθρομυκίνη είναι σε θέση να αναστείλει τον σχηματισμό των 50S και 30S ριβοσωμικών υπομονάδων.

Η συγγένεια της τελιθρομυκίνης με τις 50S ριβοσωμικές υπομονάδες των μικροοργανισμών που είναι ευαίσθητοι στην ερυθρομυκίνη Α είναι 10 φορές υψηλότερη από εκείνη της ερυθρομυκίνης Α.

Σχέση Φαρμακοκινητικής/Φαρμακοδυναμικής (ΦΚ/ΦΔ):

Ο λόγος AUC/MIC έχει καταδειχτεί ότι αποτελεί τη ΦΚ/ΦΔ παράμετρο που συσχετίζεται καλύτερα με την αποτελεσματικότητα της τελιθρομυκίνης.

Μηχανισμοί ανάπτυξης αντοχής

Η τελιθρομυκίνη δεν επάγει την εμφάνιση της μεσολαβούμενης από μακρολίδες-λινκοζαμίδες-στρεπτογραμμίνη B (MLS_B) αντοχής *in vitro* στον *Staphylococcus aureus*, τον *Streptococcus pneumoniae* ή τον *Streptococcus pyogenes*.

Σε κάποιους μικροοργανισμούς που είναι ανθεκτικοί στην ερυθρομυκίνη A λόγω της επαγωγίμης έκφρασης του προσδιοριστικού παράγοντα της αντοχής MLS_B, η συγγένεια της τελιθρομυκίνης για την 50S ριβοσωμική υπομονάδα είναι υψηλότερη κατά περισσότερο από 20 φορές εκείνης της ερυθρομυκίνης A.

Η τελιθρομυκίνη δεν είναι δραστική έναντι μικροοργανισμών που εκφράζουν ιδιοσυστασιακά τον προσδιοριστικό παράγοντα της αντοχής MLS_B (cMLS_B). Η πλειοψηφία των ανθεκτικών στη μεθικιλίνη στελεχών *S. aureus* (MRSA) εκφράζουν τον φαινότυπο cMLS_B.

Σε *in vitro* μελέτες, η δράση της τελιθρομυκίνης μειώθηκε έναντι μικροοργανισμών που εκφράζουν τους σχετιζόμενους με τα γονίδια *erm*(B) ή *mef*(A) μηχανισμούς αντοχής στην ερυθρομυκίνη.

Η έκθεση της τελιθρομυκίνης *in vitro* επέλεξε τους μεταλλαγμένους πνευμονιόκοκκους με αυξημένες MIC τελιθρομυκίνης, έχοντας εν γένει ως αποτέλεσμα τιμές MIC ≤1 mg/l.

Ο *streptococcus pneumoniae* δεν επιδεικνύει διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ της ερυθρομυκίνης A και της τελιθρομυκίνης.

Οι *Streptococcus pyogenes* που επιδεικνύουν υψηλού επιπέδου αντοχή στην ερυθρομυκίνη A παρουσιάζουν διασταυρούμενη αντοχή έναντι της τελιθρομυκίνης.

Όρια ευαισθησίας

Τα συνιστώμενα MIC κλινικά όρια ευαισθησίας της Ευρωπαϊκής Επιτροπής Δοκιμής της Ευαισθησίας σε Αντιμικροβιακούς Παράγοντες (EUCAST) παρουσιάζονται πιο κάτω:

Παθογόνο	Ευαίσθητοι	Ανθεκτικοί
<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

¹Η συσχέτιση μεταξύ των MIC των μακρολιδών και της κλινικής έκβασης είναι αδύναμη για τον *H. influenzae*. Συνεπώς, τα όρια ευαισθησίας της MIC για την τελιθρομυκίνη τέθηκαν για τον χαρακτηρισμό του *H. influenzae* άγριου τύπου με ενδιάμεση ευαισθησία.

Αντιβεκτηριακό φάσμα

Η συχνότητα της ανθεκτικότητας για ορισμένα είδη μπορεί να ποικίλλει γεωγραφικά και χρονικά και είναι επιθυμητές οι τοπικές πληροφορίες για την ανθεκτικότητα, ιδιαίτερα όταν αντιμετωπίζονται θεραπευτικά σοβαρές λοιμώξεις. Όταν χρειάζεται, θα πρέπει να αναζητείται η γνώμη των ειδικών όταν η τοπική συχνότητα εμφάνισης της ανθεκτικότητας είναι τέτοια ώστε η χρησιμότητα του φαρμάκου, τουλάχιστον σε κάποιους τύπους λοίμωξης, είναι αμφίβολη.

<u>Συγγνά ευαίσθητα είδη</u> <u>Αερόβια Gram-θετικά βακτήρια</u> <i>Staphylococcus aureus</i> methicillin susceptible (MSSA)* <i>Streptococcus pneumoniae</i> * Είδη <i>Streptococcus</i> Viridans group streptococci <u>Αερόβια Gram-αρνητικά βακτήρια</u> <i>Haemophilus influenzae</i>\$* <i>Haemophilus parainfluenzae</i>\$ <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>*
<u>Άλλα</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i>* <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>*
Είδη για τα οποία η επίκτητη ανθεκτικότητα μπορεί να είναι πρόβλημα <u>Αερόβια Gram-θετικά βακτήρια</u> <i>Staphylococcus aureus</i> methicillin resistant (MRSA)+ <i>Streptococcus pyogenes</i>*
Οργανισμοί με έμφυτη ανθεκτικότητα <u>Αερόβια Gram-αρνητικά βακτήρια</u> <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i>

* Η κλινική αποτελεσματικότητα για τους ευαίσθητους μικροοργανισμούς έχει αποδειχθεί στις εγκεκριμένες κλινικές ενδείξεις.

\$ φυσική ενδιάμεση ευαισθησία

+ Η τελθρομυκίνη δεν είναι δραστική έναντι μικροοργανισμών που εκφράζουν ιδιοσυστασιακά τον προσδιοριστικό παράγοντα της αντοχής MLS_B (cMLS_B). Περισσότεροι από το 80% των στελεχών MRSA εκφράζουν τον cMLS_B.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η τελθρομυκίνη απορροφείται σχεδόν ταχέως. Μετά από μια εφάπαξ ημερήσια δόση 800 mg τελθρομυκίνης μια μέση μέγιστη συγκέντρωση περίπου 2 mg/l επιτεύχθηκε στο πλάσμα εντός 1-3 ωρών μετά τη δόση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 57% μετά από μια εφάπαξ δόση 800 mg. Ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης δεν επηρεάζονται από τη λήψη τροφής και γι' αυτό τα δισκία Ketek μπορούν να χορηγηθούν ανεξάρτητα της τροφής.

Οι μέσες ελάχιστες συγκεντρώσεις των 0,04-0,07 mg/l του πλάσματος σε σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται μέσα σε 3 έως 4 ημέρες μετά από μια εφάπαξ ημερήσια δόση τελθρομυκίνης των 800 mg. Η AUC σε σταθερή κατάσταση αυξάνεται κατά 1,5 φορά περίπου σε σύγκριση με την εφάπαξ δόση.

Σε ασθενείς οι μέσες μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση ήταν 2,9 ± 1,6 mg/l (εύρος 0,02-7,6 mg/l) και 0,2 ± 0,2 mg/l (εύρος 0,010-1,29 mg/l) κατά τη διάρκεια ενός θεραπευτικού δοσολογικού σχήματος 800 mg εφάπαξ ημερησίως.

Κατανομή

Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες *in vitro* είναι περίπου 60%-70%. Η τελιθρομυκίνη κατανέμεται ευρέως σε όλο το σώμα. Ο όγκος κατανομής είναι $2,9 \pm 1,0$ l/kg. Η ταχεία κατανομή της τελιθρομυκίνης στους ιστούς έχει σαν αποτέλεσμα σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις τελιθρομυκίνης στους περισσότερους ιστούς-στόχους από ότι στο πλάσμα. Οι μέγιστες ολικές ιστικές συγκεντρώσεις του υπερκείμενου υγρού του επιθηλίου, των κυψελιδικών μακροφάγων, των βρογχικών βλεννογόνων, των αμυγδαλών και των ιστών των παραρρίνιων κόλπων ήταν $14,9 \pm 11,4$ mg/l, $318,1 \pm 231$ mg/l, $3,88 \pm 1,87$ mg/kg, $3,95 \pm 0,53$ mg/kg και $6,96 \pm 1,58$ mg/kg αντίστοιχα. Η ολική ιστική συγκέντρωση του υπερκείμενου υγρού του επιθηλίου, των κυψελιδικών μακροφάγων, των βρογχικών βλεννογόνων, των αμυγδαλών και των ιστών των παραρρίνιων κόλπων ήταν $0,84 \pm 0,65$ mg/l, 162 ± 96 mg/l, $0,78 \pm 0,39$ mg/kg, $0,72 \pm 0,29$ mg/kg και $1,58 \pm 1,68$ mg/kg αντίστοιχα 24 ώρες μετά τη δόση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της τελιθρομυκίνης στα λευκοκύτταρα ήταν 83 ± 25 mg/l.

Βιομετασχηματισμός

Η τελιθρομυκίνη μεταβολίζεται πρωταρχικά από το ήπαρ. Μετά την από του στόματος χορήγηση τα 2/3 της δόσης αποβάλλονται ως μεταβολίτες και το 1/3 αναλλοίωτο. Το βασικό κυκλοφορούν συστατικό στο πλάσμα είναι η τελιθρομυκίνη. Ο κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης της αντιπροσωπεύει το 13% περίπου της AUC της τελιθρομυκίνης και έχει μικρή αντιμικροβιακή δραστηριότητα σε σύγκριση με το αρχικό φάρμακο. Άλλοι μεταβολίτες ανιχνεύθηκαν στο πλάσμα, στα ούρα και τα κόπρανα και αντιπροσωπεύουν ποσοστό ίσο ή μικρότερο από το 3% της AUC στο πλάσμα.

Η τελιθρομυκίνη μεταβολίζεται τόσο από τα ισοένζυμα CYP450 όσο και από τα μη CYP ένζυμα. Το μεγαλύτερο ένζυμο CYP450 που ενέχεται στο μεταβολισμό της τελιθρομυκίνης είναι το CYP3A4. Η τελιθρομυκίνη είναι ένας αναστολέας του CYP3A4 και του CYP2D6 αλλά έχει περιορισμένη ή καμιά δράση στο CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 και 2E1.

Αποβολή

Μετά την από του στόματος χορήγηση επισημασμένης τελιθρομυκίνης, 76% της ραδιενέργειας αποβάλλεται από τα κόπρανα και 17% αποβάλλεται από τα ούρα. Περίπου το 1/3 της τελιθρομυκίνης απεκκρίνεται αναλλοίωτο 20% από τα κόπρανα και 12% από τα ούρα. Η τελιθρομυκίνη επιδεικνύει μέτρια, μη γραμμική φαρμακοκινητική. Η μη νεφρική κάθαρση μειώνεται καθώς αυξάνεται η δόση. Η ολική κάθαρση (μέση $\pm$ σταθερά απόκλιση) είναι περίπου 58 $\pm$ 5 l/ώρα μετά την ενδοφλέβια χορήγηση με νεφρική κάθαρση υπεύθυνη σε ποσοστό 22% περίπου από αυτό. Η τελιθρομυκίνη εμφανίζει μια εκθετική απομάκρυνση από το πλάσμα με ταχύ χρόνο ημιζωής της κατανομής που ανέρχεται σε 0,17 ώρες. Ο κύριος χρόνος ημιζωής της τελιθρομυκίνης είναι 2-3 ώρες και ο τελικός, λιγότερο σημαντικός, χρόνος ημιζωής είναι περίπου 10 ώρες σε δόση των 800 mg εφάπαξ ημερησίως.

Ειδικόι πληθυσμοί

- Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη πολλαπλών δόσεων, 36 άτομα με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας, παρατηρήθηκε αύξηση κατά 1,4 φορές στη $C_{max,ss}$ και αύξηση κατά 2 φορές στην AUC (0-24)_{ss} σε πολλαπλές δόσεις των 800 mg στην ομάδα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CLCR < 30 ml/min) σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές και συστήνεται μειωμένη δοσολογία Ketek (βλ. παράγραφο 4.2.). Βάσει στοιχείων παρατήρησης, η ημερήσια δόση των 600 mg είναι περίπου ισοδύναμη με την ζητούμενη έκθεση που παρατηρείται σε υγιή άτομα.

Βάσει στοιχείων προσομοίωσης, ένα εναλλασόμενο ημερήσιο δοσολογικό σχήμα των 800 mg και 400 mg σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να προσεγγίσει την AUC (0-48h) των υγιών ατόμων που λαμβάνουν 800 mg άπαξ ημερησίως.

Δεν αξιολογήθηκε η επίδραση της αιμοδιύλισης ως προς την απέκκριση της τελιθρομυκίνης.

- Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη μιας εφ'άπαξ δόσης (800 mg) σε 12 ασθενείς και σε μία μελέτη πολλαπλών δόσεων (800 mg) σε 13 ασθενείς με ήπια έως σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child Pugh Class A, B, & C), η C_{max} , AUC και $t_{1/2}$ της τελιθρομυκίνης ήταν παρόμοιες συγκριτικά με αυτές που ελήφθησαν από υγιή άτομα συγκρινόμενα με βάση την ηλικία και το φύλλο. Και στις δύο μελέτες, παρατηρήθηκε υψηλότερη νεφρική απέκκριση στους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Λόγω περιορισμένης εμπειρίας σε ασθενείς με μειωμένη μεταβολική ικανότητα του ήπατος, το Ketek θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

- Ηλικιωμένα άτομα

Σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών (κατά μέσον όρο 75 έτη) αυξήθηκε κατά 2 φορές περίπου η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα και η AUC της τελιθρομυκίνης σε σύγκριση με εκείνες που επιτεύχθηκαν στους νεαρούς υγιείς ενήλικες. Αυτές οι αλλαγές στη φαρμακοκινητική δεν απαιτούν προσαρμογή της δοσολογίας.

- Παιδιατρικός πληθυσμός

Περιορισμένα στοιχεία που επιτεύχθηκαν σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 13-17 ετών, έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις της τελιθρομυκίνης σε αυτή την ομάδα ηλικίας ήταν παρόμοιες με τις συγκεντρώσεις σε ασθενείς ηλικίας 18-40 ετών.

- Γένος

Οι φαρμακοκινητικές της τελιθρομυκίνης μεταξύ αρρένων και θηλέων είναι παρόμοιες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Διεξήχθησαν μελέτες τοξικότητας μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις τελιθρομυκίνης σε αρουραίους, σκύλους και πιθήκους διάρκειας 1, 3 και 6 μηνών και έδειξαν ότι το ήπαρ ήταν ο κύριος στόχος τοξικότητας με αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων και ιστολογική ένδειξη βλάβης. Οι επιδράσεις αυτές παρουσίασαν τάση υποστροφής μετά τη διακοπή της θεραπείας. Οι εκθέσεις στο πλάσμα που βασίζονται στο ελεύθερο κλάσμα του δραστικού συστατικού, στα επίπεδα στα οποία δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες κυμάνθηκαν από 1,6 έως 13 φορές της αναμενόμενης κλινικής έκθεσης.

Σε αρουραίους και σκύλους στους οποίους χορηγήθηκε τελιθρομυκίνη για ένα μήνα σε επαναλαμβανόμενες δόσεις των 150 mg/Kg/day ή μεγαλύτερες και για 3-6 μήνες σε επαναλαμβανόμενες δόσεις των 20 mg/Kg/day ή μεγαλύτερες έχει παρατηρηθεί φωσφολιπιδώση (ενδοκυτταρική συσσώρευση φωσφολιπιδίων) η οποία επηρεάζει αρκετά όργανα και ιστούς (π.χ. ήπαρ, νεφρά, πνεύμονα, θυμικό αδέν, σπλήνα, χοληδόχο κύστη, λεμφαδένες του μεσεντερίου, γαστρεντερικό σωλήνα). Η χορήγηση αυτή αντιστοιχεί σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης στο ελεύθερο δραστικό συστατικό τουλάχιστον 9 φορές μεγαλύτερα από τα αναμενόμενα επίπεδα στον άνθρωπο μετά από 1 μήνα και μικρότερα από τα αναμενόμενα επίπεδα στον άνθρωπο μετά από 6 μήνες, αντίστοιχα. Υπήρξαν αποδείξεις για αναστρεψιμότητα με τη διακοπή της θεραπείας. Η σημασία των ευρημάτων αυτών για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

Όπως ισχύει με ορισμένα μακρολίδια, η τελιθρομυκίνη προκάλεσε τόσο επιμήκυνση του διαστήματος QTc στους σκύλους όσο και στη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας στις ίνες Purkinje των κουνελιών *in vitro*. Οι επιπτώσεις ήταν εμφανείς σε επίπεδα του ελεύθερου φαρμάκου στο πλάσμα κατά 8-13 φορές εκείνων που αναμένονται σε κλινικό επίπεδο. Η υποκαλιαιμία και η κινιδίνη είχαν αθροιστικές/υπεραθροιστικές δράσεις *in vitro* ενώ ενίσχυση παρουσιάστηκε με τη σοταλόλη. Η τελιθρομυκίνη, όχι όμως και οι μεγαλύτεροι μεταβολίτες της για τον άνθρωπο, εμφανίζει ανασταλτική δραστηριότητα στους διαύλους HERG και Kv1.5.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα έδειξαν μειωμένη ωρίμανση των γαμετών σε αρουραίο και ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη γονιμοποίηση. Ελαφριά μείωση στους δείκτες γονιμότητας παρατηρήθηκε σε ποντίκια, σε γονικές τοξικές δόσεις υψηλότερες από 150 mg/kg. Σε υψηλές δόσεις παρουσιάστηκε εμβρυοτοξικότητα και εμφανίστηκε κάποια αύξηση στη μη πλήρη οστεοποίηση και σε ανωμαλία του σκελετού. Οι μελέτες σε αρουραίους και κουνέλια δεν ήταν

πειστικές όσον αφορά στο ενδεχόμενο τερατογένεσης ενώ σε υψηλές δόσεις υπήρξε διαφορούμενη μαρτυρία ανεπιθυμητών ενεργειών ως προς την ανάπτυξη του εμβρύου.

Η τελιθρομυκίνη και οι κύριοι μεταβολίτες της στον άνθρωπο ήταν αρνητικοί στις δοκιμασίες ως προς το ενδεχόμενο γονοτοξικότητας *in vitro* και *in vivo*. Δεν διεξήχθησαν μελέτες καρκινογένεσης με την τελιθρομυκίνη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική
Ποβιδόνη K25
Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη
Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου:

Τάλκης
Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000
Υπρομελλόζη 6 cp
Τιτανίου διοξείδιο E171
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο E172
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό E172

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κάθε κοιλότητα της κυψέλης περιέχει δύο δισκία.

Οι συσκευασίες διατίθενται σε 10, 14, 20 και 100 δισκία.
Αδιαφανείς κυψέλες από PVC/αλουμίνιο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/01/191/001-004

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 9 Ιουλίου 2001
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 9 Ιουλίου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

S.C. Zentiva S.A.

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

B. ΟΡΟΙ Η ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ketek 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
telithromycin

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg τελιθρομυκίνη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ
ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ
ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ

**ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Ketek

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ketek 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
telithromycin

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Aventis Pharma S.A.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για το χρήστη

Ketek 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Telithromycin

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Ketek και ποια είναι η χρήση του.
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Ketek.
3. Πώς να πάρετε το Ketek.
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.
5. Πώς να φυλάσσεται το Ketek.
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες.

1. Τι είναι το Ketek και ποια είναι η χρήση του

Το Ketek περιέχει τη δραστική ουσία τελιθρομυκίνη

Το Ketek είναι ένα αντιβιοτικό της κατηγορίας των μακρολιδίων. Τα αντιβιοτικά σταματούν την ανάπτυξη των μικροβίων που προκαλούν λοιμώξεις.

Το Ketek χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων από μικρόβια ενάντια στα οποία δρα το φάρμακο.

- Σε ενήλικες, το Ketek χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων του λαιμού, λοιμώξεων των ιγμορείων (κενές κοιλότητες στα οστά γύρω από τη μύτη) και αναπνευστικών λοιμώξεων σε ασθενείς με χρόνια δυσχέρεια στην αναπνοή και των πνευμονικών λοιμώξεων (πνευμονία).
- Σε εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω, το Ketek χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων του λαιμού.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Ketek

Μην πάρετε το Ketek

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην τελιθρομυκίνη, σε οποιοδήποτε από τα αντιβιοτικά της ομάδας των μακρολιδίων ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Σε περίπτωση αμφιβολίας, μιλήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- εάν πάσχετε από **μυασθένεια gravis**, μία σπάνια νόσο που προκαλεί μυϊκή αδυναμία
- σε περίπτωση που στο παρελθόν παρουσιάσατε ηπατική νόσο (**ηπατίτιδα** ή/και **ίκτερο**) ενώ λαμβάνατε το Ketek.
- εάν **παίρνετε άλλα φάρμακα** που μπορούν να παρατείνουν το διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) όπως:
 - τερφεναδίνη ή αστεμιζόλη (αλλεργικά προβλήματα)
 - σισαπρίδη (πεπτικά προβλήματα)
 - πιμοζίδη (ψυχιατρικά προβλήματα)
 - δρονεδαρόνη (για κολπική μαρμαρυγή)
 - σακουιναβίρη (αντι-HIV αγωγή)

- εάν **παίρνετε άλλα φάρμακα** που περιέχουν κάποια από τις ακόλουθες δραστικές ουσίες:
 - εργοταμίνη ή διυδροεργοταμίνη (δισκία ή εισπνεόμενη για την ημικρανία)
- σε περίπτωση που παίρνετε συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα για τον έλεγχο των επιπέδων **χοληστερόλης** ή των άλλων λιπιδίων στο αίμα όπως η σιμβαστατίνη, η λοβαστατίνη ή η ατορβαστατίνη, λόγω της πιθανής αύξησης των ανεπιθύμητων ενεργειών από αυτά τα φάρμακα.
- σε περίπτωση που γνωρίζετε ότι εσείς ή κάποιος από το οικογενειακό σας περιβάλλον έχει μια **ανωμαλία στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ)**, η οποία ονομάζεται “σύνδρομο επιμήκυνσης του QT”.
- σε περίπτωση που έχετε **πρόβλημα με τα νεφρά** (σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας) ή/και **πρόβλημα με το συκώτι** (σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας), μην πάρετε το Ketek ενώ παίρνετε άλλα φάρμακα που περιέχουν κάποια από τις ακόλουθες δραστικές ουσίες:
 - κετοконаζόλη ή φλουконаζόλη (αντιμυκητιασική αγωγή)
 - ένα φάρμακο που ονομάζεται αναστολέας της πρωτεάσης (αντι-HIV αγωγή)
 - κολχικίνη (για την ουρική αρθρίτιδα)

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στο γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Ketek.

- εάν είχατε συγκεκριμένα **καρδιακά προβλήματα** όπως νόσημα των στεφανιαίων της καρδιάς, κοιλιακές αρρυθμίες, βραδυκαρδία ή αν είχατε συγκεκριμένες μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος που οφείλονται σε ιατρικές καταστάσεις όπως χαμηλά επίπεδα καλίου (υποκαλιαιμία), χαμηλά επίπεδα μαγνησίου (υπομαγνησισαίμια).
- εάν έχετε **ηπατική νόσο**.
- σε περίπτωση που παρουσιάσατε **λιποθυμικές τάσεις** (παροδική απώλεια των αισθήσεων).

Συζητήστε με το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας αν παρουσιάζετε ακανόνιστους καρδιακούς παλμούς.

Συζητήστε με το γιατρό σας, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας εάν παρουσιάσετε διαταραχές της όρασης (θαμνή όραση, δυσκολία εστίασης, διπλωπία). Αυτές οι οπτικές διαταραχές μπορεί να συμβούν ξαφνικά και διαρκούν αρκετές ώρες. Ενδέχεται αυτό να το αντιμετωπίσετε μέσα σε λίγες ώρες από τη λήψη της ημερήσιας δόσης σας Ketek, την πρώτη ή τη δεύτερη φορά. Αυτό μπορεί να συμβεί και πάλι όταν θα πάρετε την επόμενη δόση του Ketek. Αυτές οι επιδράσεις συνήθως εξαφανίζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με Ketek.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ή εάν έχετε αμφιβολίες ρωτήστε το γιατρό σας πριν πάρετε το Ketek.

Σε περίπτωση που εκδηλώσετε σοβαρή ή παρατεταμένη ή αιμορραγική **διάρροια** κατά τη διάρκεια ή μετά τη λήψη των δισκίων Ketek, συμβουλευτείτε αμέσως το γιατρό σας επειδή μπορεί να χρειαστεί διακοπή της αγωγής. Αυτό πιθανόν να είναι ένα σημείο φλεγμονής του εντέρου που μπορεί να παρουσιασθεί μετά από θεραπεία με αντιβιοτικά.

Για τη μείωση των πιθανών επιπτώσεων των διαταραχών της όρασης, πάρτε τα δισκία πριν πάτε για ύπνο (βλ. επίσης παράγραφο 3).

Παιδιά και έφηβοι

Το Ketek **δεν συνιστάται** για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 12 ετών.

Ανατρέξτε επίσης στις παραγράφους «Μην πάρετε το Ketek», «Άλλα φάρμακα και Ketek» και «Οδήγηση και χειρισμός μηχανών».

Άλλα φάρμακα και Ketek

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή, επειδή ορισμένα από αυτά μπορεί να επηρεάσουν ή να επηρεαστούν από το Ketek.

Αυτά τα φάρμακα δεν πρέπει να λαμβάνονται με το Ketek:

- φαρμακευτικά προϊόντα για τον έλεγχο των επιπέδων **χοληστερόλης** στο αίμα ή των άλλων λιπιδίων, όπως η σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη ή λοβαστατίνη, λόγω της πιθανής αύξησης των ανεπιθύμητων ενεργειών από αυτά τα φάρμακα.

- **άλλα φάρμακα** που μπορούν να παρατείνουν το διάστημα QT στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) όπως:
 - τερφεναδίνη ή αστεμιζόλη (αλλεργικά προβλήματα)
 - σισαπρίδη (πεπτικά προβλήματα)
 - πιμοζίδη (ψυχιατρικά προβλήματα)
 - δρονεδαρόνη (για κολπική μαρμαρυγή)
 - σακουιναβίρη (αντι-HIV αγωγή)
- άλλα φάρμακα που περιέχουν κάποια από τις **ακόλουθες δραστικές ουσίες**:
 - εργοταμίνη ή διυδροεργοταμίνη (δισκία ή εισπνεόμενη για την ημικρανία)
- σε περίπτωση που έχετε **πρόβλημα με τα νεφρά** (σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας) ή/και **πρόβλημα με το συκώτι** (σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας), άλλα φάρμακα που περιέχουν κάποια από τις **ακόλουθες δραστικές ουσίες**:
 - κετοκοναζόλη ή φλουκοναζόλη (αντιμυκητιασική αγωγή)
 - ένα φάρμακο που ονομάζεται αναστολέας της πρωτεάσης (αντι-HIV αγωγή)
 - κολχικίνη (για την ουρική αρθρίτιδα)

Είναι σημαντικό να **ενημερώσετε το γιατρό σας** εάν παίρνετε:

- φάρμακα που περιέχουν φαινοτοΐνη και καρβαμαζεπίνη (για την επιληψία),
- ριφαμπικίνη (αντιβιοτικό),
- φαινοβαρβιτάλη ή βότανο St John (υπερικό/βαλσαμόχορτο) (φάρμακο από βότανα που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ήπιας κατάθλιψης,
- φάρμακα όπως το τακρόλιμους, η κυκλοσπορίνη και το σιρόλιμους (για μεταμόσχευση οργάνου),
- μετοπρολόλη (για τις καρδιακές παθήσεις)
- στοταδόλη (για τις καρδιακές παθήσεις)
- ριτοναβίρη (αντι-HIV φάρμακο)
- φάρμακα που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τους καρδιακούς παλμούς (φάρμακα που παρατείνουν το διάστημα QT). Αυτά περιλαμβάνουν φάρμακα που χορηγούνται για μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό (αντιαρρυθμικά όπως κινιδίνη, αμιωδαρόνη), για την κατάθλιψη (σιταλοπράμη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά), μεθαδόνη, κάποια αντιψυχωσικά (φαινοθειαζίνες), κάποια αντιβιοτικά (φλουοροκινολόνες όπως η μοξιφλοξασίνη), κάποια αντιμυκητιασικά (φλουκοναζόλη, πενταμιδίνη) και κάποια αντιϊκά φάρμακα (π.χ. τελαπρεβίρη).
- φάρμακα που περιέχουν διγοξίνη (για τις καρδιακές παθήσεις) ή dabigatran (για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων στο αίμα)
- κολχικίνη (για την ουρική αρθρίτιδα)
- κάποιους αναστολείς διαύλων ασβεστίου (π.χ. βεραπαμίλη, νιφεδιπίνη, φελοδιπίνη) (για τις καρδιακές παθήσεις).

Το Ketek με τροφές, ποτά και οινόπνευμα

Το Ketek μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς φαγητό.

Κόπηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε εγκυος, **να μην** πάρετε το Ketek επειδή δεν έχει εδραιωθεί επαρκώς η ασφάλεια αυτού του φαρμάκου στην εγκυμοσύνη. Εάν θηλάζετε, να μην πάρετε το Ketek.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Περιορίστε την οδήγηση ή άλλες επικίνδυνες δραστηριότητες ενώ παίρνετε το Ketek. Εάν παρουσιάζετε προβλήματα όρασης, λιποθυμικές τάσεις ή σύγχυση ή ψευδαισθήση ενώ παίρνετε το Ketek, μην οδηγείτε, μη χειρίζεστε βαρέα μηχανήματα και μην επιδίδεστε σε επικίνδυνες δραστηριότητες.

Η λήψη του Ketek μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως διαταραχές της όρασης, σύγχυση ή ψευδαισθήση οι οποίες μπορεί να μειώσουν την ικανότητα ολοκλήρωσης συγκεκριμένων εργασιών. Σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά λιποθυμίας (παροδική απώλεια συνείδησης) στα οποία μπορεί να έχει προηγηθεί ένα γενικό αίσθημα αδιαθεσίας (π.χ. ναυτία, στομαχικές διαταραχές). Τα συμπτώματα αυτά μπορεί εμφανιστούν μετά την πρώτη δόση του Ketek.

3. Πώς να πάρετε το Ketek

Ο γιατρός σας θα σας πει πόσα δισκία Ketek να παίρνετε, σε ποια ώρα και για πόσο διάστημα. Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφοβολίες ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Συνήθως η διάρκεια της θεραπείας είναι 5 ημέρες για λοιμώξεις του λαιμού, λοιμώξεις των ιγμορείων, αναπνευστικές λοιμώξεις σε ασθενείς με χρόνια δυσχέρεια στην αναπνοή και 7 έως 10 ημέρες για πνευμονία.

Η συνιστώμενη δόση του Ketek για ενήλικες και παιδιά ηλικίας 12 ετών και άνω είναι δύο δισκία των 400 mg μια φορά την ημέρα (800 mg εφάπαξ ημερησίως).

Αν έχετε προβλήματα με τα νεφρά (σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια), θα πρέπει να πάρετε εναλλασσόμενες ημερήσιες δόσεις των 800 mg (δύο δισκία των 400 mg) και των 400 mg (ένα δισκίο των 400 mg), ξεκινώντας από τη δόση των 800 mg.

Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό.

Καλύτερα να παίρνετε τα δισκία την ίδια ώρα κάθε ημέρας. Εάν είναι δυνατόν, πάρτε τα δισκία πριν τον βραδινό ύπνο, προκειμένου να μειωθεί ο πιθανός αντίκτυπος των διαταραχών της όρασης και της απώλειας των αισθήσεων.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Ketek από την κανονική

Αν από λάθος πάρετε περισσότερα από ένα δισκία, πιθανόν να μη συμβεί τίποτα. Αν από λάθος πάρετε αρκετά δισκία περισσότερες φορές, επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας. Αν είναι δυνατό, να έχετε μαζί σας τα δισκία ή το κουτί για να τα δείξετε στο γιατρό ή στο φαρμακοποιό.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Ketek

Αν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση, αναπληρώστε την το συντομότερο δυνατό. Εντούτοις, αν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και πάρτε το επόμενο δισκίο στη σωστή ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Ketek

Να πάρετε όλη τη σειρά των δισκίων που σας χορήγησε ο γιατρός σας ακόμη και όταν αρχίσετε να νοιώθετε καλύτερα προτού τα τελειώσετε. Αν διακόψετε πολύ σύντομα να παίρνετε τα δισκία, η λοίμωξη μπορεί να επανέλθει ή να επιδεινωθεί η κατάστασή σας.

Αν διακόψετε πολύ σύντομα να παίρνετε τα δισκία, μπορεί να συμβάλλετε επίσης στην εμφάνιση μικροβιακής ανθεκτικότητας στο φάρμακο.

Αν νοιώσετε ότι σας έχει εμφανιστεί κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε αμέσως ένα γιατρό για να σας συμβουλέψει πριν πάρετε την επόμενη δόση.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι περισσότερες από αυτές είναι ήπιες και παροδικές ενώ πολύ σπάνιες περιπτώσεις σοβαρών ανεπιθύμητων ηπατικών αντιδράσεων και ηπατικής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, έχουν αναφερθεί.

Εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες, διακόψτε τη λήψη του Ketek και μιλήστε αμέσως με το γιατρό σας:

- Αλλεργικές ή δερματικές αντιδράσεις όπως οίδημα του προσώπου, γενικές αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της αλλεργικής καταπληξίας ή σοβαρό νόσημα του δέρματος που συνοδεύεται από κόκκινες κηλίδες, φουσαλίδες (μη γνωστή συχνότητα).

- Σοβαρή, επιμένουσα ή αιμορραγική διάρροια συνοδευόμενη από κοιλιακό άλγος ή πυρετό, που μπορεί να είναι σημείο σοβαρής φλεγμονής του εντέρου η οποία δυνατόν να παρουσιασθεί μετά από τη θεραπεία με αντιβιοτικά (πολύ σπάνιες).
- Σημεία και συμπτώματα ηπατικής νόσου (ηπατίτιδα) όπως κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών, σκούρα ούρα, φαγούρα, απώλεια της όρεξης ή πόνος στην κοιλιά (όχι συχνές).
- Επιδείνωση μιας κατάστασης η οποία καλείται μυασθένεια gravis, μια σπάνια ασθένεια η οποία προκαλεί μυϊκή αδυναμία (άγνωστης συχνότητας).
- Ακανόνιστος καρδιακός παλμός.

Οι παραπάνω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να απαιτήσουν επείγουσα ιατρική προσοχή.

Οι άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, που καταγράφονται παρακάτω, αναφέρονται μαζί με την εκτίμηση της συχνότητας που μπορεί να παρουσιαστούν με το Ketek:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσει περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- διάρροια, συνήθως ήπια και παροδική.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσει μέχρι 1 στους 10 ανθρώπους)

- ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, τυμπανισμός (υπερβολικά αέρια),
- ζάλη, κεφαλαλγίες, διαταραχές γεύσης,
- κοιλιακή καντιντίαση (λοίμωξη από μύκητα που συνοδεύεται από τοπική φαγούρα, κάψιμο και λευκόρροια),
- αύξηση των ηπατικών ενζύμων (ανιχνεύεται με εξέταση αίματος).

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσει μέχρι 1 στους 100 ανθρώπους) ή **σπάνιες** ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσει μέχρι 1 στους 1000 ανθρώπους)

- δυσκοιλιότητα, απώλεια όρεξης (ανορεξία),
- φλεγμονή στο στόμα, μυκητίαση στόματος (καντιντίαση),
- πρόβλημα στο συκώτι (ηπατίτιδα)
- εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός, έκζεμα
- νωθρότητα, δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία), νευρική κατάσταση, ίλιγγος,
- μυρμήγκιασμα των χεριών ή των ποδιών (παραίσθησία),
- διαταραχές της όρασης (θαμπή όραση, δυσκολία εστίασης, διπλωπία) (παρακαλείσθε να διαβάσετε την παράγραφο 2),
- εξάνσεις, λιποθυμία (παροδική απώλεια συνείδησης),
- μεταβολές στο ρυθμό της καρδιάς, (π.χ. αργοί παλμοί) ή ανωμαλία στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ)
- χαμηλή πίεση του αίματος (υπόταση)
- αύξηση συγκεκριμένων λευκοκυττάρων που ανιχνεύονται με εξέταση αίματος (ηωσινοφιλία).

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσει μέχρι 1 στους 10000 ανθρώπους) διαταραχές της όσφρησης, μυϊκές κράμπες.

Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες (συχνότητα μη γνωστή – η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα) που μπορεί να εμφανιστούν με το Ketek είναι:

- τρέμουλο, σπασμοί
- ανωμαλία στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) που ονομάζεται επιμήκυνση του διαστήματος QT
- φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα)
- πόνος στις αρθρώσεις και στους μύες
- σύγχυση
- ψευδαίσθηση (το να βλέπει ή να ακούει κάποιος πράγματα που δεν υπάρχουν)
- απώλεια γεύσης και όσφρησης
- ηπατική ανεπάρκεια.

Ενημερώστε το γιατρό σας στην περίπτωση που κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ενοχλητική, σοβαρή ή δεν υποχωρεί καθώς συνεχίζει η θεραπεία.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε το γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Ketek

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία.

Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτείστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ketek

- Η δραστική ουσία είναι η τελιθρομυκίνη. Κάθε δισκίο περιέχει 400 mg τελιθρομυκίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, ποβιδόνη (K25), καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη, μαγνήσιο στεατικό στον πυρήνα του δισκίου και τάλκης, πολυαιθυλενογλυκόλη (8000), υπρομελλόζη (6 cp), τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), και σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172) στην επικάλυψη με λεπτό υμένιο.

Εμφάνιση του Ketek και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα δισκία Ketek 400 mg παρουσιάζονται ως επιμήκη, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χρώματος ανοιχτού πορτοκαλί με τυπωμένα τα στοιχεία “H3647” στη μια πλευρά και το “400” στην άλλη.

Τα δισκία Ketek φέρονται σε συσκευασία κυψελών. Κάθε κοιλότητα της κυψέλης περιέχει δύο δισκία.

Διατίθενται σε συσκευασίες των 10, 14, 20 και 100 δισκίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας του Ketek είναι:

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

Ο παραγωγός του Ketek είναι:

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

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

Τηλ: +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

România

sanofi-aventis România S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.

Tel: +386 1 560 48 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 33 100 100

Italia

sanofi-aventis S.p.A.

Tel: +39 02 393 91

Suomi/Finland

Sanofi Oy

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

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

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

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

United Kingdom
Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {ημερομηνία}

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμα στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ