

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ketek 400 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg telitromysiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaalean oranssi, pitkänomainen, kaksoiskupera tabletti, jossa toisella puolella merkintä 'H3647' ja toisella '400'.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Määrättäessä Ketekiä viralliset ohjeet antibioottien tarkoituksenmukaisesta käytöstä ja paikallinen resistenssin esiintyvyys tulee ottaa huomioon (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Ketek on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon:

18-vuotiailla ja sitä vanhemmilla:

- Pneumonia avohoidossa (ei sairaalainfektio), lievä tai kohtalaisen vaikea (ks. kohta 4.4).
- Hoidettaessa infektioita, joiden aiheuttajien tiedetään tai epäillään olevan beeta-laktaami- ja/tai makrolidiresistenttejä kantoja (potilastietojen tai kansallisten ja/tai alueellisten resistenssitietojen mukaisesti) ja jotka kuuluvat telitromysiinin antibakteeriseen kirjoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):
 - Kroonisen bronkiitin äkillinen pahenemisvaihe,
 - Akuutti sinuiitti

12-vuotiailla ja sitä vanhemmilla:

- Tonsilliitti/faryngiitti, jonka aiheuttaja on *Streptococcus pyogenes*, vaihtoehtona kun beetalaktamiantibiootit eivät sovi maissa/alueilla, joissa esiintyy merkittävästi ermTR tai mefA -valteista makrolideille resistenttiä *S. pyogenes* -kantaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on 800 mg/vrk; eli kaksi 400 mg tablettia kerran vuorokaudessa.

18-vuotiailla ja sitä vanhemmilla, indikaation mukainen hoidon annostelu on:

- Pneumonia avohoidossa (ei sairaalainfektio): 800 mg kerran vuorokaudessa 7-10 vuorokauden ajan.
- Kroonisen bronkiitin äkillinen pahenemisvaihe: 800 mg kerran vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan.
- Akuutti sinuiitti: 800 mg kerran vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan.
- Tonsilliitti/faryngiitti, jonka aiheuttaja on *Streptococcus pyogenes*: 800 mg kerran vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan.

12-18-vuotiailla hoidon annostelu:

- Tonsilliitti/faryngiitti, jonka aiheuttaja on *Streptococcus pyogenes*: 800 mg kerran vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan.

Iäkkäät potilaat

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen iäkkäillä potilailla pelkästään iän vuoksi.

Pediatriset potilaat

Ketekin turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.2). Ketekiä ei suositella tälle potilasryhmälle.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Ketekiä ei suositella ensisijaiseksi hoidoksi potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinin puhdistuma < 30 ml/min) tai potilaille, joilla on sekä vaikea munuaisten vajaatoiminta että maksan vajaatoiminta, koska parasta mahdollista (600 mg:n) annoskokoa ei ole saatavilla. Jos telitromysiinihoito on välttämätöntä, voidaan nämä potilaat hoitaa vuoropäivin otettavalla 800 mg:n ja 400 mg:n vuorokausiannoksilla aloittaen 800 mg:n annoksella. Hemodialyysipotilaille annostelu tulee sovittaa siten, että 800 mg:n annos Ketekiä otetaan dialyysin jälkeen (ks. myös kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä, kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta. Kokemuksia maksan vajaatoimintapotilaista on kuitenkin vain vähän, joten telitromysiiniä tulisi käyttää varoen näille potilaille (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.2).

Antotapa

Tabletit tulee niellä kokonaisina riittävän vesimäärän kera. Tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai aterioiden välillä.

Ketekin ottamista ennen nukkumaan menoa voidaan harkita mahdollisten haittavaikutusten, kuten näköhäiriöiden ja tajunnanmenetyksen vähentämiseksi (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, jollekin makrolidiryhmän mikrobilääkkeelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Myastenia gravis (ks. kohta 4.4).

Aiemmin sairastettu hepatiitti ja/tai keltaisuutta telitromysiinin käytön yhteydessä.

Samanaikainen käyttö lääkevalmisteiden kanssa, jotka pidentävät QT-aikaa ja ovat CYP3A4:n substraatteja, kuten sisapridi, pimotsidi, astemitsoli ja terfenadiini, dronedaroni ja sakinaviiri (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen käyttö ergotalkaloidijohdoksien kanssa (kuten ergotamiini ja dihydroergotamiini), (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen käyttö simvastatiinin, atorvastatiinin tai lovastatiinin kanssa. Näiden lääkkeiden käyttö tulee keskeyttää Ketek-hoidon ajaksi (ks. kohta 4.5).

Syynynnäinen tai suvussa oleva pitkä QT -oireyhtymä (jollei sitä ole poissuljettu EKG:llä) sekä potilailla, joilla on hankittu QT-ajan pidentyminen.

Ketekin ja voimakkaiden CYP3A4:n estäjien, kuten proteaasi-inhibiittoreiden tai atsolisienilääkkeiden (esim. ketokonatsoli, flukonatsoli), samanaikainen käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta.

Ketekin ja kolkisiinin samanaikainen käyttö potilaille, joilla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.5)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

QT-ajan pidentyminen

Johtuen potentiaalisesta QT-ajan pidentymisestä Ketekiä tulee käyttää varoen potilaille, joilla on sepelvaltimotauti, aiemmin sairastettu kammiorytmihäiriö, hoitamaton hypokalemia ja/tai hypomagnesemia tai bradykardia (< 50 lyöntiä/min), joille käytetään samanaikaisesti Ketekiä ja QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä, tai potilaille, jotka saavat samanaikaisesti voimakkaita CYP3A4:n estäjiä, kuten proteaasin estäjiä tai atsolisienilääkkeitä (esim. ketokonatsoli, flukonatsoli) (ks. kohta 4.3 ja 4.5). Kammiorytmioita (kuten kammiotakykardia, torsades de pointes) on raportoitu ilmenneen telitromysiinillä hoidetuille potilaille, joskus muutaman tunnin kuluessa ensimmäisestä annoksesta (ks. kohta 4.8).

Clostridium difficileen liittyvät sairaudet

Etenkin vaikea, itsestään ja/tai verinen ripuli Ketek-hoidon aikana tai sen jälkeen saattaa olla pseudomembranoottisen koliitin aiheuttama (ks. kohta 4.8). Jos sitä epäillään, tulee hoito heti lopettaa ja potilaalle aloittaa oireenmukainen ja/tai erityishoito.

Myastenia gravis

Myastenia gravisin pahenemista on raportoitu potilailla, joita oli hoitettu telitromysiinillä ja joskus tämä ilmaantui muutaman tunnin kuluessa ensimmäisestä annoksesta. Myös kuolemia ja äkillistä henkeä uhkaavaa hengitysvajasta on raportoitu (ks. kohta 4.8).

Maksa ja sappi

Maksa-arvojen muutoksia on havaittu yleisesti telitromysiinin kliinisissä tutkimuksissa. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vakavaa hepatiittia ja maksan vajaatoimintaa, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia (joihin on yleensä liittynyt vakavia perussairauksia tai samanaikaisesti käytettyjä muita lääkevalmisteita), (ks. kohta 4.8). Nämä maksavaikutukset havaittiin hoidon aikana tai välittömästi hoidon jälkeen ja useimmissa tapauksissa ne korjaantuivat telitromysiinihoidon lopettamisen jälkeen.

Potilaita tulee neuvoa lopettamaan hoito ja ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos maksasairauden merkkejä ja oireita kehittyvät. Näitä ovat ruokahaluttomuus, keltaisuus, tumma virtsa, kutina tai aristava vatsa.

Vähäisen kokemuksen vuoksi Ketekiä tulee käyttää varoen potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta (ks. kohta 5.2).

Näköhäiriöt

Ketek saattaa aiheuttaa näköhäiriöitä erityisesti hidastamalla akkommodaatiokykyä ja mykiön palautumista. Näköhäiriöitä olivat näön hämärtyminen, vaikeudet näön tarkentamisessa ja kaksoisnäkö. Useimmat tapahtumat olivat vaikeudeltaan lievistä kohtalaiseen: kuitenkin vakavia tapauksia on raportoitu. Näköhaitat voivat alkaa äkillisesti. On tärkeää kertoa potilaille, joille määrätään telitromysiiniä, että näköön kohdistuvia haittavaikutuksia voi ilmaantua hoidon aikana (ks. kohdat 4.7 ja 4.8).

Tajunnanmenetys

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu haittavaikutuksena ohimenevää tajunnanmenetystä, johon on joissakin tapauksissa liittynyt vakaallinen syndrooma (ks. kohdat 4.7 ja 4.8).

Ketekin ottamista ennen nukkumaanmenoa voidaan harkita mahdollisten haittavaikutusten, kuten näköhäiriöiden ja tajunnanmenetyksen vähentämiseksi.

CYP3A4:n indusoiijat

Ketekiä ei tule käyttää CYP3A4:n indusoiijien käytön aikana eikä kahteen viikkoon niiden käytön lopettamisen jälkeen. Näitä ovat rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali ja mäkikuisma. Ketekin käyttö samanaikaisesti näiden lääkevalmisteiden kanssa johtaa todennäköisesti telitromysiinin terapeuttisten pitoisuuksien alittumiseen ja siten sisältää riskin hoidon epäonnistumisesta (ks. kohta 4.5).

CYP3A4:n substraattit

Ketek on CYP3A4:n estäjä, jota tulee käyttää vain poikkeustapauksissa samanaikaisesti muiden CYP3A4:n kautta metaboloituvien lääkkeiden kanssa. Myopatian ja rhabdomyolyyysin merkkejä ja oireita on seurattava huolellisesti potilailta, joita hoidetaan samanaikaisesti pravastatiinin, rosuvastatiinin tai fluvastatiinin kanssa (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Resistenssi

Alueilla, joilla erytromysiini A resistenssiä esiintyy paljon, on erityisen tärkeää ottaa huomioon, että herkkyys telitromysiinille ja muille antibiooteille vaihtelee.

Teho avohoidon pneumoniassa (ei sairaalainfektio) on osoitettu vain pienellä määrällä potilaita, joilla oli sellaisia riskitekijöitä kuten pneumokokin aiheuttama bakteremia tai yli 65 vuoden ikä.

Kokemuksia penisilliinille ja/tai erytromysiinille resistenttien *S. pneumoniae* -kantojen aiheuttamien infektioiden hoidosta on rajoitetusti. Toistaiseksi kliininen teho ja eradikaatio nopeus ovat olleet samanlaisia kuin hoidettaessa infektioita, jotka on aiheuttanut herkkä *S. pneumoniae* -kanta. Varovaisuutta tulee noudattaa, kun on aihetta epäillä, että patogeeni on *S. aureus* ja kun paikallisen epidemiologisen tilanteen perusteella erytromysiiniresistenssi on todennäköinen.

L. pneumophila on erittäin herkkä telitromysiinille *in vitro*, kuitenkin kliinistä kokemusta sen aiheuttaman pneumonian hoidossa on rajoitetusti.

H. influenzae on luokiteltu vaihtelevan herkäksi, kuten makrolideillekin. Tämä tulee ottaa huomioon hoidettaessa *H. influenzae* -bakteerin aiheuttamia infektioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

- Ketekin vaikutus muihin lääkkeisiin

Telitromysiini on CYP3A4:n estäjä ja heikko CYP2D6:n estäjä. Simvastatiinilla, midatsolaamilla ja sisapridilla *in vivo* -tehty tutkimukset osoittivat, että suolessa CYP3A4-entsyymi estyy voimakkaasti ja maksassa vähäisemmissä määrin. Eri CYP3A4:n substraattien inhibiatioastetta on vaikea ennustaa. Siten Ketekiä ei tule käyttää samanaikaisesti CYP3A4:n substraattia sisältävien lääkkeiden kanssa, ellei voida tarkasti seurata CYP3A4:n substraatin pitoisuutta plasmassa, tehoa tai haittavaikutuksia. Vaihtoehtoisesti voidaan keskeyttää CYP3A4:n substraattia sisältävän lääkkeen käyttö Ketek-hoidon ajaksi.

Telitromysiini on myös P-glykoproteiinin estäjä. Ketekin ja P-glykoproteiinin substraattien samanaikainen käyttö voi lisätä altistusta P-glykoproteiinin substraateille kuten digoksiinille ja dabigatraanieteksilaatille. Potilaalta on seurattava tarkasti verenvuodon tai anemian merkkejä, jos telitromysiiniä annetaan samanaikaisesti dabigatraanieteksilaatin kanssa.

Siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi

Koska Ketek on CYP3A4:n estäjä, se voi nostaa näiden CYP3A4:n substraattien pitoisuutta plasmassa. Siten aloitettaessa Ketek-hoito potilaille, jotka jo saavat jotakin näistä immunosuppressiivisista aineista, on siklosporiini-, takrolimuusi- tai sirolimuusitasoja seurattava huolellisesti ja annosta pienennettävä tarvittaessa. Kun telitromysiinihoito lopetetaan, siklosporiini-, takrolimuusi- tai sirolimuusitasoja on taas huolellisesti seurattava ja annosta nostettava tarvittaessa.

Metoprololi

Kun metoprololia (CYP2D6:n substraatti) annettiin samanaikaisesti Ketekin kanssa, metoprololin $C_{\max}$ - ja AUC-arvot nousivat noin 38 %. Metoprololin eliminaation puoliintumisaika ei kuitenkaan muuttunut. Metoprololialtistuksen lisääntymisellä saattaa olla kliinistä merkitystä hoidettaessa sydämen vajaatoimintapotilaita metoprololilla. Näiden potilaiden hoitamista samanaikaisesti Ketekillä ja metoprololilla, CYP2D6:n substraatilla, tulee tarkoin harkita.

QT-aikaa pidentävät lääkkeet

Ketekin odotetaan nostavan sisapridin, pimotsidin, astemitsolin, terfenadiinin, dronedaronin ja sakinaviirin pitoisuutta plasmassa. Tämä voi johtaa QT-ajan pitenemiseen ja sydämen rytmihäiriöihin mukaan lukien kammiotakykardia, kammiovärinä ja kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes). Näiden lääkkeiden käyttö yhdessä Ketekin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Varovaisuuteen on syytä, kun Ketekiä käytetään potilaille, jotka käyttävät muita QT-aikaa mahdollisesti pidentäviä lääkkeitä (ks. kohta 4.4). Näitä ovat ryhmän IA (kinidiini, prokainamidi, disopyramidi) ja ryhmän III (dofetilidi, amiodaroni) rytmihäiriölääkkeet, sitalopraami, trisykliset masennuslääkkeet, metadoni, jotkut psykoosilääkkeet (esim. fentiatsiinit), fluorokinolonit (esim. moksifloksasiini), jotkut sienilääkkeet (esim. flukonatsoli, pentamidiini) ja jotkut viruslääkkeet (esim. telapreviiri).

Ergotalkaloidijohdokset (kuten ergotamiini ja dihydroergotamiini)

Erytromysiini A:sta ja josamysiinistä saatujen kokemusten perusteella voidaan otaksua, että Ketekin ja alkaloidijohdosten samanaikainen käyttö voi johtaa vakavaan verokonstriktioon ("ergotismi"), johon mahdollisesti liittyy perifeeristä nekroosia. Tällainen yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

Statiinit

Kun simvastatiinia annettiin yhdessä Ketekin kanssa, simvastatiinin $C_{\max}$:n kasvu oli 5,3-kertainen ja simvastatiinin AUC:n kasvu oli 8,9-kertainen, simvastatiinihapon $C_{\max}$:n kasvu oli 15-kertainen ja simvastatiinihapon AUC:n kasvu oli 11-kertainen. Ketek voi saada aikaan samanlaisen yhteisvaikutuksen lovastatiinin ja atorvastatiinin kanssa, jotka myös metaboloituvat pääasiassa CYP3A4:n kautta. Tämän vuoksi Ketekiä ei tule käyttää samanaikaisesti simvastatiinin, atorvastatiinin tai lovastatiinin kanssa (ks. kohta 4.3). Näiden lääkkeiden käyttö tulee keskeyttää Ketek-hoidon ajaksi. Altistuminen pravastatiinille, rosuvastatiinille ja vähäisemmässä määrin fluvastatiinille saattaa lisääntyä kuljettajaproteiinien mahdollisesta osallisuudesta johtuen, mutta tämän lisääntymisen oletetaan olevan vähäisempää kuin CYP3A4:n estosta johtuvat yhteisvaikutukset. Kuitenkin myopatian ja raskauden merkkejä ja oireita on seurattava huolellisesti potilailta, joita hoidetaan samanaikaisesti pravastatiinin, rosuvastatiinin tai fluvastatiinin kanssa.

Bentsodiatsepiinit

Kun midatsolaamia käytettiin samanaikaisesti Ketekin kanssa, niin havaittiin laskimonsisäisen (i.v.) annon jälkeen midatsolaamin AUC kasvu 2,2-kertaiseksi ja oraalisen annon jälkeen 6,1-kertaiseksi. Midatsolaamin puoliintumisaika kasvoi 2,5-kertaiseksi. Oraalista midatsolaamin antoa samanaikaisesti Ketekin kanssa tulee välttää. Midatsolaamin i.v.-annos tulee sovittaa tarpeen mukaan ja potilasta tulee tarkkailla. Sama varoitus koskee myös muita bentsodiatsepiineja, jotka metaboloituvat CYP3A4:n kautta (erityisesti triatsolaami, vähäisemmässä määrin alpratsolaami). Niillä bentsodiatsepiineilla, jotka eivät metaboloitu CYP3A4:n kautta (tematsepaami, nitratsepaami, loratsepaami), yhteisvaikutus Ketekin kanssa on epätodennäköinen.

Digoksiini

Ketekin on osoitettu nostavan digoksiinin, P-glykoproteiinin substraatin, pitoisuutta plasmassa. Digoksiinipitoisuuden alin taso nousi 20 %, $C_{\max}$ 73 %, AUC 37 % ja munuaispuhdistuma 27 % terveillä vapaaehtoisilla. Merkittäviä EKG-muutoksia tai oireita digoksiinimyrkytyksestä ei havaittu. Silti seerumin digoksiinitason seuranta tulee huomioida digoksiinin ja Ketekin samanaikaisen käytön yhteydessä.

Teofylliini

Ketekin ja teofylliinin pitkitetysti lääkettä vapauttavien lääkeainetojen välillä ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Kuitenkin näiden lääkkeiden yhteiskäytössä tulisi lääkkeiden ottamisen välillä olla yhden tunnin ero mahdollisten ruoansulatukseen liittyvien haittavaikutusten, kuten pahoinvointi ja oksentelu, välttämiseksi.

Oraaliset antikoagulantit

Antikoagulantin vaikutuksen lisääntymistä on raportoitu potilailla, joita on hoidettu samanaikaisesti antikoagulantilla ja antibiooteilla, mukaan lukien telitromysiini. Mekanismeja ei täydellisesti tiedetä. Vaikka Ketekillä ei ole kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia varfariinin kanssa kerta-annoksen jälkeen, on harkittava protrombiinajan/INR-arvojen tiheämpää seuraamista yhteiskäytön aikana.

Oraaliset kontraseptiivit

Terveillä henkilöillä ei ole farmakodynaamisia tai kliinisesti relevantteja farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia vähähormonisten kolmivaiheisten ehkäisyvalmisteiden kanssa.

Kolkisiini

Kolkisiinimyrkytystapauksia, myös kuolemaan johtaneita, on raportoitu esiintyneen potilailla, joita oli hoidettu kolkisiinilla ja voimakkailla CYP3A4:n estäjillä. Telitromysiinin tiedetään olevan voimakas CYP3A4:n estäjä ja myös P-glykoproteiinin estäjä. Altistuksen kolkisiinille, CYP3A4:n ja P-glykoproteiinin substraatille, voidaan tämän johdosta odottaa lisääntyvän, jos Ketekiä ja kolkisiinia annetaan samanaikaisesti. Ketekin ja kolkisiinin samanaikainen käyttö potilaille, joilla on munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta, on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

CYP3A4:n välityksellä metaboloituvat kalsiumestäjät

Voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (kuten telitromysiini) ja CYP3A4:n välityksellä metaboloituvien kalsiumestäjien (esim. verapamiili, nifedipiini, felodipiini) samanaikainen käyttö voi aiheuttaa hypotensiota, bradykardiaa tai tajunnanmenetyksen ja tämän vuoksi samanaikaista käyttöä pitäisi välttää. Jos samanaikainen käyttö katsotaan tarpeelliseksi, kalsiumestäjän annosta on pienennettävä ja tehoa ja turvallisuutta potilaalla seurattava tarkasti.

Sotaloli

Telitromysiinin on osoitettu pienentävän sotalolin $C_{\max}$ -arvoa 34 % ja AUC-arvoa 20 % johtuen vähentyneestä imeytymisestä.

- Muiden lääkkeiden vaikutus Ketekiin

Kun rifampisiinia ja telitromysiiniä käytettiin samanaikaisesti toistetuin annoksin, laski telitromysiinin $C_{\max}$ -pitoisuus keskimäärin 79 % ja AUC-pitoisuus keskimäärin 86 %. Siten samanaikainen CYP3A4:n indusoijien (kuten rifampisiini, fenytoiini, karbamatsiini, fenobarbitaali ja mäkikuisma) anto johtaa todennäköisesti telitromysiinin terapeuttisten pitoisuuksien alittumiseen ja siten hoitovaikutusten häviämiseen. Nämä yhteisvaikutukset häviävät vähitellen kahden viikon aikana CYP3A4:n indusoijien käytön lopettamisen jälkeen. Ketekiä ei tule käyttää CYP3A4:n indusoijien käytön aikana eikä kahteen viikkoon niiden käytön lopettamisen jälkeen.

Yhteisvaikutustutkimukset itrakonatsolilla ja ketokonatsolilla, kahdella CYP3A4-entsyymien estäjällä, osoittivat, että telitromysiinin maksimaaliset pitoisuudet plasmassa kasvoivat vastaavasti 1,22- ja 1,51-kertaisesti ja AUC:t vastaavasti 1,54- ja 2,0-kertaisesti. Nämä muutokset telitromysiinin farmakokinetiikassa eivät edellytä annoksen mukauttamista, koska telitromysiinin pitoisuus pysyy hyvin siedetyissä rajoissa. Ritonaviirin vaikutusta telitromysiinin ei ole tutkittu ja samanaikainen käyttö telitromysiinin kanssa voi johtaa telitromysiinin pitoisuuden huomattavaan nousuun. Tällaista yhdistelmää tulee käyttää varoen.

Voimakkaita CYP3A4:n estäjiä ei tule käyttää yhdessä Ketekin kanssa potilaille, joilla on vaikea munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Ranitidiinilla (otettuna 1 tunti ennen Ketekiä) tai alumiini- ja magnesiumhydroksidia sisältävillä antasideilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta telitromysiinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ketekin käytöstä raskaana oleville naisille on tietoa vain rajoitetusti. Eläimillä tehdyillä tutkimuksissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Tämän havainnon merkitystä ihmiselle ei tunneta. Ketekiä ei tule käyttää raskauden aikana ellei sen käyttö ole ehdottaman tarpeellista.

Imetys

Telitromysiini erittyy maitoon eläimillä viisinkertaisina pitoisuuksina verrattuna pitoisuuksiin emän plasmassa; mutta sen erittymisestä äidinmaitoon ihmisillä ei ole vastaavaa tietoa. Ketekiä ei tule käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Rotilla tehty tutkimukset osoittivat, että vanhemmille toksiset annokset vähentävät hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ketek saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten näköhäiriöitä, sekavuutta tai hallusinaatioita, jotka voivat heikentää eräiden toimintojen suorittamista. Lisäksi on harvoin raportoitu lyhyttä tajuttomuutta, jota on saattanut edeltää vagoalisia oireita (ks. kohta 4.8). Mahdollisten näköhaittojen, tajuttomuuskohtausten, sekavuuden tai hallusinaatioiden takia potilaiden tulisi minimoida autolla ajo, raskaiden koneiden käyttö tai muiden vaarallisten tehtävien suorittaminen Ketek-hoidon ajaksi. Jos potilailla esiintyy näköhäiriöitä, lyhyttä tajuttomuutta, sekavuutta tai hallusinaatioita Ketek-hoidon aikana, ei heidän tule ajaa autoa, käyttää raskaita koneita tai suorittaa muita vaarallisia tehtäviä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Potilaita tulee informoida siitä, että näitä haittavaikutuksia saattaa esiintyä jo ensimmäisen lääkeannoksen jälkeen. Potilaita tulee varoittaa näiden haittavaikutusten mahdollisesta vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

2 461 telitromysiinillä hoidetulla potilaalla faasi III kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen raportoituihin seuraavalla olevassa taulukossa mahdollisesti tai todennäköisesti telitromysiiniin liittyneitä haittavaikutuksia. Faasi III kliinisissä tutkimuksissa yleisimmät raportoidut haittavaikutukset olivat ripuli, pahoinvointi ja huimaus.

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Frekvenssiarvio	Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)	Yleiset ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $<1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $<1/1\,000$)	Hyvin harvinaiset ($<1/10\,000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)*
Veri ja imukudos			Eosinofilia			

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset (≥ 1/10)	Yleiset (≥1/100, <1/10)	Melko harvinaiset (≥1/1 000, <1/100)	Harvinaiset (≥1/10 000, <1/1 000)	Hyvin harvinaiset (<1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)*
Immuunijärjestelmä						Angioneuroottinen edeema, anafylaktiset reaktiot, mukaan lukien anafylaktinen sokki, yliherkkyys
Psyykkiset häiriöt						Sekavuus, hallusinaatiot
Hermosto		Huimaus, päänsärky, makuaistin häiriöt	Kiertohuimaus, raukeus, hermostuneisuus, unettomuus	Lyhyt tajuttomuus, parestesia	Parosmia	Tapauksia myastenia gravisin oireiden nopeasta pahenemisesta on raportoitu (ks. kohdat 4.3 ja 4.4.). Makuaistin puute, hajuaistin puute, vapina, kouristukset.
Silmät			Näköhäiriöt	Kaksoiskuvat		
Sydän			Punastelu, palpoatio	Eteisarytmia, hypotensio, bradykardia		QT/QTc –ajan pidentyminen, kammioarytmia (kuten kammiotakykardia, torsades de pointes), joka voi johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.4).
Ruoansulatuselimistö	Ripuli	Pahoinvointi, oksentelu, vatsakivut, ilmavaivat	Suun <i>Candida</i> -tulehdus, stomatiitti, ruokahaluttomuus, ummetus		Pseudo-membraanoittainen koliitti (ks. kohta 4.4)	Pankreatiitti
Maksa ja sappi		Maksaentsyymiarvojen kohoaminen (ASAT/ALAT, alkalinen fosfataasi, gamma-glutamyltransferaasi)	Hepatiitti	Kolestaattinen keltaisuus		Vaikea hepatiitti ja maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)
Iho ja ihonalainen kudokset			Ihottuma, urtikaria, kutina	Ekseema	Erythema multiforme	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset (≥ 1/10)	Yleiset (≥1/100, <1/10)	Melko harvinaiset (≥1/1 000, <1/100)	Harvinaiset (≥1/10 000, <1/1 000)	Hyvin harvinaiset (<1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)*
Luusto, lihakset ja sidekudos					Lihaskouristukset	Artralgia, myalgia
Sukupuolielimet ja rinnat		Emättimen <i>Candida</i> -tulehdus				

* markkinoille tulon jälkeisessä käytössä

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Ketekin käyttöön liittyvät näköhäiriöt (< 1 %), mukaan lukien näön hämärtyminen, vaikeudet näön tarkentamisessa ja kaksoiskuvat, olivat vaikeudeltaan yleensä lievistä kohtalaiseen, mutta myös vaikeita tapauksia on raportoitu. Ne esiintyivät tyypillisesti muutama tunti ensimmäisen tai toisen annoksen ottamisesta, toistuivat seuraavien annosten yhteydessä, kestivät useita tunteja ja ne korjautuivat täysin joko hoidon aikana tai sen jälkeen. Näköhaitat voivat alkaa äkillisesti. Näihin tapahtumiin ei ole liittynyt merkkejä silmän poikkeavuudesta (ks. kohdat 4.4 ja 4.7).

Kliinisissä tutkimuksissa vaikutus sykekorjattuun QT-aikaan oli pieni (keskimäärin noin 1 millisekunti). Vertailevissa tutkimuksissa samanlaisia vaikutuksia kuin klaritromysiinillä on havaittu telitromysiinillä. Hoidon aikana sykekorjatun QT-ajan muutos oli > 30 millisekuntia 7,6 %:ssa ja 7,0 %:ssa tapauksia vastaavasti. Kummassakaan ryhmässä sykekorjatun QT-ajan muutos ei ollut yli 60 millisekuntia. Kliinisissä tutkimuksissa ei raportoitu kääntyvien kärkien takykardiaa tai muita vakavia kammioarytmioita, tai niihin liittyvää pyörtymistä. Muita riskiryhmiä ei tunnistettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Akuutissa yliannostustapauksessa vatsa tulee tyhjentää. Potilaiden tilaa tulisi seurata huolellisesti ja tarvittaessa antaa oireenmukaista hoitoa. Riittävää nesteytystä on ylläpidettävä. Veren elektrolyyttejä (erityisesti kalium) tulee tarkkailla. QT-välin mahdollisen pidentymisen ja lisääntyneen arytmiavaaran vuoksi tulee käyttää EKG-seurantaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset bakteerilääkkeet, makrolidit, linkosamidit ja streptogramiinit, ATC-koodi J01FA15.

Telitromysiini on ketolideihin kuuluva erytromysiini A:n puolisynteettinen johdannainen, joka edustaa makrolidisukuista bakteerilääkeryhmää.

Vaikutusmekanismi

Telitromysiini estää proteiinisynteesiä sitoutumalla ribosomin 50S-alayksikön 23S-RNA:n domeeneihin II ja V. Lisäksi telitromysiini estää ribosomin 50S- ja 30S-alayksikköjen muodostumista.

Telitromysiinin affiniteetti erytromysiini A:lle herkkien mikrobin ribosomin 50S-alayksikköön on 10 kertaa suurempi kuin erytromysiini A:n affiniteetti.

Farmakokinetiikan ja farmakodynamian suhde (PK/PD):

AUC/MIC-suhde on osoittautunut telitromysiinin tehokkuuden kanssa parhaiten korreloivaksi PK/PD-parametriksi.

Resistenssimekanismit

Telitromysiini ei indusoi makrolidi-linkosamidi-streptogramiini B (MLS_B) –välitteisen resistenssin ilmentymistä *in vitro* seuraavissa mikrobeissa: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ja *Streptococcus pyogenes*.

Telitromysiinin affiniteetti ribosomin 50S-alayksikköön voi olla yli 20-kertainen erytromysiini A:n affiniteettiin verrattuna sellaisissa mikrobeissa, jotka ovat resistenttejä erytromysiini A:lle MLS_B-resistenssiä koodaavan geenin indusoituvan ilmentymisen vuoksi.

Telitromysiini ei tehoa mikrobeihin, jotka ilmentävät konstitutiivisesti MLS_B-resistenssiä koodaavaa geeniä (ns. konstitutiivinen MLS_B-resistenssi). Suurin osa metisiliinille resistenteistä *S. aureus* (MRSA) -kannoista on konstitutiivisesti MLS_B-resistenttejä.

In vitro -tutkimuksissa telitromysiinin tehokkuus oli heikempi sellaisia mikrobeja vastaan, jotka ilmensivät erytromysiinin *erm*(B)- tai *mef*(A)-geeniin liittyviä resistenssimekanismeja.

Telitromysiinialtistuksessa valikoitui *in vitro* pneumokokkimutanteja, joiden MIC-arvot olivat tavallista suurempia mutta yleensä ≤ 1 mg/l.

Streptococcus pneumoniae -kannoissa ei ole havaittu ristiresistenssiä erytromysiini A:n ja telitromysiinin välillä.

Erytromysiini A:lle voimakkaasti resistentit *Streptococcus pyogenes* -kannat ovat resistenttejä myös telitromysiinille.

Herkkyden raja-arvot

European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) –komitean suosittelemat kliiniset MIC-arvot on esitetty seuraavassa:

Patogeeni	Herkkä	Resistentti
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	$\leq 0,25$ mg/l	$> 0,5$ mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,25$ mg/l	$> 0,5$ mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	$\leq 0,12$ mg/l	> 8 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,25$ mg/l	$> 0,5$ mg/l

¹ Makrolidien MIC-arvojen ja kliinisen vasteen suhde *H. influenzae*-kantaan on heikko. Tämän vuoksi telitromysiinin MIC-arvo asetettiin luokittelemaan villin tyypin *H. influenzae*-kanta, jolla on vaihteleva herkkyys.

Antibakteerinen kirjo

Resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajan kuluessa määrätyleille lajeille ja paikallinen tieto resistenssistä on toivottavaa, erityisesti hoidettaessa vaikeita infektoita. Asiantuntijan mielipidettä on kysyttävä tarvittaessa, kun resistenssiä esiintyy paikallisesti siten, että aineen käyttö ainakin joissakin infektiotyypeissä on kyseenalaista.

Yleisesti herkkät lajit

Aerobiset Gram-positiiviset bakteerit

Staphylococcus aureus metisilliinille herkkä (MSSA)*

*Streptococcus pneumoniae**

Streptococcus-lajit

Viridans-ryhmän streptokokit

Aerobiset Gram-negatiiviset bakteerit

*Haemophilus influenzae**

Haemophilus parainfluenzae

Legionella pneumophila

*Moraxella catarrhalis**

Muut

*Chlamydophila pneumoniae**

Chlamydia psittaci

*Mycoplasma pneumoniae**

Lajit, joilla hankittu resistenssi voi olla ongelma

Aerobiset Gram-positiiviset bakteerit

Staphylococcus aureus metisilliinille resistentti (MRSA)*

*Streptococcus pyogenes**

Luontaisesti resistentit organismit

Aerobiset Gram-negatiiviset bakteerit

Acinetobacter

Enterobacteriaceae

Pseudomonas

* Kliininen teho on osoitettu herkille bakteereille hyväksytyissä indikaatioissa.

\$ Luontaisesti vaihteleva herkkyys

+ Telitromysiini ei tehoa mikrobeihin, jotka ilmentävät konstitutiivisesti MLS_B-resistenssiä koodaavaa geeniä (ns. konstitutiivinen MLS_B-resistenssi). Yli 80 % MRSA-kannoista ilmentää konstitutiivista MLS_B-resistenssiä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Oraalisesti annettuna telitromysiini imeytyy kohtuullisen nopeasti. Keskimääräinen maksimipitoisuus plasmassa, noin 2 mg/l saavutetaan 1-3 tunnin kuluessa annettaessa telitromysiiniä 800 mg:n päivittäisenä kerta-annoksena. Absoluuttinen hyötyosuus on noin 57 % 800 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Ruoka ei vaikuta telitromysiinin imeytymisen nopeuteen tai määrään, ja siksi Ketekiä voidaan ottaa ruoasta riippumatta.

Annoksella 800 mg kerran vuorokaudessa telitromysiinin keskimääräiset vakaan tilan alimmat pitoisuudet plasmassa, 0,04-0,07 mg/l, saavutetaan 3-4 vuorokauden kuluessa. Vakaassa tilassa AUC on noin puolitoista kertaa suurempi verrattuna kerta-annokseen.

Keskimääräinen huippupitoisuus ja alin pitoisuus plasmassa vakaassa tilassa potilailla olivat 2,9±1,6 mg/l (vaihteluväli 0,02-7,6 mg/l) ja 0,2 ±0,2 mg/l (vaihteluväli 0,010-1,29 mg/l), käytettäessä hoitoannosta 800 mg/vrk.

Jakautuminen

Proteiineihin sitoutumisaste *in vitro* on noin 60 %–70 %. Telitromysiini jakautuu laajasti koko kehoon. Jakautumistilavuus on $2,9 \pm 1,0$ l/kg. Telitromysiinin nopea jakautuminen kudoksiin johtaa merkittävästi korkeampiin telitromysiinin pitoisuuksiin kohdekudoksissa kuin plasmassa. Maksimaaliset kokonaispitoisuudet olivat $14,9 \pm 11,4$ mg/l epiteeliä peittävässä nesteessä, $318,1 \pm 231$ mg/l alveolaarisissa makrofageissa, $3,88 \pm 1,87$ mg/kg keuhkoputken limakalvossa, $3,95 \pm 0,53$ mg/kg nielurisoissa ja $6,96 \pm 1,58$ mg/kg poskiontelon limakalvossa. Kokonaispitoisuudet 24 tuntia annoksesta olivat vastaavasti epiteeliä peittävässä nesteessä $0,84 \pm 0,65$ mg/l, alveolaarisissa makrofageissa 162 ± 96 mg/l, keuhkoputken limakalvossa $0,78 \pm 0,39$ mg/kg, nielurisoissa $0,72 \pm 0,29$ mg/kg ja poskiontelon limakalvossa $1,58 \pm 1,68$ mg/kg. Telitromysiinin keskimääräinen huippupitoisuus valkosoluissa oli 83 ± 25 mg/l.

Biotransformaatio

Telitromysiini metaboloituu pääasiallisesti maksassa. Suun kautta otetusta annoksesta 2/3 eliminoituu metaboliitteina ja 1/3 on muuttumattomana. Pääasiallinen plasmassa esiintyvä yhdiste on telitromysiini. Sen päämetaboliitti edustaa noin 13 % telitromysiinin AUC:sta ja sillä on vain vähän antimikrobista vaikutusta verrattuna alkuperäiseen lääkeaineeseen. Muita metaboliitteja todettiin plasmasta, virtsasta ja ulosteista ja ne edustivat 3 % tai vähempää plasman AUC:sta.

Telitromysiini metaboloituu sekä CYP450 isoentsyymien että ei-CYP entsyymien kautta. Tärkein CYP450 entsyymi, joka osallistuu telitromysiinin metaboliaan, on CYP3A4. Telitromysiini on CYP3A4 ja CYP2D6 estäjä, mutta se vaikuttaa vain vähän tai ei lainkaan CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ja 2E1 -entsyymeihin.

Eliminaatio

Radioaktiivisesti merkityn telitromysiinin oraalisen annostelun jälkeen 76 % radioaktiivisuudesta kertyi ulosteeseen ja 17 % virtsaan. Noin 1/3 telitromysiinistä erittyi muuttumattomana; 20 % ulosteeseen ja 12 % virtsaan. Telitromysiini noudattaa kohtuullisesti ei-lineaarista farmakokinetiikkaa. Ei-renaalinen puhdistuma vähenee annoksen kasvaessa. Kokonaispuhdistuma (keskimääräinen $\pm$ SD) on noin 58 ± 5 l/h suonensisäisen annostelun jälkeen ja munuaispuhdistuman osuus siitä on noin 22 %. Telitromysiini noudattaa tri-eksponentiaalista poistumista plasmasta nopean jakautumisen puoliintumisaian ollessa 0,17 tuntia. Vallitseva eliminaation puoliintumisaika telitromysiinillä on 2-3 tuntia ja terminaalinen puoliintumisaika on noin 10 tuntia 800 mg:n päivittäisellä kerta-annoksella.

Eritisryhmät

-Munuaisten vajaatoiminta

Toistuvalla annostelulla tehdyssä tutkimuksessa oli mukana 36 potilasta, joiden munuaisten vajaatoiminnan vaikeusaste vaihteli. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavassa ryhmässä (kreatiniinin puhdistuma < 30 ml/min) todettiin 1.4-kertainen $C_{\max,ss}$ -arvon nousu ja kaksinkertainen $AUC(0-24)_{ss}$ -arvon nousu 800 mg:n toistuvalla annostuksella verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Keskikin annoksen alentamista suositellaan (ks. kohta 4.2). Havaintojen perusteella 600 mg:n päivittäinen annos vastaa suunnilleen tavoiteltua altistusta, joka havaittiin terveillä vapaaehtoisilla. Simulointitutkimusten perusteella vuoropäivin otettu 800 mg:n ja 400 mg:n vuorokausiannos potilaille, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta, vastaa suunnilleen terveiden vapaaehtoisten AUC (0-48 h) -arvoa 800 mg:n vuorokausiannoksella.

Dialyysin vaikutusta telitromysiinin eliminoitumiseen ei ole määritelty.

-Maksan vajaatoiminta

12 potilaalle tehdyssä kerta-annostutkimuksessa (800 mg) ja 13 potilaalle tehdyssä toistuvan annostelun (800 mg) tutkimuksessa, kun potilailla oli lievä tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child Pugh Class A, B ja C), telitromysiinin $C_{\max}$, AUC ja $t_{1/2}$ -arvot olivat vastaavat kuin terveillä

samanikäisillä ja samaa sukupuolta olevilla verrokeilla. Molemmissa tutkimuksissa havaittiin maksan vajaatoimintapotilailla, että erittyminen munuaisten kautta lisääntyi. Ketekiä tulisi käyttää varoen maksan vajaatoimintapotilaille, koska kokemukset potilaista, joilla on heikentynyt maksan metabolointikyky, ovat rajallisia (ks. myös kohta 4.4).

-Läkkäät potilaat

Yli 65-vuotiailla (mediaani 75 vuotta) huippupitoisuudet plasmassa ja telitromysiinin AUC nousivat noin kaksinkertaisiksi nuorten terveiden aikuisten arvoihin verrattuna. Nämä farmakokineettiset muutokset eivät vaadi annoksen säätämistä.

-Pediatriiset potilaat

Rajoitettu tieto 13–17 -vuotiaista lapsipotilaista osoitti, että telitromysiinin pitoisuudet tällä potilasryhmällä olivat samanlaisia kuin 18–40 -vuotiailla potilailla.

-Sukupuolierot

Telitromysiinin farmakokinetiikka on samanlainen miehillä ja naisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Telitromysiiniä tutkittiin toistuvan oraalisen annostelun toksisuuden kokeissa rotilla, koirilla ja apinoilla 1, 3 ja 6 kk ajan. Maksa oli pääasiallinen kohde-elin. Vaikutukset olivat maksaentsyymien nousu ja histologiset maksavaurioon sopivat muutokset. Nämä vaikutukset näyttivät korjaantuvan telitromysiinin annon lopettamisen jälkeen. Plasmapitoisuudet perustuen vaikuttavan aineen vapaaseen fraktioon, olivat 1,6–13 -kertaisia verrattuna odotettuun kliiniseen altistukseen annostasolla, jolla ei ollut havaittavissa haittavaikutuksia.

Fosfolipidoosia (solunsisäinen fosfolipidien kertyminen), joka vaikuttaa moniin elimiin ja kudoksiin (esim. maksa, munuaiset, keuhkot, kateenkorva, perna, sappirakko, suoliliepeen imusolmukkeet, ruoansulatuskanava), havaittiin rotilla ja koirilla, jolle oli annettu telitromysiiniä 150 mg/kg/vrk tai enemmän toistuvina annoksina kuukauden ajan ja 20 mg/kg/vrk tai enemmän 3-6 kuukautta. Ihmisille nämä annokset vastaavat kuukauden jälkeen 9 kertaa oletettua suurempaa systeemistä vapaan vaikuttavan aineen altistusta ja oletettua pienempää altistusta 6 kuukauden jälkeen. Hoidon päättäminen näytti korjaavan tilanteen. Näiden havaintojen merkityksestä ihmisille ei ole tietoa.

Telitromysiini vaikutti QTc-ajan pitenemiseen koirilla ja aktiopotentiaalin kestoon kanin Purkinjen säikeissä *in vitro*. Tämä vaikutus ilmenee myös joillakin makrolideilla. Nämä vaikutukset olivat ilmeisiä vapaan lääkeaineen pitoisuuksilla, jotka olivat 8–13 -kertaisia kliinisesti odotettuihin verrattuna. Hypokalemian ja kinidiinin vaikutus oli additiivinen *in vitro*, mutta sotalolin vaikutus oli potentioiva. Telitromysiinillä, mutta ei sen ihmisellä todetulla päämetaboliitilla, oli inhibitorinen vaikutus HERG ja Kv1,5 kanaviin.

Lisääntymistoksinologisissa tutkimuksissa rotilla havaittiin sukusolujen kypsymisen vähenemistä ja haitallisia vaikutuksia fertilisaatioon. Vähäistä hedelmällisyyden vähenemistä havaittiin rotilla vanhemmille toksisilla annoksilla yli 150 mg/kg. Korkeilla annoksilla todettiin selvää sikiötoksisuutta ja epätäydellisen luutumisen ja luuston epämuodostumia lisääntymistä. Rotilla ja kaneilla tehdyt tutkimukset eivät ratkaisseet kysymystä teratogeenisesta potentiaalista, suurilla annoksilla näyttö haitallisista vaikutuksista sikiön kehitykseen oli ristiriitaista.

Telitromysiini ja sen päämetaboliitit ihmisellä eivät olleet genotoksisia *in vitro* ja *in vivo* -tutkimuksissa. Telitromysiinillä ei ole suoritettu karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni K25
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällys:

Talkki
Makrogoli 8000
Hypromelloosi 6 cp
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskeko (pakkauskoot)

Jokainen läpipainokupla sisältää kaksi tablettia.

Pakkauskoot: 10, 14, 20 ja 100 tablettia.
Läpinäkymätön läpipainopakkaus (PVC/alumiini).

Kaikkia pakkauskekoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Aventis Pharma S.A.
20, Avenue Raymond Aron
F-92160 Antony
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/01/191/001-004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9. heinäkuuta 2001

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9. heinäkuuta 2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<http://www.ema.europa.eu/>.

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

S.C. Zentiva S.A.

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ketek 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

telitromysiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg telitromysiiniä.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

10 kalvopäällysteistä tablettia

14 kalvopäällysteistä tablettia

20 kalvopäällysteistä tablettia

100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ketek

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ketek 400 mg kalvopäällysteiset tabletit
telitromysiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Aventis Pharma S.A.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Ketek 400 mg kalvopäällysteiset tabletit telitromysiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Katso kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ketek on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ketekiä
3. Miten Ketekiä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ketekin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ketek on ja mihin sitä käytetään

Ketekin vaikuttava aine on telitromysiini.

Ketek on makrolidiryhmän antibiootti. Antibiootit estävät tulehduksia aiheuttavien bakteerien lisääntymistä.

Ketekiä käytetään tälle lääkkeelle herkkien bakteerien aiheuttamien tulehdusten hoitoon.

- Aikuisille Ketekiä käytetään nielutulehdusten, poskiontelotulehdusten (onteloissa, jotka ovat nenään ympäröivissä luissa) ja hengitystietulehdusten hoitoon potilaille, joilla on pitkittyneitä hengitysvaikeuksia sekä keuhkokuumeeseen (pneumonian) hoitoon.
- Yli 12-vuotiaille nuorille Ketekiä käytetään nielutulehdusten hoitoon.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ketekiä

Älä käytä Ketekiä:

- jos olet **allerginen** telitromysiinille, jollekin makrolidiantibiootille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos olet epävarma, ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.
- jos sairastat **myastenia gravista**, harvinaista lihasheikkoutta aiheuttavaa sairautta
- jos sinulla on aiemmin ollut maksasairaus (**hepatiitti** ja/tai **keltaisuutta**) Ketekin käytön yhteydessä
- jos **käytät muita lääkkeitä**, jotka voivat pidentää QT-aikaa (ilmenee EKG:ssa), kuten:
 - terfenadiini, astemitsoli (allergiaan)
 - sisapridi (ruoansulatusvaivoihin)
 - pimotsidi (psykykkisiin ongelmiin)
 - dronedaroni (eteisvärinä)
 - sakinaviiri (HIV:n hoitoon)
- jos käytät muita lääkkeitä, jotka sisältävät jotain seuraavista vaikuttavista aineista:
 - ergotamiini tai dihydroergotamiini (tabletit tai inhaloitavat lääkkeet migreenin hoitoon)
- jos käytät tiettyjä veren **kolesterolia** tai muita lipidejä alentavia lääkkeitä, kuten simvastatiinia, lovastatiinia tai atorvastatiinia, koska näiden lääkkeiden haittavaikutukset saattavat lisääntyä

- jos tiedät, että sinulla tai jollakin sukulaisellasi on **poikkeama sydänsähkökäyrässä (EKG)**, ns. ”pitkä QT -oireyhtymä”
- jos sinulla on **munuaissairaus** (vaikea munuaisten vajaatoiminta) ja/tai **maksasairaus** (vaikea maksan vajaatoiminta), älä ota Ketekiä, jos käytät muita lääkkeitä, jotka sisältävät jotain seuraavista vaikuttavista aineista:
 - ketokonatsoli tai flukonatsoli (sienilääke)
 - proteaasi-inhibiittori –niminen lääke (HIV:n hoitoon)
 - kolkisiini (kihtiin).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Ketekiä:

- jos sinulla on aiemmin ollut **sydänvaivoja** kuten sepelvaltimotauti, kammiooperäisiä rytmihäiriöitä, sydämen hidaslähtöisyyttä (muutoksia sydämen sykkeessä tai sydänsähkökäyrässä), tai jos verikokeissa on havaittu tiettyjä poikkeamia, kuten veren matalaa kaliumpitoisuutta (hypokalemia), veren matalaa magnesiumipitoisuutta (hypomagneemia)
- jos sinulla on **maksasairaus**
- jos **pyörryt** (lyhyt tajuttomuuskohtaus).

Kerro lääkärillesi, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos tunnet epäsuunnellista sydämen sykettä.

Kerro lääkärillesi, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulla ilmenee näköhäiriöitä (näön hämärtymistä, vaikeuksia näön tarkentamisessa, kaksoiskuvia). Nämä näköhäiriöt voivat alkaa äkillisesti ja kestää useita tunteja. Ne voivat ilmentyä muutaman tunnin kuluessa ensimmäisen tai toisen annoksen ottamisesta ja toistua seuraavan Ketek-annoksen yhteydessä. Nämä vaikutukset häviävät tavallisesti Ketek-hoidon aikana tai sen jälkeen.

Jos jokin näistä koskee sinua tai et ole varma asiasta, kerro siitä lääkärillesi ennen Ketekin käyttöä. Jos saat vaikean, pitkittyneen tai verisen **ripulin** Ketekin käytön aikana tai sen jälkeen, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, sillä hoito voidaan joutua keskeyttämään. Tämä voi olla antibioottilääkityksen seurauksena ilmaantuvan suolitulehduksen oire.

Ota tabletit ennen nukkumaanmenoa vähentääksesi mahdollisten näköhaittojen vaikutusta (ks. myös kohta 3).

Lapset ja nuoret

Ketekiä **ei suositella** alle 12-vuotiaille lapsille.

Katso myös kappaleet: ”Älä käytä Ketekiä”, ”Muut lääkevalmisteet ja Ketek” ja ”Ajaminen ja koneiden käyttö”.

Muut lääkevalmisteet ja Ketek

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, koska jotkut niistä saattavat vaikuttaa Ketekiin tai Ketek saattaa vaikuttaa niihin.

Nämä lääkkeitä ei saa ottaa samanaikaisesti Ketekin kanssa:

- veren **kolesterolia** tai muita lipidejä alentavat lääkkeet, kuten simvastatiini, atorvastatiini tai lovastatiini, koska näiden lääkkeiden haittavaikutukset saattavat lisääntyä
- lääkkeet, jotka voivat **pidentää QT-aikaa** (ilmenee EKG:ssa), kuten:
 - terfenadiini, astemitsoli (allergiaan)
 - sisapridi (ruoansulatusvaivoihin)
 - pimotsidi (psykykkisiin ongelmiin)
 - dronedaroni (eteisvärinä)
 - sakinaviiri (HIV:n hoitoon)
- lääkkeet, jotka sisältävät jotain **seuraavista vaikuttavista aineista**:
 - ergotamiini tai dihydroergotamiini (tabletit tai inhaloitavat lääkkeet migreenin hoitoon)

- jos sinulla on **munuaissairaus** (vaikea munuaisten vajaatoiminta) ja/tai **maksasairaus** (vaikea maksan vajaatoiminta), lääkkeet, jotka sisältävät jotain **seuraavista vaikuttavista aineista**:
 - ketokonatsoli tai flukonatsoli (sienilääkkeitä)
 - proteaasi-inhibiittori –niminen lääke (HIV:n hoitoon)
 - kolkisiini (kihtiin).

Lääkärin on erityisen tärkeää tietää, jos käytät:

- lääkkeitä, jotka sisältävät fenytoiinia ja karbamatsepiinia (epilepsiaan)
- rifampisiinia (antibiootti)
- fenobarbitaalia tai mäkikuismaa (kasvirohdosvalmiste, jota käytetään lievän masennuksen hoitoon)
- lääkkeitä kuten takrolimuusi, siklosporiini ja sirolimuusi (elinsiirtojen jälkeen)
- metoprololia (sydänvaivoihin)
- sotalolia (sydänvaivoihin)
- ritonaviiria (HIV-lääke)
- lääkkeitä, joiden tiedetään vaikuttavan sydämen sykkeeseen (lääkkeitä, jotka pidentävät QT-aikaa). Näitä ovat lääkkeet, joita käytetään sydämen rytmihäiriöihin (rytmihäiriölääkkeet kuten kinidiini, amiodaroni), masennukseen (sitalopraami, trisykliset masennuslääkkeet), metadoni, jotkut psykoosilääkkeet (fentiatsiinit), jotkut antibiootit (fluorokinoloneja kuten moksifloksasiini), jotkut sienilääkkeet (flukonatsoli, pentamidiini) ja jotkut viruslääkkeet (telapreviiri)
- digoksiinia sisältäviä lääkkeitä (sydänvaivoihin) tai dabigatraania (verenvuotusten estoon)
- kolkisiinia (kihtiin)
- tiettyjä kalsiumestäjiä (esim. verapamiili, nifedipiini, felodipiini) (sydänvaivoihin).

Ketek ruuan, juoman ja alkoholin kanssa

Ketek voidaan ottaa aterioiden yhteydessä tai niiden välillä.

Raskaus, imetys ja suvunjakamiskyky

Jos olet raskaana, **älä käytä** Ketekiä, sillä tämän lääkkeen turvallisuutta raskauden aikana ei ole riittävästi selvitetty. Jos imetät, älä käytä Ketek-tabletteja.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Rajoita autolla ajamista tai muiden vaarallisten tehtävien suorittamista Ketek-kuurin aikana. Jos sinulla on näköhäiriöitä, pyöräily tai kipeä sekavuutta tai hallusinaatioita Ketek-kuurin aikana, älä aja autoa, käytä raskaita koneita tai suorita muita vaarallisia tehtäviä.

Ketekin ottaminen saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten näköhäiriöitä, sekavuutta tai hallusinaatioita, jotka voivat heikentää kykyäsi suorittaa tiettyjä tehtäviä. Pyörtymistä (lyhyt tajuttomuuskohtaus), jota on saattanut edeltää huonovointisuuden tunne (esim. pahoinvointi, ruoansulatuskanavan häiriöt), on raportoitu harvoin. Nämä oireet voivat ilmaantua jo ensimmäisen Ketek-annoksen jälkeen.

3. Miten Ketekiä käytetään

Lääkäri kertoo sinulle, montako Ketek-tablettia tulee ottaa, mihin aikaan ja kuinka kauan. Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tavallinen hoidon kesto nielutulehduksissa, poskiontelotulehduksissa ja hengitystietulehduksissa potilaille, joilla on pitkittynyt hengitysvaikeus, on 5 vuorokautta ja keuhkokuumeessa 7–10 vuorokautta.

Ketekin suositeltu annos aikuisille ja yli 12-vuotiaille lapsille on kaksi 400 mg:n tablettia kerran vuorokaudessa (800 mg kerran vuorokaudessa).

Jos sinulla on munuaissairaus (vaikea munuaisten vajaatoiminta) sinun tulee ottaa vuoropäivin 800 mg (kaksi 400 mg:n tablettia) ja 400 mg (yksi 400 mg:n tabletti) aloittaen 800 mg:n annoksella.

Niele tabletit kokonaisina vesilasillisen kera.

Tabletit on parasta ottaa samaan aikaan joka päivä. Jos mahdollista, ota tabletit ennen nukkumaanmenoa vähentääksesi mahdollisten haittavaikutusten, kuten näköhäiriöiden ja pyörtymisen vaikutusta.

Jos otat enemmän Ketekiä kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut yhden tabletin liikaa, ei todennäköisesti tapahdu mitään. Jos olet vahingossa ottanut useita tabletteja liikaa, ota yhteys lääkäriisi tai sairaalaan. Jos mahdollista, ota lääkepakkaus mukaasi ja näytä lääkärillemme.

Jos unohdat ottaa Ketekiä

Jos unohdat annoksen, ota se heti, kun muistat. Jos kuitenkin on jo melkein seuraavan annoksen aika, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Ketekin oton

On tärkeää, että otat koko lääkärisi määräämän kuurin loppuun, vaikka olosi paranisi ennen sitä. Jos keskeytät hoidon liian aikaisin, saattaa tulehdus uusiutua tai olosi voi huonontua.

Jos keskeytät hoidon liian aikaisin, voit myös edistää bakteerien vastustuskyvyn kehittymistä lääkkeelle.

Jos kokemasi haittavaikutus vaivaa sinua, ota heti yhteys lääkäriisi saadaksesi neuvoja ennen seuraavan annoksen ottamista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Useimmat niistä ovat lieviä ja ohimeneviä, mutta erittäin harvoja tapauksia vakavista maksavaikutuksista ja maksan vajaatoiminnasta, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu.

Jos havaitset joihinkin alla mainituista oireista, lopeta Ketek-hoito ja ota **välittömästi yhteys lääkäriisi**:

- Allergiset tai ihoreaktiot kuten kasvojen turvotus, yleinen allerginen reaktio, mukaan lukien sokki tai vakava ihosairaus, johon liittyy punaisia pilkkuja ja rakkuloita iholla (yleisyys tuntematon).
- Vaikea, itsepintainen tai verinen ripuli, johon liittyy vatsakipuja tai kuume. Se voi olla antibioottihoidon yhteydessä esiintyvän vaikean suolitulehduksen oire (hyvin harvinainen). Merkkejä tai oireita maksasairaudesta (hepatiitti) kuten ihon ja silmien keltaisuus, tumma virtsa, kutina, ruokahaluttomuus tai vatsakipu (melko harvinainen).
- Myastenia graviksen, harvinaisen lihasheikkoutta aiheuttavan sairauden paheneminen (yleisyys tuntematon).
- Epäsäännöllinen sydämen syke.

Yllä mainitut vakavat haittavaikutukset saattavat vaatia kiireellistä lääkärin hoitoa.

Alla luetellut muut haittavaikutukset on luokiteltu niiden Ketekille arvioitujen esiintymistiheyden mukaisesti.

Hyvin yleinen häirtävaikutus (yli yhdellä potilaalla 10:stä)

- ripuli, tavallisesti lievä ja ohimenevä.

Yleiset häirtävaikutukset (yli yhdellä potilaalla 100:sta)

- pahoinvointi, oksentelu, vatsakivut, ilmavaivat
- huimaus, päänsärky, makuaistin häiriöt
- emättimen *Candida*-tulehdus (sienitulehdus, johon liittyy paikallista kutinaa, kirvelyä sekä valkovuotoa)
- maksa-arvojen kohoaminen (todetaan verikokeella).

Melko harvinaiset (alle yhdellä potilaalla 100:sta) tai **harvinaiset** (alle yhdellä potilaalla 1 000:sta) häirtävaikutukset

- ummetus, ruokahaluttomuus (anoreksia)
- suutulehdus, suun sienitulehdus (*Candida*-tulehdus)
- maksasairaus (hepatiitti)
- ihottuma, nokkosrokko (urtikaria), kutina, rohtuma
- uneliaisuus, nukahtamisvaikeudet (unettomuus), hermostuneisuus, kiertohuimaus
- käsien tai jalkojen pistely (parestesia)
- näköhäiriöt (näön hämärtyminen, vaikeudet näön tarkentamisessa ja kaksiseisävat) (lue kohta 2)
- punastelu, pyörtyminen (lyhyt tajuttomuuskohtaus)
- muutokset sydämen lyöntitiheydessä (esim. sydämen harvallyöntisyys) tai muutokset sydänsähkökäyrässä (EKG)
- matala verenpaine (hypotensio)
- tiettyjen valkosolujen määrän kasvu, joka on todettavissa verikokeella (eosinofilia).

Hyvin harvinaiset häirtävaikutukset (alle yhdellä potilaalla 1 000:sta)

- hajuaistin häiriöt, lihaskrampit.

Häirtävaikutuksia (yleisyys tuntematon – saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin), joita saattaa lisäksi esiintyä Ketekin käytön yhteydessä:

- vapina, kouristukset
- poikkeama sydänsähkökäyrässä (EKG), ns. QT-ajan pidentyminen
- haimatulehdus (pankreatiitti)
- nivel- ja lihaskipu
- sekavuus
- hallusinaatiot (olematon men asioiden näkeminen ja kuuleminen)
- makuaistin menetys, hajuaistin menetys
- maksan vajaatoiminta.

Jos jokin näistä häirtävaikutuksista vaivaa sinua, on vakava, tai ei mene ohi hoidon jatkuessa, kerro siitä lääkäriille.

Häirtävaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset häirtävaikutuksia, kerro niistä lääkäriille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia häirtävaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa häirtävaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla häirtävaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ketekin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ketek sisältää

- Vaikuttava aine on telitromysiini. Yksi tabletti sisältää 400 mg telitromysiiniä.
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, povidoni (K25), kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti tabletin ytimessä sekä talkki, makrogoli (8000), hypromelloosi (6 cp), titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172) tabletin kalvopäällysteessä.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Ketek 400 mg on vaalean oranssi, pitkänomainen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä ”H3647” ja toisella ”400”.

Ketek on pakattu läpipainopakkausiin. Jokainen läpipainokupla sisältää kaksi tablettia. Saatavilla olevat pakkauskoot ovat 10, 14, 20 tai 100 tablettia. Kaikkiin pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Ketekin myyntiluvan haltija on:

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

Ketekin valmistaja on:

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

Danmark

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

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

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

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 91

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

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

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 Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 517 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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu/>.