

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ketek 400 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg telitromicina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Svijetlonarančasta, ovalna, bikonveksna tableta, s utisnutom oznakom 'H3647' na jednoj i '400' na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kada se propisuje Ketek, treba uzeti u obzir službene smjernice za primjerenu primjenu antibiotika i lokalnu prevalenciju rezistencije (vidjeti također dio 4.4 i 5.1).

Ketek je indiciran za liječenje sljedećih infekcija:

U bolesnika u dobi od 18 ili više godina:

- izvanbolnički stečene pneumonije, blage ili umjerene (vidjeti dio 4.4).
- infekcije uzrokovane sojevima s poznatim ili suspektom rezistencijom na beta-laktame i/ili makrolide (na temelju anamneze bolesnika ili nacionalnih i/ili regionalnih podataka o rezistenciji) koji su obuhvaćeni antibakterijskim spektrom telitromicina (vidjeti dio 4.4 i 5.1):
 - akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa,
 - akutni sinusitis.

U bolesnika u dobi od 12 ili više godina:

- tonzilitis/faringitis uzrokovan bakterijom *Streptococcus pyogenes*, kao alternativa u slučaju kad nije primljena beta-laktamskih antibiotika u zemljama/područjima sa značajnom prevalencijom *S. pyogenes* rezistentnog na makrolide, kada je rezistencija posredovana genima *ermTH* ili *mefA* (vidjeti dio 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 800 mg jedanput na dan, tj. dvije tablete od 400 mg jedanput na dan.

U bolesnika u dobi od 18 ili više godina režim liječenja će, sukladno indikaciji, biti:

- izvanbolnički stečena pneumonija: 800 mg jedanput na dan tijekom 7 do 10 dana,
- akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa: 800 mg jedanput na dan tijekom 5 dana,
- akutni sinusitis: 800 mg jedanput na dan tijekom 5 dana,
- tonzilitis/faringitis uzrokovan bakterijom *Streptococcus pyogenes*: 800 mg jedanput na dan tijekom 5 dana.

U bolesnika u dobi od 12 do 18 godina režim liječenja će biti:

- tonzilitis/faringitis uzrokovan bakterijom *Streptococcus pyogenes*: 800 mg jedanput na dan tijekom 5 dana.

Populacija starijih osoba

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika samo na temelju dobi.

Pedijatrijska populacija:

Sigurnost i djelotvornost lijeka Ketek u djece mlađe od 12 godina nisu ustanovljeni (vidjeti dio 5.2). Ketek se ne preporučuje za primjenu u ovoj populaciji.

Oštećenje bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega. Ketek se ne preporučuje kao prvi izbor u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min.) niti u bolesnika koji imaju teško oštećenje bubrega i istodobno oštećenje jetre jer ne postoji prikladan oblik doziranja lijeka (600 mg). Ako se liječenje telitromicinom smatra neophodnim, takve se bolesnike može liječiti naizmjeničnim davanjem dnevnih doza od 800 mg i 400 mg počevši s dozom od 800 mg.

U bolesnika na hemodijalizi doziranje treba prilagoditi na način da se Ketek u dozi od 800 mg primijeni nakon dijalize (vidjeti također dio 5.2).

Oštećenje jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem jetre, no iskustvo u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre je ograničeno. S osu telitromicin u tih bolesnika treba primjenjivati uz oprez (vidjeti također dio 4.4 i 5.2).

Način primjene

Tablete treba progutati cijele s dovoljno vode. Tablete se mogu uzimati s hranom ili bez nje.

Može se razmotriti uzimanje lijeka Ketek prije odlaska na počinak kako bi se umanjio potencijalni utjecaj poremećaja vida i gubitka svijesti (vidjeti dio 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, na bilo koji makrolidni antibiotik ili na bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Miastenija gravis (vidjeti dio 4.4).

Prethodna pojava hepatitisa i/ili žutice povezana s primjenom telitromicina.

Istodobna primjena lijekova koji produljuju QT-interval i koji su supstrati CYP3A4, kao što su cisaprid, pimozid, astemizol, terfenadin, dronedaron, sakvinavir (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena derivata ergot alkaloida (kao što su ergotamin i dihidroergotamin) (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena simvastatina, atorvastatina i lovastatina. Primjenu ovih lijekova potrebno je privremeno prekinuti tijekom liječenja lijekom Ketek (vidjeti dio 4.5).

Prirođeni sindrom produljenog QT-intervalu u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi (ako se ne isključi EKG-om) i bolesnici s poznatim stečenim produljenjem QT-intervalu.

U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne i/ili jetrene funkcije kontraindicirana je istodobna primjena lijeka Ketek i snažnih inhibitora CYP3A4, poput inhibitora proteaze ili azolnih antimikotika (npr. ketokonazol, flukonazol).

Istodobna primjena lijeka Ketek i kolhicina u bolesnika s oštećenjem bubrežne i/ili jetrene funkcije (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Produljenje QT-intervalu

Zbog mogućnosti produljenja QT-intervalu Ketek treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s koronarnom srčanom bolešću, prethodnim ventrikularnim aritmijama, nekorigiranom hipokalijemijom i/ili hipomagnezijemijom te bradikardijom (< 50 otkucaja u minuti). Opres je potreban i kada se Ketek primjenjuje istodobno s lijekovima koji produljuju QT-interval kao i u bolesnika koji se istodobno liječe snažnim inhibitorima CYP3A4 kao što su inhibitori proteaze i azolni antimikotici (npr. ketokonazol, flukonazol) (vidjeti dio 4.3 i 4.5).

Ventrikularne aritmije (uključujući ventrikularnu tahikardiju, *torsades de pointes*) prijavljene su u bolesnika liječenih telitromicinom i ponekad su se pojavile unutar nekoliko sati od prve doze (vidjeti dio 4.8).

Bolest uzrokovana bakterijom *Clostridium difficile*

Proljev tijekom ili nakon liječenja Ketek, osobito ako je jak, uporan i/ili krvav, može biti posljedica pseudomembranskog kolitisa (vidjeti dio 4.8). Posumnja li se na pseudomembranski kolitis, liječenje se mora odmah prekinuti, a bolesnika liječiti potpornom i/ili specifičnom terapijom.

Miastenija gravis

U bolesnika liječenih telitromicinom prijavljene su egzacerbacije miastenije gravis, koje su se ponekad javljale unutar nekoliko sati nakon uzimanja prve doze. Prijavljeni slučajevi uključivali su one sa smrtnim ishodom i po život opasnim akutnim zatajenjem disanja s naglim nastupom (vidjeti dio 4.8).

Poremećaji jetre i žuči

U kliničkim ispitivanjima telitromicina često su opažene promjene vrijednosti jetrenih enzima. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi teškog hepatitisa i zatajenja jetre, uključujući i one sa smrtnim ishodom (koji su u pravilu bili povezani s ozbiljnim osnovnim bolestima ili istodobno primijenjenim lijekovima) (vidjeti dio 4.8). Te su jetrene reakcije opažene tijekom ili neposredno nakon liječenja i u većini slučajeva su bile reverzibilne nakon obustave primjene telitromicina. Bolesnicima treba savjetovati da prekinu liječenje i obrate se liječniku ako se razviju znakovi i simptomi jetrene bolesti, kao što su anoreksija, gubitak apetita, tamna mokraća, svrbež ili osjetljivost abdomena.

Zbog ograničenog iskustva, Ketek treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s narušenom funkcijom jetre (vidjeti dio 5.2.).

Poremećaji vida

Ketek može uzrokovati poremećaje vida, posebice usporavanje sposobnosti akomodacije i relaksacije oka. Smetnje vida koje zahvaćale su zamagljen vid, otežano fokusiranje i diplopiju. Većina slučajeva bila je blagog do umjerenog intenziteta, no prijavljeni su i teški slučajevi. Nastup vizualne reakcije može biti iznenadan. Važno je da bolesnici kojima je propisan telitromicin budu informirani kako se vizualne nepojavae mogu pojaviti tijekom liječenja (vidjeti dio 4.7 i 4.8).

Gubitak svijesti

U izvješćima o nuspojavama nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi prolaznog gubitka svijesti, uključujući neke slučajeve povezane s vagusnim sindromom (vidjeti dio 4.7 i 4.8).

Može se razmotriti uzimanje Keteka prije odlaska na počinak kako bi se umanjio potencijalni utjecaj poremećaja vida i gubitka svijesti.

Induktori CYP3A4

Ketek se ne smije primjenjivati tijekom i 2 tjedna nakon liječenja induktorima CYP3A4 (kao što su rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, gospina trava). Istodobna primjena tih lijekova vjerojatno će rezultirati supterapijskim koncentracijama telitromicina te stoga nosi rizik od neuspjeha liječenja (vidjeti dio 4.5).

Supstrati CYP3A4

Ketek je inhibitor CYP3A4 i samo se u posebnim okolnostima smije primjenjivati tijekom liječenja drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4. Bolesnike koji istodobno uzimaju pravastatin, rosuvastatin ili fluvastatin treba pomno nadzirati zbog mogućih pojava znakova i simptoma miopatije i rhabdomiolize. (Vidjeti dio 4.3 i 4.5).

Rezistencija

U područjima s visokom incidencijom rezistencije na eritromicin A posebno je važno uzeti u obzir razvoj modela osjetljivosti uzročnika na telitromicin i ostale antibiotike.

Djelotvornost u izvanbolnički stečenoj pneumoniji dokazana je u malog broja bolesnika s faktorima rizika poput *pneumokokne bakterijemije* ili dobi iznad 65 godina.

Iskustvo u liječenju infekcija uzrokovanih *S. pneumoniae* rezistentnim na penicilin ili eritromicin je ograničeno, ali su do sada klinička djelotvornost i stope eradikacije bile slične u usporedbi s rezultatima liječenja osjetljivog *S. pneumoniae*. Potreban je oprez pri sumnji da je uzročnik *S. aureus*, a prema lokalnim epidemiološkim podacima postoji vjerojatnost rezistencije na eritromicin.

L. pneumophila je vrlo osjetljiva na telitromicin *in vitro*, no kliničko iskustvo u liječenju pneumonija uzrokovanih legionelom je ograničeno.

H. influenzae je klasificiran kao umjereno osjetljiv na makrolide. To treba uzeti u obzir u liječenju infekcija uzrokovanih bakterijom *H. influenzae*.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo na odraslim osobama.

- Učinak lijeka Ketek na druge lijekove

Telitromicin je inhibitor CYP3A4 i slab inhibitor CYP2D6. U ispitivanjima *in vivo*, simvastatin, midazolam i cisaprid su pokazali snažnu inhibiciju intestinalnog CYP3A4 te umjerenu inhibiciju jetrenog CYP3A4. Teško je predvidjeti stupanj inhibicije kod primjene različitih supstrata CYP3A4. Stoga se Ketek ne smije davati tijekom primjene lijekova koji su supstrati CYP3A4, osim ako se mogu pomno nadzirati koncentracije supstrata CYP3A4 u plazmi, djelotvornost ili nuspojave lijeka. Ako to nije moguće, treba prekinuti liječenje supstratom CYP3A4 tijekom primjene lijeka Ketek.

Telitromicin je i inhibitor P-glikoproteina. Istodobna primjena lijeka Ketek s lijekovima koji su supstrati za P-glikoprotein mogla bi dovesti do povećane izloženosti supstratima P-glikoproteina, poput digoksina i dabigatraneteksilata. Ako se telitromicin primjenjuje istodobno s dabigatraneteksilatom, potreban je poman klinički nadzor bolesnika (kako bi se uočili mogući znakovi krvarenja ili nemije).

Ciklosporin, takrolimus, sirolimus

S obzirom na inhibicijski potencijal prema CYP3A4, telitromicin može povećati koncentracije povećanih supstrata CYP3A4. Stoga se prilikom uvođenja telitromicina u bolesnika koji već primaju neka od ovih imunosupresivnih lijekova moraju pažljivo nadzirati koncentracije ciklosporina, takrolimusa odnosno sirolimusa te po potrebi smanjiti njihova doza. Nakon prekida primjene telitromicina, ponovno se moraju pažljivo pratiti koncentracije ciklosporina, takrolimusa odnosno sirolimusa te po potrebi povećati njihova doza.

Metoprolol

Kada se metoprolol (supstrat CYP2D6) primjenjivao istodobno s lijekom Ketek, C_{max} i AUC metoprolola povećali su se za oko 38%, no nije bilo učinka na poluvrijeme eliminacije metoprolola. Povećana izloženost metoprololu može biti od kliničkog značaja u bolesnika sa zatajenjem srca koji se liječe metoprololom. U tih bolesnika istodobnu primjenu lijeka Ketek i metoprolola, supstrata CYP2D6, treba razmatrati uz oprez.

Lijekovi koji mogu produljiti QT-interval

Očekuje se da će Ketek povišiti koncentracije cisaprida, pimozida, astemizola, terfenadina, dronedarona i sakvinavira u plazmi. To može rezultirati produljenjem QT-intervala i srčanim aritmijama, uključujući ventrikulamu tahikardiju, ventrikulamu fibrilaciju i *torsades de pointes*. Kontraindicirana je istodobna primjena lijeka Ketek i bilo kojeg od tih lijekova (vidjeti dio 4.3).

Nalaže se oprez kod primjene lijeka Ketek u bolesnika koji uzimaju druge lijekove koji mogu produljiti QT-interval (vidjeti dio 4.4). To uključuje antiaritmike skupine IA (npr. kinidin, prokainamid, dizopiramid) i skupine III (npr. dofetilid, amiodaron), citalopram, tricikličke antidepresive, metadon, neke antipsihotike (npr. fenotiazine), fluorokinolone (npr. moksifloksacin), neke antimikotike (npr. flukonazol, pentamidin) i neke protuvirusne lijekove (npr. telaprevir).

Derivati ergot alkaloida (poput ergotamina i dihidroergotamina)

Sudeći prema iskustvu s eritromicinom A i josamicinom, istodobna primjena lijeka Ketek i derivata alkaloida može dovesti do teške vazokonstrikcije ("ergotizma") s mogućom nekrozom udova. Ova je kombinacija kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Statini

Kada se simvastatin primjenjivao istodobno s lijekom Ketek, $C_{\max}$ simvastatina povećao se 5,3 puta, a njegov AUC 8,9 puta, dok se $C_{\max}$ simvastatinske kiseline povećao 15 puta, a AUC 11 puta. Ketek može proizvesti sličnu interakciju s lovastatinom i atorvastatinom, koji se također uglavnom metaboliziraju putem CYP3A4. Ketek se stoga ne smije primjenjivati istodobno sa simvastatinom, atorvastatinom ili lovastatinom (vidjeti dio 4.3). Primjena ovih lijekova mora se privremeno prekinuti tijekom liječenja lijekom Ketek. Izloženost pravastatinu, rosuvastatinu i, u manjoj mjeri, fluvastatinu može se povećati zbog mogućeg utjecaja transportnih proteina, ali se očekuje da će taj porast biti manji od interakcija koje uključuju inhibiciju CYP3A4. Međutim, bolesnike trebaju biti pomno nadzirati kako bi se uočili znakovi i simptomi miopatije i rhabdomiolize kada se istodobno liječe pravastatinom, rosuvastatinom i fluvastatinom.

Benzodiazepini

Kad se midazolam davao istodobno s lijekom Ketek, AUC midazolama povećao se 2,2 puta nakon intravenske, a 6,1 puta nakon peroralne primjene midazolama. Poluvijek midazolama povećao se približno 2,5 puta. Treba izbjegavati istodobnu peroralnu primjenu midazolama i lijeka Ketek. Po potrebi treba prilagoditi intravensku dozu midazolama i nadzirati bolesnika. Iste mjere opreza treba primijeniti i za ostale benzodiazepine koji se metaboliziraju pomoću CYP3A4 (posebice triazolam, a u manjoj mjeri i alprazolam). Za benzodiazepine koji se ne metaboliziraju pomoću CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam) nije vjerojatna interakcija s Ketekom.

Digoksin

Pokazalo se da Ketek povišuje koncentracije digoksina, supstrata P-glikoproteina, u plazmi. U zdravih su se doziranih najniže koncentracije lijeka u plazmi povećale za 20%, $C_{\max}$ za 73%, AUC za 37%, a bubrežni klirens za 27%. Nisu zabilježene značajne promjene EKG parametara niti znakovi toksičnosti digoksina. Ipak, treba razmotriti praćenje razine digoksina u serumu kada se primjenjuje istodobno s lijekom Ketek.

Teofilin

Nema klinički značajne farmakokinetičke interakcije lijeka Ketek i teofilina primijenjenog u obliku s produljenim oslobađanjem. Treba, međutim, napraviti razmak od jednog sata između primjene lijeka Ketek i teofilina kako bi se izbjegle moguće nuspojave u probavnom sustavu, kao što su mučnina i povraćanje.

Oralni antikoagulansi

Prijavljena je pojačana antikoagulantna aktivnost u bolesnika istodobno liječenih antikoagulansima i antibioticima, uključujući telitromicin. Mehanizmi djelovanja nisu u potpunosti poznati. Iako nema klinički značajne farmakokinetičke ni farmakodinamičke interakcije između lijeka Ketek i varfarina

nakon primjene jedne doze, treba razmotriti češće kontrole vrijednosti protrombinskog vremena/INR-a (međunarodnog normaliziranog omjera) tijekom njihove istodobne primjene.

Oralni kontraceptivi

U zdravih ispitanika nema farmakodinamičkih niti klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija s trofaznim oralnim kontraceptivima s niskim dozama hormona.

Kolhicin

U bolesnika liječenih kolhicinom i snažnim inhibitorima CYP3A4 prijavljena je intoksikacija kolhicinom, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Poznato je da je telitromicin snažan inhibitor CYP3A4, ali i inhibitor P-glikoproteina. Stoga se kod istodobne primjene lijeka Ketek i kolhicina, supstrata CYP3A4 i P-glikoproteina, može očekivati povećana izloženost kolhicinu. Istodobna primjena lijeka Ketek i kolhicina je kontraindicirana u bolesnika s oštećenjem bubrežne i/ili jetrene funkcije (vidjeti dio 4.3).

Blokatori kalcijevih kanala koji se metaboliziraju putem CYP3A4

Istodobna primjena snažnih inhibitora CYP3A4 (poput telitromicina) i blokatora kalcijevih kanala koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. verapamil, nifedipin, felodipin) može izazvati hipotenziju, bradikardiju ili gubitak svijesti, pa je stoga treba izbjegavati. Ako se takva kombinacija smatra neophodnom, potrebno je smanjiti dozu blokatora kalcijevih kanala te pažljivo klinički pratiti djelotvornost i sigurnost primjene lijeka u bolesnika.

Sotalol

Pokazalo se da telitromicin smanjuje $C_{\max}$ sotalola za 34% i bioraspoloživost (AUC) za 20% zbog smanjene apsorpcije.

- Učinak drugih lijekova na Ketek

Tijekom istodobne primjene rifampicina i telitromicina u ponovljenim dozama, $C_{\max}$ telitromicina snižen je za prosječno 79%, a AUC za prosječno 80%. Stoga će istodobna primjena s induktorima CYP3A4 (kao što su rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, gospina trava) vjerojatno dovesti do subterapijske razine telitromicina i gubitka učinka. Indukcija se postupno smanjuje tijekom 2 tjedna nakon prestanka liječenja induktorima CYP3A4. Ketek se ne smije primjenjivati za vrijeme i 2 tjedna nakon liječenja induktorima CYP3A4.

Ispitivanja interakcija s itakonazolom i ketokonazolom, dvama inhibitorima CYP3A4, pokazala su da su kod istodobne primjene maksimalne koncentracije telitromicina u plazmi porasle 1,22 odnosno 1,51 puta, a njegov AUC 1,34 odnosno 2,0 puta. Ove promjene u farmakokinetici telitromicina ne zahtijevaju prilagodbu doze jer izloženost telitromicinu ostaje u granicama dobre podnošljivosti. Učinak ritonavira na telitromicin nije ispitivan, a mogao bi uzrokovati veći porast izloženosti telitromicinu. Ovu kombinaciju treba primjenjivati uz oprez.

Snažni inhibitori CYP3A4 ne smiju se primjenjivati zajedno s lijekom Ketek u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne ili jetrene funkcije (vidjeti dio 4.3).

Fenitoin (uzet 1 sat prije lijeka Ketek) i antacidi koji sadrže aluminijev i magnezijev hidroksid nemaju klinički relevantan značajan utjecaj na farmakokinetiku telitromicina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni lijeka Ketek u trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Nije poznat potencijalan rizik za ljude. Ketek se ne smije primjenjivati u trudnoći, osim ako to nije neophodno.

Dojenje

Telitromicin se izlučuje u mlijeko životinja u laktaciji, u koncentracijama oko 5 puta većima od onih u plazmi majke. Odgovarajući podaci za ljude nisu dostupni. Dojilje ne smiju uzimati Ketek.

Plodnost

U istraživanjima na štakorima opaženo je smanjenje indeksa plodnosti pri dozama toksičnim za roditelje (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ketek može izazvati nuspojave kao što su smetnje vida, smetenost ili halucinacije, koje mogu smanjiti sposobnost izvođenja određenih poslova. Osim toga, prijavljeni su rijetki slučajevi prolaznog gubitka svijesti kojima mogu prethoditi simptomi vagusnog sindroma (vidjeti dio 4.8). Zbog mogućih smetnji vida, gubitka svijesti, konfuzije ili halucinacija, tijekom liječenja lijekom Ketek bolesnici trebaju smanjiti aktivnosti kao što su upravljanje motornim vozilima, rukovanje teškim strojevima ili druge opasne aktivnosti. Ako bolesnici dožive smetnje vida, gubitak svijesti, konfuziju ili halucinacije tijekom liječenja lijekom Ketek, ne smiju upravljati motornim vozilom, rukovati teškim strojevima niti se upuštati u druge opasne aktivnosti (vidjeti dio 4.4 i 4.8).

Bolesnicima treba napomenuti da se te nuspojave mogu pojaviti već nakon prve doze lijeka. Bolesnike treba upozoriti na moguće učinke ovih događaja na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće nuspojave koje mogu biti ili vjerojatno jesu povezane s primjenom telitromicina prijavljene su u 2461 bolesnika liječenog lijekom Ketek u fazi III kliničkih ispitivanja i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su prikazane u tablici koja slijedi. Najčešće prijavljene nuspojave u fazi III kliničkih ispitivanja bile su prajev, mučnina i omaglica.

Unutar svake skupine učestalosti nuspojava su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sustav	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000)	Vrlo rijetko (< 1/10 000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)*
Poremećaji krvi i limfnog sustava			eozinofilija			
Poremećaji imunološkog sustava						angioneurotski edem, anafilaktičke reakcije, uključujući anafilaktički šok, preosjetljivost
Psijatrijski poremećaji						konfuzija, halucinacije

Organski sustav	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 i < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 i < 1/100)	Rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/10000)	Vrlo rijetko (< 1/10 000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)*
Poremećaji živčanog sustava		omaglica, glavobolja, poremećaj okusa	vertiglavica, pospanost, nervoza, nesanica,	prolazan gubitak svijesti, parestezija	parosmija	Prijavljeni su slučajevi nagle egzacerbacije miastenije gravis (vidjeti dio 4.3 i 4.4). Ageuzija, anosmija, tremori, konvulzije
Poremećaji oka			zamagljen vid	diplopija		
Srčani poremećaji			naleti crvenila, palpitacije	atrijska aritmija, hipotenzija, bradikardija		produženje QT/QTc-interval, ventrikularna aritmija (uključujući ventrikularnu tahikardiju, <i>torsades de pointes</i>) s potencijalno smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji probavnog sustava	proljevi	mučnina, povraćanje, gastro-intestinalna bol, flatulencija	oralna infekcija kandidom, stomatitis, anoreksija, konstipacija		pseudomembranski kolitis (vidjeti dio 4.4)	pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči		povišene vrijednosti jetrenih enzima (AST, ALT, alkalna fosfataza, gama-glutamil transferaza)	hepatitis	kolestatska žutica		teški hepatitis i zatajenje jetre (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip, urtikarija, svrbež	ekcem	multiformni eritem	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva					grčevi mišića	artralgija, mialgija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		vaginalna infekcija kandidom				

*iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji vida (< 1%) povezani s primjenom lijeka Ketek, uključujući zamagljen vid, otežano fokusiranje i diplopiju, većinom su bili blagi do umjereni, ali prijavljene su i teške reakcije. Obično bi nastupili unutar nekoliko sati nakon prve ili druge doze, ponovno se javili nakon sljedećih doza, trajali nekoliko sati te bi se u potpunosti povukli ili tijekom terapije ili nakon završetka liječenja. Nastup vizualne reakcije može biti iznenađan. Ovi događaji nisu bili udruženi sa znakovima očnih abnormalnosti (vidjeti dio 4.4 i 4.7).

U kliničkim je ispitivanjima učinak na QTc-interval bio malen (prosječno produljenje od približno 1 ms). U komparativnim su ispitivanjima zabilježeni slični učinci kod primjene telitromicina i klaritromicina, tj. Δ QTc tijekom liječenja od > 30 ms u 7,6% odnosno 7,0% slučajeva. Ni u jednom bolesnika ni iz jedne skupine nije došlo do Δ QTc od > 60 ms. U kliničkom programu nisu prijavljeni *torsade de pointes* niti druge ozbiljne ventrikularne aritmije ili povezani slučajevi sinkope, a nisu utvrđene ni rizične podskupine.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojeve. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U slučaju akutnog predoziranja treba isprati želudac. Bolesnike valja pažljivo nadzirati te poduzeti mjere simptomatskog i potpomognog liječenja. Treba održavati odgovarajuću hidrataciju. Moraju se kontrolirati razine elektrolita u krvi (posebice kalija). Mora se učiniti i EKG zbog mogućeg produljenja QT-intervalu i povećanog rizika od aritmije.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antibiotici za sustavnu primjenu, makrolidi, linkozamidi i streptogramini, ATK oznaka: J01FA15

Telitromicin je polusintetski derivat eritromicina A iz skupine ketolida, antibiotika srodnih makrolidima.

Način djelovanja

Telitromicin inhibira sintezu proteina interakcijom s domenama II i V na 23S RNK-komponenti ribosomske podjedinice 50S. Osim toga, telitromicin može blokirati stvaranje ribosomskih podjedinica 50S i 30S.

Afinitet telitromicina za ribosomsku podjedinicu 50S u mikroorganizmima osjetljivima na eritromicin A je 10 puta veći od afiniteta eritromicina A.

Farmakokinetički/farmakodinamički (PK/PD) odnos:

Pokazalo se da omjer AUC/MIK predstavlja PK/PD parametar koji najbolje korelira s djelotvornošću telitromicina.

Mehanizam rezistencije

Telitromicin *in vitro* ne inducira ekspresiju rezistencije na makrolide, linkozamide i streptogramin B (MLS_B-tip rezistencije) u mikroorganizmima *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* i *Streptococcus pyogenes*.

U nekim organizmima koji su rezistentni na eritromicin A zbog inducibilne ekspresije odrednice rezistencije tipa MLS_B, afinitet telitromicina za ribosomsku podjedinicu 50S je više od 20 puta veći od afiniteta eritromicina A.

Telitromicin nije djelotvoran protiv mikroorganizama s konstitutivnom ekspresijom odrednice rezistencije tipa MLS_B (cMLS_B). Većina sojeva *S. aureus* rezistentnih na meticilin (MRSA) izražava rezistenciju tipa cMLS_B.

U ispitivanjima *in vitro* aktivnost telitromicina bila je smanjena protiv organizama koji iskazuju mehanizme rezistencije na eritromicin povezane s ekspresijom gena *erm*(B) ili *mef*(A).

S izloženošću telitromicinu *in vitro* izdvojili su se pneumokokni mutanti s povećanim MIC-ovima telitromicina, što je u pravilu rezultiralo vrijednostima MIC-a od ≤ 1 mg/l.

Streptococcus pneumoniae ne pokazuje križnu rezistenciju između eritromicina A i telitromicina.

Sojevi *Streptococcus pyogenes* koji iskazuju visoku razinu rezistencije na eritromicin imaju i križnu rezistenciju na telitromicin.

Grafične vrijednosti

Europski odbor za ispitivanje osjetljivosti na antibiotike (EUCAST) preporučio je sljedeće grafične vrijednosti MIC-a u kliničkoj primjeni:

Patogen	Osjetljiv	Rezistentan
<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>	$\leq 0,5$ mg/l	$> 0,5$ mg/l

¹Kod *H. influenzae* je korelacija između MIC-a makrolida i kliničkog ishoda slaba. Stoga je grafična vrijednost MIC-a za telitromicin postavljena tako da osjetljivost divljeg tipa *H. influenzae* ocjenjuje kao umjerenu.

Antibakterijski spektar

Prevalencija rezistencije za određene vrste može se razlikovati po zemljopisnim regijama i vremenskim razdobljima te je poželjno imati lokalne podatke o rezistenciji, osobito kod liječenja teških infekcija. Kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korist lijeka barem u nekim vrstama infekcija upitna, po potrebi treba potražiti savjet stručnjaka.

<u>Vrste koje su obično osjetljive:</u> <u>Aerobne gram-pozitivne bakterije</u> <i>Staphylococcus aureus</i> osjetljiv na meticilin (MSSA)* <i>Streptococcus pneumoniae</i> * vrste iz roda <i>Streptococcus</i> streptokoki iz skupine <i>Viridans</i> <u>Aerobne gram-negativne bakterije</u> <i>Haemophilus influenzae</i>\$* <i>Haemophilus parainfluenzae</i>\$ <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>* <u>Drugo</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i>* <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>*
<u>Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem:</u> <u>Aerobne gram-pozitivne bakterije</u> <i>Staphylococcus aureus</i> rezistentan na meticilin (MRSA)+ <i>Streptococcus pyogenes</i>*
<u>Mikroorganizmi s urođenom rezistencijom:</u> <u>Aerobne gram-negativne bakterije</u> <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i>

* Klinička je djelotvornost dokazana za osjetljive izolate u odobrenim kliničkim indikacijama.

\$ prirodna umjerena osjetljivost

+ Telitromicin nije djelotvoran protiv mikroorganizama s konstitutivnom ekspresijom odrednice rezistencije tipa MLS_B (cMLS_B). Više od 80% MRSA izražavaju cMLS_B.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene telitromicin se razmjerno brzo apsorbira. Prosječna maksimalna koncentracija u plazmi od oko 2 mg/l postiže se 1-3 sata nakon primjene doze od 800 mg telitromicina jedanput na dan. Nakon jedne doze od 800 mg apsolutna bioraspoloživost iznosi oko 57%. Unos hrane ne utječe na bazu i opseg apsorpcije pa se Ketek tablete mogu davati neovisno o obroku.

Prosječna najniža koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznosi između 0,04 i 0,07 mg/l i postiže se za 3 do 4 dana uz primjenu doze telitromicina od 800 mg jedanput na dan. AUC u stanju dinamičke ravnoteže je 1,5 puta veći nego nakon primjene jedne doze lijeka.

Tijekom primjene terapijskih doza od 800 mg jedanput na dan prosječna vršna koncentracija lijeka u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže bila je $2,9 \pm 1,6$ mg/l (raspon 0,02-7,6 mg/l), a prosječna najniža koncentracija $0,2 \pm 0,2$ mg/l (raspon od 0,010 do 1,29 mg/l).

Distribucija

Vezivanje telitromicina za proteine *in vitro* iznosi oko 60% do 70%. Telitromicin se opsežno raspodjeljuje po cijelom tijelu. Volumen distribucije iznosi $2,9 \pm 1,01$ l/kg. Brza raspodjela

telitromicina u tkiva rezultira značajno većim koncentracijama u većini ciljnih tkiva nego u plazmi. Maksimalna ukupna tkivna koncentracija u tekućini koja oblaže epitel iznosila je $14,9 \pm 11,4$ mg/l, u alveolarnim makrofagima $318,1 \pm 231$ mg/l, u bronhalnoj sluznici $3,88 \pm 1,87$ mg/kg, u tonzilama $3,95 \pm 0,53$ mg/kg, a u tkivu sinusa i $6,96 \pm 1,58$ mg/kg. Ukupna tkivna koncentracija 24 sata nakon primjene je u tekućini koja oblaže epitel iznosila $0,84 \pm 0,65$ mg/l, u alveolarnim makrofagima 162 ± 96 mg/l, u bronhalnoj sluznici $0,78 \pm 0,39$ mg/kg, u tonzilama $0,72 \pm 0,29$ mg/kg, a u tkivu sinusa $1,58 \pm 1,68$ mg/kg. Prosječna maksimalna koncentracija telitromicina u bijelim krvnim stanicama bila je 83 ± 25 mg/l.

Biotransformacija

Telitromicin se primarno metabolizira u jetri. Nakon peroralne primjene dvije trećine doze eliminirane su u obliku metabolita, a jedna trećina u nepromijenjenom obliku. Glavni cirkulirajući spoj u plazmi je telitromicin. Njegov glavni cirkulirajući metabolit predstavlja oko 13% AUC-a telitromicina i ima malu antimikrobnu aktivnost u usporedbi s ishodišnim lijekom. Ostali metaboliti prisutni su u plazmi, mokraći i fecesu i čine manje od 3% AUC-a u plazmi.

Telitromicin se metabolizira pomoću izoenzima CYP450 i enzima izvan CYP obitelji. Glavni enzim citokroma P450 uključen u metabolizam telitromicina je CYP3A4. Telitromicin je inhibitor CYP3A4 i CYP2D6, ali nema učinka ili mu je učinak slab prema CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 2E1.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene radioaktivno obilježenog telitromicina 76% radioaktivnosti je ustanovljeno u fecesu, a 17% u mokraći. Približno jedna trećina telitromicina eliminirala se u nepromijenjenom obliku: 20% u fecesu i 12% u mokraći. Telitromicin iskazuje umjerenu nelinearnu farmakokinetiku. Kako se doza povećava, neubrežni klirens se smanjuje. Ukupni klirens (srednja vrijednost $\pm$ SD) nakon intravenske primjene iznosi približno 58 ± 5 l/h, pri čemu je udio bubrežnog klirensa oko 22%. Nestajanje telitromicina iz plazme odvija se eksponencijalno u tri faze, s kratkim poluvremenom distribucije od 0,17 h. Pri dozi od 800 mg jedanput na dan glavno poluvrijeme eliminacije telitromicina iznosi 2-3 h, a terminalni poluvrijeme, koji je manje bitan, iznosi približno 10 sati.

Posebne populacije

-Oštećenje funkcije bubrega

U ispitivanju s primjenom višekratnih doza u 36 ispitanika s različitim stupnjem oštećenja bubrežne funkcije u skupini ispitanika s teškim oštećenjem bubrega (CLCR < 30 ml/min) kod višekratne primjene doza od 800 mg opaženo povećanje $C_{max,ss}$ od 1,4 puta kao i dvostruko povećanje $AUC_{(0-24)ss}$ u odnosu na zdrave dobivatelje. Stoga se preporučuje smanjenje doze lijeka Ketek (vidjeti dio 4.2). Na temelju zabilježanih podataka, dnevna doza od 600 mg je približno jednaka ciljnoj izloženosti opaženoj u zdravih osoba. Na temelju podataka dobivenih simulacijom, režimom naizmjenične primjene dnevnih doza od 800 mg i 400 mg u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije može se postići $AUC_{(0-24h)}$ približno jednak onome u zdravih ispitanika koji primaju dozu od 800 mg jedanput na dan.

Učinak dijalize na eliminaciju telitromicina još nije ocijenjen.

-Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju s primjenom jedne doze (800 mg) u 12 bolesnika i u ispitivanju s primjenom višekratnih doza (800 mg) u 13 bolesnika s blagim do teškim oštećenjem jetre (Child Pugh stadij A, B i C), C_{max} , AUC i $t_{1/2}$ telitromicina bili su slični onima u zdravih osoba iste dobi i spola. U oba je ispitivanja opažena veća eliminacija putem bubrega u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre. Zbog ograničenog iskustva u bolesnika sa smanjenim metaboličkim kapacitetom jetre Ketek se mora primjenjivati uz oprez u bolesnika s oštećenom jetrenom funkcijom (vidjeti također dio 4.4).

-Starije osobe

U ispitanika starijih od 65 godina (medijan 75 godina), maksimalna koncentracija u plazmi i AUC telitromicina bili su približno dvostruko veći u odnosu na vrijednosti u mladih zdravih odraslih osoba. Ove promjene u farmakokinetici ne zahtijevaju prilagodbu doze.

-Pedijatrijska populacija

Ograničeni podaci dobiveni u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 13 do 17 godina pokazali su da su koncentracije telitromicina u ovoj dobnoj skupini podjednake koncentracijama u bolesnika u dobi od 18 do 40 godina.

-Spol

Farmakokinetika telitromicina podjednaka je u muškaraca i žena.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza telitromicina u trajanju od 1, 3 i 6 mjeseci provedena na štakorima, psima i majmunima pokazala su da je jetra glavni ciljani organ za toksičnost, što je očituje povišenjem vrijednosti jetrenih enzima i histološkim dokazima oštećenja. Izloženost u plazmi, s obzirom na slobodnu frakciju djelatne tvari, pri kojoj nisu zabilježeni štetni učinci bila je od 1,6 do 13 puta veća od očekivane izloženosti u kliničkoj primjeni.

Fosfolipidoza (intracelularna akumulacija fosfolipida) koja zahvaća brojne organe i tkiva (npr. jetru, bubrege, pluća, timus, slezenu, žučni mjehur, mezenterijske limfne čvorove, probavni sustav) zabilježena je u štakora i pasa koji su primali telitromicin u višestrukim dozama od 150 mg/kg na dan ili više tijekom mjesec dana, odnosno 20 mg/kg na dan tijekom 3-6 mjeseci. Te doze odgovaraju razini sistemske izloženosti slobodne djelatne tvari koja je najmanje 9 puta veća od očekivanih vrijednosti u ljudi nakon mjesec dana, odnosno manja od očekivanih vrijednosti u ljudi nakon 6 mjeseci primjene. Postoje dokazi o reverzibilnosti nakon prestanka liječenja. Nije poznat značaj tih podataka za ljude.

Slično nekim makrolidima, telitromicin je uzrokovao produljenje QTc-intervalu kod pasa kao i produljenje trajanja akcijskog potencijala u Purkinjevim vlaknima kunića *in vitro*. Učinci su zabilježeni pri 8 do 13 puta većoj koncentraciji slobodnog lijeka u plazmi od one očekivane u kliničkoj primjeni. Hipokalijemija i kinidin imaju dodatne/supraaditivne učinke *in vitro*, dok je kod sotalola opažena potencijacija. Telitromicin je djelovao inhibitory na kanale HERG i Kv1,5, dok njegovi glavni metaboliti u ljudi nisu.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti pokazala su smanjeno sazrijevanje gameta u štakora kao i štetne učinke na oplodnju. U štakora je opaženo malo smanjenje indeksa plodnosti pri dozama toksičnim za roditelje višima od 150 mg/kg. Pri visokim je dozama zabilježena embriotoksičnost kao i porast nepotpune osifikacije i anomalije skeleta. Istraživanja na štakorima i kunićima nisu pružila nedvojben odgovor o mogućoj teratogenosti, a dokazi o štetnim učincima na razvoj fetusa pri visokim dozama nisu jedinstveni.

Rezultati testa za genotoksičnog potencijala telitromicina i njegovih glavnih metabolita u ljudi *in vitro* i *in vivo* su bili negativni. Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti telitromicina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična
povidon K25
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat

Ovojnica tablete:

talk
makrogol 8000
hipromeloza 6cp
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Svaka jažica na blisteru sadrži dvije tablete.

Dostupno u pakiranjima od 10, 14, 20 i 100 tableta.
Neprozirni PVC/aluminijski blisteri.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. EUROPSKI(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/191/001-004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 9. srpnja 2001.
Datum posljednje obnove: 9. srpnja 2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>

Lijek koji više nije odobren

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA
PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet:

S.C. Zentiva S.A.

B-dul Theodor Pallady nr. 50, sector 3, Bukurešt, cod 032266, Rumunjska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnošiti u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNOST I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim slijedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadopunjen RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sastava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija****1. NAZIV LIJEKA**

Ketek 400 mg filmom obložene tablete
telitromicin

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg telitromicina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

10 filmom obloženih tableta
14 filmom obloženih tableta
20 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/01/191/001 (10 tableta)
EU/1/01/191/002 (14 tableta)
EU/1/01/191/003 (20 tableta)
EU/1/01/191/004 (100 tableta)

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Ketek

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

1. NAZIV LIJEKA

Ketek 400 mg filmom obložene tablete
telitromicin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Aventis Pharma S.A.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Ketek 400 mg filmom obložene tablete telitromicin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ketek i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ketek
3. Kako uzimati Ketek
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ketek
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ketek i za što se koristi

Ketek sadrži djelatnu tvar telitromicin.

Ketek je antibiotik iz skupine makrolida. Antibiotici zaustavljaju rast bakterija koje uzrokuju infekcije.

Ketek se koristi za liječenje infekcija uzrokovanih bakterijama protiv kojih je ovaj lijek djelotvoran.

- U odraslih se Ketek koristi za liječenje infekcija grla, infekcija sinusa (šupljina u kostima oko nosa), infekcija dišnog sustava u bolesnika koji imaju dugotrajne poteškoće s disanjem te infekcija pluća (upale pluća).
- U adolescenata u dobi od 12 ili više godina Ketek se koristi za liječenje infekcija grla.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ketek

Nemojte uzimati Ketek:

- ako ste **alergični** na telitromicin, neki makrolidni antibiotik ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako niste sigurni, upitajte svog liječnika ili ljekarnika.
- ako bolujete od **miastenije gravis**, rijetke bolesti koja uzrokuje slabost mišića.
- ako ste imali neku bolest jetre (**hepatitis** i/ili **žuticu**) tijekom ranijeg uzimanja lijeka Ketek.
- ako **uzimate druge lijekove** koji mogu produljiti QT-interval na elektrokardiogramu (EKG-u), kao što su:
 - ciferfenadin ili astemizol (za alergijske tegobe)
 - cisaprid (za probavne tegobe)
 - pimozid (za psihijatrijske tegobe)
 - dronedaron (za fibrilaciju atrijsu)
 - sakvinavir (za liječenje HIV infekcije)
- ako **uzimate druge lijekove** koji sadrže neku od sljedećih djelatnih tvari:
 - ergotamin ili dihidroergotamin (tablete ili inhalator za liječenje migrene)
- ako uzimate određene lijekove za kontrolu razine **kolesterola** ili drugih lipida u krvi, kao što su simvastatin, lovastatin ili atorvastatinom, jer se mogu pojačati nuspojave tih lijekova.
- ako Vi ili netko u Vašoj obitelji ima **poremećaj na elektrokardiogramu (EKG)** pod nazivom "sindrom produljenog QT-intervala".

- ako imate **probleme s bubrezima** (teško oštećenje funkcije bubrega) i/ili **probleme s jetrom** (teško oštećenje funkcije jetre), nemojte uzimati Ketek dok uzimate druge lijekove koji sadrže neku od sljedećih djelatnih tvari:
 - ketokonazol ili flukonazol (za liječenje gljivičnih infekcija)
 - lijek koji se zove inhibitor proteaze (za liječenje HIV infekcije)
 - kolhicin (za liječenje gihta).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Ketek:

- ako ste imali određene **srčane tegobe** kao što su koronarna bolest srca, ventrikularne aritmije, bradikardija (promjene srčanog ritma ili elektrokardiograma) ili ako ste imali neke poremećaje u rezultatima krvnih pretraga uzrokovanih medicinskim stanjima kao što su niska razina kalija (hipokalijemija) ili niska razina magnezija (hipomagnezijemija).
- ako imate **bolest jetre**.
- ako doživite **nesvjesticu** (prolazan gubitak svijesti).

Razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako iskusite nepravilne otkucaje srca.

Razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako iskusite smetnje vida (zamagljen vid, teškoće u fokusiranju, dvoslike). Ove smetnje vida mogu se dogoditi iznenada i trajati nekoliko sati. Ovo možete iskusiti unutar nekoliko sati od prvog ili drugog uzimanja dnevne doze lijeka Ketek. Može se ponoviti kada uzmete sljedeću dozu lijeka Ketek. Ovi učinci obično nestaju tijekom liječenja ili nakon završetka liječenja lijekom Ketek.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, ili niste sigurni, obavijestite svog liječnika prije nego uzmete Ketek.

Ako dobijete težak, dugotrajan ili krvav **proljeva** tijekom ili nakon uzimanja Ketek tableta, odmah se javite svom liječniku jer će možda biti potrebno prekinuti liječenje. To može biti znak upale crijeva koja se može pojaviti nakon liječenja antibioticima.

Kako biste smanjili potencijalni učinak smetnji vida, tablete uzmite prije odlaska u krevet (također pogledajte dio 3).

Djeca i adolescenti

Ketek se **ne preporučuje** za primjenu djece mlađe od 12 godina.

Pročitajte i dijelove "Nemojte uzimati Ketek", "Drugi lijekovi i Ketek" i "Upravljanje vozilima i strojevima".

Drugi lijekovi i Ketek

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta jer neki od njih mogu djelovati na Ketek ili Ketek može utjecati na njih.

Sljedeći lijekovi se ne smiju uzimati zajedno s lijekom Ketek:

- lijekovi za kontrolu razine **kolesterola** ili drugih lipida u krvi, kao što su simvastatin, lovastatin ili atorvastatin, jer se mogu pojačati nuspojave tih lijekova.
- drugi lijekovi koji mogu **produljiti QT-interval** na elektrokardiogramu (EKG-u), kao što su:
 - terfenadin ili astemizol (za alergijske tegobe)
 - cisaprid (za probavne tegobe)
 - pimozid (za psihijatrijske tegobe)
 - dronedaron (za fibrilaciju atrijske)
 - sakvinavir (za liječenje HIV infekcije)
- drugi lijekovi koji sadrže neku od **sljedećih djelatnih tvari**:
 - ergotamin ili dihidroergotamin (tablete ili inhalator za liječenje migrene)
- ako imate **tegoba s bubrezima** (teško oštećenje bubrežne funkcije) i/ili **tegoba s jetrom** (teško oštećenje jetrene funkcije), drugi lijekovi koji sadrže neku od **sljedećih djelatnih tvari**:

- ketokonazol ili flukonazol (za liječenje gljivičnih infekcija)
- lijek koji se zove inhibitor proteaze (za liječenje HIV infekcije)
- kolhicin (za liječenje gihta).

Važno je da **obavijestite svog liječnika** ako uzimate:

- lijekove koji sadrže fenitoin i karbamazepin (za liječenje epilepsije)
- rifampicin (antibiotik)
- fenobarbital ili gospinu travu (biljni lijek koji se koristi za liječenje blage depresije)
- lijekove poput takrolimusa, ciklosporina i sirolimusa (koriste se kod presađivanja organa)
- metoprolol (za liječenje srčanih poremećaja)
- sotalol (za liječenje srčanih poremećaja)
- ritonavir (za liječenje HIV infekcije)
- lijekove koji utječu na način rada srca (lijekovi koji produljuju QT-interval)

To uključuje lijekove koji se koriste za poremećaje srčanog ritma (antiaritmici poput kinidina, amiodarona), za liječenje depresije (citalopram, triciklički antidepresivi), metadon, neke antipsihotike (fenotiazine), neke antibiotike (fluorokinolone poput moksifloksacina), neke antimikotike (flukonazol, pentamidin) i neke antivirusne lijekove (telaprevir)

- lijekove koji sadrže digoksin (za liječenje srčanih poremećaja) ili dabigatran (za liječenje nastanka krvnih ugrušaka)
- kolhicin (za liječenje gihta)
- neke blokatore kalcijevih kanala (npr. verapamil, nifedipin, felodipin) (za liječenje srčanih poremećaja).

Ketek s hranom, pićem i alkoholom

Ketek se može uzimati s hranom ili bez hrane.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni, **nemojte uzimati** Ketek jer nije dovoljno utvrđena sigurnost primjene ovog lijeka u trudnoći. Ako dojite, nemojte uzimati Ketek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ograničite vožnju i druge rizične aktivnosti dok uzimate Ketek. Ako imate smetnje vida, doživite nesvjesticu, smeteni ste ili imate halucinacije dok uzimate Ketek, nemojte voziti, upravljati teškim strojevima niti se upuštati u opasne aktivnosti.

Ketek može izazvati nuspojave poput smetnji vida, smetenosti ili halucinacija, koje mogu smanjiti sposobnost izvođenja određenih radnji. Prijavljeni su rijetki slučajevi nesvjestice (prolaznog gubitka svijesti), kojima može prethoditi opći osjećaj slabosti (npr. mučnina, nadražen želudac). Ovi se simptomi mogu pojaviti već nakon prve doze lijeka Ketek.

3. Kako uzimati Ketek

Liječnik će Vam reći koliko Ketek tableta trebate uzeti te kada i koliko dugo ih trebate uzimati. Uvijek uzimate ovaj lijek točno onako kako su Vam rekli Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječenje obično traje 5 dana kod infekcija grla, infekcija sinusa i infekcija dišnog sustava u bolesnika koji imaju dugotrajne poteškoće s disanjem, a 7 do 10 dana u slučaju upale pluća.

Preporučena doza lijeka Ketek za odrasle i djecu u dobi od 12 ili više godina su dvije tablete od 400 mg jedanput na dan (800 mg jedanput na dan).

Ako imate probleme s bubrezima (teško oštećenje funkcije bubrega) trebate naizmjenice uzimati dnevnu dozu od 800 mg (dvije tablete od 400 mg) i 400 mg (jednu tabletu od 400 mg), a liječenje počinjete s dozom od 800 mg.

Tablete progutajte cijele, s čašom vode.

Najbolje je da tablete uzimate svakoga dana u isto vrijeme. Po mogućnosti uzimajte tablete prije odlaska na počinak kako bi se smanjio mogući utjecaj poremećaja vida i gubitka svijesti.

Ako uzmete više Keteka nego što ste trebali

Ako ste slučajno uzeli jednu tabletu previše, vjerojatno se ništa neće dogoditi. Ako slučajno uzmete nekoliko tableta previše, obratite se svom liječniku ili ljekarniku. Ako je moguće, uzmite sa sobom tablete ili kutiju i pokažite ih liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti Ketek

Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, uzmite je što prije. Međutim, ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Ketek

Dovršite cijeli ciklus liječenja koji Vam je propisao liječnik, čak i ako se počnete osjećati bolje prije nego što ste potrošili sve tablete. Ako prerano prestanete uzimati tablete, infekcija se može vratiti ili se Vaše stanje može pogoršati.

Ako prerano prestanete uzimati tablete, također se može razviti rezistencija bakterija na lijek.

Ako smatrate da imate neku nuspojavu, odmah o tome obavijestite liječnika kako bi Vam dao savjet prije uzimanja sljedeće doze.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. One su većinom blage i prolazne, no prijavljeni su i vrlo rijetki slučajevi ozbiljnih jetrenih nuspojava i zatajenja jetre, uključujući i one sa smrtnim ishodom.

Ako primijetite bilo što od navedenog, prestanite uzimati Ketek i odmah obavijestite svog liječnika:

- alergijske ili kožne reakcije, poput oticanja lica, opće alergijske reakcije uključujući alergijski šok ili ozbiljne promjene na koži praćene crvenim mrljama i mjehurićima (učestalost nije poznata).
- težak, uporan ili krvav proljev praćen bolovima u trbuhu ili vrućicom, što može biti znak ozbiljne upale crijeva koja se može pojaviti nakon liječenja antibioticima (vrlo rijetko).
- znakove i simptome bolesti jetre (hepatitis), kao što su žutilo kože i očiju, tamna mokraća, svrbež, gubitak teka ili bol u trbuhu (manje često).
- pogoršanje stanja koje se naziva miastenija gravis, rijetke bolesti koja uzrokuje slabost mišića (učestalost nepoznata).
- nepravilni otkucaji srca.

Prethodno navedene ozbiljne nuspojave mogu zahtijevati hitno liječenje.

Ostale nuspojave navedene su u nastavku uz procjenu učestalosti pojavljivanja kod primjene lijeka Ketek:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- proljev, obično blag i prolazan.

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- mučnina, povraćanje, bol u trbuhu, nadutost (vjetrovi)

- omaglica, glavobolja, poremećaj okusa
- vaginalna infekcija kandidom (gljivična infekcija povezana s lokaliziranim svrbežom, pečenjem i bijelim iscjetkom)
- povišene vrijednosti jetrenih enzima (ustanovljene krvnim pretragama).

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba) ili **rijetke** nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba)

- zatvor, gubitak teka (anoreksija)
- upala u ustima, gljivična infekcija u ustima (infekcija kandidom)
- problemi s jetrom (hepatitis)
- osip, koprivnjača (urtikarija), svrbež, ekcem
- pospanost, poteškoće sa spavanjem (nesanica), nervoza, vrtoglavica
- trnci u šakama ili stopalima (parestezije)
- smetnje vida (zamagljen vid, teškoće u fokusiranju, dvoslike) (molimo pročitajte dio 2)
- naleti crvenila, nesvjestica (prolazni gubitak svijesti)
- promjene srčanog ritma (npr. usporeno kucanje srca) ili poremećaji na elektrokardiogramu (EKG)
- nizak krvni tlak (hipotenzija)
- povišene vrijednosti određenih bijelih krvnih stanica, koje se otkrivaju krvnim pretragama (eozinofilija).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba):

- poremećaj osjeta mirisa, grčevi mišića.

Dodatne nuspojave (nepoznate učestalosti - učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka) koje se mogu pojaviti kod liječenja Ketekom su:

- nevoljna drhtanja, konvulzije
- poremećaj elektrokardiograma (EKG-a) koji se zove produženje QT-intervalu
- upala gušterače
- bol u zglobovima i mišićima
- smetenost
- halucinacije (kada vidite, osjećate ili čujete stvari koje nisu prisutne)
- gubitak osjeta okusa i mirisa
- zatajenje jetre.

Ako su neke od tih nuspojava zabrinjavajuće, teške ili se ne smanjuju s nastavkom liječenja, obavijestite o tome svog liječnika.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ketek

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne trebate. Ove mjere pomoći će u zaštiti okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ketek sadrži

- Djelatna tvar je telitromicin. Jedna tableta sadrži 400 mg telitromicina.
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, povidon (K25), umrežena karmelozanatrij i magnezijev stearat u jezgri tablete te talk, makrogol (8000), hipromeloza (6cp), titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172) u film ovojnici.

Kako Ketek izgleda i sadržaj pakiranja

Ketek 400 mg tablete su svijetlonarančaste, ovalne, bikonveksne filmom obložene tablete, s utisnutim znakom "H3647" na jednoj i "400" na drugoj strani.

Ketek tablete nalaze se u blister pakiranjima. Svaka jažica na blisteru sadrži dvije tablete. Lijek je dostupan u pakiranjima od 10, 14, 20 i 100 tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za Ketek je:

Aventis Pharma S.A.
20 avenue Raymond Aron
F-92160 ANTONY
Francuska

Proizvođač lijeka Ketek je:

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

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

Deutschland

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

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

Nederland

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

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 21 51

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 566 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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <MM/GGGG> <mjesec GGGG>.

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.