

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ketek 400 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg telitromicīna (*telithromycin*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Gaiši oranžas, iegarenas, abpusēji izliektas tabletes ar uzrakstu 'H3647' vienā un '400' otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Nozīmējot Ketek, jāievēro vispārējie antibakteriālo līdzekļu pareizas lietošanas ieteikumi un vietējā rezistences sastopamība (skatīt arī 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Ketek indicēts sekojošu infekciju ārstēšanai:

Pacientiem no 18 gadu vecuma:

- vieglas un vidēja smaguma pakāpes sadzīves pneimonija (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- ārstējot infekcijas, ko ierosinājuši mikroorganismu celmi, par kuriem zināms vai iespējams, ka tie ir rezistenti pret beta laktāma un/vai makrolīdu grupas antibiotikām (saskaņā ar pacienta anamnēzi vai valsts un/vai reģionāliem rezistences datiem) un kuri ietilpst telitromicīna antibakteriālās darbības spektrā (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu):
 - akūts hroniska bronhīta paasinājums;
 - akūts sinusīts.

Pacientiem no 12 gadu vecuma:

- *Streptococcus pyogenes* izraisīts tonsilīts/ faringīts – kā alternatīva terapija gadījumā, kad beta laktāmu grupas antibakteriālie līdzekļi nav piemēroti valstīs/reģionos ar nozīmīgu pret makrolīdiem rezistentā *S. pyogenes* prevalenci, ja rezistenci nosaka ermTR vai mefA (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Deva un lietošanas veids

Deva:

Ieteicamā deva ir 800 mg reizi dienā, t.i. divas 400 mg tabletes reizi dienā.

Pacientiem no 18 gadu vecuma, atkarībā no indikācijām, nozīmē sekojošu terapijas režīmu:

- sadzīves pneimonija: 800 mg reizi dienā 7 līdz 10 dienas;
- akūts hroniska bronhīta paasinājums: 800 mg reizi dienā 5 dienas;
- akūts sinusīts: 800 mg reizi dienā 5 dienas;
- *Streptococcus pyogenes* izraisīts tonsilīts/ faringīts: 800 mg reizi dienā 5 dienas.

Pacientiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem nozīmē sekojošu terapijas režīmu:

- *Streptococcus pyogenes* izraisīts tonsilīts/ faringīts: 800 mg reizi dienā 5 dienas.

Gados vecāki pacienti

Tikai pacienta vecuma dēļ devas korekcija nav nepieciešama.

Pediatriskā populācija

Ketek drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem, nav pierādīta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šajā populācijā Ketek nav ieteicams.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem un vidējas smaguma pakāpes nieru darbības traucējumiem devas korekcija nav nepieciešama. Ketek nav ieteicams kā pirmās izvēles līdzeklis pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) vai pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem kopā ar aknu darbības traucējumiem, jo nav pieejama optimāla devas forma (600 mg). Ja ārstēšana ar telitromicīnu ir nepieciešama, šos pacientus var ārstēt, lietojot devas pa 800 mg dienā un 400 mg dienā ik pārdienas, sākot ar devu pa 800 mg. Pacientiem, kam veic hemodialīzi, devu režīms jāpielāgo tā, lai Ketek pa 800 mg tiktu lietots pēc dialīzes procedūras (skatīt arī 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem, vidējas smaguma pakāpes vai smagiem aknu darbības traucējumiem devas korekcija nav nepieciešama, taču pieredze pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir nepietiekama. Tādēļ telitromicīns jālieto ar piesardzību (skatīt arī 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Tabletes jānorij veselas kopā ar pietiekamu ūdens daudzumu. Tabletes var ieņemt kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

Var apsvērt Ketek lietošanu pirms gulētiešanas, lai samazinātu iespējamo ietekmi uz redzes traucējumiem un samaņas zudumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, jebkuru citu makrolīdu grupas antibakteriālo līdzekli vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Myasthenia gravis (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar telitromicīna lietošanu saistīts hepatīts un/vai dzelte anamnēzē.

Lietošana vienlaikus ar zālēm, kas pagarina QT intervālu un ir CYP3A4 substrāti, piemēram, cisapridu, pimozīdu, terfenadīnu, terfenadīnu, dronedaronu un sakvinavīru (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana vienlaikus ar melno rudzu graudu alkaloīdu atvasinājumiem (piemēram, ergotamīnu vai dihidroergotamīnu) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga sirivastatīna, atorvastatīna un lovastatīna lietošana. Ketek terapijas laikā šo preparātu lietošana ir jāpārtrauc (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Iedzimta pagarināta QT intervāla sindroms pacienta vai viņa ģimenes anamnēzē (ja tā iespēja nav izslēgta elektrokardiogrāfiski), kā arī pacientiem ar diagnosticētu iegūtu pagarinātu QT intervālu.

Pacientiem ar smagiem nieru un/vai aknu darbības traucējumiem vienlaicīga Ketek un stipru CYP3A4 inhibitoru, piemēram, proteāzes inhibitoru vai azolu grupas pretsēnīšu līdzekļu (piemēram, ketokonazola vai flukonazola) lietošana ir kontrindicēta.

Ketek lietošana vienlaikus ar kolhicīnu pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

QT intervāla pagarināšanās

Sakarā ar iespējamu QT intervāla pagarināšanos, Ketek piesardzīgi jālieto pacientiem ar koronāro sirds slimību, pacientiem, kam anamnēzē ir sirds kambaru aritmija, nekompensēta hipokaliēmija un/vai hipomagnēmija vai bradikardija (pulss retāks nekā 50 reizes minūtē), kā arī gadījumā, kad Ketek lieto vienlaicīgi ar zālēm, kas pagarina QT intervālu vai pacientiem, kas vienlaikus tiek ārstēti ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, tādiem kā proteāžu inhibitori vai azolu grupas pretsēnīšu līdzekļiem (piemēram, ketokonazolu vai flukonazolu) (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Ar telitromicīnu ārstētiem pacientiem ir aprakstīta sirds kambaru aritmija (tai skaitā kambaru tahikardija, *torsade de pointes*), kas dažkārt ir bijusi dažu stundu laikā pēc pirmās devas saņemšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ar *Clostridium difficile* saistīta slimība

Caureju, jo īpaši, ja tā ir smaga, nepārejoša un/vai asiņaina, Ketek terapijas laikā vai pēc tās, var būt izraisījis pseidomembranozais kolīts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja ir aizdomas par pseidomembranozā kolīta attīstību, terapija nekavējoties jāpārtrauc un pacientam jānozīmē uzturoša un/vai specifiska terapija.

Myasthenia gravis

Pacientiem, kas ārstēti ar telitromicīnu, novērota *myasthenia gravis* simptomu pastiprināšanās, un dažreiz tas notika dažu stundu laikā pēc pirmās devas lietošanas. Ziņots par rībi un pēkšņu un dzīvību apdraudošu elpošanas nepietiekamību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Klīniskos pētījumos, lietojot telitromicīnu, aknu enzīmu pārmērīga novērota bieži. Pēc preparāta reģistrācijas novēroti smagi hepatīta un aknu mazspējas gadījumi, tostarp letāli gadījumi (parasti saistīti ar smagu pamatslimību vai vienlaicīgu zāļu lietošanu) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šīs aknu reakcijas novēroja ārstēšanas laikā vai tūlīt pēc tās un vairumā gadījumu tās bija atgriezeniskas pēc telitromicīna lietošanas pārtraukšanas.

Ja rodas aknu slimības pazīmes un simptomi, piemēram, anoreksija, dzelte, tumšs urīns, nieze vai jutīgs vēders, pacientiem jāiesaka pārtraukt ārstēšanu un sazināties ar ārstu.

Sakarā ar ierobežotu lietošanas pieredzi Ketek piesardzīgi jālieto pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Redzes traucējumi

Ketek var izraisīt redzes traucējumus, īpaši palēninot akomodācijas spēju un spēju atbrīvot akomodāciju. Redzes traucējumi bija neskaidra redze, apgrūtināta redzes fokusēšana un diplopija. Lielākā daļa traucējumu bija viegli vai vidēji smagi, taču ziņots arī par smagiem gadījumiem. Redzes traucējumi var rasties pēkšņi. Svarīgi, lai pacienti, kuriem parakstīts telitromicīns, būtu informēti, ka ārstēšanas laikā var rasties ar redzi saistītas nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.7. un 4.8. apakšpunktu).

Samaņas zudums

Suņņoti pēcreģistrācijas ziņojumi par blakusparādībām, kas ietvēra īslaicīgu samaņas zudumu un dažus ar vagālo sindromu saistītus gadījumus (skatīt 4.7. un 4.8. apakšpunktu).

Var apsvērt Ketek lietošanu pirms gulētiešanas, lai mazinātu iespējamo ietekmi uz redzes traucējumiem un samaņas zudumu.

CYP3A4 induktori

Ketek nedrīkst lietot, ārstējoties ar CYP3A4 induktoriem (piemēram, rifampicīnu, fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu, asinszāles preparātiem), kā arī vēl 2 nedēļas pēc tam. Sagaidāms, ka vienlaicīga terapija ar šīm zālēm izraisīs telitromicīna koncentrācijas pazemināšanos līdz subterapeitiskam līmenim, un tādējādi tiks samazināta terapijas efektivitāte (skatīt 4.5. apakšpunktu).

CYP3A4 substrāti

Ketek ir CYP3A4 inhibitors, un to lietot kopā ar citām zālēm, kuras metabolizē CYP3A4, drīkst tikai īpašos apstākļos. Pacienti, kas vienlaikus tiek ārstēti ar pravastatīnu, rosuvastatīnu vai fluvastatīnu, rūpīgi jāuzrauga, lai konstatētu miopātijas un rābdmiolīzes pazīmes un simptomus (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

Rezistence

Apvidos, kur bieži sastopami rezistences gadījumi pret eritromicīnu A, īpaši būtiski ir ievērot, kā attīstās jutība pret telitromicīnu un citiem antibakteriālajiem līdzekļiem.

Sadzīves pneimonijas gadījumā preparāta efektivitāte pierādīta ierobežotam pacientu skaitam, kam ir tādi riska faktori kā *pneimokoku bakterēmija* vai vecums, kas pārsniedz 65 gadus.

Pret penicilīnu vai eritromicīnu rezistentu *S. pneumoniae* celmu izraisītu infekciju ārstēšanas pieredze ir ierobežota, bet līdz šim preparāta klīniskā efektivitāte un mikroorganismu bojāejas ātrums salīdzinot ar jutīgiem *S. pneumoniae* celmiem, ir bijuši līdzīgi. Piesardzība jāievēro gadījumā, ja iespējama saslimšanas ierosinātājs ir *S. aureus* – sakarā ar vietējiem epidemioloģiskajiem apstākļiem pastāv rezistences pret eritromicīnu iespēja.

L. pneumophila ir ļoti jutīgs pret telitromicīnu *in vitro*, tomēr klīniskā pieredze par *Legionella* izraisītas pneimonijas ārstēšanu ir ierobežota.

Tāpat kā visu makrolīdu gadījumā *H. influenzae* pieskaita vidēji jutīgiem mikroorganismiem. Ārstējot *H. influenzae* izraisītas infekcijas, tas jāievēro.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

- Ketek ietekme uz citām zālēm

Telitromicīns ir CYP3A4 inhibitors un vājš CYP2D6 inhibitors. *In vivo* pētījumos ar simvastatīnu, midazolāmu un cisaprīdu konstatēta specifīga CYP3A4 inhibīcija zarnu traktā un vidējas pakāpes CYP3A4 inhibīcija aknās. CYP3A4 inhibīcijas pakāpi attiecībā pret atšķirīgiem substrātiem paredzēt ir grūti. Tādējādi, ja vien nav iespējams rūpīgi kontrolēt CYP3A4 substrātu koncentrāciju plazmā, lietošanas efektivitāti vai blakusparādības, terapijai izmantojot vielas, kas ir CYP3A4 substrāti, Ketek lietot nedrīkst. Cita iespēja ir pārtraukt terapiju ar CYP3A4 substrātiem Ketek lietošanas laikā.

Telitromicīns ir arī P-glikoproteīna inhibitors. Ketek lietošana vienlaikus ar zālēm, kas ir P-glikoproteīna substrāti, var izraisīt P-glikoproteīna substrātu, piemēram, digoksīna un dabigatrāna eteksilāta, lielāku kopējo iedarbību. Ja telitromicīns tiek lietots vienlaikus ar dabigatrāna eteksilātu, jāveic stingra klīniskā uzraudzība (jānovēro, vai nerodas asiņošanas un anēmijas izpausmes).

Ciklosporīns, takrolīms un sirolīms

Sakarā ar spēju inhibēt CYP3A4, telitromicīns var palielināt šo CYP3A4 substrātu koncentrāciju asinīs. Tādējādi, uzsākot telitromicīna terapiju pacientiem, kas jau saņem jebkuru no šiem imūnsistēmas darbību nomācošiem preparātiem, rūpīgi jākontrolē ciklosporīna, takrolīma vai sirolīma koncentrācija un nepieciešamības gadījumā jāsamazina to devas. Pārtraucot telitromicīna terapiju, atkal rūpīgi jākontrolē ciklosporīna, takrolīma vai sirolīma koncentrācija un nepieciešamības gadījumā to devas jāpalielina.

Metoprolols

Vienlaicīgi lietojot Ketek un metoprololu (CYP2D6 substrāts), metoprolola $C_{\max}$ un AUC palielinājās aptuveni par 38 %, taču metoprolola eliminācijas pusperiods palika nemainīgs. Palielinātā metoprolola iedarbība var būt klīniski nozīmīga pacientiem, kuri sirds mazspējas ārstēšanai saņem metoprololu. Šiem pacientiem Ketek vienlaicīgi ar CYP2D6 substrātu metoprololu jāordinē piesardzīgi.

Zāles, kas var pagarināt QT intervālu

Gaidāms, ka Ketek palielinās cisaprīda, pimoziāda, astemizola, terfenadīna, dronedarona un sakvinavira koncentrāciju plazmā, kā rezultātā varētu pagarināties QT intervāls un attīstīties sirds aritmijas, tai skaitā kambaru tahikardija, kambaru fibrilācija un *torsades de pointes*. Ketek un jebkuru šo zāļu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Jāievēro piesardzība, lietojot Ketek pacientiem, kuri lieto citas zāles, kas var pagarināt QT intervālu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Šādas zāles ir IA grupas (piemēram, hinidīns, prokaīnamīds un dizopiramīds) un III grupas antiaritmiskie līdzekļi (piemēram, dofetilīds un amiodarons), citoprans, tricikliskie antidepresanti, metadons, daži antipsihotiskie līdzekļi (piemēram, fenotiazīni), fluorhinoloni (piemēram, moksifloksacīns), daži pretsēnīšu līdzekļi (piemēram, flukonazols un pentamidīns) un daži pretvīrusu līdzekļi (piemēram, telaprevirs).

Melno rudzu graudu alkaloīdu atvasinājumi (kā ergotamīns vai dihidroergotamīns)

Ekstrapolējot eritromicīna A un josamicīna īpašības, vienlaicīga terapija ar Ketek un alkaloīdu atvasinājumiem var radīt izteiktu asinsvadu sašaurināšanos ("ergotismu"), arī spējamu ekstremitāšu nekrozi. Šāda kombinācija ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Statīni

Nozīmējot simvastatīnu kopā ar Ketek, simvastatīna $C_{\max}$ pieauga 5,3 reizes, simvastatīna AUC palielinājās 8,9 reizes, simvastatīna skābes $C_{\max}$ pieauga 15 reizes un simvastatīna skābes AUC palielinājās 11 reizes. Iespējama līdzīga Ketek mijiedarbība ar lovastatīnu un atorvastatīnu, ko arī galvenokārt metabolizē CYP3A4. Tādēļ Ketek neirīst lietot vienlaicīgi ar simvastatīnu, atorvastatīnu vai lovastatīnu (skatīt 4.3. apakšpunktu). Šo zāļu lietošana Ketek terapijas laikā ir jāpārtrauc. Iespējamās transportolbaltumu iesaistes dēļ ir pastiprināties pravastatīna, rosuvastatīna un mazākā mērā fluvastatīna iedarbība, bet šī palielināšana ir paredzama mazāka nekā mijiedarbības dēļ, ko nosaka CYP3A4 inhibīcija. Tomēr pacienti, kas vienlaikus tiek ārstēti ar pravastatīnu, rosuvastatīnu vai fluvastatīnu, rūpīgi jāuzrauga, lai konstatētu miopātijas un rabdomiolīzes pazīmes un simptomus.

Benzodiazepīni

Nozīmējot midazolāmu kopā ar Ketek, midazolāma AUC pēc intravenozas ievadīšanas pieauga 2,2 reizes, bet pēc perorālas lietošanas – 6,1 reizi. Midazolāma pusperiods palielinājās aptuveni 2,5 reizes. Ketek terapijas laikā no midazolāma perorālas lietošanas ir jāizvairās. Nepieciešamības gadījumā jāpiemeklē intravenozi ievadāma midazolāma deva, pacients jānovēro. Līdzīgi piesardzības pasākumi attiecas arī uz citām benzodiazepīnu grupas vielām, kuru vielmaiņu nodrošina CYP3A4 (jo īpaši – triazolāmu un, nedaudz mazāk – alprazolāmu). Benzodiazepīnu grupas vielu, kuru vielmaiņa nav saistīta ar CYP3A4 (temazepāms, nitrazepāms, lorazepāms), mijiedarbība ar Ketek nav ticama.

Digoksīns

Pierādīts, ka Ketek paaugstina P-glikoproteīna substrāta digoksīna koncentrāciju plazmā. Veseliem brīvvaldīgajiem koncentrācija plazmā, $C_{\max}$, AUC un nieru klīrenss pieauga attiecīgi par 20 %, 73 %, 37 % un 27 %. Ievērojamas EKG parametru izmaiņas vai digoksīna toksicitātes pazīmes nav novērotas, tomēr, vienlaicīgi nozīmējot digoksīnu un Ketek, jāņem vērā nepieciešamība kontrolēt digoksīna koncentrāciju serumā.

Teofilīns

Starp teofilīnu, kas nozīmēts ilgstošas iedarbības zāļu formas veidā, un Ketek klīniski nozīmīgas farmakokinētiskas mijiedarbības nav. Tomēr, lai izvairītos no iespējamām blakusparādībām gremošanas orgānos – kā slikta dūša un vemšana – abas zāles jāieņem ar stundas intervālu.

Perorālie antikoagulanti

Pacientiem, kuri tiek vienlaikus ārstēti ar antikoagulantiem un antibiotikām, tostarp telitromicīnu, novērota pastiprināta antikoagulantu darbība. Mehānisms nav pilnībā zināms. Lai gan pēc vienreizējas devas lietošanas starp Ketek un varfarīnu klīniski nozīmīgas farmakokinētiskas vai farmakodinamiskas mijiedarbības nav, vienlaicīgas ārstēšanas gadījumā jāapsver biežāka protrombīna laika/INR (*International Normalised Ratio*) kontrole.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Vesela cilvēka organismā nav farmakodinamiskas vai klīniski nozīmīgas farmakokinētiskas Ketek mijiedarbības ar mazas devas trīsfāzu perorāli lietojamajiem kontracepcijas līdzekļiem.

Kolhicīns

Pacientiem, kas lietojuši kolhicīnu vienlaikus ar spēcīgiem CYP 3A4 inhibitoriem, ziņots par kolhicīna intoksikāciju, tai skaitā letāliem gadījumiem. Zināms, ka telitromicīns ir spēcīgs CYP3A4 un arī P-glikoproteīna inhibitors. Tādēļ sagaidāms, ka Ketek un kolhicīna vienlaikus lietošanas gadījumā palielināsies CYP3A4 un P-glikoproteīna substrāta kolhicīna kopējā iedarbība. Ketek un kolhicīna lietošana vienlaikus ir kontrindicēta pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

CYP3A4 metabolizēti kalcija kanālu blokatori

Spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, telitromicīna) un CYP3A4 metabolizētu kalcija kanālu blokatoru (piemēram, verapamila, nifedipīna, felodipīna) vienlaikus lietošana var izraisīt hipotensiju, bradikardiju un samaņas zudumu, tādēļ no šādas kombinācijas jāizvairās. Ja šādas kombinācijas lietošana ir nepieciešama, jāsamazina kalcija kanālu blokatoru deva un stingri jāuzrauga klīniskā efektivitāte un drošums pacientam.

Sotalols

Pierādīts, ka telitromicīns pazemina sotalola C_{max} par 34 % un AUC par 20 % samazinātas uzsūkšanās dēļ.

• Citu zāļu ietekme uz Ketek

Vienlaicīgi lietojot rifampicīnu un telitromicīnu atkārtotās devās, telitromicīna C_{max} un AUC vidēji samazinājās attiecīgi par 79 % un 96 %. Tādēļ vienlaicīga CYP3A4 induktoru (tādu kā rifampicīns, fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls, divšķautņu asinszāle) lietošana varētu izraisīt ievērojamu telitromicīna subterapeitisku koncentrāciju plazmā un efektivitātes zudumu. CYP3A4 indukcija pakāpeniski samazinās 2 nedēļu laikā pēc CYP3A4 induktoru terapijas beigām. Ketek nedrīkst lietot ārstēšanas ar CYP3A4 induktoriem laikā un 2 nedēļas pēc tam.

Mijiedarbības pētījumi ar diviem CYP3A4 inhibitoriem – itakonazolu un ketokonazolu – uzrāda telitromicīna maksimālās koncentrācijas pieaugumu plazmā attiecīgi par 1,22 un 1,51 reizi, bet AUC palielinās attiecīgi 1,54 un 2,0 reizes. Šādas telitromicīna farmakokinētikas izmaiņas nerada nepieciešamību koriģēt preparāta devu, jo telitromicīna iedarbība saglabājas labi panesamā līmenī. Rifampicīna ietekme uz telitromicīnu nav pētīta. Tā varētu radīt lielāku telitromicīna iedarbības pieaugumu. Šāda kombinācija jālieto piesardzīgi.

Spēcīgu CYP3A4 inhibitorus un Ketek nav atļauts vienlaikus lietot pacientiem ar smagiem nieru un/vai aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ranitidīna (ieņemts 1 stundu pirms Ketek) un antacīdo līdzekļu, kas satur alumīniju un magnija hidroksīdu, ietekmei uz telitromicīna farmakokinētiku klīniskas nozīmes nav.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Par Ketek lietošanu grūtniecēm pietiekamu datu nav. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda reproduktīvu toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Ja vien nepieciešamība nav viennozīmīga, grūtniecības laikā Ketek lietot nedrīkst.

Barošana ar krūti

Dzīvniekiem telitromicīns izdalās ar mātes pienu, tā koncentrācija ir aptuveni 5 reizes lielāka kā mātes plazmā. Atbilstoši dati par cilvēku nav pieejami. Zīdīšanas periodā Ketek lietot nedrīkst.

Fertilitāte

Pētījumos ar žurkām pēc vecāku organismam toksisku devu lietošanas ir novērotas pazīmes, kas liecina par fertilitātes mazināšanos (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ketek var izraisīt nevēlamas reakcijas, piemēram, redzes traucējumus, apjukumu vai halucinācijas, kas var mazināt spēju veikt noteiktus darbus. Turklāt retos gadījumos ziņots par īslaicīgu samaņas zudumu, pirms kura vērojami vagālie simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Redzes traucējumu, samaņas zuduma, apjukuma vai halucināciju iespējas dēļ pacientiem ārstēšanas laikā ar Ketek jāmēģina mazināt tādas aktivitātes kā motorizēta transportlīdzekļa vadīšana un sarežģītu mehānismu apkalpošana vai iesaistīšanās citās bīstamās aktivitātēs. Ja pacientiem Ketek lietošanas laikā rodas redzes traucējumi, samaņas zudums, apjukums vai halucinācijas, viņi nedrīkst vadīt motorizētu transportlīdzekli, apkalpot sarežģītus mehānismus vai iesaistīties citās bīstamās aktivitātēs (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jāinformē, ka šīs nevēlamās reakcijas var rasties jau pēc pirmās zāļu devas lietošanas. Pacienti jābrīdina par šo reakciju iespējamo ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

2461 pacientam, kas klīnisko pētījumu III fāzē un pēc reģistrācijas saņēma Ketek, aprakstītas turpmāk minētās varbūtēji vai iespējami ar telitromicīna iedarbību saistītās blakusparādības. Tās ir parādītas turpmākajā tabulā. III fāzes klīniskajos pētījumos visbiežāk aprakstītās nevēlamās reakcijas bija caureja, slikta dūša un reibonis.

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (≥10)	Bieži (≥1/100 līdz <1/10)	Retāk (≥1/1000 līdz <1/100)	Reti (≥1/10000 līdz <1/1000)	Ļoti reti (<1/10000)	Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)*
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Eozinofīlija			
Imūnās sistēmas traucējumi						Angioneirotiskā tūska, anafilaktiskās reakcijas, to vidū anafilaktiskais šoks, paaugstināta jutība
Psihiskie traucējumi						Apjukums, halucinācijas
Nervu sistēmas traucējumi		Reibonis, galvassāpes, garšas sajūtas traucējumi	<i>Vertigo</i> , miegainība, bezmiegs, nervozitāte	Īslaicīgs samaņas zudums, parestēzijas	Pārmērīga	Ziņots par <i>myasthenia gravis</i> pēkšņu paasinājumu gadījumiem (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Garšas sajūtas zudums, ožas sajūtas zudums, trīce un krampji
Acu bojājumi			Neskaidra redze	Diplopija		
Sirds funkcijas traucējumi			Pietvīkums Sirdsklauves	Priekškambaru aritmija, hipotensija, bradikardija		QT/QTc intervāla pagarināšanās un sirds kambaru aritmija (arī ventrikulāra tahikardija, <i>torsade de pointes</i>), iespējams, arī ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja	Slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, meteorisms	Mutes dobuma kandidoze, stomatīts, anoreksija, aizcietējums		Pseudomembranozs kolīts (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Pankreatīts

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (≥10)	Bieži (≥1/100 līdz <1/10)	Retāk (≥1/1000 līdz <1/100)	Reti (≥1/10 000 līdz <1/1000)	Ļoti reti (<1/10 000)	Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)*
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		Aknu enzīmu (ALAT, ASAT, sārmainā fosfatāze, gamma glutamiltransferāze) līmeņa paaugstināšanās	Hepatīts	Holestātiska dzelte		Smags hepatīts un aknu mazspēja (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Ādas un zemādas audu bojājumi			Izsitumi, nātrene, nieze	Ekzēma	<i>Erythema multiforme</i>	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi					Muskuļu krampji	Artralģija, mialģija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		Maksts kandidoze				

* pēcreģistrācijas pieredze

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Ar Ketek lietošanu saistītie redzes traucējumi (< 1%), tostarp redzes miglošanās, apgrūtināta fokusēšanas spēja un diplopija, parasti bija viegli vai vidēji smagi, bet ziņots arī par smagām reakcijām. Tie parasti radās dažu stundu laikā pēc pirmās vai otrās devas lietošanas, pēc turpmāko devu lietošanas atkārtotās ilgā vairākas stundas un pilnīgi izzuda vai nu ārstēšanas gaitā vai pēc ārstēšanas beigām. Redzes traucējumi var rasties pēkšņi. Šie traucējumi nav bijuši saistīti ar acu bojājuma pazīmēm (skatīt 4.4. un 4.7. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos ietekme uz QTc bija neliela (vidēji apmēram 1 msec). Salīdzinošos pētījumos līdzīgus efektus novēroja ar klaritromicīnu, ΔQTc > 30 msec novēroja attiecīgi 7,6 % un 7,0 % gadījumos. Nevienu grupu nenovēroja ΔQTc > 60 msec. Klīniskajos pētījumos nav aprakstīts *torsades de pointes* vai citi smagas kambaru aritmijas, vai ar to saistītas sinkopes simptomi, kā arī nav konstatētas īpaša riska pacientu apakšgrupas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Akūtas pārdozēšanas gadījumā jāiztukšo kuņģis. Pacienta stāvoklis rūpīgi jākontrolē, un nepieciešamības gadījumā jāsniedz simptomātiska un uzturoša terapija. Jānodrošina pietiekama

hidratācija. Jākontrolē asins elektrolītu līmeni (jo īpaši – kālija līmenis). Sakarā ar iespējamu QT intervāla pagarināšanos un palielinātu aritmiju risku nepieciešama pacientu elektrokardiogrāfiska kontrole.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antibakteriālie līdzekļi sistēmiskai lietošanai, makrolīdi, linkozamīdi un streptogramīni: ATĶ kods: J01FA15.

Telitromicīns ir pussintētisks eritromicīna A atvasinājums, kas pieder makrolīdu klases antibiotisko līdzekļu ketolīdu grupai.

Darbības mehānisms

Telitromicīns inhibē olbaltumvielu sintēzi, mijiedarbojoties ar ribosomu 50S subvienību 23S ribosomu RNS II un V domēniem. Turklāt telitromicīns spēj bloķēt ribosomu 50S un 30S subvienību veidošanos.

Ja mikroorganismi ir jutīgi pret eritromicīnu A, telitromicīna afinitāte pret 50S ribosomālajām subvienībām ir 10 reizes augstāka nekā eritromicīnam A.

Farmakokinētikas/farmakodinamikas (FK/FD) attiecība

Ir pierādīts, ka AUC/MIK attiecība ir FK/FD parametrs, kas vislabāk korelē ar telitromicīna efektivitāti.

Rezistences mehānismi

Staphylococcus aureus, *Streptococcus pneumoniae* vai *Streptococcus pyogenes* šūnās telitromicīns *in vitro* neierosina makrolīdu-linkozamīda-B streptogramīna jeb MLS_B pastarpinātās rezistences ekspresiju.

Dažos mikroorganismos, kas inducējama MLS_B rezistenci noteicošā faktora dēļ ir rezistenti pret eritromicīnu A, telitromicīna afinitāte pret ribosomu 50S subvienību ir vairāk nekā 20 reizes lielāka nekā eritromicīnam A.

Telitromicīns nav aktīvs pret mikroorganismiem, kam raksturīga būtiska MLS_B rezistenci noteicošā faktora jeb cMLS_B ekspresija. Lielākai daļai pret meticilīnu rezistentu *S. aureus* (MRSA) celmu ir raksturīga cMLS_B ekspresija.

Pētījumos *in vitro* telitromicīnam bija raksturīga mazāka aktivitāte pret mikroorganismiem, kam raksturīga *erm*(B) vai *mef*(A) saistīta rezistences pret eritromicīnu mehānismu ekspresija.

In vitro telitromicīna iedarbība izdalīja pneimokoku mutantus ar paaugstinātām telitromicīna MIK, kā rezultātā MIK vērtības parasti bija ≤ 1 mg/l.

Streptococcus pneumoniae nav pierādīta krustota rezistence pret eritromicīnu A un telitromicīnu.

Streptococcus pyogenes, kam raksturīga izteikta rezistence pret eritromicīnu A, ir krustoti rezistents pret telitromicīnu.

Jutības dalījums

Turpmāk norādīti Eiropas Antibakteriālās jutības testēšanas komitejas (*European Committee for*

Antimicrobial Susceptibility; EUCAST) ieteiktās klīniskās MIK robežvērtības:

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

¹ Šī korelācija starp makrolīdu MIK un klīnisko rezultātu *H. influenzae* gadījumā ir vāja. Tādēļ telitromicīna MIK robežvērtība ir noteikta, pirmatnējā tipa *H. influenzae* iedalot pie mikroorganismiem ar vidēju jutību.

Antibakteriālais spektrs

Rezistence atšķirīgām sugām var būt atkarīga no ģeogrāfiskās atrašanās vietas un laika. Vēlams iegūt informāciju par vietējiem rezistences apstākļiem, jo īpaši, ja jāārstē smagas infekcijas. Šādas lokālas rezistences gadījumos, kad attiecīgā preparāta lietošanas lietderība vismaz dažu infekcijas veidu ārstēšanai ir apšaubāma, ir vajadzīgi ekspertu ieteikumi.

<u>Parasti jutīgas mikroorganismu sugas</u> <u>Grampozitīvas aerobas baktērijas</u> <i>Staphylococcus aureus</i> , kas jutīgi pret meticilīnu (MSSA)* <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus</i> sugas <i>Viridans grupas streptokoki</i>
<u>Gramnegatīvas aerobas baktērijas</u> <i>Haemophilus influenzae</i> \$* <i>Haemophilus parainfluenzae</i> \$ <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> *
<u>Citas</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> * <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<u>Sugas, kuru iegūtā rezistence var radīt problēmas</u> <u>Grampozitīvas aerobas baktērijas</u> <i>Staphylococcus aureus</i> , kas rezistenti pret meticilīnu (MRSA)+ <i>Streptococcus pyogenes</i> *
<u>Iedzimti rezistentas sugas</u> <u>Gramnegatīvas aerobas baktērijas</u> <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i>

* Klīniskā efektivitāte pierādīta jutīgām kaitēkļiem, ar stiprinātām klīniskām indikācijām

\$ dabiska vidēja jutība

+ Telitromicīns nav aktīvs pret mikroorganismiem, kam raksturīga būtiska MLS_B rezistenci noteicošā faktora (cMLS_B) ekspresija. Vairāk nekā 80 % MRSA ir raksturīga cMLS_B ekspresija.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc perorālas ieņemšanas telitromicīns absorbējas ātri un pilnīgi. Maksimālā koncentrācija plazmā vidēji ir aptuveni 2 mg/l. Reizi dienā lietojot 800 mg telitromicīna, tā tiek sasniegta pirmo triju stundu laikā pēc devas ieņemšanas. Pēc vienreizējas 800 mg devas preparāta absolūtā biopieejamība ir aptuveni 57 %. Barības uzņemšana absorbcijas ātrumu un pakāpi neietekmē, tāpēc Ketek tabletes drīkst ieņemt neatkarīgi no ēdienreizēm.

Vidējā stabilā preparāta koncentrācija plazmā ir robežās starp 0,04 un 0,07 mg/l, vienu reizi dienā ieņemot 800 mg telitromicīna, tā iestājas 3 līdz 4 dienu laikā. Salīdzinot ar vienreizēju devu stabilas koncentrācijas gadījumā AUC ir aptuveni 1,5 reizes lielāks.

Pacientiem, lietojot terapeitisku 800 mg devu reizi dienā, vienmērīgas izplatības fāzē maksimālā koncentrācija plazmā bija vidēji $2,9 \pm 1,6$ mg/l (robežās no 0,02 līdz 7,6 mg/l) un maksimālais koncentrācijas kritums – vidēji līdz $0,2 \pm 0,2$ mg/l (robežās no 0,010 līdz 1,29 mg/l).

Izkliede

In vitro preparāta saistība ar olbaltumvielām ir aptuveni 60 % līdz 70 %. Telitromicīns plaši izkļiedžas visā organismā. Izkliedes tilpums ir $2,9 \pm 1,01$ l/kg. Ātras telitromicīna izkliedes audos rezultātā tā koncentrācija lielākajā daļā mērķa audu ir ievērojami lielāka nekā plazmā. Maksimālā kopējā koncentrācija epitēlija šķidrumā, alveolu makrofāgos, bronhu gļotās, mandelēs un deguna blakusdobumos bija attiecīgi $14,9 \pm 11,4$ mg/l, $318,1 \pm 231$ mg/l, $3,88 \pm 1,87$ mg/kg, $3,95 \pm 0,53$ mg/kg un $6,96 \pm 1,58$ mg/kg. 24 stundas pēc devas lietošanas preparāta kopējā koncentrācija šajos audos bija attiecīgi $0,84 \pm 0,65$ mg/l, 162 ± 96 mg/l, $0,78 \pm 0,39$ mg/kg un $0,72 \pm 0,29$ mg/kg un $1,58 \pm 1,68$ mg/kg. Maksimālā telitromicīna koncentrācija baltajās asinīs šūnās vidēji bija 83 ± 25 mg/l.

Biotransformācija

Telitromicīns metabolizējas galvenokārt aknās. Pēc perorālas ievades divas trešdaļas devas izdalās kā vielmaiņas produkti, bet viena trešā daļa tiek izvadīta neizmainītā veidā. Galvenā viela, kas cirkulē plazmā, ir telitromicīns. Galvenais cirkulējošais vielmaiņas produkts nodrošina aptuveni 13 % telitromicīna AUC. Šī produkta pretmikrobu aktivitāte, salīdzinot ar tā priekšteci telitromicīnu, ir neliela. Citi vielmaiņas produkti, kas atklāti plazmā, urīnā un fēcēs, nodrošina līdz 2 % plazmas AUC.

Telitromicīns metabolizējas gan ar CYP450 izoenzīmu, gan enzīmu, kas nepieder CYP, starpniecību. Galvenais CYP450 enzīms, kas piedalās telitromicīna vielmaiņas procesos, ir CYP3A4. Telitromicīns inhibē CYP3A4 un CYP2D6, bet CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 un 2E1 tas neietekmē vai arī tā ietekme ir ierobežota.

Eliminācija

Pēc perorālas radioaktīvi iezīmēta telitromicīna devas 76 % radioaktivitātes konstatēja fēcēs, bet 17 % - urīnā. Aptuveni trešā daļa ievadītā telitromicīna izdalās neizmainīta: 20 % ar fēcēm un 12 % ar urīnu. Telitromicīna farmakokinētika ir vidēji nelineāra. Palielinot devu, ar nierēm nesaistītais klīrenss samazinās. Ievadot intravenozi, kopējais klīrenss (vidējais $\pm$ SD) ir aptuveni 58 ± 5 l/h, kur nieru klīrensa daļa ir apmēram 22 %. Telitromicīna izvadei no plazmas ir trīs fāzes, izkliedes pusperiods ir īss – 0,17 h. Ja dienas deva ir 800 mg reizi dienā, vidējais telitromicīna izvadīšanas pusperiods ir 2 – 3 stundas. Terminālais pusperiods, kas ir mazāk būtisks, ir aptuveni 10 stundas.

Īpašas pacientu grupas

-Nieru darbības traucējumi

Atkārtotu devu pētījumā piedalījās 36 pacienti ar dažādu pakāpju nieru darbības traucējumiem. Tika atklāts, ka grupā ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($CLCR < 30$ ml/min), lietojot atkārtoti devas pa 800 mg, $C_{max,ss}$ palielinājās 1,4 reizes un AUC (0 - 24)_{ss} palielinājās 2 reizes, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem. Tāpēc ieteicams lietot mazāku Ketek devu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pamatojoties uz novērotajiem datiem, dienas deva pa 600 mg ir aptuveni vienāda ar mērķa ekspozīciju veseliem cilvēkiem.

Pamatojoties uz simulācijas datiem, devu režīms ik pārdienas pa 800 mg dienā un 400 mg dienā pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem var tuvināt AUC (0 – 48 h) veseliem cilvēkiem, kas lieto pa 800 mg reizi dienā.

Dialīzes efektivitāte, izvadot telitromicīnu, nav vērtēta.

-Aknu darbības traucējumi

Vienas devas pētījumā (800 mg) 12 pacientiem un vairāku devu pētījumā (800 mg) 13 pacientiem ar vieglu līdz smagas pakāpes aknu mazspēju (A, B un C pakāpe pēc Child Pugh klasifikācijas), telitromicīna C_{max} , AUC un $t_{1/2}$ bija līdzīgi, salīdzinot ar šiem raksturlielumiem atbilstoša vecuma un dzimuma veseliem cilvēkiem. Abos pētījumos izteiktāku elimināciju caur nierēm novēroja pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Nepietiekamas pieredzes dēļ pacientiem ar samazinātu aknu

metabolisma spēju, pacientiem ar aknu darbības traucējumiem Ketek jālieto ar piesardzību (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

-Gados vecāki pacienti

Salīdzinot ar jaunākiem, veselīgiem pieaugušajiem, pacientiem vecumā pēc 65 gadiem (vidēji 75 gadi) telitromicīna maksimālā koncentrācija plazmā un AUC pieaug aptuveni divas reizes. Šīs farmakokinētikas izmaiņas nepieciešamību koriģēt devu nerada.

-Pediatriskā populācija

Ierobežotais datu apjoms, kas iegūts pētot pacientus 13 līdz 17 gadu vecumā, liecina, ka telitromicīna koncentrācija šīs vecuma grupas pacientiem ir līdzīga kā pacientiem 18 līdz 40 gadu vecumā.

-Dzimums

Vīriešiem un sievietēm telitromicīna farmakokinētika ir līdzīga.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

1, 3 un 6 mēnešus ilgos atkārtotu telitromicīna devu toksicitātes pētījumos ar žurkām, suņiem un pērtiķiem ir noskaidrots, ka preparāta toksicitāte visspēcīgāk izpaužas attiecībā pret aknām, pieaug aknu enzīmu koncentrācija un novēro histoloģiskus bojājumus. Šīm parādībām, pārtraucot terapiju, ir tendence izzust. Aktīvās vielas brīvās frakcijas koncentrācija plazmā, kas izraisīja blakusparādības, ir robežās, kas klīniskajā praksē izmantojamo koncentrāciju pārsniedz 1,6 līdz 17 reizes.

Žurkām un suņiem, lietojot telitromicīnu atkārtotu devu veidā pa 150 mg/kg dienā vai vairāk 1 mēnesi un pa 20 mg/kg dienā vai vairāk 3 – 6 mēnešus, konstatēta fosfolipidoze (intracelulāra fosfolipīdu uzkrāšanās), kas skārusi vairākus orgānus un audus (piemēram, aknas, nieres, plaušas, aizkrūtes dziedzeri, liesu, žultspūsli, mezenterija limfmezglus, kņģu un zarnu traktu). Šāda zāļu lietošana atbilst attiecīgi vismaz 9 reizes augstākam brīvas aktīvās vielas sistēmiskās iedarbības līmenim nekā paredzama cilvēkam pēc 1 mēneša un mazāk nekā 1 reizi augstākam līmenim pēc 6 mēnešiem. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas novēroja traucējumu izārstēšanas pazīmes. Šo novērojumu nozīme cilvēkam nav zināma.

Līdzīgi dažiem makrolīdiem, telitromicīns pagarina QTc intervālu suņiem, kā arī *in vitro* – trušu Purkinje šķiedru darbības potenciāla ilgumā. Šādu iedarbību novēro, ja klīniskajā praksē izmantojamā brīvo zāļu koncentrācija pārsniedz 8 līdz 13 reizes. Hipokalēmijas un hinidīna ietekme *in vitro* ir aditīva vai supraaditīva, kamēr sotalola ietekme ir acīmredzami potencējoša. Telitromicīns (bet ne tā galvenie cilvēka organismā veidojamie produkti) inhibē HERG un Kv1,5 kanālu aktivitāti.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi žurkām uzrāda kavētu gametu nobriešanu un nevēlamu ietekmi uz fertilitāti. Pētījumos ar žurkām pēc vecāku organismam toksisku devu, kas lielākas par 150 mg/kg, lietošanas ir novērotas pazīmes, kas liecina par nelielu fertilitātes mazināšanos. Lielu devu gadījumā embriotoksicitāte bija acīmredzama. Novēroja arī nepilnīgu pārkaulošanos un skeleta anomālijas. Attiecībā uz iespējamo teratogenitāti, pētījumi ar žurkām un trušiem nav pārliecinoši, nevēlamas ietekmes uz augli pierādījumi lielu devu gadījumā nav pārliecinoši.

In vitro un *in vivo* telitromicīnam un tā galvenajiem vielmaiņas produktiem cilvēka organismā genotoksisku īpašību nav. Karcinogenitātes pētījumi ar telitromicīnu nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Mikrokristāliskā celuloze
Povidons K25

Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts

Tabletes apvalks:

Talks
Makrogols 8000
Hipromeloze 6 cp
Titāna dioksīds E171
Dzeltenais dzelzs oksīds E172
Sarkanais dzelzs oksīds E172

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Vienā blistera kontūrligzdā ir 2 tabletes.

Iepakojumā 10, 14, 20 un 100 tabletes.
Necaurspīdīgi PVH/alumīnija folijas blisteri.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidāšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/01/191/001-004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/ PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 9/07/2001
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 9/07/2011

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

Zāles vairs nav reģistrētas

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAF SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

S.C. Zentiva S.A.

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 13.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KĀRBA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Ketek 400 mg apvalkotās tabletes
telithromycin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS (-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg telitromicīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

10 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
20 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Ketek

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ketek 400 mg apvalkotās tabletes
telithromycin

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Aventis Pharma S.A.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Ketek 400 mg apvalkotās tabletes *Telithromycin*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas vēl kādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Ketek, un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ketek lietošanas
3. Kā lietot Ketek
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ketek
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ketek un kādam nolūkam tās lieto

Ketek satur aktīvo vielu telitromicīnu.

Ketek ir **makrolīdu tipa antibiotikas**. Antibiotiskie līdzekļi aptur infekcijas izraisīto baktēriju augšanu.

Ketek lieto baktēriju, pret kurām zāles ir aktīvas, izraisītu infekciju ārstēšanai.

- Pieaugušajiem Ketek lieto, lai ārstētu rīkles infekcijas, deguna blakusdobumu (dobumi kaulos ap degunu) infekcijas un krūšu kurvja infekcijas pacientiem ar ilgstošām elpošanas grūtībām un plaušu infekciju (pneimoniju).
- Pusaudžiem no 12 gadu vecuma Ketek lieto, lai ārstētu rīkles infekcijas.

2. Kas Jums jāzina pirms Ketek lietošanas

Nelietojiet Ketek šādos gadījumos

- ja Jums ir **alerģija** pret telitromicīnu, jebkuru makrolīdu grupas antibiotisko līdzekli vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu;
- ja Jums ir **myasthenia gravis** – reti sastopama slimība, kas izraisa muskuļu vājumu;
- ja Jums ir aknu slimība (**hepatīts** un/vai **dzelte**);
- ja lietojat citas zāles, kas elektrokardiogrammā (EKG) var pagarināt QT intervālu, piemēram:
 - terfenadīnu vai astemizolu (tiek lietoti pret alerģijām);
 - cisaprīdu (tiek lietots pret gremošanas traucējumiem);
 - pimozīdu (tiek lietots pret psihiskiem traucējumiem);
 - dronedaronu (tiek lietots pret priekškambaru mirdzāritmiju);
 - sakvinavīru (zāles pret HIV);

- ja **lietojat citas zāles**, kas satur jebkuru turpmāk minēto aktīvo vielu:
 - ergotamīnu vai dihidroergotamīnu (tabletēs vai inhalācijās migrēnas ārstēšanai).
- ja lietojat noteiktas zāles **holesterīna** vai citu lipīdu koncentrācijas asinīs kontrolei, piemēram, simvastatīnu, lovastatīnu vai atorvastatīnu, jo var pastiprināties šo zāļu nevēlamās blakusparādības;
- ja Jums vai kādam Jūsu ģimenes loceklim ir **izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG)** - “pagarināta QT intervāla sindroms”;
- ja Jums ir **nieru darbības traucējumi** (smagi nieru bojājumi) un/vai aknu **darbības traucējumi** (smagi aknu bojājumi), nelietojiet Ketek vienlaicīgi ar citām zālēm, kas satur kādu no šīm aktīvajām vielām:
 - ketokonazols vai flukonazols (sēnītes ārstēšana)
 - proteāzes inhibitors (HIV ārstēšana)
 - kolhicīns (podagras ārstēšana)

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Ketek lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir bijušas noteiktas **sirds slimības**, kā, piemēram, koronārā sirds slimība, sirds kambaru aritmija, bradikardija (sirds ritma izmaiņas vai izmaiņas elektrokardiogrammā), vai arī ja Jums sakarā ar veselības stāvokli ir bijuši patoloģiski asins analīžu rezultāti, kas, piemēram, zems kālija līmenis (hipokaliēmija) un zems magnija līmenis (hipomagnēmija);
- ja Jums ir **aknu slimība**;
- ja Jums rodas **ģibonis** (īslaicīgs samaņas zudums).

Ja Jums ir neregulāra sirdsdarbība, konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jums ir redzes traucējumi (neskaidra redze, apgrūtināta redzes fokusēšana, redzes dubultošanās). Šie redzes traucējumi var rasties pēkšņi un ilgt vairākas stundas. Tie Jums var rasties dažas stundas pēc Ketek dienas devas lietošanas pirmo vai otro reizi. Tie var atkārtoties, kad lietojat nākamo Ketek devu. Šie traucējumi parasti izzūd ārstēšanas laikā vai pēc ārstēšanas ar Ketek pabeigšanas.

Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums vai Jums bērniem, pārrunājiet to ar ārstu pirms Ketek lietošanas.

Ja Jums Ketek tablešu lietošanas laikā vai pēc tam attīstās smaga, ilgstoša vai asiņaina **caureja**, konsultējieties ar ārstu nekavējoties. Jūs pēdams, ka terapiju nepieciešams pārtraukt. Minētās parādības var būt zarnu iekaisuma, kas iespējams pēc ārstēšanas ar antibiotiskajiem līdzekļiem, pazīme.

Lai samazinātu redzes traucējumu iespējamo ietekmi, lietojiet tabletes pirms naktsmiera (skatīt arī 3. punktu).

Bērni un pusaudži

Ketek **nav ieteicams** bērniem, kas ir jaunāki par 12 gadiem.

Skatīt arī papildspriekšus “Nelietojiet Ketek šādos gadījumos”, “Citas zāles un Ketek” un “Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana”.

Citas zāles un KETEK

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, jo iespējama Ketek un citu zāļu mijiedarbība.

Šādas **zāles nedrīkst lietot vienlaicīgi ar Ketek**:

- zāles **holesterīna** vai citu lipīdu koncentrācijas asinīs kontrolei, piemēram, simvastatīnu, atorvastatīnu vai lovastatīnu, jo var pastiprināties šo zāļu nevēlamās blakusparādības;
- citas zāles, kas elektrokardiogrammā (EKG) var **pagarināt QT intervālu**, piemēram:
 - terfenadīnu vai astemizolu (tiek lietoti pret alerģijām);
 - cisapīdu (tiek lietots pret gremošanas traucējumiem);
 - pimoziīdu (tiek lietots pret psihiskiem traucējumiem);
 - dronedaronu (tiek lietots pret priekškambaru mirdzaritmiju);

- sakvinavīru (zāles pret HIV);
- citas zāles, kas satur kādu no **šīm aktīvajām vielām**:
 - ergotamīnu vai dihidroergotamīnu (tabletes vai inhalators migrēnas ārstēšanai);
- ja Jums ir **nieru darbības traucējumi** (smagi nieru bojājumi) un/vai **aknu darbības traucējumi** (smagi aknu bojājumi), nelietojiet vienlaicīgi ar citām zālēm, kas satur kādu no **šīm aktīvajām vielām**:
 - ketokonazolu vai flukonazolu (sēnīšinfekcijas ārstēšanai);
 - proteāzes inhibitoru (HIV ārstēšanai);
 - kolhicīnu (podagras ārstēšanai).

Svarīgi pastāstīt **savam ārstam**, ja Jūs lietojat:

- zāles, kas satur fenitoīnu un karbamazepīnu (epilepsijas ārstēšanai),
- rifampicīnu (antibiotisks līdzeklis),
- fenobarbitālu vai asinszāles preparātus (augu valsts līdzeklis vieglu depresiju ārstēšanai),
- takrolīmu, ciklosporīnu un sirolīmu (lieto orgānu transplantācijā),
- metoprololu (sirdsdarbības traucējumu novēršanai),
- sotalols (sirdsdarbības traucējumu novēršanai),
- ritonavīru (zāles pret HIV),
- zāles, par kurām zināms, ka tās ietekmē Jūsu sirdsdarbību (pagarina QT intervālu). Šādas zāles ir preparāti, kas tiek lietoti pret sirds ritma traucējumiem (antiaritmiskie līdzekļi, piemēram, hinidīns un amiodarons), depresiju (citaloprams un tricikliskie antidepresanti), metadons, daži antipsihotiskie līdzekļi (fenotiazīni), daži antibiotiskie līdzekļi (fluorhinoloni, piemēram, moksifloksacīns), daži pretsēnīšu līdzekļi (flukonazols un pentamidīns) un daži pretvīrusu līdzekļi (piemēram, telaprevirs),
- digoksīnu (sirds slimību ārstēšanai) vai dabīgatrānu (troniņu rašanās novēršanai) saturošas zāles,
- kolhicīnu (podagras ārstēšanai),
- dažus kalcija kanālu blokatorus (piemēram, verapamilu, nifedipīnu, felodipīnu) (sirds slimību ārstēšanai).

Ketek kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu

Ketek var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Grūtniecība, barošana ar krūti un Fertilitāte

Tā kā šo zāļu lietošanas drošums grūtniecības laikā nav pietiekami noskaidrots, grūtniecības periodā Ketek **nelieto**jiet. Ja barojat bērnu ar krūti, nelietojiet Ketek.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ketek lietošanas laikā ierobežojiet transportlīdzekļu vadīšanu vai citas bīstamas aktivitātes. Ja Jums Ketek lietošanas laikā rodas redzes traucējumi, ģībonis vai rodas apjukums vai halucinācijas, nevadiet transportlīdzekļus, neapkalpojiet sarežģītus mehānismus un neiesaistieties bīstamās aktivitātēs.

Ketek lietošana var izraisīt blakusparādības, piemēram, redzes traucējumus, apjukumu vai halucinācijas, kas var pavājināt jūsu spēju veikt noteiktus darbus. Retos gadījumos ziņots par ģīboni (īslaicīgu samaņas zudumu), pirms kura var būt vispārēja slikta pašsajūta (piem., slikta dūša, kuņģa darbības traucējumi). Šie simptomi var rasties jau pēc pirmās Ketek devas lietošanas.

3 Kā lietot Ketek

Jūsu ārsts pateiks, cik Ketek tablešu jāieņem, kad tas jādara, un cik ilgi tabletes jālieto. Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam vai farmaceitam.

Parastais rīkles, deguna blakusdobumu, krūšu kurvja infekciju pacientiem ar ilgstošiem elpošanas traucējumiem ārstēšanas ilgums ir 5 dienas un 7 – 10 dienas pneimonijas gadījumā.

Ieteicamā Ketek deva pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma ir divas tabletes pa 400 mg (800 mg) vienu reizi dienā.

Ja Jums ir nieru darbības traucējumi (smaga nieru mazspēja), Jums jālieto mainīgas dienas devas pa 800 mg dienā (divas tabletes pa 400 mg) un 400 mg dienā (vienu tableti pa 400 mg), sākot ar 800 mg devu.

Norijiet veselas tabletes, uzdzerot glāzi ūdens.

Vislabāk ir ieņemt tabletes vienā un tai pašā laikā katru dienu. Ja iespējams, lietojiet tabletes pirms gulētiešanas, lai mazinātu iespējamo ietekmi uz redzes traucējumiem un samaņas zudumu.

Ja esat lietojis Ketek vairāk nekā noteikts

Ja nejauši ieņēmts par vienu tableti vairāk, iespējams, nekas nenotiks. Ja nejauši ieņēmtas vairākas liekas tabletes, dodieties pie sava ārsta vai farmaceita. Ja iespējams, ņemiet līdzi tabletes vai iepakojumu, lai parādītu to ārstam vai farmaceitam.

Ja esat aizmirsis lietot Ketek

Ja aizmirstat ieņemt devu, izdariet to, cik drīz vien iespējams. Tomēr, ja gandrīz pilnācis laiks, kad jāieņem nākamā deva, neieņemto devu izlaidiet un parastajā laikā ieņemiet nākamās tableti. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Ketek

Veiciet pilnu terapijas kursu, kā to noteicis Jūsu ārsts, pat ja sākat justies labāk, un visas tabletes vēl nav izlietotas. Ja pārtrauksiet tās lietot pārāk agri, infekcija var atjaunoties vai Jūsu stāvoklis var pasliktināties.

Ja pārāk agri pārtrauksiet lietot tabletes, Jūs varat arī radīt baktēriju rezistenci pret zālēm.

Ja sajūtat kādas nevēlamas blakusparādības, informējiet ārstu nekavējoties, lai saņemtu padomu pirms nākamās devas ieņemšanas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Vairums no tām ir vieglas un pārējās – bet ļoti retos gadījumos ziņots par nevēlamām aknu reakcijām un aknu mazspēju, tostarp letāliem gadījumiem.

Ja novērojat kādu no turpmāk minētajām parādībām, ir jāpārtrauc lietot Ketek un **nekavējoties** jāinformē ārsts:

- Alerģiskas vai ādas reakcijas, piemēram, sejas pietūkums, vispārējas alerģiskas reakcijas, tostarp alerģisks šoks, vai smagi ādas bojājumi ar sarkaniem plankumiem, čūlām (biežums nav zināms).
- Smaga, nepārejoša vai asiņaina caureja kopā ar sāpēm vēderā vai drudzi. Tā var būt smaga zarnu iekaisuma pazīme, kas iespējams pēc terapijas ar antibiotiskajiem līdzekļiem (ļoti retos gadījumos);
- Aknu slimības (hepatīta) pazīmes un simptomi, piemēram, ādas un acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā, tumšs urīns, nieze, ēstgribas zudums vai sāpes vēderā (retāk).
- *Myasthenia gravis* – reti sastopamas slimības, kas izraisa muskuļu vājumu – pastiprināšanās (biežums nav zināms).
- Neregulāra sirds darbība.

Iepriekš minēto smago nevēlamo blakusparādību gadījumā var būt nepieciešama steidzama medicīniskā palīdzība.

Citas nevēlamas blakusparādības, kas uzskaitītas turpmāk, norādītas kopā ar to gaidāmo biežumu, lietojot Ketek.

Ļoti biežas nevēlamās blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 no katriem 10 cilvēkiem)

- caureja, parasti viegla un īslaicīga.

Biežas nevēlamās blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no katriem 10 cilvēkiem)

- slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, meteorisms (gāzu uzkrāšanās),
- reibonis, galvassāpes, garšas sajūtas traucējumi,
- maksts kandidoze (sēnīšu infekcija, kas noris ar vietēju niezi, dedzināšanu un baltiem izdalījumiem),
- aknu fermentu daudzuma palielināšanās (konstatē, izdarot asins analīzi).

Retākas (var rasties ne vairāk kā 1 no katriem 100 cilvēkiem) vai **retas** nevēlamas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no katriem 1 000 cilvēkiem)

- aizcietējums, apetītes zudums (anoreksija),
- mutes dobuma iekaisums, mutes dobuma kandidoze (sēnīšu infekcija),
- aknu darbības traucējumi (hepatīts),
- izsitumi, nātrene, nieze, ekzēma,
- miegainība, grūtības iemigt (bezmiegs), nervozitāte, *vertigo* (reibonis),
- roku vai kāju tirpšana (parestēzija),
- redzes traucējumi (redzes miglošanās, apgrūtināta fokusēšanas spēja, attāla dubultošanās) (lūdzu, skatīt 2. punktu),
- pietvīkums, ģibonis (īslaicīgs samanas zudums),
- sirds ritma (piem., lēna sirdsdarbība) vai izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG),
- pazemināts asinsspiediens (hipotensija),
- noteiktu asins balto šūnu daudzuma pieaugums (eozinofīlija), ko konstatē, izdarot asins analīzi.

Ļoti retas blakusparādības (var rasties ne vairāk kā 1 no katriem 10 000 cilvēkiem)

- ožas sajūtas traucējumi, muskuļu krampji.

Citas blakusparādības (biežums nav zināms – nevar noteikt pēc pieejamiem datiem), kas var rasties lietojot Ketek:

- trīce, krampji,
- novirzes elektrokardiogrammā (EKG), ko sauc par QT intervāla pagarināšanos,
- aizkuņģa dziedzera iekaisums,
- locītavu un muskuļu sāpes,
- apjukums,
- halucinācijas (neesosu lietu redzēšana vai dzirdēšana),
- garšas un ožas sajūtas zudums,
- aknu mazspēja.

Ja Jums izpaužas jebkura no šīm nevēlamajām blakusparādībām, ja tās ir smagas vai, terapiju turpinot, nepazūd, rakiet to savam ārstam.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ketek

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ketek satur

- Aktīvā viela ir telitromicīns. Katra tabete satur 400 mg telitromicīna (*telithromycin*).
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, povidons (K25), kroskarmelozes nātrija sāls un magnija stearāts tabletes kodola sastāvā. Tabletes apvalka sastāvā ietilpst talka, makrogols (8000), hipromeloze (6 cp), titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172) un sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Ketek ārējais izskats un iepakojums

Ketek 400 mg tabletes ir gaiši oranžas, iegarenas, abpusēji izliektas, apvalkotas tabletes ar apdruku "H3647" vienā un "400" otrā pusē.

Ketek tabletes ir iepakotas blisteros. Vienā blistera kontūrīgzdā ir divas tabletes. Iepakojumā ir 10, 14, 20 un 100 tabletes. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Ketek reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ketek ražotājs:

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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

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

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 55 77 55

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 35 89 400

România

sanofi-aventis România S.R.L.

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.

Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy

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

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

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <MM/GGGG> <GGGG. mēnesis>.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas