

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ketek 400 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg telitromycin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Lys oransje, avlang, bikonveks tablett med "H3647" trykket på den ene siden og "400" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Når Ketek forskrives, skal det tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler samt lokal prevalens av resistens (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Ketek er indisert til behandling av følgende infeksjoner:

Hos pasienter som er 18 år eller eldre:

- Mild eller moderat pneumoni ervervet utenfor sykehus (se pkt. 4.4).
- Ved behandling av infeksjoner forårsaket av stammer med kjent eller mistenkt beta-laktam- og/eller makrolidresistens (ut i fra pasientens sykehistorie eller nasjonale og/eller regionale resistensdata), som dekkes av telitromycin's antibakterielle spektrum (se pkt. 4.4 og 5.1):
 - o Akutt forverring av kronisk bronkitt,
 - o Akutt sinusitt

Hos pasienter som er 12 år eller eldre:

- Tonsillitt/faryngitt forårsaket av *Streptococcus pyogenes*, som et alternativ når beta-laktamantibiotika ikke er hensiktsmessig, i land/områder med betydelig prevalens av *S. pyogenes* som har utviklet resistens mot makrolider som skyldes ermTR eller mefA-relatert mekanisme (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den anbefalte dosen er 800 mg én gang daglig, dvs. to tabletter à 400 mg én gang daglig.

Hos pasienter som er 18 år eller eldre, avhengig av indikasjonen, vil behandlingsregimet bli som følger:

- Pneumoni ervervet utenfor sykehus: 800 mg én gang daglig i 7 til 10 dager.
- Akutt forverring av kronisk bronkitt: 800 mg én gang daglig i 5 dager.
- Akutt sinusitt: 800 mg én gang daglig i 5 dager.
- Tonsillitt/faryngitt forårsaket av *Streptococcus pyogenes*: 800 mg én gang daglig i 5 dager.

Hos pasienter som er 12 til 18 år gamle vil behandlingen bli:

- Tonsillitt/faryngitt forårsaket av *Streptococcus pyogenes*: 800 mg én gang daglig i 5 dager.

Eldre populasjon:

Ingen dosejusteringer er nødvendig hos eldre pasienter basert på alder alene.

Pediatrisk populasjon:

Sikkerhet og effekt av Ketek hos barn under 12 år har ikke blitt fastslått (se pkt. 5.2). Ketek anbefales ikke til denne pasientgruppen.

Nedsatt nyrefunksjon:

Ingen dosejusteringer er nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Ketek er ikke anbefalt som førstevalg hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance <30 ml/min) eller pasienter med både alvorlig nedsatt nyrefunksjon og samtidig leverskade, fordi optimal doseringsvalg (600 mg) ikke er tilgjengelig. Hvis telitromycin behandling er ansett som nødvendig, kan disse pasientene behandles med alternerende daglige doser på 800 mg og 400 mg, ned 800 mg som startdose.

Hos pasienter som får hemodialyse bør doseringen justeres slik at Ketek 800 mg gis etter dialysen (se også pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon:

Ingen dosejusteringer er nødvendig hos pasienter med mild, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Erfaring med pasienter med nedsatt leverfunksjon er imidlertid begrenset og telitromycin må derfor brukes med forsiktighet (se også pkt. 4.4 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Tablettene bør svelges hele med tilstrekkelig mengde vann. Tablettene kan tas med eller uten mat. Det bør vurderes om Ketek kan tas ved sengetid, slik at eventuell innvirkning av synsforstyrrelser og tap av bevissthet blir mindre (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor makrolid-antibiotika, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Myasthenia gravis (se pkt. 4.4).

Telitromycin-assosiert hepatitt og/eller gulsott i anamnesen.

Samtidig administrering med legemidler som forlenger QT-intervallet og er CYP3A4 substrater, for eksempel cisaprid, pimozid, azimizol, terfenadin, dronedaron, sakonavir (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon med ergotalkaloid-derivater (som ergotamin og dihydroergotamin) (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering med simvastatin, atorvastatin og lovastatin. Behandling med disse legemidler skal avbrytes under behandling med Ketek (se pkt. 4.5).

Med fødsel forlenget QT syndrom i sykehistorien eller i familien (hvis dette ikke er ekskludert gjennom EKG) og hos pasienter med kjent ervervet forlenget QT-intervall.

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon, er det kontraindisert å administrere Ketek samtidig med sterke CYP3A4 inhibitorer, slik som proteaseinhibitorer eller azol-antifungale midler (for eksempel ketokonazol, flukonazol).

Samtidig administrering av Ketek og kolkisin hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forlenget QT-intervall

Grunnet en potensiell økning i QT-intervallet, bør Ketek brukes med varsomhet hos pasienter med koronar hjertesykdom, en sykehistorie med ventrikulære arytmier, ukorrigert hypokalemi og/eller hypomagnesemi, eller bradykardi (<50 bpm), ved samtidig behandling med Ketek med QT-intervall forlengende midler, eller hos pasienter som får samtidig behandling med potente CYP3A4 inhibitorer som protease-inhibitorer eller azol-antifungale midler (for eksempel ketokonazol, flukonazol) (se pkt. 4.3 og 4.5).

Det er rapportert ventrikulær arytmi (inkludert ventrikkeltakykardi, «torsades de pointes») hos pasienter behandlet med telitromycin og dette oppstod noen ganger innen noen få timer etter at første dosen ble gitt (se pkt. 4.8).

Clostridium difficile-assosiert sykdom

Diaré, spesielt alvorlig, langvarig og/eller blodig diaré i løpet av og etter behandling med Ketek, kan være forårsaket av pseudomembranøs kolitt (se pkt. 4.8). Ved mistanke om pseudomembranøs kolitt, må behandlingen stoppes umiddelbart, og pasientene bør behandles med støttende tiltak og/eller spesiell oppfølging.

Myasthenia gravis

Forverring av myasthenia gravis er rapportert hos pasienter som behandles med telitromycin, enkelte ganger innen få timer etter første dose. Det er rapportert om dødsfall samt livstruende og raskt innsettende akutt respirasjonssvikt (se pkt. 4.8).

Sykdommer i lever og galleveier

Forandringer av leverenzymer er blitt hyppig observert i kliniske studier med telitromycin. Etter markedsføring er tilfeller av alvorlig hepatitt og leversvikt blitt rapportert inkludert dødsfall (som regel assosiert med alvorlig underliggende sykdom eller legemidler gitt samtidig) (se pkt. 4.8). Disse hepatiske reaksjonene ble observert under eller umiddelbart etter behandling, og var i de fleste tilfeller reversible etter seponering av telitromycin.

Pasienter bør oppfordres til å avbryte behandlingen og kontakte lege hvis tegn og symptomer på leversykdom som anoreksi, ikterus, mørk urin, pruritus eller ømhet i mageregionen utvikles.

På grunn av begrenset erfaring bør Ketek brukes med varsomhet hos pasienter med leverskader (se pkt. 5.2).

Synsforstyrrelser

Ketek kan forårsake synsforstyrrelser, spesielt i form av forsinket akkomodasjon samt nedsatt evne til å reversere akkomodasjonen. Synsforstyrrelsene inkluderte dessuten sløret syn, vanskeligheter med å fokusere samt diplopi. De fleste hendelsene var milde til moderate, men alvorlige tilfeller er også rapportert. Synsforstyrrelsen kan oppstå raskt. Det er viktig at pasienter som får telitromycin informeres om at synsforstyrrelser kan oppstå under behandlingen (se pkt. 4.7 og 4.8).

Bevissthetstap

Bivirkningsrapporter etter markedsføring har inkludert tilfeller av forbigående tap av bevissthet, herunder også noen hendelser assosiert med vagalt syndrom (se pkt. 4.7 og 4.8).

Det bør vurderes om Ketek kan tas ved sengetid, slik at eventuell innvirkning av synsforstyrrelser og tap av bevissthet blir mindre.

CYP3A4-induktorer

Ketek bør ikke gis under og 2 uker etter behandling med midler som induserer CYP3A4 (som rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, johannesurt). Samtidig behandling med disse legemidlene vil trolig føre til subterapeutiske nivåer av telitromycin, og innebærer derfor risiko for behandlingssvikt (se pkt. 4.5).

CYP3A4-substrater

Ketek er en inhibitor av CYP3A4 og bør bare brukes under visse omstendigheter under behandling med andre legemidler som metaboliseres av CYP3A4 (se pkt. 4.5). Pasienter under samtidig

behandling med pravastatin, rosuvastatin eller fluvastatin bør bli nøye overvåket med hensyn til tegn og symptomer på myopati og rabdomyolyse (se pkt. 4.3 og 4.5).

Resistens

I områder med høy insidens av erytromycin A resistens, er det spesielt viktig å ta i betraktning utviklingen av følsomheten ovenfor telitromycin og andre antibiotika.

Ved pneumoni ervervet utenfor sykehus er effekt vist hos et begrenset antall pasienter med risikofaktorer som pneumokokk bakteriemi og alder høyere enn 65 år.

Erfaring med infeksjonsbehandling forårsaket av penicillin- eller erytromycinresistent *S. pneumoniae* er begrenset, men foreløpig har klinisk effekt og eliminasjonsnivå vært sammenlignbart med behandling av følsomme *S. pneumoniae*. Forsiktighet må utvises når *S. aureus* er det mistenkte patogen og det er en sannsynlighet for erytromycinresistens basert på lokal epidemiologi.

L. pneumophila er meget følsom for telitromycin *in vitro*, men det er begrenset klinisk erfaring med behandling av pneumoni forårsaket av *legionella*.

Som for makrolider, er *H. influenzae* klassifisert som middels følsom. Dette bør tas med i betraktning når infeksjoner forårsaket av *H. influenzae* skal behandles.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier er kun blitt utført på voksne.

- Effekt av Ketek på andre legemidler

Telitromycin er en inhibitor av CYP3A4 og en svak inhibitor av CYP2D6. *In vivo* studier med simvastin, midazolam og cisaprid har vist en potent inhibering av intestinal CYP3A4 og en moderat inhibering av lever CYP3A4. Graden av inhibering med de ulike CYP3A4 substrater er vanskelig å forutsi. Derfor bør Ketek ikke brukes under behandling med legemidler som er CYP3A4 substrater, med mindre plasmakonsentrasjonene av CYP3A4 substrater, effekt og bivirkninger overvåkes grundig. Alternativt kan det gjøres avbudd i behandlingen med CYP3A4 substrater under Ketek behandling.

Telitromycin er også en hemmer av P-glykoprotein. Samtidig administrering av Ketek og legemidler som er P-glykoprotein substrater kan føre til økt eksponering for P-glykoprotein substratene, for eksempel digoksin og dabigatraneteksilat. Dersom telitromycin gis samtidig med dabigatraneteksilat skal tett klinisk overvåking utføres (se etter tegn på blødning eller anemi).

Ciklosporin, takrolimus, sirolimus

På grunn av Keteks CYP3A4-inhiberende potensiale, kan telitromycin øke blodkonsentrasjonene av disse CYP3A4 substratene. Når telitromycin igangsettes hos pasienter som allerede mottar noen av disse immunosuppressive midler, må ciklosporin-, takrolimus- eller sirolimus-nivåene kontrolleres nøye og dosene reduseres om nødvendig. Når telitromycin seponeres må ciklosporin-, takrolimus- og sirolimus-nivåer kontrolleres igjen og dosen økes etter behov.

Metoprolol

Når metoprolol (et CYP2D6-substrat) ble gitt samtidig med Ketek, økte C_{max} og AUC for metoprolol med omtrent 38%. Halveringstiden for eliminasjon av metoprolol ble imidlertid ikke påvirket. Økt metoprolol-eksponering kan være klinisk relevant hos pasienter med hjertesvikt. Hos disse pasientene bør Ketek og CYP2D6-substratet metoprolol kun gis sammen etter nøye overveieelse.

Legemidler med potensiale til å forlenge QT-intervallet

Ketek er ventet å øke plasmanivåene av cisaprid, pimozid, astemizol, terfenadin, dronedaron, sakinavir. Dette kan resultere i forlengelse av QT-intervallet og hjertearytmier, inkludert ventrikulær

takykardi, ventrikkelflimmer og ”torsades de pointes”. Samtidig administrering av Ketek og disse legemidler er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Forsiktighet er berettiget når Ketek gis til pasienter som tar andre legemidler med QT-intervall forlengende potensiale (se pkt. 4.4). Disse inkluderer klasse IA (for eksempel kinidin, prokainamid, disopyramid) og klasse III (for eksempel dofetilid, amiodaron) antiarytmika, citalopram, trisykliske antidepressiva, metadon, enkelte antipsykotika (for eksempel fenotiaziner), fluorokinoloner (for eksempel moksifloksacin) og enkelte antifungale midler (for eksempel flukonazol, pentamidin) og enkelte antivirale midler (for eksempel teleprevir).

Ergotalkaloid-derivater (som ergotamin og dihydroergotamin)

Ved ekstrapolering fra erytromycin A og josamycin, kan samtidig behandling med Ketek og alkaloid derivater lede til alvorlig vasokonstriksjon (”ergotisme”) med mulig nekrose av ekstremitetene. Kombinasjonen er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Statiner

Ved samtidig administrering av simvastatin og Ketek, økte C_{max} for simvastatin 5,3 ganger og AUC for simvastatin økte 8,9 ganger, C_{max} for simvastatinsyre økte 15 ganger og AUC for simvastatinsyre økte 11 ganger. Ketek kan produsere en lignende interaksjon med lovastatin og atorvastatin, som også metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4. Ketek bør derfor ikke brukes samtidig med simvastatin, atorvastatin eller lovastatin (se pkt. 4.3). Behandling med disse midler bør avbrytes under behandling med Ketek. Eksposeringen av pravastatin, rosuvastatin og i mindre grad fluvastatin, kan økes på grunn av en mulig påvirkning av transportproteiner, men denne økningen forventes å være lavere enn interaksjoner som skyldes hemming av CYP3A4. Imidlertid skal pasienter under samtidig behandling med pravastatin, rosuvastatin og fluvastatin overvåkes nøye med hensyn til tegn og symptomer på myopati og rabdomyolyse.

Benzodiazepiner

Ved bruk av midazolam samtidig med Ketek, økte AUC for midazolam med 2,2 ganger etter intravenøs administrering av midazolam og 6,1 ganger etter oral administrering. Halveringstiden for midazolam økte om lag 2,5 ganger. Oral administrering av midazolam samtidig med Ketek bør unngås. Intravenøs dosering av midazolam bør justeres etter behov og pasienten bør overvåkes. Samme forsiktighetsregel gjelder også andre benzodiazepiner som metaboliseres av CYP3A4 (spesielt triazolam, men også i en mindre grad alprazolam). For benzodiazepiner som ikke metaboliseres av CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam), er interaksjon med Ketek usannsynlig.

Digoksin

Det er vist at Ketek øker plasmakonsentrasjonen av digoksin, et P-glykoprotein substrat. Minimumskonsentrasjonen i plasma, C_{max} og AUC og renal clearance økte med henholdsvis 20%, 73%, 37% og 27% hos friske frivillige. Det ble ikke observert signifikante endringer i EKG-parametrene eller tegn på digoksintoksisitet. Overvåking av serumdigoksinnivået bør imidlertid vurderes ved samtidig administrering av digoksin og Ketek.

Teofyllin

Det finnes ingen klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner mellom Ketek og teofyllin administrert som depotformulering. Samtidig administrering av legemidlene bør allikevel utføres med en times mellomrom for å unngå mulige bivirkninger på fordøyelsen som kvalme og brekninger.

Orale antikoagulasjonsmidler

En forsterket antikoagulerende effekt er rapportert hos pasienter som behandles med antikoagulasjonsmidler og antibiotika, herunder telitromycin, på samme tid. Mekanismen er ikke fullstendig kjent. Selv om Ketek ikke har noen klinisk relevant farmakokinetisk eller farmakodynamisk interaksjon med warfarin etter administrering av en enkelt dose, bør hyppigere målinger av protrombintid/INR vurderes dersom disse preparater gis samtidig.

Orale antikonseptiva

Det finnes ingen farmakodynamisk eller klinisk relevant farmakokinetisk interaksjon med lavdoserte trefasiske perorale antikonseptiva hos friske personer.

Kolkisin

Det har blitt rapportert kolkisin forgiftning, inkludert fatale tilfeller, hos pasienter behandlet med kolkisin og sterke CYP3A4-hemmere. Telitromycin er kjent som en sterk CYP3A4-hemmer og er også en hemmer av P-glykoprotein. På bakgrunn av dette kan eksponeringen for kolkisin, et CYP3A4 og P-glykoprotein substrat, forventes å øke dersom Ketek og kolkisin administreres samtidig. Samtidig administrasjon av Ketek og kolkisin er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Kalsiumantagonister som metaboliseres via CYP3A4

Samtidig administrasjon av sterke CYP3A4-hemmere (for eksempel telitromycin) og kalsiumantagonister som metaboliseres via CYP3A4 (for eksempel verapamil, nifedipin, felodipin), kan føre til hypotensjon, bradykardi eller tap av bevissthet, og bør derfor unngås. Dersom kombinasjonen anses som nødvendig bør dosen av kalsiumantagonist reduseres og tett klinisk oppfølging av sikkerhet og effekt bør utføres.

Sotalol

Det er vist at telitromycin reduserer C_{max} med 34 % og AUC med 20 % for sotalol, på grunn av nedsatt absorpsjon.

• Effekt av andre legemidler på Ketek

Ved samtidig administrering av rifampicin og telitromycin ved repeterte doser, ble C_{max} og AUC for telitromycin redusert henholdsvis 79% og 86%. Av den grunn vil samtidig bruk av midler som inducerer CYP3A4 (som rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, johannesurt) vil trolig føre til subterapeutiske nivå av telitromycin og tap av effekt. Induksjonen minker gradvis i løpet av 2 uker etter at behandlingen med CYP3A4-induktoren opphører. Ketek bør ikke gis under og 2 uker etter behandling med CYP3A4-induktorer.

Interaksjonstudier med itraconazol og ketokonazol, to CYP3A4 inhibitorer, viste at maksimal plasmakonsentrasjon av telitromycin økte med henholdsvis 1,22 og 1,51 ganger og AUC med henholdsvis 1,54 og 2,0 ganger. Disse endringene i farmakokinetikken til telitromycin nødvendiggjør ikke dosetilpasning etter som telitromycins nivåer forblir innenfor et godt tolerert område. Effekten av ritonavir på telitromycin har ikke vært undersøkt og kan lede til økning av telitromycin nivåer. Kombinasjonen bør derfor brukes med forsiktighet.

Sterke CYP3A4-hemmere må ikke gis samtidig med Ketek til pasienter med alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Ranitidin (tat 1 time før Ketek) og antacida som inneholder aluminium og magnesiumhydroksid har ingen klinisk relevant innflytelse på farmakokinetikken til telitromycin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen adekvate data fra bruk av Ketek hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Ketek bør ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig.

Amming

Telitromycin utskilles i morsmelk hos dyr i konsentrasjoner om lag 5 ganger dem man finner i maternelt plasma. Tilsvarende data for mennesker er ikke tilgjengelig. Ketek bør ikke brukes av kvinner som ammer.

Fertilitet

I studier hos rotter ble det sett tegn på redusert fertilitet ved toksiske doser til rotteparet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ketek kan føre til bivirkninger som f.eks. synsforstyrrelser, forvirring eller hallusinasjon.

Bivirkningene kan redusere evnen til å fullføre visse oppgaver. I tillegg er det rapportert sjeldne tilfeller av forbigående tap av bevissthet som kan være innledet med vagale symptomer (se pkt. 4.8).

På grunn av potensielle synsforstyrrelser, tap av bevissthet, forvirring eller hallusinasjon, bør pasienter redusere bilkjøring, bruk av tunge maskiner samt andre risikofylte aktiviteter til et minimum mens de behandles med Ketek. Dersom synsforstyrrelser, tap av bevissthet, forvirring eller hallusinasjon forekommer, skal pasientene ikke kjøre bil, bruke tunge maskiner eller bedrive andre risikofylte aktiviteter (se pkt. 4.4 og 4.8). Pasientene bør informeres om at disse bivirkningene kan oppstå allerede etter første dose. Pasientene bør advares om at disse bivirkningene kan påvirke evnen til å kjøre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger i tabellform

Hos 2461 pasienter behandlet med Ketek i kliniske fase III-studier, og etter markedsføring, ble følgende bivirkninger med mulig eller sannsynlig relasjon til telitromycin rapportert. Dette vises i tabellen nedenfor. Diaré, kvalme og svimmelhet var de vanligste rapporterte bivirkningene i fase III studier.

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Organklasse-system	Svært vanlige (≥1/10)	Vanlige (≥1/100 til < 1/10)	Minne vanlige (≥1/1.000 til <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)	Svært sjeldne (< 1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)*
Sykdommer i blod og lymfatiske systemer			Eosinofili			
Forstyrrelser i immunsystemet						Angioneurotisk ødem, anafylaktiske reaksjoner inkludert anafylaktisk sjokk, hypersensitivitet
Psykotriske lidelser						Forvirring, hallusinasjon
Nevrologiske sykdommer		Svimmelhet, hodepine, smaksforstyrrelser	Vertigo, somnolens, nervøsitet, insomni,	Forbigående tap av bevissthet, parestesi	Parosmi	Tilfeller av raskt innsettende forverring av myastenia gravis (se pkt. 4.3 og 4.4). Ageusi, anosmi, tremor, krampeanfall

Øyesyksommer			Sløret syn	Diplopi		
Hjerte-sykdommer			Rødme Hjertebank	Atriearytmier, hypotensjon, bradykardi		QT/QTc- intervall forlengelse, ventrikulær arytmi (inkludert ventrikkel- takykardi, «torsades de pointes») med potensielt fatalt utfall (se pkt. 4.4)
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Kvalme, brekninger, gastrointestin al smerte, flatulens	Oral candidiasis, stomatitt, anoreksi, forstoppelse		Pseudo- membrans kolitt (se pkt. 4.4)	Pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier		Forhøyede leverenzym- verdier (ASAT, ALAT, alkalisk fosfatase, gamma- glutamyl transferase)	Hepatitt	Kolestatisk ikterus		Alvorlig hepatitt og leversvikt (se pkt. 4.4)
Hud- og underhuds-sykdommer			Utslett, urtikaria, pruritus	Eksem	Erythema multiforme	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett					Muskel- kramper	Artralgi, myalgi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Vaginal candidiasis				

* etter markedsføring

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Synsforstyrrelser (<1%) forbundet med bruk av Ketek inkludert sløret syn, vanskeligheter med å fokusere samt diplopi, var hovedsakelig milde til moderate, men alvorlige tilfeller har også blitt rapportert. De oppstod typisk i løpet av de første timene etter første eller andre dose, gjenoppstod ved påfølgende dose, varte i flere timer og var fullstendig reversibel enten i løpet av behandling eller etter endt behandling. Synsforstyrrelsen kan oppstå raskt. Disse hendelsene er ikke forbundet med tegn på okulære abnormaliteter (se pkt. 4.4 og 4.7).

I kliniske studier var effekten på QT-tid (QTc) liten (gjennomsnittlig ca. 1 msek). I sammenliknende studier, var effektene liknende dem man fant for klaritromycin med en delta QTc > 30 msek i hhv 7,6 og 7,0 % av tilfellene. Ingen pasienter utviklet en delta QTc > 60 msek. Det var ingen rapporterte tilfeller av "torsades de pointes" (TdP) eller andre alvorlige ventrikulære arytmier eller relatert synkope i de kliniske undersøkelser, og ingen grupper med spesiell risiko ble identifisert.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V*](#).

4.9 Overdosering

Ved tilfelle av akutt overdosering, bør ventrikkeltømming utføres. Pasienten bør overvåkes nøye og gis symptomatisk og støttende behandling. Adekvat hydrering bør opprettholdes. Elektrolytter i blod (spesielt kalium) må kontrolleres. På grunn av faren for forlengelse av QT-intervallet og økt risiko for arytmier, må EKG-monitorering utføres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, makrolider, linkosamider og streptograminer, ATC-kode: J01F A15.

Telitromycin er et semisyntetisk derivat av erytromycin A tilhørende ketolider, en klasse antibiotika beslektet med makrolidene.

Virkningsmekanisme

Telitromycin hemmer proteinsyntesen ved å påvirke områdene E og V på 23S ribosomal RNA i 50S ribosom subenheten. Videre er telitromycin i stand til å blokkere dannelsen av 50S og 30S ribosomale subenheter.

Telitromycins affinitet til ribosomal 50S subenheten i erytromycin A-følsomme organismer er 10 ganger høyere enn for erytromycin A.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske (FK/FD) forhold:

Forholdet AUC/MIC er FK/FDparameteren som korrelerer best med telitromycins effekt.

Resistensmekanismer

Telitromycin inducerer ikke makrolid-linkosamid-streptogramin B (MLS_B)-mediert resistens i *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* eller *Streptococcus pyogenes in vitro*.

I noen organismer, som er resistente mot erytromycin A på grunn av induert MLS_B resistens determinanten, er telitromycins affinitet for 50S ribosomal subenheten mer enn 20 ganger affiniteten til erytromycin A.

Telitromycin virker ikke på organismer med konstitutivt uttrykk av MLS_B determinanten (cMLS_B). De fleste methicillinresistente *S. aureus* (MRSA) uttrykker cMLS_B.

I *in vitro*-studier er telitromycins aktivitet redusert overfor organismer som uttrykker erytromycin *erm*(B) eller *mef*(A) relaterte resistensmekanismer.

In vitro-eksponering for telitromycin selekterte pneumokokk-mutanter med forhøyede MIC-verdier for telitromycin, noe som generelt førte til MIC verdier ≤ 1 mg/l.

Streptococcus pneumoniae viser ikke kryssresistens mellom erytromycin A og telitromycin.

Streptococcus pyogenes som er resistente overfor høy konsentrasjon av erytromycin A er kryssresistente mot telitromycin.

Brytningspunkt

Anbefalte MIC kliniske brytningspunkter for telitromycin, fra European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), er vist nedenfor:

Patogen organisme	Sensitiv	Resistent
<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

¹Korrelasjon mellom makrolid MIC verdier og klinisk effekt er svak for *H. influenzae*. MIC brytningspunktet for telitromycin ble derfor satt slik at villtype *H. influenzae* ble kategorisert som intermediær følsom.

Antibakterielt spektrum

Prevalensen av resistens kan variere geografisk og med tiden for utvalgte arter, og lokal informasjon om resistens er ønskelig, særlig ved behandling av alvorlige infeksjoner. Men nødvendig bør man søke ekspertråd når lokal prevalens av resistens er slik at det kan stilles spørsmål om nytten av preparatet ved i det minste noen typer infeksjoner.

Vanligvis følsomme arter

Aerobe Gram-positive bakterier

Staphylococcus aureus meticillinfølsomme (MSSA)*

Streptococcus pneumoniae *

Streptococcus species

Viridans gruppe streptokokker

Aerobe Gram-negative bakterier

*Haemophilus influenzae**\$

Haemophilus parainfluenzae \$

Legionella pneumophila

Moraxella catarrhalis *

Andre

Chlamydophila pneumoniae *

Chlamidia psittaci

Mycoplasma pneumoniae *

Arter for hvilke oppnådd resistens kan være et problem

Aerobe Gram-positive bakterier

Staphylococcus aureus meticillinresistente (MRSA)+

Streptococcus pyogenes *

Organismer med iboende resistens
Aerobe Gram-negative bakterier <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i>

* Klinisk effekt er vist for følsomme isolater i godkjente kliniske indikasjoner.

\$ naturlig middels følsomhet.

± Telitromycin er ikke aktiv mot organismer som konstitutivt uttrykker MLS_B resistensdeterminanten (cMLS_B). Over 80 % av MRSA uttrykker cMLS_B.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Telitromycin absorberes relativt raskt etter peroral administrering. En gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon på ca. 2 mg/l nås innen 1-3 timer etter dosering av en dagsdose telitromycin 800 mg. Den absolutte biotilgjengeligheten er ca. 57 % etter enkeltdose med 800 mg. Absorpsjonshastigheten og -graden påvirkes ikke av matinntak, og således kan tabletter gis uavhengig av måltid.

Gjennomsnittlig "steady state" plasma-konsentrasjoner på mellom 0,04 og 0,07 mg/l nås innen 3 til 4 dager ved dosering av 800 mg telitromycin én gang daglig. Ved "steady state" er AUC ca. 1,5 ganger høyere sammenlignet med enkeltdosen.

Gjennomsnittlig maksimal og minimal plasmakonsentrasjon ved "steady state" i pasienter var $2,9 \pm 1,6$ mg/l (0,02-7,6 mg/l) og $0,2 \pm 0,2$ mg/l (0,010 til 1,79 mg/l), ved et doseringsregime på 800 mg én gang daglig.

Distribusjon

Proteinbindingen *in vitro* er cirka 60% til 70%. Telitromycin distribueres i stor grad i hele kroppen. Distribusjonsvolumet er $2,9 \pm 1,0$ l/kg. Rask distribusjon av telitromycin til vev resulterer i signifikant høyere telitromycinkonsentrasjoner i de fleste målvev enn i plasma. Maksimum total vevskonsentrasjon i lungesurfaktant, alveolære makrofager, bronkial mukosa, mandler og sinusvev var henholdsvis $14,9 \pm 11,4$ mg/l, 312 ± 231 mg/l, $3,88 \pm 1,87$ mg/kg, $3,95 \pm 0,53$ mg/kg og $6,96 \pm 1,58$ mg/kg. Total vevskonsentrasjon 24 timer etter dosering i lungesurfaktant, alveolære makrofager, bronkial mukosa, mandler og sinusvev var henholdsvis $0,84 \pm 0,65$ mg/l, 162 ± 96 mg/l, $0,78 \pm 0,39$ mg/kg, $0,72 \pm 0,29$ mg/kg og $1,58 \pm 1,68$ mg/kg. Den gjennomsnittlige maksimalkonsentrasjonen av telitromycin i hvite blodceller var 83 ± 25 mg/l.

Biotransformasjon

Telitromycin metaboliseres hovedsakelig i leveren. Etter peroral administrering elimineres to tredjedeler av dosen som metabolitter og en tredjedel uforandret. Hovedforbindelsen i plasma er telitromycin. Hovedmetabolitten i plasma utgjør cirka 13 % av telitromycins AUC og har liten antimikrobiell aktivitet sammenlignet med modersubstansen. Andre metabolitter er funnet i plasma, urin og fæces, og representerer mindre enn eller like mye som 3 % plasma AUC.

Telitromycin metaboliseres både av CYP450 isoenzymer og non-CYP enzymer. Det viktigste CYP450 enzymet som er involvert i metabolismen av telitromycin er CYP3A4. Telitromycin er en inhibitor av CYP3A4 og CYP2D6, men har ingen eller begrenset effekt på CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 og 2E1.

Eliminasjon

Etter peroral administrering av radiomerket telitromycin, ble 76% av radioaktiviteten gjenfunnet i fæces og 17% i urinen. Cirka en tredjedel av telitromycin ble utskilt uforandret; 20% i fæces og 12% i urinen. Telitromycin viser moderat ikke-lineær farmakokinetikk. Den ikke-renale clearance reduseres ettersom dosen økes. Total clearance (gjennomsnitt $\pm$ SD) er cirka 58 ± 5 l/time etter intravenøs administrering hvorav ca. 22 % utgjør renal clearance. Telitromycin viser en tri-eksponensiell nedbrytning fra plasma, med en rask distribusjonshalveringstid på 0,17 timer. Den dominerende halveringstiden for eliminasjon av telitromycin er 2-3 timer og terminal, mindre viktige, halveringstid er ca. 10 timer ved 800 mg en gang daglig.

Særskilte populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

I en multiplendose studie, 36 pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon, ble det sett en 1,4-gangers økning i $C_{max,ss}$, og en dobling av AUC (0-24)_{ss} ved 800 mg multiple doser i gruppen med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLCR < 30 ml/min), sammenlignet med friske frivillige forsøkspersoner, og en redusert dose Ketek anbefales (se pkt. 4.2). Basert på observerte data er en daglig dose på 600 mg tilnærmet ekvivalent med mål-eksponering observert i friske personer. Basert på simulerte data vil en alternerende daglig dose på 800 mg og 400 mg, hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, gi tilnærmet samme AUC (0-48 timer) som hos friske personer som får 800 mg en gang daglig.

Effekten av dialyse på elimineringen av telitromycin er ikke undersøkt.

Nedsatt leverfunksjon

I en enkeltdosestudie (800 mg) med 12 pasienter og en multiplendosestudie (800 mg) med 13 pasienter med mild til alvorlig leversvikt (Child Pugh Class A, B og C) var C_{max} , AUC og $t_{1/2}$ av telitromycin likt det som ble oppnådd hos alders- og kjønnsammenlignbare friske personer. I begge studiene ble det observert større renal eliminasjon hos pasienter med leversvikt. Da det er begrenset erfaring med pasienter med nedsatt metabolsk leverkapasitet, må Ketek brukes med forsiktighet hos pasienter med leversvikt (se også pkt. 4.4).

Eldre pasienter

Maksimal plasmakonsentrasjon og AUC av telitromycin var forhøyet hos eldre over 65 år (median 75 år) med 2 ganger sammenlignet med verdier oppnådd hos friske, unge voksne. Disse endringene i farmakokinetikken medfører ikke behov for justering av dose.

Pediatrisk populasjon

I den kliniske studiepopulasjonen viste farmakokinetisk analyse, inkludert begrenset data fra pediatriske pasienter fra 13 til 17 år at telitromycinkonsentrasjonen i denne aldersgruppen var lik konsentrasjonen hos pasienter som var 18 til 40 år gamle.

Kjønn

Farmakokinetikken til telitromycin er lik hos kvinner og menn.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier med gjentatte doser av telitromycin over 1, 3 og 6 måneders varighet hos rotter, hunder og aper, viste at leveren er hovedorganet for toksisitet med økning i leverenzymene og histologiske tegn på skade. Disse effekter viste en tendens til tilbakegang etter opphør av behandlingen. Plasmanivåer basert på fraksjon av fritt virkestoff, på nivå med ingen observerte bivirkninger, varierte mellom 1,6 og 13 ganger den forventede kliniske nivåer.

Fosfolipidose (intracellulær akkumulering av fosfolipider) er sett i flere organer og vev (f.eks. lever, nyre, lunge, thymus, milt, galleblære, mesenteriale lymfeknuter og fordøyelseskanalen) hos rotter og hunder som fikk telitromycin i gjentatte doser av ≥ 150 mg/kg/dag i 1 måned og ≥ 20 mg/kg/dag i 3-6

måneder. Disse dosene tilsvarer systemisk eksponering av ubundet legemiddel hos mennesker på henholdsvis ≥ 9 ganger forventet nivå etter 1 måned og mindre enn forventet nivå etter 6 måneder. Tilstanden ser ut til å være reversibel etter seponering av behandlingen. Betydningen av ovennevnte funn hos mennesker er ikke kjent.

I likhet med enkelte makrolider, forårsaket telitromycin en forlengelse av QTc-intervallet hos hunder og av varigheten av aksjonspotensialet i Purkinjefibrene hos kanin *in vitro*. Effektene opptrådte ved konsentrasjoner av ubundet legemiddel som var 8 til 13 ganger høyere enn forventet klinisk nivå. Hypokalemi og kinidin hadde additive/supraadditive effekter *in vitro* mens potensering var tydelig med sotalol. Telitromycin, men ikke dens humane hovedmetabolitter, hadde inhiberende aktivitet på HERG og Kv1,5 kanalene.

Reproduksjonstoksisitetsstudier viste redusert kjønnscelemodning hos rotter og negativ påvirkning av fertiliseringen. Tegn på noe redusert fertilitet ble sett hos rotter ved parenterale toksiske doser høyere enn 150 mg/kg til foreldredyrene. Ved høye doser var embryotoksisitet tydelig og en økning i ufullstendig beindannelse og misdannelser i skjellettet ble sett. Studier hos rotter og kaniner var ikke overbevisende hva gjelder potensialet for teratogenisitet, det var tvetydige resultater mht. bivirkninger på føtal utvikling ved høye doser.

Telitromycin og dens hovedmetabolitter i menneske var negative i tester på genotoksisitet *in vivo* og *in vitro*. Ingen studier på karsinogenisitet har blitt utført med telitromycin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjernen:

Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon K25
Krysskarmellosenatrium
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Talkum
Makrogol 8000
Hypromellose 6 cp
Titandioksid E171
Gult jernoksid E172
Rødt jernoksid E172

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

To tabletter er pakket i hver blisterlomme.

Tilgjengelig i pakninger med 10, 14, 20 og 100 tabletter.
Ugjennomsiktig PVC/aluminium blisterpakning.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/191/001-004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 9. juli 2001
Dato for siste fornyelse: 9. juli 2011

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

S.C.Zentiva S.A

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNING, VEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ketek 400 mg tabletter, filmdrasjerte
telitromycin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 400 mg telitromycin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 tabletter, filmdrasjerte
14 tabletter, filmdrasjerte
20 tabletter, filmdrasjerte
100 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ketek

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ketek 400 mg tabletter, filmdrasjerte
telitromycin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Aventis Pharma S.A.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Ketek 400 mg filmdrasjerte tabletter telitromycin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ketek er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite til før du bruker Ketek.
3. Hvordan du bruker Ketek
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ketek
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ketek er og hva det brukes mot

Ketek inneholder virkestoffet telitromycin.

Ketek er et antibiotikum av typen makrolider. Antibiotika stopper veksten av bakterier som forårsaker infeksjoner.

Ketek brukes til å behandle infeksjoner forårsaket av bakterier som medisinen er aktiv mot.

- Hos voksne brukes Ketek til å behandle halsbetennelse, bihulebetennelse (betennelse i hulrommene i benene rundt nesen) og nedre luftveisinfeksjoner hos pasienter med langvarige pustevansker og lungebetennelse.
- Hos barn som er 12 år og eldre brukes Ketek til å behandle halsbetennelse.

2. Hva du må vite før du bruker Ketek

Bruk ikke Ketek

- dersom du er **allergisk** overfor telitromycin, andre typer makrolidantibiotika eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Hvis du er i tvil, snakk med legen din eller apotek.
- hvis du har **myasthenia gravis**, en sjelden sykdom som forårsaker muskelsvakhet.
- hvis du har fått leverbetennelse (**hepatitt** og/eller **gulsott**) etter å ha tatt Ketek tidligere.
- dersom du **tar andre legemidler** som kan forlenge QT-intervallet i elektrokardiogrammet (EKG) som:
 - terfenadin eller astemizol (allergiske problemer)
 - cisaprid (fordøyelsesproblemer)
 - pimoqid (psykiatriske problemer)
 - dronedaron (ved atrieflimmer)
 - sakinavir (anti-HIV behandling)
- dersom du **tar andre legemidler** som inneholder noen av følgende virkestoff:
 - ergotamin eller dihydroergotamin (tabletter eller inhalator mot migræne)
- hvis du tar visse legemidler, f.eks. simvastatin, lovastatin eller atorvastatin, for å kontrollere nivået av **kolesterol** eller andre fettstoffer i blodet, fordi bivirkningene av disse legemidlene kan øke.

- hvis du eller noen i din familie har **elektrokardiogram (EKG)-forandringer** kalt "lang QT-tid-syndrom".
- hvis du har **nyreproblemer** (alvorlig nedsatt nyrefunksjon) og/eller **leverproblemer** (alvorlig nedsatt leverfunksjon), ikke ta Ketek når du tar andre legemidler som inneholder noen av følgende virkestoff:
 - ketokonazol eller flukonazol (mot soppinfeksjoner)
 - såkalte proteaseinhibitorer (mot HIV)
 - kolkisin (mot gikt).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du tar Ketek.

- dersom du har hatt bestemte **hjerterproblemer** som koronar hjertesykdom, ventrikulære arytmier, bradykardi (endret hjerterytme eller elektrokardiogram) eller hvis du har hatt visse unormale blodtester som følge av medisinske tilstander som lavt kaliumnivå (hypokaliemi), lavt magnesiumnivå (hypomagnesemi).
- dersom du har **leversykdom**.
- dersom du opplever å **besvime** (forbigående tap av bevissthet).

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever uregelmessig hjerterytme.

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever synsforstyrrelser (fløret syn, problemer med å fokusere, dobbeltsyn). Disse synsforstyrrelsene kan oppstå raskt og vare i flere timer. De kan oppstå innen noen få timer etter at du har tatt din daglige dose med Ketek for første eller andre gang. De kan oppstå igjen når du tar den neste dosen med Ketek. Synsforstyrrelsene blir vanligvis borte under behandling eller etter at behandlingen er over.

Kontakt legen din før du tar Ketek dersom noe av dette gjelder deg eller dersom du er usikker. Dersom du utvikler alvorlig eller langvarig og/eller blodig **diaré** mens du bruker, eller etter å ha brukt Ketek tabletter, skal du straks informere legen din da det kan bli nødvendig å avbryte behandlingen. Dette kan være et tegn på tarmbetennelse som kan oppstå etter behandling med antibiotika.

For å redusere den mulige innvirkningen av synsforstyrrelser bør du ta tablettene før du legger deg om kvelden (se også avsnitt 3).

Barn og ungdom

Ketek **anbefales ikke** til bruk hos barn under 12 år.

Se også avsnittene "Bruk ikke Ketek", "Andre legemidler og Ketek" og "Kjøring og bruk av maskiner".

Andre legemidler og Ketek

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler, da noen av dem kan påvirke eller bli påvirket av Ketek.

Disse **legemidlene skal ikke tas sammen med Ketek:**

- legemidler som brukes til å kontrollere nivået av **kolesterol** eller andre fettstoffer, som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin, fordi bivirkningene av legemidlene kan øke.
- andre legemidler som kan **forlenge QT-intervallet** i elektrokardiogrammet (EKG) som:
 - terfenadin eller astemizol (allergiske problemer)
 - cisaprid (fordøyelsesproblemer)
 - pimozid (psykiatriske problemer)
 - dronedaron (ved atrieflimmer)
 - sakinavir (anti-HIV behandling)
- andre legemidler som inneholder noen av **følgende virkestoffer:**
 - ergotamin eller dihydroergotamin (tabletter eller inhalasjon mot migrene)
- hvis du har **nyreproblemer** (alvorlig nedsatt nyrefunksjon) og/eller **leverproblemer** (alvorlig nedsatt leverfunksjon), andre legemidler som inneholder noen av **følgende virkestoffer:**
 - ketokonazol eller flukonazol (mot soppinfeksjoner)

- såkalte proteaseinhibitorer (mot HIV)
- kolkisin (mot gikt).

Det er viktig å **fortelle legen din** dersom du tar:

- legemidler som inneholder fenytoin eller karbamazepin (mot epilepsi)
- rifampicin (antibiotikum)
- fenobarbital eller johannesurt (naturlig legemidler til behandling av mild depresjon)
- legemidler som takrolimus, ciklosporin eller sirolimus (ved organtransplantasjon)
- metoprolol (ved hjertesykdommer)
- sotalol (ved hjertesykdommer)
- ritonavir (legemiddel mot HIV)
- legemidler kjent for å påvirke hvordan hjertet slår (legemidler som forlenger QT-intervallet). Disse inkluderer legemidler som brukes ved unormal hjerterytme (antiarytmika, f.eks. kinidin, amiodaron), mot depresjon (citalopram, trisykliske antidepressiva), metadon, enkelte antipsykotika (fenotiaziner), enkelte antibiotika (fluorokinoloner, f.eks. moksifloksin), enkelte antimykotika (flukonazol, pentamidin), og enkelte antivirale legemidler (telaprevir)
- legemidler som inneholder digoksin (ved hjertesykdommer) eller dabigatran (forebygger blodpropp)
- kolkisin (mot gikt)
- enkelte kalsiumantagonister (f.eks. verapamil, nifedipin, felodipin) (ved hjertesykdommer).

Inntak av Ketek sammen med mat, drikke og alkohol

Ketek kan tas sammen med eller uten mat.

Graviditet, amming og fertilitet

Dersom du er gravid, skal du **ikke** bruke Ketek, da sikkerheten ved bruk av dette legemidlet under graviditet ikke er kjent. Dersom du ammer, skal du ikke bruke Ketek.

Kjøring og bruk av maskiner

Du bør begrense bilkjøring og risikofylte aktiviteter når du bruker Ketek. Hvis du får problemer med synet, besvimelse eller opplever forvirring eller hallusinasjon når du tar Ketek, skal du ikke kjøre bil, bruke tunge maskiner eller drive med risikofylte aktiviteter.

Når du bruker Ketek kan du oppleve bivirkninger som f.eks. synsforstyrrelser, forvirring eller hallusinasjon. Slike bivirkninger kan nedsette evnen til å utføre visse oppgaver. Sjeldne tilfeller av besvimelse (forbigående tap av bevissthet), som kan innledes med generelt ubehag (f.eks. kvalme og magebesvær) er rapportert. Disse symptomene kan oppstå allerede etter første dose av Ketek.

3. Hvordan du bruker Ketek

Legen din vil fortelle deg hvor mange Ketek tabletter du skal ta, til hvilken tid og hvor lenge.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Behandlingen varer vanligvis i 5 dager ved halsbetennelse, ved bihulebetennelse og ved nedre luftveisinfeksjoner hos pasienter med langvarige pustevansker, og i 7 til 10 dager ved lungebetennelse.

Anbefalt dose av Ketek for voksne og barn som er 12 år eller eldre er to tabletter à 400 mg én gang daglig (800 mg daglig).

Hvis du har nyreproblemer (alvorlig nedsatt nyrefunksjon) bør du veksle mellom å ta daglige doser på 800 mg (to tabletter på 400 mg) og 400 mg (én tablett på 400 mg), start med 800 mg dose.

Svelg tablettene hele med ett glass vann.

Det er best å ta tablettene til samme tid hver dag. Hvis du kan, så ta tablettene før du legger deg om kvelden, slik at eventuell innvirkning av synsforstyrrelser og bevissthetstap blir mindre.

Dersom du tar for mye av Ketek

Hvis du ved et uhell tar en tablett for mye, vil trolig ingenting skje. Hvis du ved et uhell tar altfor mange tabletter, kontakt legen din eller apotek. Hvis mulig, ta tablettene dine eller pakningen med deg for å vise den til legen eller apoteket.

Dersom du har glemt å ta Ketek

Hvis du glemmer å ta en dose, skal du ta den så fort som mulig. Hvis det likevel snart er tid for din neste dose, skal du hoppe over den glemte dosen og ta den neste tablett til riktig tid. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Ketek

Ta hele kuren slik som legen din har forskrevet, selv om du begynner å føle deg bedre før du har tatt alle tablettene. Hvis du slutter å ta tablettene for tidlig, kan infeksjonen komme tilbake eller tilstanden din kan forverres.

Hvis du slutter å ta tablettene for tidlig, kan dette også føre til at bakteriene blir motstandsdyktige mot legemidlet.

Hvis du føler at du lider av en bivirkning, kontakt legen din straks for å få råd før du tar neste dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De fleste av dem er milde og forbigående, men svært sjeldne tilfeller av alvorlige leverbivirkninger og leversvikt, inkludert dødsfall, er rapportert.

Hvis noen av følgende bivirkninger oppstår, skal du slutte å ta Ketek og straks informere legen din:

- Allergiske reaksjoner eller andre reaksjoner som ansiktshevelse, generelle allergiske reaksjoner inkludert allergisk sjokk eller alvorlig hudsykdom med røde flekker og blemmer (ukjent frekvens).
- Kraftig, vedvarende eller blodig diaré med magesmerter eller feber. Dette kan være et tegn på alvorlig tarmbetennelse som kan oppstå etter behandling med antibiotika (svært sjeldne).
- Tegn og symptomer på leversykdom (hepatitt) som f.eks. gulfarging av huden og øynene, mørkfarget urin, kløe, nedsatt matlyst eller magesmerter (mindre vanlige).
- Forverring av myasthenia gravis, en sjelden sykdom som forårsaker muskelsvakhet (ukjent frekvens).
- Uregelmessig hjerterytme.

De alvorlige bivirkningene nevnt ovenfor kan kreve øyeblikkelig medisinsk hjelp.

De andre bivirkningene oppført nedenfor er oppgitt sammen med en angivelse av hvor hyppig de oppstår med Ketek:

Svært vanlige bivirkninger (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer)

- diaré, vanligvis mild og forbigående.

Vanlige bivirkninger (kan oppstå hos inntil 1 av 10 personer)

- kvalme, brekninger, magesmerter, økt mengde tarmgass
- svimmelhet, hodepine, smaksforstyrrelser
- vaginal candidiasis (soppinfeksjon forbundet med lokal kløe, sviende og hvit utflod)

- forhøyede leverenzzymer (påvist ved blodprøver).

Mindre vanlige (kan oppstå hos inntil 1 av 100 personer) eller **sjeldne** bivirkninger (kan oppstå hos inntil 1 av 1000 personer)

- forstoppelse, manglende appetitt (anoreksi)
- betennelse i munnen, soppinfeksjon i munnen (*Candida*-infeksjon)
- leverproblem (hepatitt)
- utslett, elveblest (urtikaria), kløe, eksem
- søvnighet, vanskeligheter med å få sove (insomnia), nervøsitet, inntrykk av at man selv eller omgivelsene snurrer rundt
- prikking i hender og føtter (parestesi)
- synsforstyrrelser (sløret syn, vanskeligheter med å fokusere, dobbeltsyn) (se avsnitt 2)
- rødme, besvimelse (forbigående tap av bevissthet)
- forandringer i hjerterytmen (f.eks. langsomme hjerteslag) eller forandringer i elektrokardiogram (EKG)
- lavt blodtrykk (hypotensjon)
- økning av visse hvite blodceller oppdaget ved blodprøver (eosinofili).

Svært sjeldne bivirkninger (kan oppstå hos inntil 1 av 10 000 personer)

- luktforstyrrelser, muskelsmerter.

Andre bivirkninger (frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)) som kan oppstå med Ketek er:

- skjelvinger, krampeanfall
- forandringer i elektrokardiogram (EKG) som kalles QT-førlengelse
- betennelse i bukspyttkjertelen
- ledd- og muskelsmerter
- forvirring
- hallusinasjoner (man ser og hører ting som ikke er der)
- tap av smak og lukt
- leversvikt.

Hvis noen av disse bivirkningene forårsaker problemer, er alvorlige eller ikke forsvinner ettersom behandlingen fortsetter, skal du kontakte legen din.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#)*. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ketek

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter "Utløpsdato". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ketek

- Virkestoff er telitromycin. Hver tablett inneholder 400 mg telitromycin.
- Andre innholdsstoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon (K25), krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat i tablettkjernen, samt talkum, makrogol (8000), hypromellose (6 cp), titandioksid (E171), gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172) i filmdrasjeringen.

Hvordan Ketek ser ut og innholdet i pakningen

Ketek 400 mg er fremstilt som lys oransje, avlang, bikonveks, filmdrasjert tablett merket med "H3647" på den ene siden og "400" på den andre.

Ketek finnes i blisterpakninger. Hver blisterlomme inneholder to tabletter. Tilgjengelige pakninger finnes med 10, 14, 20 og 100 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen for Ketek er:

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

Tilvirker av Ketek er:

S.C. Zentiva S.A.
B-dul Theodor Pallady nr.50, sector 3, Bucuresti, cod 051266, Romania

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bør henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 55 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

sanofi-aventis s.r.o.
Tel: +420 223 686 111

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi-aventis S.p.A.
Tel: +39 02 393 91

Κύπρος

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

Latvija

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

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 22 10 0 10

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.