

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ketek 400 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg telitromycyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Podłużne, dwuwypukłe tabletki w kolorze jasnopomarańczowym, z nadrukiem „H3647” na jednej stronie i „400” na drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przepisując Ketek należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych i lokalne występowanie oporności (patrz także punkty 4.4 i 5.1).

Produkt Ketek jest wskazany do leczenia następujących zakażeń:

U pacjentów w wieku 18 lat i starszych

- Pozaszpitalne zapalenie płuc, lekkie lub umiarkowane (patrz punkt 4.4).
- Jeśli leczone zakażenie jest wywołane przez szczepy o znanej lub przypuszczalnej oporności na beta-laktamy i (lub) makrolidy [zgodnie z wywiadem przeprowadzonym u pacjenta oraz krajowymi i (lub) regionalnymi danymi dotyczącymi oporności] i mieszczą się w spektrum przeciwbakteryjnego działania telitromycyny (patrz punkty 4.4 i 5.1):
 - zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli,
 - ostre zapalenie zatok.

U pacjentów w wieku 12 lat i starszych

- Zapalenie migdałków i (lub) zapalenie gardła wywołane przez *Streptococcus pyogenes*, jako lek alternatywny, gdy nie można zastosować antybiotyków beta-laktamowych w krajach lub regionach, gdzie występuje znacząca oporność *S. pyogenes* na makrolidy, pośredniczona *ermTR* lub *mefA* (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 800 mg raz na dobę, tzn. dwie tabletki po 400 mg podawane raz na dobę.

U pacjentów w wieku 18 lat i starszych, w zależności od wskazania, zaleca się następujące dawkowanie

- Pozaszpitalne zapalenie płuc: 800 mg raz na dobę przez 7 do 10 dni.
- Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli: 800 mg raz na dobę przez 5 dni.
- Ostre zapalenie zatok: 800 mg raz na dobę przez 5 dni.
- Zapalenie migdałków i (lub) zapalenie gardła wywołane przez *Streptococcus pyogenes*: 800 mg raz na dobę przez 5 dni.

U pacjentów w wieku od 12 do 18 lat zaleca się następujące dawkowanie

- Zapalenie migdałków i (lub) zapalenie gardła wywołane przez *Streptococcus pyogenes*: 800 mg raz na dobę przez 5 dni.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku ze względu na sam wiek.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Ketek u dzieci w wieku poniżej 12 lat (patrz punkt 5.2). Ketek nie jest zalecany do stosowania w populacji dzieci i młodzieży.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z niewielkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Ketek nie jest zalecany jako lek pierwszego wyboru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) lub u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i współistniejącymi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ lek o optymalnej mocy (600 mg) nie jest dostępny. Jeśli u tych pacjentów leczenie telitromycyną jest konieczne, można zastosować na przemian dawki dobowe 800 mg i 400 mg, rozpoczynając od dawki 800 mg.

U pacjentów poddawanych hemodializie, dawkowanie należy dostosować tak, że Ketek w dawce 800 mg podaje się po dializie (patrz również punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania u pacjentów z niewielkimi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, chociaż doświadczenie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby jest ograniczone. W związku z tym należy zachować ostrożność stosując telitromycynę (patrz również punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Tabletki należy połykać w całości, popijając odpowiednią ilością wody. Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Należy rozważyć stosowanie produktu Ketek bezpośrednio przed snem w celu zmniejszenia możliwości wystąpienia zaburzeń widzenia i utraty przytomności (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, którykolwiek antybiotyk makrolidowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

Miastenia (patrz punkt 4.4).

Zapalenie wątroby i (lub) żółtaczka w wywiadzie związane ze stosowaniem telitromycyny.

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych wydłużających odstę QT oraz substratów CYP3A4, takich jak: cyzapryd, pimozyd, astemizol, terfenadyna, dronedaron, sakwinawir (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie pochodnych alkaloidów sporyszu (takich jak ergotamina oraz dihydroergotamina) (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie symwastatyny, atorwastatyny i lowastatyny. Należy przerwać stosowanie tych substancji w czasie leczenia produktem Ketek (patrz punkt 4.5).

U pacjentów z wrodzonym lub występującym w rodzinie zespołem wydłużonego odstępu QT (jeśli nie został wykluczony w badaniu EKG) oraz u pacjentów z nabytym wydłużeniem odstępu QT.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i (lub) ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jednoczesne podawanie produktu Ketek i silnych inhibitorów CYP3A4, takich jak inhibitory proteazy lub azole przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, flukonazol), jest przeciwwskazane.

Jednoczesne podawanie produktu Ketek i kolchicyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wydłużenie odstępu QT

Ze względu na możliwość wydłużenia odstępu QT, należy zachować ostrożność stosując Ketek u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, komorowymi zaburzeniami rytmu serca w wywiadzie, niewyrównaną hipokaliemią i (lub) hipomagnezemią lub bradykardią (<50 uderzeń na minutę), jednocześnie leczonych lekami wydłużającymi odstęp QT lub u pacjentów jednocześnie leczonych silnymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak inhibitory proteazy lub azolami przeciwgrzybiczymi (np. ketokonazol, flukonazol) (patrz punkt 4.3 oraz 4.5).

U pacjentów leczonych telitromycyną zgłaszano komorowe zaburzenia rytmu serca (w tym częstoskurcz komorowy, torsade de pointes) i czasami występowały one w ciągu kilku godzin od podania pierwszej dawki (patrz punkt 4.8).

Choroba związana z *Clostridium difficile*

Biegunka, zwłaszcza ciężka, uporczywa i (lub) krwawa, występująca podczas lub po zastosowaniu produktu Ketek, może być objawem rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta podejrzewa się rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, należy natychmiast przerwać leczenie i zastosować środki wspomagające i (lub) specyficzne leczenie.

Miastenia

U pacjentów leczonych telitromycyną odnotowano przypadki zaostrzenia miastenii, występujące czasami w ciągu kilku godzin po podaniu pierwszej dawki. Zgłoszenia obejmowały przypadki zgonów i występującą nagle, ostrą niewydolność oddechową zagrażającą życiu (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

W badaniach klinicznych z zastosowaniem telitromycyny często obserwowano zmiany aktywności enzymów wątrobowych. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkiego zapalenia wątroby i niewydolności wątroby, w tym przypadki zgonów (które były zwykle związane z ciężką chorobą podstawową lub z jednoczesnym stosowaniem innych produktów leczniczych) (patrz punkt 4.8). Powyższe reakcje dotyczące wątroby były obserwowane podczas lub bezpośrednio po zakończeniu leczenia i w większości przypadków ustępowały po zaprzestaniu stosowania telitromycyny.

Należy poinformować pacjenta o konieczności przerywania leczenia i skontaktowania się z lekarzem, jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby wątroby, takie jak: brak łaknienia, żółtaczka, ciemny mocz, świąd lub tkliwy brzuch.

Ze względu na ograniczone doświadczenie, należy zachować ostrożność stosując Ketek u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia widzenia

Ketek może powodować zaburzenia widzenia, zwłaszcza zmniejszenie zdolności akomodacji i zwalniania akomodacji. Zaburzenia widzenia obejmowały niewyraźne widzenie, trudności z ogniskowaniem i podwójne widzenie. W większości przypadków zaburzenia były lekkie do umiarkowanych, jednakże zgłaszano również ciężkie przypadki powyższych zaburzeń. Zaburzenia widzenia mogą wystąpić nagle. Ważne jest, aby pacjentów, którym przepisano

telitromycynę, poinformować o tym, że w trakcie leczenia mogą wystąpić u nich działania niepożądane dotyczące wzroku (patrz punkty 4.7 i 4.8).

Utrata przytomności

Działaniem niepożądanym zgłaszanym po wprowadzeniu produktu do obrotu była przemijająca utrata przytomności, w tym w niektórych przypadkach związana z zespołem pobudzenia nerwu błędnego (patrz punkty 4.7 i 4.8).

Należy rozważyć stosowanie produktu Ketek przed snem, w celu zmniejszenia możliwości wystąpienia zaburzeń widzenia i utraty przytomności.

Induktory CYP3A4

Produktu Ketek nie należy stosować w trakcie i 2 tygodnie po zakończeniu leczenia induktorami CYP3A4 (takimi jak: ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, produkty zawierające ziele dziurawca). Jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych może prowadzić do osiągnięcia subterapeutycznego stężenia telitromycyny i w związku z tym powodować ryzyko niepowodzenia leczenia (patrz punkt 4.5).

Substraty CYP3A4

Ponieważ Ketek jest inhibitorem CYP3A4, należy go stosować tylko w szczególnych okolicznościach w trakcie leczenia innymi produktami leczniczymi, które są metabolizowane przez CYP3A4. Należy ściśle obserwować, czy u pacjentów leczonych jednocześnie prawastatyną, rozuwastatyną lub fluwastatyną nie występują podmiotowe i przedmiotowe objawy miopatii i rhabdmiolizy. (Patrz punkty 4.3 i 4.5).

Oporność

Na obszarach o wysokiej częstotliwości występowania oporności na erytromycynę A, szczególnie ważne jest uwzględnienie możliwości zmiany wrażliwości drobnoustrojów na telitromycynę i inne antybiotyki.

Skuteczność telitromycyny w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc wykazano na niedużej grupie pacjentów z czynnikami ryzyka, takimi jak bakteriemia pneumokokowa lub wiek powyżej 65 lat.

Doświadczenie w leczeniu zakażeń wywołanych przez *S. pneumoniae* opornych na penicylinę i (lub) erytromycynę jest ograniczone, ale jak dotąd skuteczność kliniczna i wskaźniki eradykacji były podobne jak w przypadku leczenia zakażeń wywołanych przez *S. pneumoniae* wrażliwych na te antybiotyki. Należy zachować ostrożność, jeśli podejrzewa się, że czynnikiem chorobotwórczym jest *S. aureus* i istnieje prawdopodobieństwo oporności na erytromycynę na podstawie lokalnych danych epidemiologicznych.

Legionella pneumophila jest wysoce wrażliwa na telitromycynę *in vitro*, jednak doświadczenie kliniczne w leczeniu zapalenia płuc wywołanego przez legionellę jest ograniczone.

Haemophilus influenzae jest sklasyfikowany jako drobnoustroj średnio wrażliwy na telitromycynę, podobnie jak na antybiotyki makrolidowe. Należy to wziąć pod uwagę podczas leczenia zakażeń wywołanych przez *H. influenzae*.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

- Wpływ produktu Ketek na inne produkty lecznicze

Telitromycyna jest inhibitorem CYP3A4 i słabym inhibitorem CYP2D6. W badaniach *in vivo* z użyciem symwastatyny, midazolamu i cyzaprydu obserwowano silne hamowanie jelitowego CYP3A4 oraz umiarkowane hamowanie wątrobowego CYP3A4. Stopień hamowania CYP3A4 przez

różne substraty jest trudny do przewidzenia. W związku z tym nie należy stosować produktu Ketek podczas leczenia produktami będącymi substratami CYP3A4, chyba że możliwe jest ścisłe monitorowanie stężeń substratu CYP3A4 w osoczu, skuteczności i działań niepożądanych. W przeciwnym wypadku należy przerwać leczenie substratami CYP3A4 podczas stosowania produktu Ketek.

Telitromycyna jest również inhibitorem glikoproteiny P. Jednoczesne podawanie produktu Ketek z lekami, które są substratami glikoproteiny P, może spowodować zwiększony wpływ substratów glikoproteiny P, takich jak digoksyna i eteksylan dabigatranu na organizm. Należy prowadzić ścisłą obserwację kliniczną pacjentów (w celu wykrycia objawów krwawienia lub niedokrwistości), jeśli telitromycyna podawana jest jednocześnie z eteksylanem dabigatranu.

Cyklosporyna, takrolimus, syrolimus

Telitromycyna może zwiększać stężenia tych substratów CYP3A4 we krwi ze względu na swój potencjał hamujący CYP3A4. W związku z tym w przypadku wdrożenia leczenia telitromycyną u pacjentów otrzymujących którąkolwiek z tych substancji immunosupresyjnych, należy dokładnie monitorować stężenia cyklosporyny, takrolimusa lub syrolimusa i w razie konieczności zmniejszyć ich dawki. Po przerwaniu stosowania telitromycyny, należy ponownie dokładnie monitorować stężenia cyklosporyny, takrolimusa lub syrolimusa i w razie konieczności zwiększyć ich dawki.

Metoprolol

Gdy metoprolol (substrat CYP2D6) był stosowany jednocześnie z produktem Ketek, wartości C_{max} i AUC metoprololu zwiększyły się o około 38%, jednak nie miało to wpływu na okres półtrwania metoprololu w fazie eliminacji. Zwiększenie całkowitego wpływu metoprololu na organizm może mieć znaczenie kliniczne u pacjentów z niewydolnością serca leczonych metoprololem. U tych pacjentów, należy dokładnie rozważyć możliwość jednoczesnego podawania produktu Ketek i metoprololu, substratu CYP2D6.

Produkty lecznicze mogące wydłużać odstęp QT

Przewiduje się, że Ketek zwiększa stężenia cyzaprydu, pimozydu, astemizolu, terfenadyny, dronedaronu, sakwinawiru w osoczu. Może to spowodować wydłużenie odstępu QT i wystąpienie zaburzeń rytmu serca, w tym częstoskurczu, komorowego, migotania komór oraz *torsades de pointes*. Jednoczesne podawanie produktu Ketek i któregośkolwiek z tych produktów leczniczych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność stosując Ketek u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstęp QT (patrz punkt 4.4). Należą do nich leki przeciwarytmiczne klasy IA (np. chinidyna, prokainamid, dyzopiramid) i klasy III (np. dofetylid, amiodaron), cytalopram, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, metadon, niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. fenotiazyny), fluorochinolony (np. moksyflokscyna), niektóre leki przeciwgrzybicze (np. flukonazol, pentamidyna) oraz niektóre leki przeciwwirusowe (telaprewir).

Pochodne alkaloidów sporyszu (takie jak ergotamina oraz dihydroergotamina)

Poprzez ekstrapolację danych z badań erytromycyny A i josamycyny można stwierdzić, że jednoczesne stosowanie produktu Ketek i pochodnych alkaloidów sporyszu może prowadzić do silnego zwężenia naczyń („ergotyzm”) z możliwą martwicą kończyn. Jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Statyny

Gdy symwastatyna była stosowana jednocześnie z produktem Ketek, wartości C_{max} i AUC symwastatyny zwiększyły się odpowiednio 5,3-krotnie i 8,9-krotnie, a wartości C_{max} i AUC symwastatyny w postaci kwasu zwiększyły się odpowiednio 15-krotnie i 11-krotnie. Ketek może wchodzić w podobne interakcje z lowastatyną i atorwastatyną, które są również metabolizowane głównie z udziałem CYP3A4. Z tego powodu produktu Ketek nie należy stosować jednocześnie z symwastatyną, atorwastatyną ani lowastatyną (patrz punkt 4.3). Należy przerwać stosowanie tych substancji podczas podawania produktu Ketek. Całkowity wpływ prawastatyny, rozuwastatyny

i w mniejszym stopniu fluwastatyny na organizm może być zwiększony z powodu możliwego udziału białek transportujących, ale ten wzrost jest przypuszczalnie mniejszy niż z powodu interakcji wynikającej z hamowania CYP3A4. Jednakże należy ściśle obserwować, czy u pacjentów leczonych jednocześnie produktem Ketek i prawastatyną, rozuwastatyną i fluwastatyną nie występują podmiotowe i przedmiotowe objawy miopatii i rabdomiolizy.

Benzodiazepiny

Gdy midazolam był stosowany jednocześnie z produktem Ketek, wartości AUC midazolamu zwiększyły się 2,2-krotnie po podaniu dożylnym i 6,1-krotnie po podaniu doustnym. Okres półtrwania midazolamu zwiększył się około 2,5-krotnie. Należy unikać jednoczesnego doustnego stosowania midazolamu i produktu Ketek. W przypadku dożylnego podawania midazolamu, dawki produktu należy odpowiednio zmodyfikować i monitorować pacjenta. Takie same środki ostrożności należy zastosować podając inne benzodiazepiny metabolizowane przez CYP3A4 (zwłaszcza triazolam, ale także alprazolam, choć w mniejszym stopniu). Mało prawdopodobne jest występowanie interakcji pomiędzy produktem Ketek a benzodiazepinami niemetalizowanymi przez CYP3A4 (tenazepam, nitrazepam, lorazepam).

Digoksyna

Wykazano, że Ketek zwiększa stężenia digoksyny, substratu glikoproteiny P, w osoczu. U zdrowych ochotników najniższe stężenia digoksyny w osoczu, wartości C_{max} , AUC oraz klirens nerkowy były zwiększone odpowiednio o 20%, 73%, 37% i 27%. Nie obserwowano istotnych zmian w parametrach EKG ani objawów toksyczności digoksyny. Niemniej jednak należy rozważyć monitorowanie stężenia digoksyny w surowicy podczas jednoczesnego stosowania z produktem Ketek.

Teofilina

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy produktem Ketek a teofiliną podawaną w postaci o przedłużonym uwalnianiu. Jednak należy zachować godzinny odstęp pomiędzy przyjmowaniem obu produktów leczniczych w celu uniknięcia możliwych działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, takich jak nudności i wymioty.

Doustne leki przeciwzakrzepowe

U pacjentów leczonych jednocześnie lekami przeciwzakrzepowymi i antybiotykami, włącznie z telitromycyną, odnotowano zwiększenie działania przeciwzakrzepowego. Mechanizmy tych działań nie są całkowicie znane. Chociaż Ketek nie wykazuje klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych z warfaryną po podaniu pojedynczej dawki, podczas jednoczesnego stosowania tych produktów należy rozważyć możliwość częstszego kontrolowania czasu protrombinowego (INR, ang. *International Normalised Ratio*).

Doustne środki antykoncepcyjne

U zdrowych osób nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi trójfazowymi stosowanymi w małych dawkach.

Kolchicina

U pacjentów leczonych kolchiciną i silnymi inhibitorami CYP3A4, opisywano występowanie zatrucia kolchiciną, w tym przypadki śmiertelne. Telitromycyna jest znana jako silny inhibitor CYP3A4 i jest również inhibitorem glikoproteiny P. Jeśli produkt Ketek podawany jest jednocześnie z kolchiciną, można oczekiwać zwiększonego wpływu kolchicyny, będącej substratem CYP3A4 i glikoproteiny P, na organizm. Jednoczesne podawanie produktu Ketek i kolchicyny jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby (patrz punkt 4.3).

Leki blokujące kanał wapniowy metabolizowane przez CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP3A4 (takich jak telitromycyna) z lekami blokującymi kanał wapniowy metabolizowanymi przez CYP3A4 (np. werapamil, nifedypina, felodypina), dlatego że może to powodować niedociśnienie, bradykardię lub utratę przytomności. W przypadku gdy takie skojarzenie jest rozważane jako konieczne, należy zmniejszyć dawkę leku

blokującego kanał wapniowy i prowadzić u pacjenta ścisłą obserwację kliniczną skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.

Sotalol

Wykazano, że telitromycyna zmniejsza wartości $C_{\max}$ oraz AUC sotalolu odpowiednio o 34% i 20%, ze względu na zmniejszone wchłanianie.

- Wpływ innych produktów leczniczych na Ketek

Podczas jednoczesnego stosowania ryfampicyny i telitromycyny w wielokrotnych dawkach, wartość $C_{\max}$ telitromycyny zmniejszała się średnio o 79%, a wartość AUC o 86%. Dlatego jednoczesne stosowanie substancji indukujących CYP3A4 (takich jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, produkty zawierające ziele dziurawca) może prowadzić do osiągnięcia subterapeutycznego stężenia telitromycyny i utratę jej działania leczniczego. Indukcja enzymatyczna stopniowo zmniejsza się w ciągu 2 tygodni po zaprzestaniu stosowania induktorów CYP3A4. Produktu Ketek nie należy stosować w trakcie i 2 tygodnie po zakończeniu leczenia induktorami CYP3A4.

Badania interakcji z itrakonazolem i ketokonazolem, dwoma inhibitorami CYP3A4, wykazały, że maksymalne stężenia telitromycyny w osoczu zwiększyły się odpowiednio 1,22-krotnie i 1,51-krotnie, a wartości AUC zwiększyły się odpowiednio 1,54-krotnie i 2,0-krotnie. Te zmiany w farmakokinetyce telitromycyny nie powodują konieczności modyfikacji dawkowania, ponieważ całkowity wpływ telitromycyny na organizm pozostaje w dobrze tolerowanym zakresie. Nie badano wpływu rytonawiru na telitromycynę, ale może nastąpić nasilenie się całkowitego wpływu telitromycyny na organizm. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i (lub) wątroby nie należy jednocześnie stosować silnych inhibitorów CYP3A4 i produktu Ketek (patrz punkt 4.3).

Ranitydyna (przyjmowana 1 godzinę przed zżyciem produktu Ketek) oraz leki zobojętniające kwas żołądkowy zawierające wodorotlenki glinu i magnezu nie mają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę telitromycyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Ketek u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi nie jest znane. Produktu Ketek nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Telitromycyna przenika do mleka karmiących samic zwierząt w stężeniach około 5-krotnie większych od stężeń w osoczu matki. Brak odpowiednich danych dotyczących ludzi. Produktu Ketek nie należy stosować u kobiet karmiących piersią.

Płodność

W badaniach na szczurach obserwowano zmniejszenie wskaźnika płodności po zastosowaniu u rodziców dawek toksycznych (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ketek może powodować działania niepożądane, takie jak zaburzenia widzenia, stan splątania lub omamy, które mogą zmniejszać u pacjenta zdolność do wykonywania niektórych czynności. Ponadto zgłaszano rzadkie przypadki przemijającej utraty przytomności, która może być poprzedzona wystąpieniem objawów związanych z pobudzeniem nerwu błędnego (patrz punkt 4.8). Ze względu

na możliwość wystąpienia zaburzeń widzenia, utraty przytomności, stanu splątania lub omamów należy poinformować pacjenta, że podczas stosowania produktu Ketek konieczne jest ograniczenie niektórych rodzajów aktywności, jak prowadzenie pojazdów, obsługiwanie maszyn i innych niebezpiecznych czynności. Jeśli u pacjenta podczas stosowania produktu Ketek wystąpią zaburzenia widzenia, utrata przytomności stan splątania lub omamy, pacjent nie powinien prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani wykonywać innych niebezpiecznych czynności (patrz punkty 4.4 i 4.8). Pacjentów stosujących Ketek należy poinformować, że powyższe działania niepożądane mogą wystąpić już po przyjęciu pierwszej dawki produktu leczniczego. Należy ostrzec pacjenta o możliwym wpływie tych działań niepożądanych na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

U 2461 pacjentów leczonych produktem Ketek w badaniach klinicznych III fazy oraz po wprowadzeniu produktu do obrotu, zgłaszano następujące działania niepożądane, możliwe lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem telitromycyny. Zostało to z przedstawione w tabeli poniżej. Biegunka, nudności i zawroty głowy były najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożadanymi w badaniach klinicznych III fazy.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Eozynofilia			
Zaburzenia układu immunologicznego						Obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny, nadwrażliwość
Zaburzenia psychiczne						Stan splątania, omamy
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, zaburzenia smaku	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego (błędnikowego), senność, nerwowość, bezsenność	Przemijająca utrata przytomności, parestezje	Omamy węchowe	Odnotowano przypadki nagłego zaostrzenia miastonii (patrz punkt 4.3 i 4.4), brak smaku, brak węchu, drżenia, drgawki
Zaburzenia oka			Niewyraźne widzenie	Podwójne widzenie		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)	Bardzo rzadko (<1/10 000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)*
Zaburzenia serca			Uderzenia gorąca, kołatanie serca	Arytmia przedsionkowa, niedociśnienie, bradykardia		Wydłużenie odstępu QT/QTc, komorowe zaburzenia rytmu serca, w tym częstoskurcz komorowy, torsade de pointes), które mogą prowadzić do zgonu (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Nudności, wymioty, bóle żołądkowo-jelitowe, wzdęcie z oddawaniem wiatrów	Zakażenia jamy ustnej drożdżakami <i>Candida</i> , zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, jadłowstręt, zaparcie		Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego (patrz punkt 4.4)	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, fosfatazy alkalicznej, gamma-glutamylotransferazy)	Zapalenie wątroby	Żółtaczką cholestatyczną		Ciężkie zapalenie wątroby i niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka, pokrzywka, świąd	Wyprysk	Rumień wielopostaciowy	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					Kurcze mięśni	Ból stawów, ból mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zakażenie pochwy drożdżakami <i>Candida</i>				

* doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia widzenia (<1%) związane ze stosowaniem produktu Ketek, w tym niewyraźne widzenie, trudności z ogniskowaniem i podwójne widzenie, były w większości przypadków lekkie do umiarkowanych, ale zgłaszano również ciężkie przypadki powyższych zaburzeń. Występowały zazwyczaj w ciągu kilku godzin po podaniu pierwszej lub drugiej dawki produktu, powtarzały się po kolejnych dawkach, utrzymywały się przez kilka godzin i ustępowały całkowicie zarówno w trakcie leczenia, jak i po jego zakończeniu. Zaburzenia widzenia mogą pojawić się nagle. Zdarzenia te nie były związane z objawami przedmiotowymi zaburzeń oka (patrz punkty 4.4 i 4.7).

W badaniach klinicznych wpływ na QTc był niewielki (średnio około 1 ms). W badaniach porównawczych obserwowano podobny wpływ telitromycyny i klarytromycyny na ten parametr; odpowiednio $\Delta QTc > 30$ ms w 7,6% oraz 7,0% przypadków. U żadnego z pacjentów z obu grup nie odnotowano $\Delta QTc > 60$ ms. W trakcie programu klinicznego nie donoszono o przypadkach częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes*, ani o innych ciężkich zaburzeniach rytmu komorowego lub związanych z nimi omdleniach oraz nie zidentyfikowano podgrup wysokiego ryzyka.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku ostrego przedawkowania należy opróżnić żołądek. Pacjentów należy uważnie obserwować i w razie konieczności zastosować leczenie objawowe. Należy utrzymywać odpowiednie nawodnienie pacjenta i kontrolować stężenie elektrolitów we krwi (zwłaszcza potasu). Ze względu na możliwość wydłużenia odstępu QT oraz zwiększone ryzyko arytmii, należy kontrolować zapis EKG.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antybiotyki do stosowania ogólnego, makrolidy, linkozamidy i streptograminy, kod ATC: J01FA15.

Telitromycyna jest półsyntetyczną pochodną erytromycyny A, należącą do ketolidów, grupy leków przeciwbakteryjnych pochodnych makrolidów.

Mechanizm działania

Telitromycyna hamuje syntezę białek przez interakcję z domenami II i V cząsteczki 23S rybosomalnego RNA podjednostki 50S rybosomu. Ponadto telitromycyna wykazuje zdolność blokowania tworzenia podjednostek rybosomu 50S i 30S.

Powinowactwo telitromycyny do podjednostek 50S rybosomów organizmów wrażliwych na erytromycynę A jest 10-krotnie większe niż powinowactwo erytromycyny A.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Wykazano, że stosunek AUC/MIC jest tym parametrem PK/PD, który najlepiej koreluje ze skutecznością telitromycyny.

Mechanizmy oporności

Telitromycyna nie wywołuje ekspresji oporności na makrolidy, linkozamidy i streptograminę B (MLS_B) w warunkach *in vitro* u *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* lub *Streptococcus pyogenes*.

U niektórych drobnoustrojów opornych na erytromycynę A w mechanizmie indukowalnej ekspresji determinanty oporności MLS_B, powinowactwo telitromycyny do podjednostki 50S rybosomu jest ponad 20-krotnie większe niż w przypadku erytromycyny A.

Telitromycyna nie działa na drobnoustroje o wrodzonej ekspresji determinanty oporności MLS_B ($cMLS_B$). Większość metycylinoopornych szczepów *S. aureus* (MRSA) wykazuje ekspresję $cMLS_B$.

W badaniach *in vitro* działanie telitromycyny na organizmy wykazujące ekspresję mechanizmów oporności związanych z erytromycyną *erm* (B) lub *mef* (A) było zmniejszone.

Narażenie na działanie telitromycyny w warunkach *in vitro* powodowało selekcję zmutowanych szczepów pneumokoków, dla których wartości MIC telitromycyny były zwiększone i wynosiły zwykle ≤ 1 mg/l.

Szczepy *Streptococcus pneumoniae* nie wykazują oporności krzyżowej w stosunku do erytromycyny A i telitromycyny.

Szczepy *Streptococcus pyogenes* z wysokim poziomem oporności w stosunku do erytromycyny A wykazują także oporność krzyżową w stosunku do telitromycyny.

Stężenia graniczne

Poniżej przedstawiono kliniczne stężenia graniczne wartości MIC, zalecane przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości (EUCAST, ang. *European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing*)

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

¹Korelacja pomiędzy wartościami MIC makrolidów i działaniem klinicznym jest słaba w przypadku *H. influenzae*. Dlatego graniczne wartości MIC dla telitromycyny zostały wybrane w taki sposób, aby kategoryzować dziki szczep *H. influenzae* jako wykazujący umiarkowaną wrażliwość.

Zakres działania przeciwbakteryjnego

Występowanie oporności wybranych gatunków może różnić się w zależności od miejsca geograficznego i czasu, dlatego niezbędne jest uzyskanie lokalnych danych na temat oporności, szczególnie w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy zasięgnąć opinii eksperta, jeśli oporność lokalna jest tak duża, że celowość stosowania leku, przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń, jest wątpliwa.

Gatunki z wykle wrażliwe

Gram-dodatnie bakterie tlenowe

Staphylococcus aureus wrażliwe na metycylinę (MSSA)*

*Streptococcus pneumoniae**

Gatunki *Streptococcus*

Paciorkowce zieleniące

Gram-ujemne bakterie tlenowe

Haemophilus influenzae\$*

Haemophilus parainfluenzae\$

Legionella pneumophila

*Moraxella catarrhalis**

Inne

<i>Chlamydophila pneumoniae</i> * <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<u>Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej</u> <u>Gram-dodatnie bakterie tlenowe</u> <i>Staphylococcus aureus</i> oporny na metycylinę (MRSA)+ <i>Streptococcus pyogenes</i> *
<u>Organizmy o oporności wrodzonej</u> <u>Gram-ujemne bakterie tlenowe</u> <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i>

* Skuteczność kliniczną wykazano w przypadku wyizolowanych wrażliwych szczepów w zatwierdzonych wskazaniach klinicznych

\$ Naturalnie umiarkowana wrażliwość

+ Telitromycyna nie działa na organizmy wykazujące konstytutywną ekspresję determinanty oporności MLS_B (cMLS_B). Ponad 80% szczepów MRSA wykazuje ekspresję cMLS_B.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym telitromycyna dość szybko się wchłania. Średnie maksymalne stężenie w osoczu wynoszące około 2 mg/l jest osiągane w ciągu 1-3 godzin po podaniu 800 mg telitromycyny raz na dobę. Bezwzględna biodostępność wynosi około 57% po podaniu pojedynczej dawki 800 mg. Spożycie pokarmu nie wpływa na szybkość i stopień wchłaniania, dlatego Ketek można podawać niezależnie od posiłków.

Średnie najniższe stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym pomiędzy 0,04 i 0,07 mg/l są osiągane w ciągu 3 do 4 dni po podaniu 800 mg telitromycyny raz na dobę. W stanie stacjonarnym wartość AUC jest około 1,5-krotnie większa od wartości po podaniu pojedynczej dawki.

Podczas podawania telitromycyny według schematu 800 mg raz na dobę średnie najwyższe i najniższe stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym u pacjentów wynosiły 2,9±1,6 mg/l (zakres od 0,02 do 7,6 mg/l) oraz 0,2±0,2 mg/l (zakres od 0,01 do 1,29 mg/l).

Dystrybucja

In vitro wiązanie z białkami osocza wynosi około 60% do 70%. Telitromycyna jest rozmieszczana w całym organizmie. Objętość dystrybucji wynosi 2,9±1,0 l/kg. Szybkie rozmieszczanie telitromycyny w tkankach sprawia, że jej stężenia w większości tkanek docelowych są większe niż w osoczu. Maksymalne całkowite stężenie w płynie nabłonkowym, makrofagach pęcherzykowych, błonie śluzowej oskrzeli, migdałkach i tkance zatok wynosiło odpowiednio 14,9±11,4 mg/l, 318,1±231 mg/l, 3,88±1,87 mg/kg, 3,95±0,53 mg/kg i 6,96±1,58 mg/kg. Całkowite stężenie tkankowe 24 godziny po przyjęciu dawki, w płynie nabłonkowym, makrofagach pęcherzykowych, błonie śluzowej oskrzeli, migdałkach oraz tkance zatok wynosiło odpowiednio 0,84±0,65 mg/l, 162±96 mg/l, 0,78±0,39 mg/kg, 0,72±0,29 mg/kg i 1,58±1,68 mg/kg. Średnie maksymalne stężenie telitromycyny w krwinkach białych wynosiło 83±25 mg/l.

Metabolizm

Telitromycyna jest metabolizowana głównie w wątrobie. Po podaniu doustnym dwie trzecie dawki jest wydalane w postaci metabolitów a jedna trzecia w postaci niezmienionej. Głównym związkiem krążącym w osoczu jest telitromycyna. Jej główny krążący metabolit stanowi około 13% wartości AUC telitromycyny i w porównaniu do związku macierzystego charakteryzuje się niewielkim działaniem przeciwbakteryjnym. Inne metabolity wykrywane w osoczu, moczu i kale stanowią $\leq 3\%$ osoczowego AUC.

Telitromycyna jest metabolizowana zarówno przez izoenzymy CYP450, jak i enzymy nienależące do CYP. Głównym enzymem CYP450 biorącym udział w przemianie telitromycyny jest CYP3A4. Telitromycyna jest inhibitorem CYP3A4 i CYP2D6; nie wywiera natomiast wpływu na CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 oraz 2E1 lub jej wpływ na te enzymy jest ograniczony.

Eliminacja

Po doustnym podaniu telitromycyny znakowanej radioizotopami, 76% promieniotwórczości stwierdzano w kale, a 17% w moczu. Około jedna trzecia dawki telitromycyny była wydalana w postaci niezmienionej; 20% w kale, a 12% w moczu. Telitromycyna charakteryzuje się umiarkowanie nieliniową farmakokinetyką. Klirens pozanerkowy zmniejsza się wraz ze wzrostem dawki. Całkowity klirens (wartość średnia $\pm$ SD) wynosi około 58 ± 5 l/h po podaniu dożylnym, przy czym na klirens nerkowy przypada około 22% tej wartości. Stężenia telitromycyny w osoczu wykazują przebieg trójwykładniczy, z krótkim okresem półtrwania w fazie dystrybucji wynoszącym 0,17 h. Podczas podawania dawki 800 mg raz na dobę, główny okres półtrwania telitromycyny w fazie eliminacji wynosi 2-3 h, a mniej istotny okres półtrwania w fazie końcowej wynosi około 10 h.

Szczególne grupy pacjentów

- Zaburzenia czynności nerek

W badaniu z zastosowaniem dawek wielokrotnych z udziałem 36 pacjentów z różnego stopnia zaburzeniami czynności nerek, stwierdzono 1,4-krotne zwiększenie wartości $C_{max,ss}$ oraz 2-krotne zwiększenie wartości $AUC(0-24h)_{ss}$ w grupie pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CLCR < 30$ ml/min) otrzymujących wielokrotne dawki telitromycyny 800 mg, w porównaniu do zdrowych ochotników. Dlatego zaleca się zmniejszenie dawkowania produktu Ketek w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.2). Na podstawie uzyskanych danych stwierdzono, że dawka dobową 600 mg jest w przybliżeniu równoważna docelowemu ogólnemu wpływowi na organizm obserwowanemu u osób zdrowych.

Na podstawie danych symulacyjnych można stwierdzić, że naprzemienny schemat dawkowania 800 mg i 400 mg na dobę u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek może odpowiadać wartości AUC (0-48h) u zdrowych osób otrzymujących telitromycynę w dawce 800 mg raz na dobę.

Nie oceniano wpływu dializy na wydalanie telitromycyny.

- Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu z zastosowaniem dawki pojedynczej (800mg) u 12 pacjentów i w badaniu z zastosowaniem dawek wielokrotnych (800 mg) u 13 pacjentów z niewydolnością wątroby od lekkiej do ciężkiej (klasa A, B i C, wg Child-Pugh), wartości C_{max} , AUC i $t_{0,5}$ telitromycyny były podobne do wartości otrzymanych w badaniach przeprowadzonych u zdrowych osób, dobranych pod względem wieku i płci. W obydwu badaniach u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby obserwowano zwiększone wydalanie przez nerki. Ze względu na ograniczone doświadczenie u pacjentów ze zmniejszoną metaboliczną wydolnością wątroby, Ketek należy stosować z ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz również punkt 4.4).

- Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w wieku powyżej 65 lat (średnio 75 lat), maksymalne stężenie w osoczu oraz wartości AUC telitromycyny były około 2-krotnie większe niż analogiczne wartości w grupie młodych

zdrowych dorosłych. Te zmiany w farmakokinetyce nie powodują konieczności modyfikacji dawkowania.

- Dzieci i młodzież

Ograniczone dane, uzyskane w grupie pacjentów w wieku 13 do 17 lat, wskazują, że stężenia telitromycyny w tej grupie wiekowej były podobne do stężeń obserwowanych u pacjentów w wieku od 18 do 40 lat.

- Płeć

Farmakokinetyka telitromycyny jest podobna u mężczyzn i kobiet.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnych dawek telitromycyny, trwające 1, 3 i 6 miesięcy, przeprowadzone na szczurach, psach i małpach, wykazały, że głównym narządem podlegającym toksycznemu wpływowi jest wątroba, co objawiało się zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych oraz uszkodzeniami wykrywanymi w badaniach histopatologicznych. Po przerwaniu podawania telitromycyny obserwowano tendencję do ustępowania tych objawów. Określany na podstawie wolnej frakcji substancji czynnej poziom narażenia osocznego na telitromycynę, przy którym nie obserwowano działań niepożądanych, był od 1,6- do 13-krotnie większy od oczekiwanego narażenia klinicznego.

Obserwowano występowanie fosfolipidozy (wewnątrzkomórkowe magazynowanie fosfolipidów) obejmującej szereg narządów i tkanek (np. wątrobę, nerki, płuca, grasicę, śledzionę, pęcherzyk żółciowy, węzły chłonne krezkowe, przewód pokarmowy) u szczurów i psów, po wielokrotnym podawaniu telitromycyny w dawce 150 mg/kg mc./dobę lub większej przez 1 miesiąc i w dawce 20 mg/kg mc./dobę lub większej przez 3-6 miesięcy. Takie dawkowanie odpowiada poziomom ogólnoustrojowego narażenia na działanie wolnej frakcji substancji czynnej co najmniej 9-krotnie większym od poziomów oczekiwanych u ludzi po miesiącu stosowania i mniejszym niż oczekiwanym u ludzi po 6 miesiącach stosowania. Istniały dowody ustępowania fosfolipidozy po przerwaniu leczenia. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi nie jest znane.

Podobnie jak niektóre antybiotyki makrolidowe, telitromycyna powodowała wydłużenie odstępu QTc u psów oraz miała wpływ na potencjał czynnościowy włókien Purkiniego u królików *in vitro*. Działania te były widoczne, gdy stężenie wolnej frakcji leku było od 8- do 13-krotnie większe niż spodziewane stężenie kliniczne. *In vitro* obserwowano addycyjny (supraaddycyjny) wpływ hipokaliemii i chinidyny, podczas gdy z sotalolem obserwowano nasilenie działania. Telitromycyna, w przeciwieństwie do jej głównych metabolitów występujących u ludzi, charakteryzuje się działaniem hamującym kanały HERG i Kv1,5.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję wykazały zahamowanie dojrzewania gamet u szczurów oraz działania niepożądane dotyczące płodności. U szczurów obserwowano niewielkie zmniejszenie wskaźników płodności, gdy u rodziców zastosowano toksyczne dawki większe niż 150 mg/kg mc. Podczas stosowania dużych dawek stwierdzono działanie embriotoksyczne oraz zwiększenie częstości występowania niepełnego kostnienia oraz nieprawidłowości w rozwoju szkieletu. Badania na szczurach i królikach nie umożliwiły sformułowania ostatecznych wniosków dotyczących działania teratogennego; nie było jednoznacznego dowodu na niekorzystne działania dużych dawek na rozwój płodu.

Telitromycyna i jej główne metabolity występujące u człowieka nie wykazywały działania genotoksycznego w testach *in vitro* i *in vivo*. Dotychczas nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego telitromycyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K25
Sól sodowa kroskarmelozy
Stearynian magnezu

Otoczka tabletki

Talk
Makrogol 8000
Hypromelloza 6 cp
Dwutlenek tytanu (E171)
Żółty tlenek żelaza (E172)
Czerwony tlenek żelaza (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga szczególnych środków ostrożności podczas przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde wgłębienie w blistrze zawiera dwie tabletki.

Produkt jest dostępny w opakowaniach po 10, 14, 20 i 100 tabletek.
Nieprzezroczyste blistry z PVC/Aluminium.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 lipca 2001 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 lipca 2011 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii:

S.C. Zentiva S.A.

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULÓTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ketek 400 mg tabletki powlekane
telitromycyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg telitromycyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
20 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Ketek

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ketek 400 mg tabletki powlekane
telitromycyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Aventis Pharma S.A.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla użytkownika

Ketek 400 mg tabletki powlekane telitromycyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Ketek i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ketek
3. Jak przyjmować Ketek
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Ketek
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Ketek i w jakim celu się go stosuje

Ketek zawiera jako substancję czynną telitromycynę.

Ketek jest antybiotykiem z grupy makrolidów. Antybiotyki hamują wzrost bakterii wywołujących zakażenia.

Ketek stosuje się w leczeniu zakażeń wywołanych przez bakterie wrażliwe na telitromycynę.

- U dorosłych, Ketek jest stosowany w leczeniu zakażeń gardła, zakażeń zatok (jam znajdujących się w kościach w okolicy nosa), zakażeń klatki piersiowej u pacjentów z długotrwałymi trudnościami w oddychaniu oraz zakażeń płuc (zapalenie płuc).
- U młodzieży w wieku 12 lat i starszych, Ketek jest stosowany w leczeniu zakażeń gardła.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ketek

Kiedy nie przyjmować leku Ketek

- Jeśli pacjent ma **uczulenie** na telitromycynę, inne antybiotyki makrolidowe lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6). W razie wątpliwości, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.
- Jeśli pacjent ma **miastenie**, rzadką chorobę, która powoduje osłabienie siły mięśni.
- Jeśli pacjent ma lub miał chorobę wątroby [**zapalenie wątroby** i (lub) **żółtaczką**] po zastosowaniu leku Ketek w przeszłości.
- Jeśli pacjent jednocześnie **przyjmuje inne leki**, które wydłużają odstęp QT w zapisie elektrofizjologicznym (EKG), takie jak:
 - terfenadyna lub astemizol (stosowane w alergii),
 - cyzapryd (stosowany w zaburzeniach trawienia),
 - pimozyd (stosowany w zaburzeniach psychicznych),
 - dronedaron (stosowany w migotaniu przedsionków),
 - sakwinawir (stosowany w zakażeniach HIV).

- Jeśli pacjent jednocześnie **przyjmuje inne leki**, zawierające którąkolwiek z następujących substancji czynnych:
 - ergotamina lub dihydroergotamina (tabletki lub leki wziewne stosowane w migrenie).
- Jeśli pacjent przyjmuje niektóre leki, które utrzymują w normie stężenia **cholesterolu** lub innych lipidów we krwi, takie jak: symwastatyna, lowastatyna lub atorwastatyna, ponieważ działania niepożądane tych leków mogą się nasilić.
- Jeśli pacjent lub którykolwiek z członków rodziny ma **w zapisie elektrograficznym (EKG) nieprawidłowość** nazywaną „zespołem wydłużonego odstępu QT”.
- Jeśli pacjent ma **problemy z nerkami** (ciężkie zaburzenia czynności nerek) i (lub) **problemy z wątrobą** (ciężkie zaburzenia czynności wątroby), nie powinien stosować leku Ketek, gdy przyjmuje inne leki zawierające którąkolwiek z następujących substancji czynnych:
 - ketokonazol lub flukonazol (leczenie przeciwgrzybicze)
 - lek nazywany inhibitorem proteazy (leczenie zakażeń HIV)
 - kolchicina (stosowana w dnie moczanowej)

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Ketek należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeśli u pacjenta występują obecnie lub występowały w przeszłości pewne **problemy z sercem**, takie jak choroba niedokrwienna serca, arytmie komorowe, bradykardia (zmiany w częstotliwości bicia serca lub w EKG) lub jeśli pacjent ma lub miał w przeszłości nieprawidłowe niektóre wyniki badań krwi, spowodowane takimi stanami, jak małe stężenie potasu (hipokaliemia), małe stężenie magnezu (hipomagnezemia);
- jeśli pacjent ma **chorą wątrobę**;
- jeśli u pacjenta występowały **omdlenia** (przemijająca utrata świadomości).

Należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jeśli u pacjenta wystąpią zaburzenia rytmu serca.

Należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jeśli u pacjenta wystąpią zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie, trudności w uchwyceniu ostrości, podwójne widzenie).

Powyższe zaburzenia widzenia mogą wystąpić nagle i utrzymywać się przez kilka godzin.

Zaburzenia te mogą wystąpić w ciągu kilku godzin od podania pierwszej lub drugiej dobowej dawki leku Ketek. Mogą one wystąpić również po przyjęciu kolejnej dawki leku Ketek. Zaburzenia te ustępują zwykle w trakcie leczenia lub po zakończeniu leczenia lekiem Ketek.

Jeśli którekolwiek z powyższych stwierdzeń dotyczy pacjenta lub jeśli pacjent nie jest pewien, czy którekolwiek z tych stwierdzeń go dotyczy, należy powiedzieć o tym lekarzowi przed zastosowaniem leku Ketek.

Jeśli u pacjenta podczas lub po zakończeniu stosowania tabletek leku Ketek wystąpi ciężka lub przedłużająca się, lub krwawa **biegunka**, należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem, ponieważ może być konieczne przerwanie leczenia. Może to być objaw zapalenia jelita, które może wystąpić na skutek leczenia antybiotykami.

Tabletki należy przyjmować przed snem w celu zmniejszenia możliwości wystąpienia zaburzeń widzenia (patrz także punkt 3).

Dzieci i młodzież

Ketek **nie jest zalecany** do stosowania u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Patrz także punkty „Kiedy nie przyjmować leku Ketek”, „Ketek a inne leki” i „Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn”.

Ketek a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować, również tych wydawanych bez

recepty, ponieważ niektóre z nich mogą wpływać na działanie leku Ketek lub Ketek może wpływać na ich działanie.

Leki, których nie należy stosować z lekiem Ketek

- Leki stosowane w celu utrzymania w normie stężenia **cholesterolu** lub innych lipidów, takie jak: symwastatyna, atorwastatyna, lowastatyna, ponieważ działania niepożądane tych leków mogą się nasilić.
- Inne leki, które mogą **wydłużać odstęp QT** w zapisie elektrograficznym (EKG), takie jak:
 - terfenadyna lub astemizol (stosowane w alergii),
 - cyzapryd (stosowany w zaburzeniach trawienia),
 - pimozyd (stosowany w zaburzeniach psychicznych),
 - dronedaron (stosowany w migotaniu przedsionków),
 - sakwinawir (stosowany w zakażeniach HIV).
- Inne leki zawierające którąkolwiek z **następujących substancji czynnych**:
 - ergotamina lub dihydroergotamina (tabletki lub leki wziewne stosowane w migrenie).
- Inne leki zawierające którąkolwiek z **następujących substancji czynnych**, których pacjent nie powinien stosować, jeśli ma **chore nerki** (ciężkie zaburzenia czynności nerek) i (lub) **chorą wątrobę** (ciężkie zaburzenia czynności wątroby):
 - ketokonazol lub flukonazol (lek przeciwgrzybiczy),
 - leki nazywane inhibitorami proteazy (lek przeciw HIV)
 - kolchicina (stosowana w dnie moczanowej).

Jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków, ważne jest, aby **poinformował o tym lekarza**:

- leki zawierające fenytoinę i karbamazepinę (stosowane w padaczce);
- ryfampicina (antybiotyk);
- fenobarbital lub ziele dziurawca (lek ziołowy stosowany w leczeniu łagodnych depresji);
- leki takie jak takrolimus, cyklosporyna i sirolimus (stosowane w związku z przeszczepianiem narządu);
- metoprolol (stosowany w chorobach serca);
- sotalol (stosowany w chorobach serca);
- rytonawir (lek przeciw HIV);
- leki wpływające na rytm pracy serca (leki wydłużające odstęp QT).
Należą do nich leki stosowane w zaburzeniach rytmu serca (przeciwyaritmiczne, takie jak chinidyna, amiodaron), w depresji (cytalopram, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne), metadon, niektóre leki przeciwpyszotyczne (fenotiazyny), niektóre antybiotyki (fluorochinolony, takie jak moksycykloksacyna), niektóre leki przeciwgrzybicze (np. flukonazol, pentamidyna) oraz niektóre leki przeciwwirusowe (telaprewir).
- leki zawierające digoksynę (stosowana w chorobach serca) lub dabigatran (stosowany w zapobieganiu tworzeniu się zakrzepów)
- kolchicina (stosowana w dnie moczanowej)
- niektóre leki blokujące kanały wapniowe (np. werapamil, nifedypina, felodypina) (stosowane w chorobach serca).

Stosowanie leku Ketek z jedzeniem, piciem i alkoholem

Ketek można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłków.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży, **nie powinna przyjmować** leku Ketek, ponieważ bezpieczeństwo jego stosowania w okresie ciąży nie jest wystarczająco ustalone. Jeśli pacjentka karmi piersią, nie powinna przyjmować leku Ketek.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy ograniczyć prowadzenie pojazdów i wykonywanie innych niebezpiecznych czynności podczas stosowania leku Ketek. Jeśli podczas stosowania leku Ketek u pacjenta wystąpią zaburzenia widzenia,

omdlenia oraz stan splątania lub omamy, nie powinien prowadzić pojazdów, obsługiwać maszyn ani wykonywać innych niebezpiecznych czynności.

Przyjmowanie leku Ketek może powodować działania niepożądane, takie jak zaburzenia widzenia, stan splątania lub omamy, które mogą osłabiać zdolność wykonywania niektórych czynności. Zgłaszano rzadkie przypadki omdlenia (przemijającej utraty świadomości), które może być poprzedzone wystąpieniem ogólnego złego samopoczucia (np. nudności, rozstrój żołądka). Powyższe objawy mogą wystąpić już po pierwszej dawce leku Ketek.

3. Jak przyjmować Ketek

Lekarz poinformuje pacjenta ile tabletek leku Ketek powinien przyjmować, o jakiej porze i jak długo. Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zwykle czas leczenia zakażeń gardła, zatok i zakażeń klatki piersiowej u pacjentów z długotrwałymi trudnościami w oddychaniu wynosi 5 dni, a czas leczenia zapalenia płuc od 7 do 10 dni.

Zalecana dawka leku Ketek dla dorosłych i dzieci w wieku od 12 lat to dwie tabletki po 400 mg przyjmowane raz na dobę (800 mg raz na dobę).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (ciężka niewydolność nerek) stosuje się na przemian dawkę 800 mg na dobę (dwie tabletki 400 mg) i 400 mg na dobę (jedna tabletka 400 mg), rozpoczynając leczenie od dawki 800 mg.

Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody.

Tabletki należy przyjmować o tej samej porze każdego dnia. Jeśli to możliwe, tabletki należy przyjmować przed pójściem spać w celu zmniejszenia możliwości wystąpienia zaburzeń widzenia lub utraty przytomności.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Ketek

Przypadkowe przyjęcie dodatkowo jednej tabletki nie powinno spowodować żadnych objawów niepożądanych. W razie zażycia znacznie większej liczby tabletek, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Jeśli to możliwe, należy zabrać ze sobą opakowanie leku, aby pokazać je lekarzowi lub farmaceucie.

Pominięcie przyjęcia leku Ketek

W razie pominięcia dawki należy przyjąć ją tak szybko, jak jest to możliwe. Jeśli jednak zbliża się pora przyjęcia kolejnej dawki, należy pominąć opuszczoną dawkę i zażyć kolejną tabletkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Ketek

Należy przyjąć wszystkie tabletki przepisane przez lekarza, nawet jeśli pacjent poczuje się lepiej przed zakończeniem leczenia. Jeśli pacjent zbyt wcześnie przerwie przyjmowanie tabletek, może dojść do nawrotu zakażenia lub pogorszenia stanu pacjenta.

Przedwczesne przerwanie przyjmowania tabletek może wywołać oporność bakterii na lek.

Jeśli pacjent czuje, że wystąpiły u niego objawy niepożądane, powinien niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza, zanim przyjmie kolejną dawkę.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość z nich jest lekka i przemijająca, jednak zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkich reakcji niepożądanych ze strony wątroby oraz niewydolności wątroby, w tym przypadki śmiertelne.

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów, należy przerwać stosowanie leku Ketek i **natychmiast skontaktować się z lekarzem**

- Reakcje alergiczne lub skórne, takie jak obrzęk twarzy, uogólnione reakcje alergiczne, w tym wstrząs alergiczny, lub poważne choroby skóry związane z czerwonymi plamami, pęcherzami (częstość nieznana).
- Ciężka, utrzymująca się lub krwawa biegunka z bólem brzucha lub gorączką mogąca być objawem ciężkiego zapalenia jelita, które może wystąpić w następstwie leczenia antybiotykami (bardzo rzadko).
- Objawy przedmiotowe i podmiotowe choroby wątroby (zapalenia wątroby), takie jak: zażółcenie skóry i białówek oczu, ciemny mocz, swędzenie, utrata apetytu lub ból brzucha (niezbyt często).
- Nasilenie stanu nazywanego miastenią, rzadkiej chorobą powodującej osłabienie siły mięśni (częstość nieznana).
- Nieregularne bicie serca.

Wyżej wymienione ciężkie działania niepożądane mogą wymagać natychmiastowej interwencji lekarskiej.

Inne działania niepożądane po zastosowaniu leku Ketek wymieniono poniżej zgodnie z określeniem częstości występowania.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 pacjenta na 10)

- biegunka, zwykle lekka i przemijająca.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 pacjenta na 10)

- nudności, wymioty, ból brzucha, wzdęcie (z oddawaniem gazów)
- zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku
- zakażenia pochwy drożdżakami *Candida* (zakażenie grzybicze z miejscowym swędzeniem, pieczeniem i białą wydzieliną)
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (wykrywane w badaniach krwi).

Niezbyt częste (mogą wystąpić u 1 pacjenta na 100) lub **rzadkie** działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 pacjenta na 1000)

- zaparcie, utrata apetytu (jadłowstręt)
- zapalenie jamy ustnej, zakażenie grzybicze jamy ustnej (zakażenie drożdżakami *Candida*)
- problemy z wątrobą (zapalenie wątroby)
- wysypka, pokrzywka, świąd, wyprysk
- senność, trudności w zasypianiu (bezsenna), nerwowość, zawroty głowy (zaburzenia równowagi)
- mrowienie dłoni lub stóp (parestezje)
- zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie, trudności w uchwyceniu ostrości, podwójne widzenie) (należy przeczytać punkt 2)
- uderzenia gorąca, omdlenie (przemijająca utrata świadomości)
- zmiany w częstości akcji serca (np. zwolnienie pracy serca) lub nieprawidłowości w zapisie elektrokardiogramu (EKG)
- niskie ciśnienie krwi (niedociśnienie)
- zwiększenie liczby niektórych krwinek białych, wykrywane badaniem krwi (eozynofilia).

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 pacjenta na 10 000)

- zaburzenia węchu, skurcze mięśni.

Dodatkowe działania niepożądane (częstość nieznana – nie może być określona na podstawie dostępnych danych), które mogą wystąpić po zastosowaniu leku Ketek to:

- drżenia, drgawki
- nieprawidłowości w zapisie elektrokardiogramu (EKG), nazywane zespołem wydłużonego odstępu QT
- zapalenie trzustki
- ból stawów i mięśni
- stan splątania
- widzenie odczuwanie lub słyszenie rzeczy, które nie istnieją (omamy)
- utrata smaku i węchu
- niewydolność wątroby.

Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych jest uciążliwe, ciężkie lub nie ustępuje w trakcie leczenia należy zwrócić się do lekarza.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Ketek

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten lek nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Ketek

- Substancją czynną leku jest telitromycyna. Każda tabletki zawiera 400 mg telitromycyny.
- Pozostałe składniki zawarte w rdzeniu tabletki to celuloza mikrokrystaliczna, powidon (K25), sól sodowa kroskarmelozy, stearynian magnezu oraz w otoczce talk, makrogol (8000), hypromeloza (6 cp), dwutlenek tytanu (E 171), żółty tlenek żelaza (E172), czerwony tlenek żelaza (E 172).

Jak wygląda Ketek i co zawiera opakowanie

Ketek 400 mg tabletki ma postać podłużnych, dwuwypukłych tabletek powlekanych w kolorze jasnopomarańczowym, z nadrukiem „H3647” na jednej stronie i „400” na drugiej stronie tabletki.

Tabletki leku Ketek pakowane są w blistry. Każde wgłębienie w blistrze zawiera dwie tabletki. Ketek jest dostępny w opakowaniach po 10, 14, 20 i 100 tabletek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiotem odpowiedzialnym leku Ketek jest:

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

Wytwórcą leku Ketek jest:

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

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

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.