

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ketek 400 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de telitromicina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película.

Comprimidos biconvexos, cor-de-laranja claro, alongados, com “H3647” impresso numa das faces e “400” na outra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Quando prescrever Ketek, devem ser tidas em consideração as recomendações oficiais no que respeita à utilização adequada dos agentes antibacterianos e a prevalência local de resistências (ver também secções 4.4 e 5.1)

O Ketek é indicado no tratamento das seguintes infecções:

Em doentes com 18 ou mais anos de idade:

- Pneumonia Adquirida na Comunidade, ligeira ou moderada (ver secção 4.4)
- No tratamento de infecções provocadas por estirpes bacterianas suspeitas ou confirmadamente resistentes aos beta-lactâmicos e ou macrólidos (de acordo com os antecedentes do doente ou informação nacional e/or regional) cobertas pelo espectro antibacteriano da telitromicina (ver secções 4.4 e 5.1)
 - Exacerbação Aguda de Bronquite Crónica
 - Sinusite Aguda

Em doentes com 12 anos de idade ou mais velhos:

- Amigdalite/Faringite causada pelo *Streptococcus pyogenes*, como alternativa quando os antibióticos beta-lactâmicos não são adequados em países ou regiões com prevalência significativa a *S. pyogenes* resistentes a macrólidos, quando mediada por ermTR ou mefA (ver secções 4.4 e 5.1).

4.2 Fisiologia e modo de Administração

Pesicologia

A dose recomendada é de 800 mg em toma única diária, isto é, dois comprimidos de 400 mg 1 vez por dia.

Em doentes com 18 ou mais anos de idade, de acordo com a indicação clínica, o regime posológico será:

- Pneumonia Adquirida da Comunidade: 800 mg uma vez por dia, durante 7 a 10 dias,
- Exacerbação Aguda de Bronquite Crónica: 800 mg uma vez por dia, durante 5 dias,
- Sinusite Aguda: 800 mg uma vez por dia, durante 5 dias,
- Amigdalite/Faringite causada pelo *Streptococcus pyogenes*: 800 mg uma vez por dia, durante 5 dias.

Em doentes com 12 a 18 anos de idade, o regime posológico será

- Amigdalite/Faringite causada pelo *Streptococcus pyogenes*: 800 mg uma vez por dia, durante 5 dias.

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes idosos baseando-se apenas na idade.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Ketek em crianças com menos de 12 anos de idade não foram ainda estabelecidas (ver secção 5.2). Não se recomenda o uso de Ketek nesta população.

Compromisso renal:

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso renal ligeira ou moderada. O Ketek não está recomendado como primeira escolha em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina <30ml/min) ou em doentes que tenham um imultâneo compromisso renal grave com ou sem coexistência de compromisso hepático, n'a vez que não está disponível a dosagem ótima (600 mg). Se o tratamento com telitromicina for mesmo necessário, estes doentes podem ser tratados alternando doses diárias de 800 mg e 400 mg, iniciar lo com uma dose de 800 mg. Em doentes hemodializados, a posologia deverá ser ajustada para que o Ketek 800 mg seja administrado após cada sessão de diálise (ver também secção 5.2).

Compromisso hepático:

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave, a não ser que a função renal esteja gravemente comprometida, contudo a experiência em doentes com compromisso hepático é limitada. Assim, o Ketek deverá ser usado com precaução (ver também secções 4.4 e 5.2).

Modo de administração

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com uma quantidade suficiente de água. Os comprimidos podem ser cortados com ou sem alimentos.

Poderá ser ponderada a administração do Ketek ao deitar para reduzir o potencial impacto de distúrbios na visão e perda de consciência (ver secção 4.4).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, a qualquer agente antibacteriano macrólido, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Mastenia gravis (ver secção 4.4).

Doentes com histórico de hepatite e/ou icterícia associada ao uso de telitromicina.

Administração concomitante com medicamentos que prolonguem o intervalo QT e que sejam substratos, tais como cisaprida, pimozida, astemizol e terfenadina, dronedarona, saquinavir (ver secção 4.5).

Administração concomitante com alcaloides derivados da ergotamina (tais como a ergotamina e dihidroergotamina) (ver secção 4.5).

Administração concomitante com a simvastatina, atorvastatina e lovastatina. O tratamento com estes agentes deverá ser interrompido durante o tratamento com Ketek (ver secção 4.5).

História congénita ou história familiar de síndroma de QT longo (se não excluído pelo ECG) e em doentes com conhecido prolongamento adquirido do intervalo QT.

Em doentes com compromisso renal grave e/ou hepática, a administração concomitante de Ketek e inibidores fortes do CYP3A4, tais como inibidores da protease ou antifúngicos do tipo azol (ex., cetoconazol, fluconazol), está contraindicada.

A administração concomitante de Ketek e colquicina em doentes com compromisso renal grave e/ou hepático (ver secção 4.5)

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Prolongamento do intervalo QT

Devido a um potencial aumento do intervalo QT, o Ketek deve ser usado com cuidado em doentes com doença coronária, história de arritmias ventriculares não corrigidas, hipocalcemia ou hipomagnesemia, ou bradicardia (<50 bpm), durante a administração concomitante do Ketek com agentes prolongadores do intervalo QT, ou em doentes tratados concomitantemente com inibidores potentes do CYP 3A4 tais como os inibidores da protease e/ou antifúngicos do tipo azol (ex. cetoconazol, fluconazol). (ver secções 4.3 e 4.5).

Foram notificadas arritmias ventriculares (incluindo taquicardia ventricular, *torsade de pointes*) em doentes tratados com telitromicina e, que ocorreram por vezes, poucas horas após a primeira dose (ver secção 4.8).

Doença associada a Clostridium difficile

O desenvolvimento de diarreia, sobretudo se esta for grave, persistente e/ou sanguinolenta, durante ou após o tratamento com Ketek, pode ser causada por colite pseudomembranosa (ver secção 4.8). Em caso de suspeita de colite pseudomembranosa, o tratamento deve ser imediatamente suspenso e os doentes devem ser tratados com medidas de suporte e/ou terapêutica específica.

Miastenia gravis

Têm sido notificadas exacerbações da miastenia gravis em doentes tratados com telitromicina e, às vezes ocorreram poucas horas após a administração da primeira dose de telitromicina. As notificações incluem casos de morte e insuficiência respiratória aguda de aparecimento súbito com risco de vida (ver secção 4.8).

Perturbações hepáticas

Foram observadas frequentemente alterações nas enzimas hepáticas nos ensaios clínicos com telitromicina. Foram notificados, após a comercialização, casos graves de hepatite e compromisso hepático, incluindo casos fatais (que foram geralmente associados a doenças subjacentes graves ou administração concomitante de medicamentos) (ver secção 4.8). Estas reações hepáticas foram observadas durante ou logo após o tratamento, sendo na maioria dos casos reversíveis após a descontinuação da telitromicina.

É conselhável aos doentes a parar o tratamento e contactar o seu médico se surgirem sinais ou sintomas de doença hepática tais como anorexia, icterícia, urina escura, desenvolvimento de prurido ou dor abdominal.

Devido à limitada experiência, o Ketek deve ser usado com precaução em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

Distúrbios visuais

O Ketek pode provocar distúrbios visuais particularmente ao alterar a capacidade de focar. Os distúrbios visuais incluem visão enevoada, dificuldade na focagem e diplopia. A maioria destes efeitos foram ligeiros a moderados; contudo, foram notificados casos graves. O início da reação visual pode

ser súbito. É importante que os doentes medicados com telitromicina sejam informados que podem ocorrer reações adversas visuais durante o tratamento (ver secções 4.7 e 4.8).

Perda de consciência

Após a comercialização, têm sido notificados casos de reações adversas de perda temporária de consciência, incluindo alguns casos associados à síndrome vagal (ver secções 4.7 e 4.8).

Poderá ser ponderada a toma do Ketek ao deitar para reduzir o potencial impacto de distúrbios na visão e perda de consciência.

Indutores do CYP3A4

O Ketek não deve ser usado durante e após duas semanas de tratamento com indutores do CYP3A4 (tais como a rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hipericão). O tratamento concomitante com estes medicamentos pode resultar em níveis subterapêuticos da telitromicina e portanto há que ter em conta um risco de falência terapêutica (ver secção 4.5).

Substrato do CYP3A4

O Ketek é um inibidor do CYP3A4 e só deve ser usado em circunstâncias especiais durante o tratamento com outros medicamentos que são metabolizados pelo CYP3A4. Os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente em termos de sinais e sintomas de miopatia e abdominolise nos casos de utilização concomitante com pravastatina, rosuvastatina ou fluvastatina (ver secções 4.3 e 4.5).

Resistência

Em áreas com alta incidência de resistência à eritromicina A, é especialmente importante ter em consideração a evolução do grau de sensibilidade à telitromicina e outros antibióticos.

Na Pneumonia Adquirida da Comunidade, a eficácia foi demonstrada num número limitado de doentes com fatores de risco tais como *bacteriemia pneumocóccica* ou com idade superior a 65 anos.

A experiência no tratamento de infecções causadas pelo *S. pneumoniae* resistente à penicilina /ou eritromicina é limitada, mas até agora a eficácia clínica e a taxa de erradicação foram semelhantes comparativamente ao tratamento da estirpe de *S. pneumoniae* sensível. Deverá ter-se precaução quando o *S. aureus* é o patogénio suspeito e existe a probabilidade de desenvolvimento de resistência baseada na epidemiologia local.

A *L. pneumophila* é altamente sensível à telitromicina *in vitro*, contudo, a experiência clínica do tratamento da pneumonia causada pela *Legionella* é limitada.

Como para os macrólidos, o *H. influenzae* é classificado como medianamente sensível. Isto deve ser tido em conta no tratamento das infecções causadas pelo *H. influenzae*.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

Os estudos de interacção foram apenas realizados em adultos.

- Efeitos do Ketek nos outros medicamentos

A telitromicina é um inibidor do CYP3A4 e um fraco inibidor do CYP2D6. Estudos *in vivo* com simvastatina, midazolam e cisapride demonstraram uma inibição potente do CYP3A4 intestinal e uma inibição moderada do CYP3A4 hepático. O grau de inibição do CYP3A4 com diferentes substratos é difícil de prever. Como tal, o Ketek não deve ser usado durante o tratamento com medicamentos que sejam substratos do CYP3A4, a não ser que as concentrações no plasma do substrato do CYP3A4, a eficácia, ou reações adversas possam ser rigorosamente monitorizados. Em alternativa, a interrupção do tratamento com substrato do CYP3A4 deverá ser feita durante o tratamento com o Ketek.

A telitromicina é um inibidor da glicoproteína-P. A administração concomitante de Ketek com outros medicamentos que sejam substratos de glicoproteína-P pode resultar num aumento da exposição aos

substratos da glicoproteína-P tais como digoxina e dabigatran etexilate. Se a telitromicina for coadministrada com dabigatran etexilate deverá ser instituída uma monitorização clínica rigorosa (procurando sinais de hemorragia ou anemia).

Ciclosporinas, tacrolimus, sirolimus

Devido à sua potencial inibição do CYP3A4, a telitromicina pode aumentar a concentração no sangue dos substratos CYP3A4. Assim, ao iniciar a telitromicina em doentes já a receber qualquer destes agentes imunossupressores, os níveis de ciclosporina, tacrolimus ou sirolimus devem ser cuidadosamente monitorizados e as suas doses diminuídas se necessário. Quando a telitromicina é descontinuada, os níveis de ciclosporina, tacrolimus ou sirolimus devem ser outra vez cuidadosamente monitorizados e, se necessário a dose aumentada.

Metoprolol

Quando o metoprolol (um substrato do CYP2D6) foi administrado conjuntamente com o Ketek a Cmax. e AUC do metoprolol aumentaram aproximadamente 38%, contudo não teve efeito na semivida da eliminação do metoprolol. O aumento da exposição do metoprolol pode ter importância clínica em doentes com insuficiência cardíaca e tratados com metoprolol. Nestes doentes, a adn iniciação concomitante do Ketek e metoprolol, um substrato do CYP2D6 deve ser usada com precaução.

Medicamentos com potencial para prolongar o intervalo QT

O Ketek pode aumentar os níveis de cisapride, pimozida, astemizol, terfenadina, dronedarona, saquinavir no plasma. Isto pode resultar num prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas incluindo taquicardias ventriculares, fibrilação ventricular e “torsades de pointes”. A administração concomitante do Ketek com algum destes medicamentos é contraindicada (ver secção 4.3).

Deve tomar-se precaução quando o Ketek é administrado com outros medicamentos com potencial para prolongar o intervalo QT (ver secção 4.4). Estes incluem antiarrítmicos de Classe IA (ex., quinidina, procainamida, disopiramida) e antiarrítmicos de Classe III (ex., dofetilida, amiodarona), citalopram, antidepressivos tricíclicos, metadona, alguns psicotrópicos (ex. fenotiazidas), fluoroquinolonas (ex. moxifloxacina), alguns anifénicos (ex. fluconazol, pentamidina), e alguns medicamentos antivirais (ex., telaprevir).

Alcaloides derivados do ergot (tais como a ergotamina e a dihidroergotamina):

Por extrapolação dos resultados com a telitromicina A e josamicina, a terapêutica concomitante do Ketek e derivados alcaloides pode induzir a uma vasoconstrição grave (“ergotismo”), com possível necrose das extremidades. A administração concomitante é contraindicada (ver secção 4.3).

Estatinas

Quando a simvastatina foi coadministrada com Ketek, houve um aumento de 5.3 vezes na Cmax da simvastatina e um aumento de 8.9 vezes na AUC da simvastatina, um aumento de 15 vezes na Cmax. da simvastatina ácida e um aumento de 11 vezes na AUC da simvastatina ácida. O Ketek pode originar uma interação semelhante com a lovastatina e atorvastatina que também são metabolizados sobretudo pelo CYP3A4. Como tal, o Ketek não deverá ser usado concomitantemente com a simvastatina, atorvastatina ou lovastatina (ver secção 4.3). O tratamento com estes agentes deve ser interrompido durante o tratamento com Ketek. A exposição da pravastatina, rosuvastatina e em menor grau da fluvastatina pode estar aumentada devido ao possível envolvimento dos transportadores de proteínas, mas espera-se que este aumento seja menor do que as interações envolvendo a inibição do CYP3A4. Contudo, os doentes devem ser monitorizados cuidadosamente em termos de sinais e sintomas de miopia e rabdomiólise quando tratados em simultâneo com pravastatina, rosuvastatina e fluvastatina.

Benzodiazepinas

Quando o midazolam foi coadministrado com Ketek, a AUC do midazolam aumentou 2,2 vezes após administração intravenosa e 6,1 vezes após administração oral. A semivida do midazolam aumentou cerca de 2,5 vezes. Deve ser evitada a administração oral do midazolam concomitantemente com o Ketek. A dose intravenosa de midazolam deve ser ajustada conforme necessário e a monitorização do doente deverá ser considerada. Devem ser aplicadas as mesmas precauções a outras benzodiazepinas que são metabolizadas pelo CYP3A4, (especialmente o triazolam mas também em menor grau o

alprazolam). Para as benzodiazepinas que não são metabolizadas pelo CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam) é improvável uma interação com o Ketek.

Digoxina

Demonstrou-se que o Ketek aumenta as concentrações plasmáticas de digoxina, um substrato da glicoproteína-P. Os níveis plasmáticos, Cmax, AUC e a depuração renal aumentaram 20%, 73%, 37% e 27% respectivamente em voluntários saudáveis. Não se observaram alterações significativas nos parâmetros do ECG, e não foram observados sinais de toxicidade pela digoxina. No entanto, a monitorização dos níveis séricos de digoxina deve ser considerada durante a administração concomitante de digoxina e Ketek.

Teofilina

Não existem interações farmacocinéticas clinicamente relevantes entre o Ketek e a teofilina administrada como formulação de liberação prolongada. No entanto, a administração conjunta dos dois medicamentos deve ser separada de uma hora, de modo a evitar possíveis efeitos lateais digestivos, tais como náuseas e vômitos.

Anticoagulantes orais

Observou-se um aumento da atividade anticoagulante em doentes tratados simultaneamente com anticoagulantes e antibióticos, incluindo a telitromicina. Estes mecanismos não são totalmente conhecidos. Embora o Ketek não tenha interação farmacocinética ou farmacodinâmica clinicamente relevante com a varfarina após a administração dumha dose única, durante o tratamento concomitante deve considerar-se uma monitorização mais frequente dos valores do tempo de protrombina / INR (Índice Normalizado Internacional).

Contracetivos orais

Não há interação farmacocinética ou farmacodinâmica clinicamente relevante com contracetivos orais trifásicos de baixa dosagem em indivíduos saudáveis.

Colquicina

Têm sido notificados casos de intoxicação por colquicina, incluindo casos fatais, em doentes tratados com colquicina e inibidores fortes do CYP 3A4. A telitromicina é conhecida por ser um inibidor forte do CYP 3A4 e é também um inibidor da glicoproteína-P. A exposição ao CYP 3A4 e ao substrato glicoproteína-P, pode por isso esperar-se que aumente se o Ketek e a colquicina forem administradas concomitantemente. A administração concomitante de Ketek e a colquicina é contraindicada em doentes com compromisso renal grave e/ou hepático (ver secção 4.3).

Blockadeiros dos canais de cálcio que são metabolizados pelo CYP 3A4

A administração concomitante de inibidores fortes do CYP 3A4 (tais como telitromicina) e bloqueadores dos canais de cálcio que são metabolizados pelo CYP 3A4 (e.g. verapamil, nifedipina, felodipina) podem resultar em hipotensão, bradicardia ou perda de consciência, e devem por isso ser evitados. No caso de ser necessário a sua combinação a dose dos bloqueadores dos canais de cálcio devem ser reduzida e deverá ser instituída uma monitorização estreita de segurança e eficácia nos doentes.

Sotalol

A telitromicina demonstrou diminuir a C_{max} em 34% e AUC do sotalol em 20% devido à diminuição da absorção.

- Efeito de outros medicamentos com o Ketek

Durante a administração concomitante da rifampicina e telitromicina em doses repetidas, a Cmax e AUC da telitromicina diminuíram em média de 79% e 86%, respectivamente. Portanto, a administração concomitante de induutores de CYP3A4 (tais como a rifampicina, fenitoína, carbamazepina, hipericão) pode resultar em níveis subterapêuticos da telitromicina e perda de efeito. A indução diminui gradualmente durante duas semanas após a suspensão do tratamento com indutores do CYP3A4. O Ketek não deve ser usado durante e após duas semanas de tratamento com indutores de CYP3A4.

Estudos de interação com itraconazol e cetoconazol, dois inibidores do CYP3A4, mostraram que as concentrações máximas de telitromicina no plasma aumentaram respetivamente de 1,22 e 1,51 vezes e a AUC de 1,54 e 2,0 vezes respetivamente. Estas alterações da farmacocinética da telitromicina não necessitam de ajuste da dose pois a exposição mantém-se numa gama bem tolerada. O efeito do ritonavir com a telitromicina não foi estudado e pode conduzir a um maior aumento da exposição da telitromicina. A combinação deve ser usada com precaução.

Inibidores fortes do CYP3A4 não devem ser administrados concomitantemente com Ketek em doentes com disfunção renal e/ou hepática grave (ver secção 4.3).

A ranitidina (tomada uma hora antes do Ketek) e antiácidos contendo hidróxido de alumínio e magnésio não têm influência clinicamente relevante na farmacocinética da telitromicina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre o uso do Ketek na mulher grávida. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O risco potencial para o ser humano é desconhecido. O Ketek não deve ser usado durante a gravidez a não ser que seja claramente necessário.

Amamentação

A telitromicina é excretada no leite dos animais que amamentam em concentrações de cerca de 5 vezes às do plasma materno. Não há dados disponíveis correspondentes para o ser humano. O Ketek não deve ser usado em mulheres que amamentam.

Fertilidade

Em estudos com ratos verificou-se a redução dos índices de fertilidade em doses tóxicas nas progenitoras (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas

O Ketek pode causar reações adversas, tais como distúrbios visuais, confusão ou alucinações que podem reduzir a capacidade para executar determinadas tarefas. Foram ainda notificados casos raros de perda transitória da consciência, que pode ser precedida de sintomas vagais (ver secção 4.8). Durante o tratamento com Ketek, os doentes devem tentar diminuir atividades tais como conduzir veículos motorizados, operar maquinaria pesada ou efetuar outras atividades perigosas, devido a potenciais dificuldades visuais ou perda de consciência, confusão ou alucinações. Os doentes que já experimentaram alterações visuais, perda de consciência, confusão ou alucinações durante a toma de Ketek não devem conduzir veículos motorizados, operar maquinaria pesada ou realizar outras atividades perigosas (ver secções 4.4 e 4.8).

Os doentes devem estar informados que estas reações adversas podem ocorrer logo após a primeira administração do medicamento. Os doentes devem ser avisados quanto aos potenciais efeitos destes acontecimentos na capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Lista tabelada de reações adversas

Em 2 461 doentes tratados com Ketek em ensaios clínicos de fase III, e durante a experiência após a comercialização, foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis possível ou provavelmente relacionados com a telitromicina. Encontram-se descritos na tabela abaixo. Diarreia, náuseas e tonturas foram os mais frequentemente notificados nos ensaios clínicos de fase III.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$)	Muito raros ($<1/10.000$)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)*
Doenças do sangue e do sistema linfático			Eosinofilia			
Doenças do sistema imunitário						Edema angioneurótico, reações anafiláticas incluindo choque anafilático, hipersensibilidade
Perturbações do foro psiquiátrico						Confusão, alucinações
Doenças do sistema nervoso		Tonturas, cefaleias, alterações do paladar	Vertigens sonolência, nervosismo, insónias	Perda transitória da consciência, parestesias	Parosmia	Foram notificados casos de início rápido de exacerbação de miastenia graves (ver secções 4.3 e 4.4), Ageusia, anosmia, tremores, convulsões
Afeções oculares			Visão enevoada	Diplopia		
Cardiopatias			Rubor Palpitações	Arritmia auricular, hipotensão, bradicardia		Prolongamento do intervalo QT/QTc, arritmia ventricular (incluindo taquicardia ventricular, <i>torsade de pointes</i>) com resultado potencialmente fatal (ver secção 4.4)
Doenças Gastrointestinais	Diarreia	Náuseas, vômitos, dores gastrointestinais, flatulência	Candidíase oral, estomatite, anorexia, obstipação,		Colite Pseudo membranosa (ver secção 4.4)	Pancreatite
Afeções		Aumento das	Hepatite	Icterícia		Hepatite grave

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$)	Muito raros ($<1/10.000$)	Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)*
Hepatobiliares		enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatase alcalina, gama-glutamil transferase)		colestática,		e compromisso hepático (ver secção 4.4)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas			Erupção cutânea, urticária, prurido	Eczema	Eritema multifórmide	
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos					Calafrios musculares	Artralgia, miofagia
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Candidíase vaginal				

*experiência pós-comercialização

Descrição de reações adversas selecionadas

As perturbações visuais (<1%) associadas ao uso de Ketek, incluindo a visão turva, dificuldades na focagem e diplopia, foram geralmente leves a moderadas, mas foram também notificadas reações graves. Ocorreram habitualmente dentro de algumas horas após a primeira ou a segunda administração, foram recorrentes em administrações subsequentes, duraram várias horas e foram totalmente reversíveis quer com a continuação da terapêutica, quer após a descontinuação do tratamento. O início da reação visual pode ser súbito. Estes acontecimentos não foram associados a sinais de anomalia ocular (ver secções 4.4 e 4.7).

Nos ensaios clínicos o efeito no QTc foi pequeno (aproximadamente 1 msec em média). Nos ensaios comparativos, efeitos semelhantes aos observados com a claritromicina foram observados com uma terapêutica continua $\Delta QTc > 30$ msec em 7,6% e 7,0% dos casos, respectivamente. Nenhum doente em qualquer grupo desenvolveu um $\Delta QTc > 60$ msec. Não há comunicações no programa clínico de TdP ou de outras arritmias ventriculares graves ou síncope e não foram identificados sub-grupos de risco.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Perante uma sobredosagem aguda, deve ser feita uma lavagem gástrica. O doente deve ser cuidadosamente observado e instituída terapêutica sintomática ou de suporte. Deve ser mantida uma hidratação adequada. Os eletrólitos do sangue (especialmente o potássio) devem ser controlados. Devido ao risco potencial de prolongamento do intervalo QT e um risco aumentado de arritmia, deverá ser feita uma monitorização por ECG.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antibacterianos para uso sistêmico, macrólidos, lincosamidas e streptograminas, Código ATC: J01 FA15.

A telitromicina é um derivado semissintético da eritromicina A, pertencendo aos quetólidos, uma classe de agentes antibacterianos semelhantes aos macrólidos.

Modo de Ação

A telitromicina inibe a síntese proteica ao atuar ao nível dos ribossomos ao interagir com os domínios II e V do ARN ribossómico 23S da subunidade ribossomal 50S. Consequentemente, a telitromicina é capaz de bloquear a formação das subunidades ribossomais 50S e 30S.

A afinidade da telitromicina para as subunidades ribossomais 50S dos organismos sensíveis à eritromicina A é 10 vezes mais elevada do que a da eritromicina A.

Relação Farmacocinética/Farmacodinâmica (PK/PD):

O rácio AUC/MIC tem vindo a demonstrar ser o parâmetro PK/PD que melhor se correlaciona com a eficácia da telitromicina.

Mecanismos de resistência

A telitromicina não induz expressão de resistência mediada a macrólidos-lincosamida-estreptomicina B (MLS_B) *in vitro* ao *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ou *Streptococcus pyogenes*.

Em alguns organismos que são resistentes à eritromicina A devido a expressão induzida de resistência determinante de MLS_B , a afinidade da telitromicina para a subunidade ribossomal 50S é 20 vezes superior à da eritromicina A.

A telitromicina não é ativa contra organismos que constitutivamente expressam resistência determinante a MLS_B (c MLS_B). A maioria dos *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) expressam c MLS_B .

Em estudos *in vitro*, a atividade da telitromicina foi reduzida contra organismos que expressam mecanismos de resistência relacionados da eritromicina *erm(B)* ou *mef(A)*.

A exposição à telitromicina *in vitro* selecionou pneumococos mutantes com um aumento de MICs de telitromicina, resultando geralmente em valores de $MIC \leq 1\text{mg/l}$.

O *Streptococcus pneumoniae* não demonstra resistência cruzada entre a eritromicina A e a telitromicina.

Para o *Streptococcus pyogenes*, ocorre resistência cruzada à telitromicina para níveis altos de resistência à eritromicina A.

Limite de Sensibilidade

As recomendações dos limites clínicos de MIC do *European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) são descritos abaixo:

Patogéneo	Sensível	Resistente
<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

¹A correlação entre MICs de macrólidos e resposta clínica é fraca para *H. influenzae*. Assim, o limite de sensibilidade para a telitromicina foi colocada de forma a categorizar a estirpe selvagem do *H. influenzae* como tendo suscetibilidade intermédia.

Espectro Antibacteriano

A prevalência da resistência pode apresentar variações geográficas e temporais, para espécies selecionadas, sendo desejável o conhecimento da informação local sobre resistências, particularmente na presença de infecções graves. Se necessário, deverá procurar-se aconselhamento especializado quando a prevalência local de resistência é tal que a utilidade do agente, em pelo menos alguns tipos de infecção, é questionável.

Esta informação constitui apenas uma orientação aproximada sobre a probabilidade dos organismos serem sensíveis à telitromicina.

<u>Espécies frequentemente suscetíveis</u>
<u>Bactérias Aeróbias Gram-positivas</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> sensíveis à meticilina (MSSA)*
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
Espécies de <i>Streptococcus</i>
<i>Streptococcus</i> grupo Viridans
<u>Bactérias Aeróbias Gram-negativas</u>
<i>Haemophilus influenzae</i> \$*
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> \$
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<u>Outros</u>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> *
<i>Chlamydia psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<u>Espécies para as quais a resistência adquirida poderá ser um problema</u>
<u>Bactérias Aeróbias Gram-positivas</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina (MRSA)+
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
<u>Organismos inherentemente resistentes</u>
<u>Bactérias Aeróbias Gram-negativas</u>
<i>Acinetobacter</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Pseudomonas</i>

* A eficácia clínica foi demonstrada para os microrganismos isolados sensíveis nas indicações clínicas aprovadas.

\$ Suscetibilidade intermédia natural

+ A telitromicina não é ativa contra organismos que expressam constitutivamente resistência determinante a MLS_B (cMLS_B). Mais de 80 % de MRSA expressam cMLS_B.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração por via oral, a telitromicina é rapidamente absorvida de um modo satisfatório. A média da concentração máxima plasmática de cerca de 2 mg/l é alcançada entre 1 a 3 horas após a dose diária de 800 mg de telitromicina. A biodisponibilidade absoluta é cerca de 57% após uma dose única de 800 mg. A taxa e a extensão da absorção não são afetados pelo consumo de alimentos, pelo que os comprimidos de Ketek podem ser administrados independentemente das refeições.

As concentrações plasmáticas médias em vale de 0,04 e 0,07 mg/l no estado estacionário são alcançadas após 3 a 4 dias de terapêutica com 800 mg diários de telitromicina. No estado estacionário, a AUC é aproximadamente 1.5 vezes superior à de uma dose isolada.

O pico médio em vale das concentrações de plasma no estado estacionário nos dentes foi de $2,9 \pm 1,6$ mg/l (gama de 0,02-7,6 mg/l) e 0.2 ± 0.2 mg/l (gama de 0,010 a 1,29 mg/l) durante a terapêutica com 800 mg diários.

Distribuição

A ligação às proteínas *in vitro* é aproximadamente de 60% a 70%. A telitromicina distribui-se amplamente em todo o corpo. O volume de distribuição é de $2,7 \pm 1,0$ l/Kg. A rápida distribuição da telitromicina nos tecidos resulta em concentrações de telitromicina ligeiramente superiores às da maior parte dos tecidos alvo, em comparação com o plasma. A concentração máxima total no tecido do fluido epitelial de revestimento, macrófagos alveolares, mucosa bronquial, das amígdalas e do tecido sinusal foram de 14.9 ± 11.4 mg/l; 318.1 ± 231 n.g/l, 3.88 ± 1.87 mg/kg, 3.95 ± 0.53 mg/kg e 6.96 ± 1.58 mg/kg, respectivamente. A concentração total no tecido 24 h após a dose, nos fluidos epiteliais de revestimento, macrófagos alveolares, mucosa bronquial, da amígdala e do tecido sinusal foram de 0.84 ± 0.65 mg/l, 162 ± 96 mg/l, 0.78 ± 0.39 mg/kg, 0.72 ± 0.29 mg/kg e 1.58 ± 1.68 mg/kg respectivamente. A média máxima da concentração de telitromicina nos glóbulos brancos no sangue foi de 83 ± 25 mg/l.

Biotransformação

A telitromicina é metabolizada fundamentalmente no fígado. Após a administração oral, dois terços da dose são eliminados na forma de metabolitos e um terço na forma inalterada. O principal composto circulante no plasma é a telitromicina. O seu principal metabolito circulante representa aproximadamente 3% da AUC da telitromicina e apresenta atividade antimicrobiana reduzida, quando comparado com o medicamento inovador. Foram detetados outros metabolitos no plasma, urina e fezes que representam uma quantidade inferior ou igual a 3% da AUC plasmática.

A telitromicina é principalmente metabolizada pelos isoenzimas do CYP 450 e enzimas não CYP. O principal enzima CYP450 envolvido no metabolismo da telitromicina é o CYP3A4.

A telitromicina é um inibidor do CYP3A4 e do CYP2D6, mas tem um efeito limitado ou não tem efeito nos CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 E 2E1.

Eliminação

Após a administração oral de telitromicina marcada com isótopos radioativos, 76% da radioatividade foi recuperada nas fezes e 17% na urina. Aproximadamente um terço da telitromicina foi eliminada na forma inalterada, 20% nas fezes e 12% na urina. A telitromicina apresenta uma farmacocinética não linear moderada. A depuração não renal diminui com o aumento da dose. A depuração total (média±DP) é aproximadamente de 58 ± 5 l/h após uma administração intravenosa com uma depuração renal responsável por cerca de 22% deste valor. A telitromicina apresenta uma diminuição triexponencial no plasma com uma rápida distribuição da semivida de 0.17 h. A semivida da

eliminação da telitromicina é de 2 a 3 horas na eliminação predominante e a final é de cerca de 10 horas para a dose de 800 mg diárias.

Populações especiais

- Compromisso renal

Num estudo multidose com 36 indivíduos com vários patamares de compromisso renal, observou-se um aumento de 1,4 vezes na $C_{max\ ss}$, e um aumento de 2 vezes na AUC (0-24)_{ss} com doses múltiplas de 800 mg no grupo com compromisso renal grave (CLCR < 30 ml/min) comparado com voluntários saudáveis, pelo que é recomendada a diminuição da dose de Ketek (ver secção 4.2). Tendo por base os dados observados, a dose de 600 mg é aproximadamente equivalente à exposição alvo observada em indivíduos saudáveis.

Baseado na simulação de dados, um regime posológico diário alternado de 800 mg e 400 mg em doentes com compromisso renal grave pode aproximar a AUC (0-48h) em indivíduos saudáveis recebendo 800 mg uma vez ao dia.

Não foi avaliado o efeito da diálise na eliminação da telitromicina.

- Compromisso hepático

Num estudo de dose única (800 mg) em 12 doentes e num estudo de dose múltipla (800 mg) em 13 doentes com compromisso hepático ligeira a grave (Child Pugh Class A, B ou C) a C_{max} , AUC e $T_{1/2}$ da telitromicina foram similares quando comparados com indivíduos saudáveis da mesma idade e sexo. Em ambos os estudos a eliminação renal foi superior em doentes com compromisso hepático. Dado que a experiência em doentes com diminuição da capacidade metabólica do fígado é limitada, o Ketek deverá ser usado com precaução nos doentes com compromisso hepático (ver também secção 4.4).

- Doentes idosos

Em doentes com mais de 65 anos (idade média de 75 anos), a concentração plasmática máxima e a AUC da telitromicina aumentaram 1,3 a 2 vezes quando comparadas com as alcançadas em jovens saudáveis. Estas alterações na farmacocinética não justificam ajustes posológicos.

- População pediátrica

Os dados limitados obtidos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 13 e os 17 anos, demonstrou que as concentrações de telitromicina neste grupo etário foram semelhantes às concentrações observadas em doentes com idades entre os 18 e os 40 anos.

- Sexo

A farmacocinética da telitromicina é semelhante nos homens e mulheres.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade de doses repetidas com 1, 3 e 6 meses de duração com telitromicina efetuados no rato, cão e macaco mostraram que o fígado foi o principal alvo da toxicidade com aumento dos enzimas do fígado e evidência histológica de danos. Estes efeitos mostraram uma tendência de reversibilidade após a suspensão do tratamento. A exposição do plasma baseado na fração livre da substância ativa, nos níveis de efeitos adversos não observados, são limitados a 1.6 a 13 vezes à exposição clínica esperada.

Foi observada fosfolipidose (acumulação intracelular de fosfolípidos) afetando uma série de órgãos e tecidos (p.ex. fígado, rins, pulmões, timo, baço, vesícula, gânglios linfáticos mesentéricos, trato gastrointestinal) em ratos e cães que receberam telitromicina em doses repetidas de 150 mg/kg/dia ou mais durante 1 mês e 20 mg/kg/dia ou mais durante 3 a 6 meses. Esta administração corresponde a níveis de exposição sistémica à substância ativa de pelo menos 9 vezes o nível esperado no ser humano ao fim de 1 mês e menos do que o nível esperado no ser humano ao fim de 6 meses, respetivamente. Houve evidência de reversibilidade após a suspensão do tratamento. O significado destes factos para o uso no ser humano é desconhecido.

À semelhança de alguns macrólidos, a telitromicina causou o prolongamento do intervalo QTc em cães e na duração da potencial ação nas fibras Purkinje de coelho *in vitro*. Os efeitos foram evidentes no nível de plasma do medicamento livre 8 a 13 vezes ao nível clínico esperado. A hipocalémia e a quinidina têm efeitos aditivos / sobreadditivos *in vitro*, enquanto que a potenciação foi evidente com o sotalol. A telitromicina, mas não os seus metabolitos humanos, tem atividade inibitória no HERG e canais Kv1.5.

Os estudos de toxicidade na reprodução mostraram redução da maturação dos gâmetas no rato e este acontecimento afetou adversamente a fertilização. Observou-se a diminuição ligeira dos índices de fertilidade em ratos com doses tóxicas parenterais superiores a 150 mg/kg. Em doses altas a embriotoxicidade foi aparente e foi verificado um aumento na ossificação incompleta e anomalias esqueléticas. Estudos em ratos e coelhos foram inconclusivos em relação à potencial teratogenicidade, houve uma evidência ambígua de reações adversas no desenvolvimento fetal, em doses altas.

A telitromicina, e os seus principais metabolitos humanos, deram resultados negativos nos testes de potencial genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*. Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade com a telitromicina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina
Povidona K25
Croscarmelose sódica
Esterato de magnésio

Revestimento do comprimido:

Talco
Macrogol 8000
Hipromelose 6 cp
Dióxido de titânio E171
Óxido de ferro amarelo E172
Óxido de ferro vermelho E172

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada cavidade do blister contém 2 comprimidos.

Disponível em embalagens de 10, 14, 20 e 100 comprimidos.
Blisters de PVC opaco /alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/01/191/001-004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 9 de julho de 2001
Data da última renovação: 9 de julho de 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote:

S.C.Zentiva S.A

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

B CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista Eurd), tal como previsto nos termos do n.º 1 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Caixa

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ketek 400 mg comprimidos revestidos por película
telitromicina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de telitromicina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 comprimidos revestidos por película
14 comprimidos revestidos por película
20 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ketek

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ketek 400 mg comprimidos revestidos por película
telitromicina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Aventis Pharma S.A.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Ketek 400 mg comprimidos revestidos por película Telitromicina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detetar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Ketek e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Ketek
3. Como tomar Ketek
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Ketek
6. Conteúdo da embalagem e outras Informações

1. O que é o Ketek e para que é utilizado

O Ketek contém a substância ativa telitromicina.

O Ketek é um antibiótico do grupo dos macrólidos. Os antibióticos impedem o crescimento das bactérias, que causam as infecções.

O Ketek é utilizado para tratar infecções causadas por bactérias contra as quais o medicamento é ativo.

- Em adultos, o Ketek pode ser utilizado para tratar as infecções da garganta, as infecções dos seios nasais (cavidades que existem na ossos à volta do nariz) e infecções no peito em doentes com problemas respiratórios de longa duração e infecções pulmonares (pneumonia).
- Em adolescentes com 12 anos ou mais anos de idade, o Ketek é utilizado para tratar as infecções da garganta.

2. O que precisa de saber antes de tomar Ketek

Não tome Ketek:

- se tem **alergia** (hipersensibilidade) à telitromicina, a qualquer antibiótico do grupo dos macrólidos ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou o seu farmacêutico.
- se sofre de **miastenia gravis**, uma doença rara que provoca fraqueza muscular.
- se teve uma doença no fígado (**hepatite** e/ou **icterícia**) enquanto tomou Ketek anteriormente.
- se estiver a **tomar outros medicamentos** que contenham um dos seguintes componentes ativos:
 - terfenadina ou astemizole (problemas alérgicos)
 - cisapride (problemas digestivos)
 - pimozida (problemas psiquiátricos)
 - dronedarona (para a fibrilhação auricular)
 - saquinavir (tratamento anti VIH)
- se está a **tomar outros medicamentos** contendo qualquer uma das seguintes substâncias ativas:
 - ergotamina ou dihidroergotamina (comprimidos ou inalador para enxaquecas)

- se estiver a tomar certos medicamentos para controlar o nível de **colesterol** no sangue ou outros lípidos como a simvastatina, lovastatina, ou atorvastatina, uma vez que os efeitos secundários destes medicamentos podem ser aumentados.
- se você, ou se alguém da sua família, souber que tem uma **alteração rara no eletrocardiograma** (ECG) chamada “síndrome de QT longo”
- se tiver **problemas nos rins** (compromisso grave da função renal) ou **problemas no fígado** (compromisso grave da função hepática), não tome Ketek enquanto estiver a tomar outros medicamentos que contenham uma das seguintes substâncias ativas:
 - cetoconazole ou fluconazol (tratamento antifúngico)
 - um medicamento chamado inibidor da protease (tratamento anti VIH)
 - colquicina (para a gota)

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Ketek:

- se tiver tido certos **problemas cardíacos** tais como doença cardíaca coronária, arritmia ventricular, bradicardia (alterações no ritmo do coração ou eletrocardiograma) ou se tiver tido certos testes ao sangue anormais devido a condições clínicas tais como níveis baixos de potássio (hipocalemia) ou níveis baixos de magnésio (hipomagnesemia).
- se tem **doença no fígado**.
- se **desmaiou** (perda transitória de consciência).

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver o batimento cardíaco irregular.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver problemas visuais (visão turva, dificuldade na focagem, ver a dobrar). Estes problemas visuais podem acontecer subitamente e durar várias horas. Pode ter estes problemas algumas horas após a tomada da dose diária de Ketek, na primeira ou na segunda vez. Pode acontecer novamente quando tomar a dose seguinte de Ketek. Estes efeitos normalmente desaparecem durante o tratamento ou após o término do tratamento com Ketek.

Se algum destas situações se aplica a si ou se não tem a certeza, diga ao seu médico antes de tomar Ketek.

- se apresentar **diarreia** prolongada ou grave, ou com sangue durante ou após a toma de Ketek, consulte o seu médico imediatamente, uma vez que poderá ser necessário parar o tratamento. Estes sintomas poderão ser um sinal de inflamação do intestino (colite pseudo-membranosa), que pode acontecer após o tratamento com antibióticos.

Para reduzir o potencial impacto de problemas visuais tome os comprimidos antes de ir para a cama (ver também a secção 3).

Crianças e adolescentes

O uso de Ketek **não está recomendado** em crianças com idade inferior a 12 anos de idade.

Ver secção “Não tome Ketek”, “Outros medicamentos e Ketek” e “Condução de veículos e utilização de máquinas”.

Outros medicamentos e Ketek

Informar o seu médico se estiver a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita, uma vez que alguns deles podem afetar ou serem afetados pelo Ketek.

Estes **medicamentos não devem ser tomados com Ketek**:

- medicamentos utilizados no controlo dos níveis sanguíneos de **colesterol** ou outros lípidos como a simvastatina, atorvastatina, ou lovastatina, uma vez que os seus efeitos secundários podem ser aumentados.
- outros medicamentos que podem **prolongar o intervalo QT** do eletrocardiograma (ECG), tais como:
 - terfenadina ou astemizole (problemas alérgicos)
 - cisapride (problemas digestivos)
 - pimozida (problemas psiquiátricos)

- dronedarona (para fibrilhação auricular)
- saquinavir (tratamento anti VIH)
- outros medicamentos contendo qualquer das **seguintes substâncias ativas**:
 - ergotamina ou dihidroergotamina (comprimidos ou inalador para enxaquecas)
- se tiver **problemas renais** (função renal gravemente comprometida) ou **problemas no fígado** (compromisso grave da função hepática), ou se estiver a tomar outros medicamentos que contenham **uma das seguintes substâncias ativas**:
 - cetoconazole (tratamento antifúngico)
 - um medicamento chamado de inibidor da protease (tratamento anti VIH)
 - colquicina (para a gota)

É importante **dizer ao seu médico** se está a tomar:

- medicamentos contendo fenitoína e carbamazepina (para a epilepsia),
- rifampicina (antibiótico),
- fenobarbital ou hipericão (medicamento à base de plantas utilizado no tratamento da depressão ligeira)
- medicamentos como tacrolímus, ciclosporinas e sirolímus (para transplante de órgãos),
- metoprolol (para alterações cardíacas)
- sotalol (para alterações cardíacas)
- ritonavir (medicamento anti VIH)
- medicamentos conhecidos por afetar o batimento cardíaco (medicamentos que prolongam o intervalo QT). Estes incluem medicamentos usados para o ritmo cardíaco anormal (antiarrítmicos tais como a quinidina, amiodarona), para a depressão (citalopram, antidepressivos tricíclicos), metadona, alguns antipsicóticos (febotiazinas), alguns antibióticos (fluoroquinolonas tais como moxifloxacina), alguns antifúngicos (fluconazol, pentamidina), alguns medicamentos antiretrovíricos (telaprevir)
- medicamentos contendo digoxina (para problemas do coração) ou dabigatran (para a prevenção de coágulos sanguíneos)
- colquicina (para a gota)
- alguns bloqueadores dos canais de calcio (e.g. verapamil, nifedipina, felodipina) (para problemas do coração).

Ketek com alimentos, bebidas e álcool

O Ketek pode ser tomado com ou sem alimentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se estiver grávida, **não tome** Ketek uma vez que a segurança deste medicamento em mulheres grávidas não está suficientemente estabelecida. Se estiver a amamentar, não tome Ketek.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Durante a toma do Ketek deverá limitar a condução e outras atividades perigosas. Se tiver problemas de visão, se desmaiar ou se sofrer de confusão ou alucinações enquanto toma o Ketek, não conduza, não utilize maquinaria pesada, ou exerça atividades perigosas.

Tomar Ketek pode provocar efeitos secundários como alterações visuais ou sensação de confusão ou alucinações, que podem diminuir a capacidade de realizar de certas tarefas. Foram comunicados casos raros de desmaio (perda transitória da consciência), que pode começar com uma sensação geral de mal estar (como por exemplo, náuseas, problemas gastrointestinais). Estes sintomas podem aparecer logo após a primeira dose de Ketek.

3. Como tomar Ketek

O seu médico dir-lhe-á quantos comprimidos de Ketek deverá tomar, em que altura e durante quanto tempo. Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A duração de tratamento usual é 5 dias para infecções da garganta, para infecções dos seios nasais, para as infecções no peito em doentes com problemas respiratórios de longa duração e, 7 a 10 dias para pneumonia.

A dose recomendada de Ketek para adultos e crianças com 12 ou mais anos é de 2 comprimidos de 400 mg uma vez por dia (800 mg diários).

Se tiver problemas nos rins (compromisso renal grave) deverá tomar diariamente, doses alternadas de 800 mg (2 comprimidos de 400 mg) e 400 mg (1 comprimido de 400 mg), iniciando com uma dose de 800 mg.

Tome os comprimidos inteiros, com um copo de água.

Os comprimidos devem ser tomados preferencialmente à mesma hora do dia. Se possível tome o comprimido antes de ir dormir para diminuir o possível impacto de distúrbios visuais e perda de consciência.

Se tomar mais Ketek do que deveria

Se, acidentalmente, tomar um comprimido a mais, o mais provável é que não aconteça nada. Se, acidentalmente tomar vários comprimidos a mais, contacte o seu médico ou farmacêutico. Se possível, leve os comprimidos ou a respetiva caixa, de modo a poder mostrá-los ao médico ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de tomar Ketek

Caso se esqueça de tomar uma dose, tome-a assim que possível. No entanto, se estiver quase na hora da toma seguinte, salte a dose em falta e tome a dose seguinte no horário habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Ketek

Complete o tratamento receitado pelo seu médico, mesmo que comece a sentir-se melhor antes de ter tomado todos os comprimidos. Se parar de tomar os comprimidos demasiado cedo, a infecção pode reaparecer ou a sua doença pode tornar-se ainda mais grave.

Deixar de tomar os comprimidos demasiado cedo, pode também contribuir para o desenvolvimento de resistências bacterianas ao medicamento.

Se achar que está a sofrer de um efeito secundário, comunique ao seu médico imediatamente, de modo a que este o aconselhe antes de tomar a dose seguinte.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. A maioria destes efeitos são ligeiros e transitórios, mas foram comunicados casos muito raros de reações graves no fígado e compromisso hepático (no fígado), incluindo casos fatais.

Se notar a ocorrência de algum dos efeitos descritos de seguida, pare o tratamento com Ketek e comunique-o ao seu médico:

- Reações alérgicas ou na pele, tais como inchaço da face, reações alérgicas generalizadas incluindo choque alérgico, ou estados graves da pele, associados com manchas vermelhas e bolhas (frequência desconhecida).
- Diarreia grave, que não para ou com sangue, associada a dores de barriga ou febre, que pode representar um sinal de infecção grave nos intestinos que pode acontecer após medicação com antibióticos (muito raro).

- Sinais e sintomas de doença do fígado (hepatite) tais como desenvolvimento de cor amarela da pele e dos olhos, urina escura, comichão, perda de apetite ou dor abdominal (pouco frequente).
- Agravamento dos sintomas da miastenia gravis, uma doença rara que provoca fraqueza muscular (frequência desconhecida).
- Batimento cardíaco irregular.

Os efeitos secundários graves acima descritos podem necessitar de cuidados médicos urgentes.

Os outros efeitos secundários abaixo descritos são apresentados com uma estimativa da frequência com que podem ocorrer com Ketek:

Efeitos secundários **muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- diarreia, normalmente ligeira e temporária

Efeitos secundários **frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- náuseas, vômitos, dores abdominais, flatulência (gases em excesso),
- tonturas, dores de cabeça, alterações do paladar,
- candidíase vaginal (infecção fúngica associada a prurido local, sensação de queimadura e corrimento esbranquiçado)
- aumento das enzimas do fígado (detetado através de análises ao sangue)

Efeitos secundários **pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas) ou **raros** (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- prisão de ventre, perda de apetite (anorexia),
- inflamação na boca, infecção fúngica da boca (candidíase oral)
- problema do fígado (hepatite)
- erupção na pele (exantema), urticária, comichão, eczema,
- sonolência, dificuldade em dormir (insónia), nervosismo, vertigens,
- formigueiro das mãos ou pés (parestesia),
- alterações visuais (visão enevoada, dificuldade na focagem, ver a dobrar)(por favor ler a secção 2)
- vermelhidão, desmaio (perda transitória da consciência)
- alterações do ritmo cardíaco (por exemplo, batimento fraco) ou alterações no eletrocardiograma (ECG)
- diminuição da tensão arterial (hipotensão)
- aumento de alguns glóbulos brancos, detetado por testes sanguíneos (eosinofilia).

Efeitos secundários **raros** (podem afetar até 1 em 10 000 pessoas)

- alterações do olho e cãibras musculares.

Os efeitos secundários adicionais (frequência desconhecida – não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis) que podem ocorrer com Ketek são:

- tre more, convulsões
- alterações no eletrocardiograma (ECG) chamadas de prolongamento do intervalo QT
- inflamação do pâncreas
- dores nos músculos e nas articulações
- confusão
- alucinações (ouvir ou ver coisas que não estão presentes)
- insuficiência do fígado

Se algum destes efeitos secundários for problemático, grave ou não abrandar à medida que o tratamento progride, informe o seu médico.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao

comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ketek

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ketek

- A substância ativa é telitromicina. Cada comprimido contém 400 mg de telitromicina.
- Os outros componentes são celulose microcristalina, povidona (K25), croscarmelose sódica, estearato de magnésio (no núcleo do comprimido); alcool, macrogol (8000), hipromelose 6 cp, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E171) e óxido de ferro vermelho (E172) na película do comprimido.

Qual o aspeto de Ketek e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de 400 mg de Ketek são cor de laranja claro, alongados, biconvexos e revestidos por uma película impressos com “H3647” numa das faces e “400” na outra.

O Ketek comprimidos apresenta-se em embalagens de blisters. Cada cavidade do blister contém dois comprimidos. Estão disponíveis em embalagens de 10, 14, 20 e 100 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

O titular da autorização de introdução no mercado do Ketek é:

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

O fabricante do Ketek é:

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

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

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

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

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

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

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

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

France
sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 62 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

Lietuva
UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

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

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

Malta
Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

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

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

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

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

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

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

Slovenija
sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado