

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ketek 400 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține telitromicină 400 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimat biconvex, alungit, de culoare portocaliu deschis, inscripționat cu „H3647” pe una dintre fețe și cu „400” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Atunci când se prescrie Ketek, se va ține seama de ghidul oficial cu privire la utilizarea adecvată a medicamentelor antibiotice și de prevalența locală a rezistenței (vezi, de asemenea, pct. 4.4 și 5.1).

Ketek este indicat în tratamentul următoarelor infecții:

La pacienți cu vârsta de 18 ani și peste:

- Pneumonii comunitare, ușoare sau moderate (vezi pct. 4.4).
- Când se tratează infecții determinate de tulpini cunoscute sau suspectate a avea rezistență la betalactami și/sau la macrolide (în funcție de antecedentele pacienților sau informațiile naționale și/sau regionale referitoare la rezistență), acoperite de spectrul antibacterian al telitromicinei (vezi pct. 4.4 și 5.1):
 - Acutizări ale bronșitelor cronice,
 - Sinuzite acute.

La pacienți cu vârsta de 12 ani și peste:

- Amigdalite/faringite determinate de *Streptococcus pyogenes*, ca o alternativă în situația în care antibioticele beta lactamice nu sunt indicate în țările/regiunile cu prevalență semnificativă a *S. pyogenes* cu rezistență la macrolide mediată de ermTR sau mefA (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 800 mg o dată pe zi, adică 2 comprimate a câte 400 mg o dată pe zi.

La pacienți cu vârsta de 18 ani și peste, în funcție de indicație, regimul terapeutic va fi:

- Pneumonii comunitare: 800 mg o dată pe zi, timp de 7 până la 10 zile,
- Acutizări ale bronșitelor cronice: 800 mg o dată pe zi, timp de 5 zile,
- Sinuzite acute: 800 mg o dată pe zi, timp de 5 zile,
- Amigdalite/faringite determinate de *Streptococcus pyogenes*: 800 mg o dată pe zi, timp de 5 zile.

La pacienții cu vârsta între 12 și 18 ani, regimul terapeutic va fi:

- Amigdalite/faringite determinate de *Streptococcus pyogenes*: 800 mg o dată pe zi, timp de 5 zile.

Pacienți vârstnici

La pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei exclusiv pe criteriul vârstei.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea medicamentului Ketek la copii cu vârsta sub 12 ani nu au fost stabilite (vezi pct. 5.2). Ketek nu este recomandat la această grupă de pacienți.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Ketek nu este recomandat ca primă alegere la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min) sau la pacienți cu insuficiență renală severă și insuficiență hepatică concomitentă, deoarece nu este disponibilă o formă farmaceutică cu concentrație optimă (600 mg). Dacă tratamentul cu telitromicină este considerat necesar, acești pacienți pot fi tratați cu doze zilnice alternative de 800 mg și 400 mg, începând cu doza de 800 mg.

La pacienții hemodializați, doza trebuie ajustată astfel încât Ketek, în doză de 800 mg, să fie administrat după ședința de dializă (vezi, de asemenea, pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă; cu toate acestea, experiența la pacienții cu insuficiență hepatică este limitată. În consecință, telitromicina trebuie utilizată cu prudență (vezi, de asemenea, pct. 4.4 și 5.2).

Mod de administrare

Comprimatele trebuie înghițite întregi cu o cantitate suficientă de apă. Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente.

Se poate lua în considerare administrarea comprimatelor Ketek înainte de culcare, pentru a reduce impactul potențial al tulburărilor oculare și al pierderii conștienței (vezi pct. 4.4).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare ar antibiotice macrolide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Miastenia gravis (vezi pct. 4.4).

Antecedente de hepatită și/sau icter asociate cu utilizarea de telitromicină.

Administrarea concomitentă cu medicamente care prelungesc intervalul QT și sunt substraturi ale CYP3A4, cum sunt cisaprida, pimozida, astemizolul, terfenadina, dronedarona, saquinavirul (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu derivați de alcaloizi ergotaminici (cum sunt ergotamina și dihidroergotamina) (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă cu simvastatina, atorvastatina și lovastatina. Tratamentul cu aceste medicamente trebuie întrerupt în timpul tratamentului cu Ketek (vezi pct. 4.5).

Antecedente personale sau heredocolaterale de sindrom QT prelungit (dacă diagnosticul nu se exclude prin ECG) și la pacienții diagnosticați cu interval QT prelungit dobândit.

La pacienți cu insuficiență renală severă și/sau hepatică, administrarea concomitentă de Ketek și inhibitori puternici ai CYP3A4, cum sunt inhibitorii de protează sau medicamentele antifungice azolice (de exemplu ketoconazolul, fluconazolul), este contraindicată.

La pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică, administrarea concomitentă de Ketek și colchicină (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Prelungirea intervalului QT

Din cauza potențialului de prelungire a intervalului QT, Ketek trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu boală coronariană, antecedente de aritmii ventriculare, hipokaliemie și/sau hipomagneziemie necorectate sau bradicardie (<50 bătăi/min), în timpul administrării concomitente a Ketek cu medicamente care prelungesc intervalul QT sau la pacienți tratați concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4, cum sunt inhibitorii de protează sau medicamentele antifungice azolice (de exemplu ketoconazolul, fluconazolul) (vezi pct. 4.3 și 4.5).

La pacienții tratați cu telitromicină, au fost raportate aritmii ventriculare (inclusiv tahicardie ventriculară, torsada vârfurilor), care au apărut, uneori, în decurs de câteva ore de la administrarea primei doze (vezi pct. 4.8).

Afecțiuni asociate cu clostridium difficile

Diareea, mai ales dacă este severă, persistentă și/sau sanguinolentă, apărută în timpul sau după tratamentul cu Ketek, poate fi simptom de colită pseudomembranoasă (vezi pct. 4.8). Dacă se suspectează colita pseudomembranoasă, tratamentul trebuie întrerupt imediat și pacienții trebuie să primească tratament de susținere și/sau măsuri terapeutice specifice.

Miastenia gravis

La pacienții tratați cu telitromicină s-au raportat exacerbări ale miasteniei gravis, care uneori au apărut în decurs de câteva ore de la administrarea primei doze. Raportările au inclus deces și insuficiență respiratorie acută cu debut rapid, care pune viața în pericol (vezi pct. 4.8).

Tulburări hepatobiliare

În cadrul studiilor clinice efectuate cu telitromicină, s-au observat frecvent modificări ale valorilor enzimelor hepatice. După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de hepatită severă și de insuficiență hepatică, inclusiv cazuri letale (care au fost, în general, asociate cu boli pre-existente grave sau administrarea concomitentă cu alte medicamente) (vezi pct. 4.8). Aceste reacții hepatice au fost observate în timpul tratamentului sau imediat după întreruperea acestuia și în cele mai multe cazuri au fost reversibile la întreruperea administrării de telitromicină.

Pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă tratamentul și să se adreseze medicului lor în cazul apariției de semne și simptome care sugerează o afecțiune hepatică, cum sunt anorexie, icter, urină hipercolorată, prurit sau sensibilitate abdominală.

Ketek trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece experiența clinică la acești pacienți este limitată (vezi pct. 5.2).

Tulburări oculare

Ketek poate determina tulburări oculare, în special diminuarea capacității de acomodare și de relaxare a acomodării. Tulburările oculare au inclus vedere încețoșată, dificultate de focalizare și diplopie. Cele mai multe evenimente au fost ușoare până la moderate; totuși, au fost raportate cazuri severe. Debutul reacției oculare poate fi brusc. Este important ca pacienții cărora li se prescrie telitromicină să fie informați că pot apărea reacții adverse oculare în timpul tratamentului (vezi pct. 4.7 și 4.8).

Pierdere conștienței

După punerea pe piață a medicamentului, s-au raportat reacții adverse de pierdere tranzitorie a conștienței, inclusiv câteva cazuri asociate cu sindrom vagal (vezi pct. 4.7 și 4.8).

Se poate lua în considerare administrarea Ketek la culcare, pentru a reduce posibilul impact al tulburărilor oculare și al pierderii conștienței.

Inductori CYP3A4

Ketek nu trebuie utilizat în timpul și 2 săptămâni după tratamentul cu inductori ai CYP3A4 (cum sunt rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul, sunătoarea). Este posibil ca tratamentul concomitent cu aceste medicamente să determine concentrații plasmatice subterapeutice ale telitromicinei și astfel să apară risc de eșec terapeutic (vezi pct. 4.5).

Substraturi CYP3A4

Ketek este un inhibitor al CYP3A4 și trebuie utilizat numai în situații speciale în timpul tratamentului cu alte medicamente care sunt metabolizate de către CYP3A4. Pacienții care primesc tratament concomitent cu pravastatină, rosuvastatină sau fluvastatină, trebuie atent supravegheați pentru semnele și simptomele de miopatie și rabdomioliză (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Rezistență

În zonele cu incidență crescută de rezistență la eritromicina A, este în mod special important să se ia în considerare evoluția profilului de sensibilitate la telitromicina și alte antibiotice.

În pneumonia comunitară, eficacitatea a fost demonstrată la un număr limitat de pacienți cu factori de risc, cum este *bacteriemia cu pneumococ* sau vârsta peste 65 de ani.

Experiența în tratamentul infecțiilor determinate de *S. pneumoniae* penicilino-/sau eritromicino rezistent este limitată, dar, până în prezent, eficacitatea și ratele de eradicare au fost similare cu cele obținute în tratamentul *S. pneumoniae* sensibil. Este necesară prudență deosebită atunci când agentul patogen suspectat este *S. aureus* și când există probabilitatea rezistenței la eritromicina, pe baza datelor epidemiologice locale.

In vitro, *L. pneumophila* este foarte sensibilă la telitromicina; cu toate acestea, experiența clinică în tratamentul pneumoniilor determinate de *Legionella* este limitată.

Ca în cazul tuturor macrolidelor, *H. influenzae* este clasificat cu sensibilitate intermediară. Acest aspect trebuie luat în considerare atunci când se tratează infecții determinate de *H. influenzae*.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

- Efectele Ketek asupra altor medicamente

Telitromicina este un inhibitor al CYP3A4 și un slab inhibitor al CYP2D6. Studiile *in vivo* cu simvastatină, midazolam și cisapridă au demonstrat o inhibare puternică a CYP3A4 intestinale și o inhibare moderată a CYP3A4 hepatice. Gradul de inhibare al metabolizării diferitelor substraturi ale CYP3A4 este dificil de apreciat. În consecință, Ketek nu trebuie utilizat în timpul tratamentului cu medicamente care sunt substraturi ale CYP3A4, cu excepția situațiilor în care concentrațiile plasmatice ale substratului CYP3A4, eficacitatea sau reacțiile adverse ale acestuia pot fi atent supravegheate. Ca alternativă, tratamentul cu substraturi ale CYP3A4 trebuie întrerupt în timpul administrării Ketek.

De asemenea, telitromicina este un inhibitor al glicoproteinei P. Administrarea concomitentă de Ketek și medicamente care sunt substraturi ale glicoproteinei P poate duce la creșterea expunerii la substraturile glicoproteinei P, cum sunt digoxina și dabigatran etexilatul. Este necesară o supraveghere clinică atentă (pentru depistarea semnelor de hemoragie sau a anemiei) în cazul în care telitromicina este administrată în asociere cu dabigatran etexilat.

Ciclosporină, tacrolimus, sirolimus

Din cauza potențialului său de a inhiba CYP3A4, telitromicina poate crește concentrațiile plasmatice ale acestor substraturi ale CYP3A4. De aceea, când se începe un tratament cu telitromicina la pacienți aflați deja în tratament cu unul dintre aceste imunosupresoare, trebuie atent supravegheate concentrațiile plasmatice de ciclosporină, tacrolimus sau sirolimus și, atunci când este necesar, dozele acestora trebuie scăzute. La întreruperea tratamentului cu telitromicina, concentrațiile plasmatice de ciclosporină, tacrolimus sau sirolimus trebuie din nou supravegheate atent și, atunci când este necesar, dozele lor trebuie crescute.

Metoprolol

Atunci când metoprololul (un substrat al CYP2D6) a fost administrat concomitent cu Ketek, parametrii C_{max} și ASC ai metoprololului au crescut cu aproximativ 38%, însă nu a existat niciun efect asupra timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare al metoprololului. Expunerea crescută la metoprolol poate avea semnificație clinică la pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu metoprolol. La acești pacienți, administrarea concomitentă de Ketek și metoprolol, un substrat CYP2D6, necesită precauție.

Medicamente care pot prelungi intervalul QT

Este de așteptat ca Ketek să crească concentrațiile plasmatice ale cisapridei, pimozidei, astemizolului, terfenadinei, dronedaronei, saquinavirului. Aceasta poate determina prelungirea intervalului QT și apariția de aritmii cardiace, inclusiv tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară și torsada vârfurilor. Administrarea concomitentă a Ketek cu oricare dintre aceste medicamente este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Este necesară prudență deosebită atunci când Ketek se administrează la pacienți aflați în tratament cu alte medicamente care pot prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.4). Acestea includ medicamente anitritmice din clasa IA (de exemplu chinidină, procainamidă, disopiramidă) și clasa III (de exemplu dofetilidă, amiodaronă), citalopram, medicamente antidepressiv tricyclice, metadona, anumite medicamente antipsihotice (de exemplu fenotiazina), fluorochinolone (de exemplu moxifloxacină), anumite medicamente antifungice (de exemplu fluconazol, pentamidină) și anumite medicamente antivirale (de exemplu telaprevir).

Derivați din alcaloizi ergotaminici (cum sunt ergotamina și dihidroergotamina)

Prin extrapolare de la eritromicina A și josamicină, administrarea concomitentă de Ketek și derivați de alcaloizi ergotaminici poate determina vasoconstricție severă ("ergotism"), cu posibila necroză a extremităților. Această asociere este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Statine

Când simvastatina s-a administrat concomitent cu Ketek, C_{max} a simvastatinei a crescut de 5,3 ori, ASC a simvastatinei de 8,9 ori, C_{max} a simvastatinei acide de 15 ori și ASC a simvastatinei acide de 11 ori. Ketek poate avea o interacțiune similară cu lovastatina și atorvastatina, care de asemenea sunt metabolizate în principal pe calea CYP3A4. Prin urmare, Ketek nu trebuie utilizat concomitent cu simvastatina, atorvastatina sau lovastatina (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu aceste medicamente trebuie întrerupt în timpul tratamentului cu Ketek. Expunerea la pravastatină, rosuvastatină și mai puțin la fluvastatină poate fi crescută datorită posibilei implicări a transportorilor pentru proteine, dar este de așteptat ca această creștere să fie mai mică comparativ cu interacțiunile care implică inhibarea CYP3A4. Cu toate acestea, pacienții trebuie să fie atenți supravegheați pentru semnele și simptomele de miopatie și rabdomioliză atunci când primesc tratament concomitent cu pravastatină, rosuvastatină și fluvastatină.

Benzodiazepine

Când midazolamul s-a administrat concomitent cu Ketek, ASC a midazolamului a crescut de 2,2 ori după administrarea intravenoasă a acestuia și de 6,1 ori după administrarea orală a acestuia. Timpul de înjumătățire plasmatică al midazolamului a crescut de 2,5 ori. Trebuie evitată administrarea concomitentă de Ketek și midazolam, pe cale orală. În cazul administrării intravenoase a midazolamului, dozele trebuie ajustate după cum este necesar, iar pacientul trebuie supravegheat. Aceleași precauții trebuie luate și în cazul altor benzodiazepine care sunt metabolizate de către CYP3A4 (mai ales triazolam, dar, într-o măsură mai mică, și alprazolam). Pentru acele benzodiazepine care nu sunt metabolizate de către CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam), interacțiunea cu Ketek este puțin probabilă.

Digoxină

A fost demonstrat potențialul Ketek de a crește concentrațiile plasmatice ale digoxinei, un substrat al glicoproteinei P. Concentrațiile plasmatice dinaintea dozei următoare, C_{max} , ASC și clearance-ul renal au crescut cu 20%, 73%, 37% și, respectiv, 27%, la voluntarii sănătoși. Nu au fost observate modificări semnificative statistice ale parametrilor ECG și nici semne de toxicitate digitalică. Cu toate

acestea, se va lua în considerare monitorizarea concentrației plasmatice a digoxinei în cazul administrării concomitente de digoxină și Ketek.

Teofilină

Nu există o interacțiune farmacocinetică relevantă clinic între Ketek și teofilina administrată sub formă de preparate cu eliberare prelungită. Cu toate acestea, administrarea concomitentă a acestor două medicamente trebuie să se facă la interval de 1 oră, pentru a evita posibilele reacții adverse digestive, cum sunt greața și vărsăturile.

Anticoagulante orale

La pacienții tratați simultan cu anticoagulante și antibiotice, inclusiv telitromicina, a fost raportată o activitate anticoagulantă crescută. Mecanismele nu sunt cunoscute în totalitate. Cu toate că după administrarea unei singure doze, Ketek nu prezintă interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice relevante clinic cu warfarina, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a valorilor timpului de protrombină/INR (International Normalised Ratio) în cursul tratamentului concomitent.

Contraceptive orale

La subiecții sănătoși nu există nicio interacțiune farmacodinamică sau farmacocinetică relevantă clinic în cazul dozelor mici de contraceptive orale trifazice.

Colchicină

La pacienții tratați cu colchicină și inhibitori puternici ai CYP3A4 a fost raportată intoxicația cu colchicină, inclusiv cazuri letale. Este cunoscut faptul că telitromicina este un inhibitor puternic al CYP3A4 și este, de asemenea, un inhibitor al glicoproteinei P. Prin urmare, se poate aștepta ca expunerea la colchicină, un substrat al CYP3A4 și al glicoproteinei P, să crească dacă Ketek și colchicina sunt administrate concomitent. Este contraindicată administrarea concomitentă de Ketek și colchicină la pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică (vezi pct. 4.3).

Blocante ale canalelor de calciu care sunt metabolizate de către CYP3A4

Administrarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A4 (cum este telitromicina) și blocante ale canalelor de calciu care sunt metabolizate de către CYP3A4 (de exemplu verapamilul, nifedipina, felodipina) poate duce la hipotensiune arterială, bradicardie sau pierderea conștienței și, prin urmare, trebuie evitată. În cazul în care administrarea concomitentă este considerată necesară, doza de blocant al canalelor de calciu trebuie scăzută și trebuie efectuată monitorizarea clinică atentă a eficacității și siguranței la pacient.

Sotalol

S-a arătat că telitromicina scade valorile C_{max} și ASC ale sotalolului cu 34% și, respectiv, cu 20%, din cauza scăderii absorbției.

• Efectele altor medicamente asupra Ketek

În timpul administrării concomitente de rifampicină și telitromicină în doze repetate, C_{max} și ASC ale telitromicinii au scăzut, în medie cu 79% și, respectiv, 86%. De aceea, administrarea concomitentă de inducitori enzimatici ai CYP3A4 (cum sunt rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul și fenitoarea) poate determina concentrații plasmatice subterapeutice ale telitromicinii și pierderea efectului acesteia. Inducția enzimatică scade treptat în decurs de 2 săptămâni de la întreruperea tratamentului cu inductori ai CYP3A4. Ketek nu trebuie utilizat în timpul și 2 săptămâni după tratamentul cu inductori CYP3A4.

Studiile privind interacțiunile cu itraconazol și ketoconazol, doi inhibitori ai CYP3A4, au demonstrat creșterea concentrației plasmatice maxime a telitromicinii de 1,22 ori, respectiv de 1,51 ori și a ASC de 1,54 ori, respectiv de 2,0 ori. Aceste modificări ale farmacocineticii telitromicinii nu necesită ajustarea dozei, dacă expunerea la telitromicină rămâne într-un interval de concentrații bine tolerate. Efectul ritonavirului asupra telitromicinii nu a fost studiat, dar poate duce la o creștere mai amplă a expunerii la telitromicină. Această asociere trebuie utilizată cu prudență.

La pacienții cu insuficiență renală severă sau hepatică, inhibitorii puternici ai CYP3A4 nu trebuie administrați concomitent cu Ketek (vezi pct. 4.3).

Ranitidina (luată cu 1 oră înainte de Ketek) și antiacidele conținând hidroxid de aluminiu sau magneziu nu au o influență relevantă clinic asupra farmacocineticii telitromicinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea Ketek la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut. Ketek nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Telitromicina se excretă prin laptele animalelor, realizând concentrații de 5 ori mai mari decât concentrațiile plasmatice ale mamei. Date similare la om nu sunt disponibile. Ketek nu trebuie utilizat la femeile care alăptează.

Fertilitatea

În studiile efectuate la șobolan, s-a observat o scădere a indicilor de fertilitate, la doze parentale toxice (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ketek poate determina reacții adverse cum sunt tulburări oculare, confuzie sau halucinații, care pot reduce capacitatea de îndeplinire a anumitor activități. În plus, au fost raportate rare cazuri de pierdere tranzitorie a conștienței, care pot fi precedate de simptome vagale (vezi pct. 4.8). În timpul tratamentului cu Ketek, datorită posibilelor dificultăți vizuale, pierderii conștienței, confuziei sau halucinațiilor, pacienții trebuie să încerce să reducă la minim activități precum conducerea vehiculelor cu motor, folosirea utilajelor grele sau angajarea în alte activități riscante. Dacă pacienții au tulburări oculare, pierdere a conștienței, confuzie sau halucinații în timpul administrării Ketek, ei nu trebuie să conducă vehicule cu motor, să folosească utilaje grele sau să se angajeze în alte activități riscante (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Pacienții trebuie informați că aceste reacții adverse pot să apară încă de la administrarea primei doze de medicament. Pacienții trebuie atenționați cu privire la efectele potențiale ale acestor reacții asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Lista tabelară a reacțiilor adverse

La 2461 de pacienți tratați cu Ketek în studii clinice de fază III și în experiența după punerea pe piață, au fost raportate următoarele reacții adverse, posibil sau probabil legate de telitromicină. Acestea sunt prezentate în tabelul de mai jos. Diareea, greața și amețelile au fost reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în studiile clinice de fază III.

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥10)	Frecvente (≥1/100 până la <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 până la <1/100)	Rare (≥1/10000 până la <1/1000)	Foarte rare (<1/10000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)*
Tulburări hematologice și limfatice			Eozinofilie			
Tulburări ale sistemului imunitar						Angioedem, reacții anafilactice inclusiv șoc anafilactic, hipersensibilitate
Tulburări psihice						Confuzie, halucinații
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeli, cefalee, tulburări ale gustului	Vertij, somnolență, nervozitate, insomnie	Pierdere tranzitorie a conștienței, parestezii	Parosmie	Au fost raportate cazuri cu debut rapid al exacerbarii miasteniei gravis (vezi pct. 4.3 și 4.4). Ageuzie, anosmie, tremor, convulsii
Tulburări oculare			Vedere încețoșată	Diplopie		
Tulburări cardiace			Eritem facial Palpitații	Aritmie atrială, hipotensiune arterială, bradicardie		Prelungirea intervalului QT/QTc, aritmii ventriculare (inclusiv tahicardie ventriculară, torsada vârfurilor), cu evoluție potențial letală (vezi pct. 4.4)
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Greață, vărsături, dureri gastro-intestinale, flatulență	Infecție orală cu <i>Candida</i> , stomatită anorexie, constipație		Colită pseudomembranoasă (vezi pct. 4.4)	Pancreatită

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥10)	Frecvente (≥1/100 până la <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 până la <1/100)	Rare (≥1/10000 până la <1/1000)	Foarte rare (<1/10000)	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)*
Tulburări hepatobiliare		Creșterea valorilor enzimelor hepatice (AST, ALT, fosfatază alcalină, gama-glutamil transferază)	Hepatită	Icter colestatic		Hepatită severă și insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupții cutanate, urticarie, prurit	Eczemă	Eritem n. uniform	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv					Crampe musculare	Artralgie, mialgie
Tulburări ale aparatului genital și sânelui		Infecție vaginală cu <i>Candida</i>				

* experiența după punerea pe piață

Descrierea anumitor reacții adverse

Tulburările oculare (<1%) asociate cu utilizarea Ketek, incluzând vedere încețoșată, dificultate de focalizare și diplopie, au fost cel mai adesea ușoare până la moderate, dar au fost raportate și reacții severe. Acestea au apărut, de obicei, în decurs de câteva ore de la administrarea primei sau celei de a doua doze, au recidivat la reluarea administrării, au avut durată de câteva ore și au fost complet reversibile, fie în timpul tratamentului, fie după întreruperea acestuia. Debutul reacției oculare poate fi brusc. Aceste evenimente nu au fost asociate cu semne de modificări oculare (vezi pct. 4.4 și 4.7).

În studiile clinice, efectul asupra intervalului QTc a fost mic (prelungirea medie de aproximativ 1 msec). În studiile comparative, au fost observate efecte similare cu cele ale claritromicinei, cu ΔQTc 30 msec în timpul tratamentului la 7,6%, respectiv 7,0% din pacienți. Niciun pacient din cele două grupuri nu a dezvoltat ΔQTc >60 msec. În cadrul acestui program clinic, nu s-a raportat niciun caz de torsada vârfurilor sau alte aritmii ventriculare grave sau sincopă și nici nu au fost identificate subgrupe de risc.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În eventualitatea unui supradozaj acut, trebuie evacuat conținutul gastric. Pacienții trebuie atenți să supravegheți și trebuie să li se administreze tratament simptomatic și de susținere. Trebuie menținută hidratarea adecvată. Trebuie determinați electroliții sanguini (mai ales potasiul). Datorită potențialului de prelungire a intervalului QT și a riscului crescut de aritmie, este necesară monitorizare ECG.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice de uz sistemic, macrolide, lincosamide și streptograme, codul ATC: J01FA15

Telitromicina este un derivat semisintetic de eritromicină A, aparținând ketolidelor, o clasă de medicamente antibiotice înrudită cu macrolidele.

Mecanism de acțiune

Telitromicina inhibă sinteza proteinelor, interacționând cu domeniile II și V ale ARN-ului ribozomal 23S al subunității ribozomale 50S. În plus, telitromicina poate bloca formarea subunităților ribozomale 30S și 50S.

Afinitatea telitromicinei pentru subunitățile ribozomale 50S ale germenilor susceptibili la eritromicina A este de 10 ori mai mare decât cea a eritromicinei A.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică (FC/FD):

S-a demonstrat că raportul ASC/CMI este parametrul FC/FD care se corelează cel mai bine cu eficacitatea telitromicinei.

Mecanismul rezistenței

In vitro, telitromicina nu induce exprimarea rezistenței mediată de determinantul macrolide-lincosamide-streptogramină B (MLS_B) la *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* sau *Streptococcus pyogenes*.

La unii germeni care sunt rezistenți la eritromicina A datorită inducerii exprimării determinantului rezistenței MLS_B, afinitatea telitromicinei pentru subunitatea ribozomală 50S este de peste 20 de ori mai mare decât cea a eritromicinei A.

Telitromicina nu este activă împotriva germenilor care exprimă constitutiv determinantul rezistenței MLS_B (cMLS_B). Majoritatea tulpinilor de *S. aureus* rezistente la meticilină exprimă cMLS_B.

În studii *in vitro*, activitatea telitromicinei a fost redusă față de germenii care exprimă mecanismele de rezistență la eritromicină legate de *erm*(B) sau *mef*(A).

In vitro, expunerea la telitromicină a selectat tulpini mutante de pneumococ cu creșterea CMI de telitromicină, determinând în general valori CMI ≤1 mg/l.

Streptococcus pneumoniae nu demonstrează rezistență încrucișată între eritromicina A și telitromicină.

Tulpinile de *Streptococcus pyogenes* care prezintă rezistență crescută la eritromicina A prezintă rezistență încrucișată la telitromicină.

Concentrații minime inhibitorii

Valorile CMI recomandate de Comisia Europeană pentru Testarea Sensibilității Microbiene (CETSM) sunt prezentate mai jos:

Germen	Sensibil	Rezistent
<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

¹Corelația între CMI ale macrolidelor și rezultatul clinic este slabă pentru *H. influenzae*. Prin urmare, CMI critică pentru telitromicină a fost stabilită astfel încât să considere *H. influenzae* de fenotip sălbatic ca având sensibilitate intermediară.

Spectru antibacterian

Prevalența rezistenței poate varia geografic și în timp pentru speciile selectate, iar informațiile locale despre rezistență sunt utile mai ales atunci când se tratează infecții severe. După cum este necesar, trebuie cerut sfatul experților când prevalența locală a rezistenței este în măsură să facă îndoielnică utilitatea medicamentului cel puțin în anumite tipuri de infecții.

Specii frecvent sensibile

Bacterii Gram-pozitiv aerobe

Staphylococcus aureus sensibil la metilicină (SASM)*

*Streptococcus pneumoniae**

Streptococcus species

Streptococci viridans

Bacterii Gram-negativ aerobe

Haemophilus influenzae\$*

Haemophilus parainfluenzae\$

Legionella pneumophila

*Moraxella catarrhalis**

Altele

*Chlamydophila pneumoniae**

Chlamydia psittaci

*Mycoplasma pneumoniae**

Specii pentru care rezistența dobândită poate pune probleme

Bacterii Gram-pozitiv aerobe

Staphylococcus aureus rezistent la metilicină (SARM)+

*Streptococcus pyogenes**

Organisme cu rezistență intrinsecă

Bacterii Gram-negativ aerobe

Acinetobacter

Enterobacteriaceae

Pseudomonas

* Eficacitatea clinică a fost demonstrată pentru izolate sensibile în indicațiile clinice aprobate.

\$ sensibilitate naturală intermediară

+ Telitromicina nu este activă împotriva germenilor care exprimă constitutiv determinantul de rezistență MLS_B (cMLS_B). Peste 80% din germenii SASM exprimă cMLS_B.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, telitromicina este destul de rapid absorbită. Valoarea medie a concentrației plasmatice maxime de aproximativ 2 mg/l se atinge în decurs de 1-3 ore după administrarea unei doze unice de 800 mg telitromicină. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 57% după o doză unică de 800 mg. Viteza și gradul absorbției nu sunt afectate de ingestia de alimente, de aceea comprimatele de Ketek pot fi administrate cu sau fără alimente.

Concentrația plasmatică constantă dinaintea următoarei administrări, cuprinsă în medie între 0,04 și 0,07 mg/l, se atinge în decurs de 3-4 zile de administrare a telitromicinei în doză unică de 800 mg pe zi. La starea de echilibru, ASC este de aproximativ 1,5 ori mai mare comparativ cu cea obținută după o doză unică.

La pacienți, concentrația plasmatică maximă și cea dinaintea următoarei administrări la starea de echilibru au fost în medie de $2,9 \pm 1,6$ mg/l (interval 0,02-7,6 mg/l), respectiv de $0,2 \pm 0,3$ mg/l (interval 0,010 până la 1,29 mg/l), în cadrul unui regim terapeutic cu doză unică de 800 mg pe zi.

Distribuție

Legarea de proteine *in vitro* este de aproximativ 60% până la 70%. Telitromicina este larg distribuită în organism. Volumul aparent de distribuție este de $2,9 \pm 1,0$ l/kg. Distribuția rapidă a telitromicinei în țesuturi determină concentrații semnificativ mai mari ale acesteia în majoritatea țesuturilor țintă față de plasmă. Concentrațiile tisulare maxime totale în lichidul epitelial alveolar, macrofagele alveolare, mucoasa bronșică, amigdale și țesutul de la nivelul sinusurilor au fost de $14,9 \pm 11,4$ mg/l, $318,1 \pm 231$ mg/l, $3,88 \pm 1,87$ mg/kg, $3,95 \pm 0,53$ mg/kg și, respectiv, de $6,96 \pm 1,58$ mg/kg. La 24 de ore după administrarea dozei, concentrațiile tisulare totale în lichidul epitelial alveolar, macrofagele alveolare, mucoasa bronșică, amigdale și țesutul de la nivelul sinusurilor au fost de $0,84 \pm 0,65$ mg/l, 162 ± 96 mg/l, $0,78 \pm 0,39$ mg/kg, $0,72 \pm 0,29$ mg/kg și, respectiv, de $1,58 \pm 1,68$ mg/kg. Concentrația maximă de telitromicină în celulele sanguine albe a fost în medie de 83 ± 25 mg/l.

Metabolizare

Telitromicina se metabolizează în principal în ficat. După administrarea orală, două treimi din doză se elimină sub formă de metaboliti și o treime sub formă nemodificată. Principalul compus circulant în plasmă este telitromicina. Metabolitul circulant principal reprezintă aproximativ 13% din ASC a telitromicinei și are o activitate antimicrobiană redusă comparativ cu medicamentul administrat. Alți metaboliti au fost detectați în plasmă, urină și fecale, reprezentând 3% sau mai puțin din ASC plasmatică.

Telitromicina este metabolizată atât de izoenzimele CYP450, cât și de enzime non-CYP. Principala enzimă CYP450 implicată în metabolizarea telitromicinei este CYP3A4. Telitromicina este un inhibitor al CYP3A4 și al CYP2D6, dar are efect limitat sau deloc asupra CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 și 2E1.

Eliminare

După administrarea orală de telitromicină marcată radioactiv, 76 % din radioactivitate se regăsește în fecale și 17% în urină. Aproximativ o treime din telitromicină s-a eliminat sub formă nemodificată, 20% prin fecale și 12% prin urină. Telitromicina are o farmacocinetică moderat non-lineară. Clearance-ul non-renal scade odată cu creșterea dozei. Clearance-ul total (medie $\pm$ DS) este de aproximativ 58 ± 5 l/oră după administrarea intravenoasă, cu un clearance renal de aproximativ 22% din acesta. Telitromicina are o eliminare plasmatică triexponențială, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin distribuție scurt, de 0,17 ore. Timpul principal de înjumătățire plasmatică prin eliminare al telitromicinei este de 2-3 ore, iar timpul de înjumătățire plasmatică terminal, mai puțin important, este de 10 ore, la o doză unică de 800 mg pe zi.

Grupe speciale de pacienți

-Insuficiență renală

Într-un studiu cu doze multiple, la 36 de subiecți cu grade diferite de insuficiență renală, au fost observate o creștere de 1,4 ori a $C_{max,ss}$ și o creștere de 2 ori a ASC (0-24)_{ss} la doze multiple de 800 mg în grupul cu insuficiență renală severă (CLCR <30 ml/min) comparativ cu voluntarii sănătoși și se recomandă o doză redusă de Ketek (vezi pct. 4.2). Pe baza datelor observate, o doză zilnică de 600 mg este aproximativ echivalentă cu expunerea țintă observată la subiecții sănătoși. Pe baza datelor simulate, o schemă de doze zilnice care alternează 800 mg cu 400 mg la pacienții cu insuficiență renală severă, poate determina o ASC (0-48 ore) aproximativ egală cu cea obținută la subiecții sănătoși care primesc 800 mg o dată pe zi.

Nu a fost evaluat efectul dializei asupra eliminării telitromicinei.

-Insuficiență hepatică

Într-un studiu cu doză unică (800 mg) la 12 pacienți și într-un studiu cu doze repetate (800 mg) la 13 pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la severă (Clasa Child-Pugh A, B și C), C_{max} , ASC și $t_{1/2}$ ale telitromicinei au fost similare cu cele obținute la subiecți sănătoși, echivalenți ca vârstă și sex. În ambele studii, la pacienții cu insuficiență hepatică a fost observată o eliminare renală crescută. Datorită experienței limitate la pacienții cu capacitate de metabolizare hepatică scăzută, Ketek trebuie administrat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

-Pacienți vârstnici

La subiecții cu vârstă peste 65 de ani (vârstă mediană 75 de ani), concentrația plasmatică maximă și ASC ale telitromicinei au crescut de aproximativ 2 ori comparativ cu cele ale subiecților sănătoși tineri. Aceste modificări ale farmacocineticii nu necesită ajustarea dozei.

-Copii și adolescenți

Datele limitate obținute de la adolescenți cu vârstă de 13 până la 17 ani, au arătat că la această grupă de vârstă concentrațiile plasmatice ale telitromicinei au fost similare cu cele obținute la pacienți cu vârstă de 18 până la 40 de ani.

-Sex

Farmacocinetica telitromicinei este similară la bărbați și femei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate cu telitromicină, în doze repetate, cu durata de 1, 3 și 6 luni, efectuate la șobolan, câine și maimuță au arătat că ficatul a fost ținta principală a toxicității, cu creșterea enzimelor hepatice și leziuni histologice. Aceste efecte au dovedit o tendință de regresie după întreruperea tratamentului. Expunerea plasmatică, bazată pe fracțiunea liberă a substanței active, la nivele la care nu s-au observat reacții adverse este de 1,6 până la de 13 ori expunerea clinică anticipată.

La șobolani și câini, la care s-a administrat telitromicină în doze repetate de 150 mg/kg și zi sau mai mult, timp de 1 lună și de 20 mg/kg și zi sau mai mult, timp de 3-6 luni s-a observat apariția fetei lipidozei (acumulare intracelulară de fosfolipide) în diferite organe și țesuturi (ficat, rinichi, plămân, timus, splină, vezică biliară, ganglioni mezenterici, tract gastro-intestinal). Această administrare corespunde la concentrații de expunere sistemică la substanța activă de cel puțin 9 ori mai mari decât concentrațiile plasmatice anticipate la om după 1 lună și, respectiv, sub concentrațiile plasmatice anticipate la om după 6 luni. S-a dovedit reversibilitatea acestui fenomen după întreruperea tratamentului. Nu se cunoaște semnificația acestor descoperiri pentru om.

Similar cu anumite macrolide, telitromicina determină o prelungire a intervalului QTc la câine și a duratei potențialului de acțiune în fibrele Purkinje la iepure *in vitro*. Efectele au fost evidențiate la concentrații plasmatice ale fracțiunii libere a medicamentului de 8 până la de 13 ori mai mari decât concentrațiile plasmatice anticipate în clinică. Hipokaliemia și chinidina au avut efecte

aditive/supraaditive *in vitro*, în timp ce sotalolul a determinat o evidentă potențare. Telitromicina, dar nu și principalul său metabolit la om, a avut o acțiune inhibitorie asupra HERG și a canalelor Kv 1,5.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere au arătat o reducere a maturării gameților la șobolan și reacții adverse asupra fertilizării. La șobolan, s-a observat o scădere ușoară a indicilor de fertilitate, la doze parentale toxice mai mari de 150 mg/kg. La doze mari a apărut embriotoxicitate și s-a observat o creștere a frecvenței osificării incomplete și a anomaliilor scheletale. Studiile la șobolan și iepure au fost neconcludente în ceea ce privește potențialul teratogen; au existat dovezi echivoce, la doze mari, privind reacțiile adverse asupra dezvoltării fetale.

Telitromicina și principalul său metabolit la om nu au demonstrat potențial genotoxic *in vitro* și *in vivo*. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu telitromicină.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Celuloză microcristalină
Povidonă K25
Croscarmeloză sodică
Stearat de magenzu

Film:

Talc
Macrogol 8000
Hipromeloză 6 cp
Dioxid de titan E171
Oxid galben de fer E172
Oxid roșu de fer E172

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare cavitate a blisterului conține câte două comprimate.

Disponibil sub formă de ambalaje a câte 10, 14, 20 și 100 comprimate.
Blister opace din PVC/Aluminiu

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/191/001-004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 iulie 2001
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 9 iulie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei:

S.C. Zentiva S.A.

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ketek 400 mg comprimate filmate
telitromicină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține telitromicină 400 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 comprimate filmate
14 comprimate filmate
20 comprimate filmate
100 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Cale orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ATĂȚ(Ă) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ketek

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ketek 400 mg comprimate filmate
telitromicină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Aventis Pharma S.A.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Ketek 400 mg comprimate filmate Telitromicină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Ketek și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ketek
3. Cum să luați Ketek
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ketek
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ketek și pentru ce se utilizează

Ketek conține substanța activă telitromicină.

Ketek este un antibiotic de tipul macrolidelor. Antibioticele opresc creșterea bacteriilor care determină infecții.

Ketek se utilizează pentru tratamentul infecțiilor determinate de bacteriile împotriva cărora medicamentul este activ.

- La adulți, Ketek este utilizat pentru tratamentul infecțiilor în gât, infecțiilor sinusurilor (cavități goale la nivelul oaselor din jurul nasului) și infecțiilor respiratorii la pacienții cu afecțiuni respiratorii cronice și infecții pulmonare (pneumonie).
- La adolescenți în vârstă de 12 ani și peste, Ketek este utilizat pentru tratamentul infecțiilor în gât.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ketek

Nu luați Ketek:

- dacă sunteți **alergic** la telitromicină, la oricare alt antibiotic aparținând clasei macrolidelor sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.
- dacă aveți **miastenia gravis**, o afecțiune rară care determină slăbiciune musculară.
- dacă ați avut o afecțiune a ficatului (**hepatită** și/sau **icter**) în timp ce ați luat Ketek.
- dacă **utilizați alte medicamente** care pot prelunge intervalul QT al electrocardiografei (ECG), cum sunt:
 - terfenadină sau astemizol (pentru tratamentul alergiilor)
 - cisapridă (pentru tratamentul problemelor digestive)
 - pimozidă (pentru tratamentul problemelor psihice)
 - dronedaronă (pentru tratamentul fibrilației atriale)
 - saquinavir (pentru tratamentul infecției cu HIV)
- dacă **utilizați alte medicamente** care conțin oricare dintre următoarele substanțe active:
 - ergotamină sau dihidroergotamină (sub formă de comprimate sau inhalații pentru migrenă)

- dacă luați anumite medicamente pentru a scădea concentrația sanguină a **colesterolului** sau a altor lipide, cum sunt simvastatina, lovastatina sau atorvastatina, deoarece efectele acestor medicamente pot fi crescute.
- dacă dumneavoastră sau cineva din familia dumneavoastră are **o modificare a electrocardiografei** (ECG), numită “sindrom QT prelungit”.
- dacă aveți **probleme cu rinichii** (insuficiență renală severă) și/sau **probleme cu ficatul** (insuficiență hepatică severă), nu luați Ketek în timp ce utilizați alte medicamente care conțin oricare dintre următoarele substanțe active:
 - ketoconazol sau fluconazol (tratament antifungic)
 - un medicament numit inhibitor de protează (tratament împotriva infecției cu HIV)
 - colchicină (pentru tratamentul gutei)

Atenționări și precauții

Înainte să luați Ketek, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă aveți anumite **afecțiuni cardiace** cum sunt boală coronariană, aritmii ventriculare, bradicardie (modificări ale frecvenței cardiace sau ale electrocardiografei) sau dacă ați avut anumite anomalii ale analizelor de sânge datorate unor afecțiuni medicale, cum sunt scăderea concentrației de potasiu din sânge (hipokaliemia) sau scăderea concentrației de magneziu din sânge (hipomagneziemia).
- dacă aveți **o afecțiune a ficatului**.
- dacă aveți **stări de leșin** (pierdere tranzitorie a conștienței).

Dacă aveți bătăi neregulate ale inimii, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă aveți tulburări de vedere (vedere încețoșată, dificultate de focalizare, vedere dublă), adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Aceste tulburări de vedere pot apărea brusc și să dureze câteva ore. Puteți prezenta această tulburare în decurs de câteva ore de la administrarea primei doze zilnice de Ketek sau a celei de a doua. Pot apărea din nou când luați următoarea doză de Ketek. Aceste reacții dispar, de obicei, în cursul tratamentului sau după terminarea tratamentului cu Ketek.

Dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus sau dacă nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a lua Ketek.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră în caz de **diaree** severă, prelungită sau sanguinolentă, apărută în timpul sau după administrarea de Ketek comprimate, deoarece poate fi necesară întreruperea tratamentului. Diareea poate fi semnul unei inflamații a intestinului gros, care poate să apară după tratamentul cu antibiotice.

Pentru a diminua potențialul impact al tulburărilor de vedere, luați comprimatele înainte de culcare (vezi și punctul 3).

Copii și adolescenți

Ketek **nu se recomandă** copiilor cu vârsta sub 12 ani.

Vezi, de asemenea, punctul „Nu luați Ketek”, „Ketek împreună cu alte medicamente” și „Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor”.

Ketek împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală, deoarece unele dintre acestea pot influența acțiunea Ketek sau pot fi influențate de Ketek.

Aceste medicamente nu trebuie luate împreună cu Ketek:

- medicamente pentru a controla concentrația sanguină a **colesterolului** sau a altor lipide, de tipul simvastatinei, atorvastatinei sau lovastatinei, deoarece reacțiile adverse ale medicamentelor pot fi accentuate.
- alte medicamente care pot **prelungi intervalul QT** al electrocardiografei (ECG), cum sunt:
 - terfenadină sau astemizol (pentru tratamentul alergiilor)

- cisapridă (pentru tratamentul problemelor digestive)
- pimozidă (pentru tratamentul problemelor psihice)
- dronedaronă (pentru tratamentul fibrilației atriale)
- saquinavir (pentru tratamentul infecției cu HIV)
- alte medicamente care conțin oricare dintre **următoarele substanțe active**:
 - ergotamină sau dihidroergotamină (sub formă de comprimate sau inhalatii pentru migrenă)
- dacă aveți **probleme cu rinichii** (funcție renală sever afectată) și/sau **probleme cu ficatul** (funcție hepatică sever afectată), alte medicamente care conțin oricare dintre **următoarele substanțe active**:
 - ketoconazol sau fluconazol (tratament antifungic)
 - un medicament numit inhibitor de protează (tratament împotriva infecției cu HIV)
 - colchicină (pentru tratamentul gutei).

Este important să **spuneți medicului dumneavoastră** dacă luați:

- medicamente care conțin fenitoină și carbamazepină (pentru epilepsie)
- rifampicină (antibiotic)
- fenobarbital sau sunătoare (medicamente din plante medicinale utilizate pentru a trata depresia ușoară)
- medicamente cum sunt tacrolimus, ciclosporină sau sirolimus (pentru transplant de organ)
- metoprolol (pentru tulburări cardiace)
- sotalol (pentru tulburări cardiace)
- ritonavir (medicament utilizat în infecția cu HIV)
- medicamente despre care se cunoaște că afectează modul în care bate inima dumneavoastră (medicamente care prelungesc intervalul QT).
Acestea includ medicamente utilizate pentru tratamentul bătailor anormale ale inimii (medicamente antiaritmice, cum sunt chinidina, amiodaronă), tratamentul depresiei (citalopram, medicamente antidepresive triciclice), metadonă, anumite medicamente antipsihotice (fenotiazina), anumite antibiotice (fluorochinolone, cum este moxifloxacină), anumite medicamente antifungice (fluconazol, pentamidină) și anumite medicamente antivirale (telaprevir).
- medicamente care conțin digoxină (pentru tratamentul unor afecțiuni ale inimii) sau dabigatran (pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge)
- colchicină (pentru tratamentul gutei)
- anumite blocante ale canalelor de calciu (de exemplu verapamilul, nifedipina, felodipina) (pentru tratamentul unor afecțiuni ale inimii).

Utilizarea Ketek împreună cu alimente, băuturi și alcool etilic

Ketek poate fi luat cu sau fără alimente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă **nu luați** Ketek, deoarece siguranța acestui medicament în timpul sarcinii este insuficient stabilită. Dacă alăptați, nu luați Ketek.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Evitați conducerea vehiculelor sau alte activități riscante în timp ce luați Ketek. Dacă aveți probleme de vedere, stări de leșin, confuzie sau halucinații în timp ce luați Ketek, nu conduceți vehicule, nu folosiți utilaje grele și nu vă angajați în activități riscante.

Administrarea de Ketek poate determina reacții adverse cum sunt tulburări de vedere, confuzie sau halucinații, care pot să scadă capacitatea necesară pentru a desfășura anumite activități. Au fost raportate cazuri rare de stări de leșin (pierdere tranzitorie a conștienței), care pot fi precedate de o stare de rău generală (greață, disconfort gastric). Aceste simptome pot să apară imediat după prima doză de Ketek.

3. Cum să luați Ketek

Medicul dumneavoastră vă va spune câte comprimate de Ketek să luați, la ce ore și pentru cât timp. Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Durata obișnuită a tratamentului este de 5 zile pentru infecțiile în gât, infecțiile sinusurilor, infecțiile respiratorii la pacienții cu afecțiuni respiratorii cronice și de 7-10 zile pentru pneumonie.

Doza recomandată de Ketek la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, este de două comprimate a câte 400 mg o dată pe zi (800 mg o dată pe zi).

Dacă aveți probleme cu rinichii (insuficiență renală severă), trebuie să luați doze zilnice alternative de 800 mg (două comprimate de 400 mg) și 400 mg (un comprimat de 400 mg), începând cu doza de 800 mg.

Înghițiți comprimatele întregi, cu un pahar cu apă.

Se recomandă să luați comprimatele la aceeași oră în fiecare zi. Pe cât posibil, luați comprimatele înainte de culcare, pentru a reduce posibilul impact al tulburărilor oculare și al pierderii conștienței.

Dacă luați mai mult Ketek decât trebuie

Dacă, accidental, ați luat un comprimat în plus, probabil nu vi se va întâmpla nimic. Dacă, accidental, ați luat mai multe comprimate în plus, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Dacă este posibil, luați cu dumneavoastră comprimatele sau cutia, pentru a le arăta medicului sau farmacistului.

Dacă uitați să luați Ketek

Dacă uitați să luați o doză, luați-o cât mai repede posibil. Cu toate acestea, dacă se apropie timpul pentru următoarea doză, nu mai luați doza uitată și luați numai doza următoare, la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Ketek

Luați comprimatele pe toată durata de timp prescrisă de către medicul dumneavoastră, chiar dacă începeți să vă simțiți mai bine înainte de a le fi terminat pe toate. Dacă încetați prea devreme să mai luați comprimatele, infecția poate reveni sau starea dumneavoastră se poate înrăutăți.

De asemenea, dacă întrerupeți prea devreme tratamentul, puteți contribui la apariția rezistenței bacteriene la acest medicament.

În cazul în care considerați că vă afectează o reacție adversă, adresați-vă imediat unui medic, înainte de a lua doza următoare.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea acestora sunt ușoare și trecătoare, dar, în cazuri foarte rare, au fost raportate reacții adverse hepatice grave și insuficiență hepatică, inclusiv cazuri letale.

Dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse, încetați să mai luați Ketek și **spuneți imediat medicului dumneavoastră:**

- Reacții alergice sau cutanate cum sunt umflarea feței, reacții alergice generalizate cum sunt șoc alergic sau afecțiuni grave ale pielii, asociate cu pete roșii și vezicule (cu frecvență necunoscută).
- Diaree severă, persistentă sau sanguinolentă asociată cu durere abdominală sau febră, care poate fi semnul unei inflamații intestinale grave, care poate să apară după tratamentul cu antibiotice (foarte rar).
- Semne și simptome ale unei afecțiuni a ficatului (hepatită) cum sunt îngălbenirea pielii și a ochilor, urină închisă la culoare, mâncărime, pierderea poftei de mâncare sau durere abdominală (mai puțin frecvente).
- Înrautățirea unei afecțiuni numită miastenia gravis, o boală rară care determină slăbiciune musculară (cu frecvență necunoscută).
- Bătăi neregulate ale inimii.

Reacțiile adverse grave de mai sus pot necesita îngrijire medicală de urgență.

Următoarele reacții adverse enumerate mai jos sunt însoțite de o estimare a frecvenței cu care pot să apară:

Reacții adverse **foarte frecvente** (pot apărea la mai mult de 1 din 10 persoane)

- diaree, de obicei ușoară și trecătoare

Reacții adverse **frecvente** (pot apărea la 1 din 10 persoane)

- greață, vărsături, dureri abdominale, flatulență (gaze în exces)
- amețeli, dureri de cap, tulburări ale gustului
- infecție vaginală cu *Candida* (infecție datorată unei ciuperci, asociată cu mâncărime locală, senzație de arsură și secreție albă)
- creșterea valorilor enzimelor hepatice (detectată prin analize de sânge).

Reacții adverse **mai puțin frecvente** (pot apărea la 1 din 100 de persoane) sau **rare** (pot apărea la 1 din 1000 de persoane)

- constipație, pierderea poftei de mâncare (anorexie)
- inflamație a mucoasei bucale, infecție fungică a mucoasei bucale (infecție cu *Candida*)
- afecțiune a ficatului (hepatită)
- erupții cutanate, blânde (urticarie), mâncărime, eczemă
- somnolență, dificultate de adormire (insomnie), nervozitate, vertij
- furnicături la mâini sau picioare (parestezii)
- tulburări de vedere (vedere încețoșată, dificultate de focalizare, vedere dublă) (vă rugăm să citiți punctul 2)
- înroșirea feței, stări de leșin (pierdere tranzitorie a conștienței)
- modificări ale frecvenței cardiace (bătăi cardiace rare) sau modificări ale electrocardiogramei (ECG)
- tensiune arterială scăzută (hipotensiune arterială)
- creșterea numărului anumitor celule sanguine albe, detectată prin analize de sânge (eozinofilie).

Reacții adverse **foarte rare** (pot apărea la 1 din 10000 de persoane)

- tulburări ale mirosului, crampe musculare.

Reacții adverse suplimentare (cu frecvență necunoscută – frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile), care pot să apară la Ketek sunt:

- tremurături, convulsii
- modificări ale electrocardiogramei (ECG), denumite prelungire a intervalului QT
- inflamație a pancreasului
- dureri musculare și articulare
- confuzie
- halucinații (vederea sau auzirea unor lucruri care nu există)

- pierderea gustului sau mirosului
- insuficiență hepatică.

Dacă oricare dintre aceste reacții adverse este supărătoare, severă sau nu dispare pe parcursul tratamentului, spuneți medicului dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ketek

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ketek

- Substanța activă este telitromicina. Fiecare comprimat conține telitromicină 400 mg.
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, povidonă (K25), croscarmeloză sodică, stearat de magneziu în nucleu, precum și talc, macrogol (8000), hipromeloză (6 cp), dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172) și oxid roșu de fer (E172) în film.

Cum arată Ketek și conținutul ambalajului

Comprimatele de Ketek 400 mg sunt filmate, biconvexe, alungite, de culoare portocaliu deschis, inscripționate cu „H 547” pe una dintre fețe și cu „400” pe cealaltă față.

Comprimatele Ketek sunt ambalate în blistere. Fiecare cavitate a blisterului conține două comprimate. Sunt disponibile ambalaje de 10, 14, 20 și 100 comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață a Ketek este:

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

Fabricantul pentru Ketek este:

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD

Тел.: +359 (0)2 970 53 00

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ

Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE

Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi-aventis S.p.A.

Tel: +39 02 393 91

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva

Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

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

Magyarország

sanofi-aventis zrt., Magyarország

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi Malta Ltd.

Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.

Tel: +31 (0)182 55 755

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat