

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Ketek 400 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg telitromycin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Ljusorange, avlånga, bikonvexa tabletter, präglade med H3647 på ena sidan och 400 på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vid förskrivning av Ketek bör hänsyn tas till lokala riktlinjer angående lämplig användning av antibakteriella medel och den lokala förekomsten av resistens (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

Ketek är indicerat för behandling av följande infektioner:

Hos patienter 18 år och äldre:

- Samhällsförvärd pneumoni, mild eller måttlig (se avsnitt 4.4)
- Behandling av infektioner orsakade av bakterier med påvisad eller misstänkt betalaktam- och/eller makrolidresistens (enligt anamnes eller nationell och/eller regional kännedom om resistens) vilka täcks av telitromycins antibakteriella spektrum (se avsnitt 4.4 och 5.1).
 - Akut exacerbation av kronisk bronkit
 - Akut sinuit

Hos patienter 12 år och äldre:

- Tonsillit/faryngit, orsakad av *Streptococcus pyogenes*, som alternativ när betalaktamantibiotika inte är lämpliga i länder/regioner med en signifikant förekomst av makrolid resistent *S. pyogenes* när denna är medierad av *ermTR* eller *mefA* (se avsnitt 4.4 och 5.1)

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad dos är 800 mg en gång dagligen, dvs två tabletter à 400 mg en gång dagligen.

Hos patienter 18 år och äldre beroende på indikation är behandlingsregimen:

- Samhällsförvärd pneumoni: 800 mg en gång dagligen under 7 till 10 dagar.
- Akut exacerbation av kronisk bronkit: 800 mg en gång dagligen under 5 dagar.
- Akut sinuit: 800 mg en gång dagligen under 5 dagar.
- Tonsillit/faryngit orsakad av *Streptococcus pyogenes*: 800 mg en gång dagligen under 5 dagar.

Hos patienter mellan 12 och 18 år är behandlingsregimen:

- Tonsillit/faryngit orsakad av *Streptococcus pyogenes*: 800 mg en gång dagligen under 5 dagar.

Äldre patienter:

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter baserat enbart på ålder.

Barn:

Säkerheten och effekten av Ketek hos barn under 12 års ålder har inte fastställts (se avsnitt 5.2). Ketek rekommenderas inte till denna grupp.

Nedsatt njurfunktion:

Ingen dosjustering är nödvändig vid mildt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Ketek rekommenderas inte som ett förstahandsval hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller hos patienter med både allvarligt nedsatt njurfunktion och samtidigt nedsatt leverfunktion eftersom den optimala doseringen (600 mg) inte finns att tillgå. Om telitromycin behandling bedöms nödvändig bör patienterna behandlas med alternerande dagliga doser på 800 mg och 400 mg, med en första dos på 800 mg.

Hos patienter som genomgår hemodialys bör doseringen justeras så att Ketek 800 mg ges efter dialysbehandlingen (se även avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion:

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion, erfarenhet hos patienter med nedsatt leverfunktion är dock begränsad. Telitromycin bör därför användas med försiktighet (se även avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringsätt

Tabletterna skall sväljas hela med tillräcklig mängd vatten. Tabletterna kan intas tillsammans med eller utan samtidigt födointag. Intag av Ketek vid sänggående bör övervägas för att minska den eventuella inverkan av synstörningar och risk för medvetlöshet (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, något annat makrolidantibiotikum eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Myasthenia gravis (se avsnitt 4.4).

Hepatit och/eller gulsot i anamnesen som kan associeras till behandling med telitromycin.

Samtidig administrering med läkemedel som förlänger QT-intervallet och som är CYP3A4-substrat, såsom cisaprid, pimozid, astemizol, terfenadin, dronedaron, sakvinavir (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning med mjölkrygealkaloider (såsom ergotamin och dihydroergotamin), (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering med simvastatin, atorvastatin och lovastatin. Behandling med dessa läkemedel ska avbrytas under behandling med Ketek (se avsnitt 4.5).

Medfött långt QT-syndrom eller då långt QT-syndrom finns i släkten (om ej exkluderat av EKG) och för patienter med känd förvärvad QT-förlängning.

Hos patienter med gravt nedsatt njur- och/eller leverfunktion är samtidig administrering av Ketek och potentia CYP3A4-hämmare, såsom proteashämmare eller antimykotika av typen azoler (t.ex. ketokonazol, flukonazol) kontraindicerad.

Samtidig användning av Ketek och colchicine hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

QT-intervalls förlängning

Beroende på risk för ökat QT-intervall, ska Ketek användas med försiktighet hos patienter med kranskärslssjukdom, sjukdomshistoria med ventrikulära arytmier, icke-korrigerad hypokalemi och/eller

hypomagnesemi eller bradykardi (<50bpm), vid samtidig behandling med Ketek och läkemedel som förlänger QT-intervallet eller hos patienter som samtidigt behandlas med potenta CYP3A4-hämmare såsom proteashämmare eller antimykotika av typen azoler (t.e.x. ketokonazol, flukonazol) (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Ventrikulära arytmier (inklusive ventrikulär takykardi, torsades de pointes) har rapporterats hos patienter som behandlats med telitromycin och inträffade ibland inom några timmar efter den första dosen (se avsnitt 4.8).

Clostridium difficile – associerad sjukdom

Diarré, speciellt om den är svår, långvarig och/eller blodig, under eller efter behandling med Ketek, orsakas av *pseudomembranös kolit*. Vid misstanke om *pseudomembranös kolit* måste behandlingen avbrytas omedelbart och patienten behandlas med stödjande åtgärder och/eller ges specifik behandling.

Myasthenia gravis

Försämring av myasthenia gravis har rapporterats hos patienter som behandlats med telitromycin och inträffade ibland inom några timmar efter intag av den första dosen. Rapporter inkluderande dödsfall och snabbt insättande livshotande andningssvikt har förekommit (se avsnitt 4.8).

Lever och gallvägar

Förändringar av leverenzymerna har ofta observerats i kliniska studier med telitromycin. Fall av svår hepatit och leversvikt, inklusive fall med dödlig utgång (vilka generellt har associerats med allvarlig underliggande sjukdom eller andra samtidigt använda läkemedel), har rapporterats vid klinisk användning (se avsnitt 4.8). Dessa hepatiska reaktioner observerades under eller omedelbart efter behandling, och var i de flesta fall reversibla efter utsättande av telitromycin.

Patienter bör uppmanas att avbryta behandlingen och kontakta läkare om tecken och symtom uppkommer på leverpåverkan, såsom anorexi, ikterus, mörkfärgad urin, pruritus eller ömmande buk.

På grund av begränsad erfarenhet ska Ketek användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Synstörningar

Ketek kan orsaka synstörningar särskilt i form av förlängsammodationsförmåga samt ögats förmåga till avslappning. Synstörningarna inkluderade dimsyn, fokuseringssvårigheter och diplopi. De flesta fallen var milda till måttliga, men även allvarliga fall har rapporterats. Uppkomsten av den visuella reaktionen kan vara plötslig. Det är viktigt att patienter som ordinerats telitromycin bör informeras om att visuella biverkningar kan uppstå under behandlingen (se avsnitt 4.7 och 4.8).

Medvetslöshet

Efter godkännandet för försäljning av Ketek har oönskade reaktioner med övergående medvetslöshet inklusive några fall associerade med vagalt syndrom rapporterats (se avsnitt 4.7 och 4.8).

Intag av Ketek vid sänggående bör övervägas för att minska effekten av eventuella synstörningar och medvetslöshet som kan uppkomma.

CYP3A4-inducerare

Ketek bör ej användas under och två veckor efter behandling med CYP3A4-inducerare (såsom rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, Johannesört). Samtidig behandling med dessa läkemedel kan förmodligen resultera i subterapeutiska nivåer av telitromycin och därmed innebära en risk för behandlingssvikt (se avsnitt 4.5).

CYP3A4-substrat

Ketek är en hämmare av CYP3A4 och ska endast användas under speciella omständigheter vid behandling med andra läkemedel som metaboliseras av CYP3A4. Patienter som samtidigt behandlas med pravastatin, rosuvastatin eller fluvastatin bör övervakas noggrant för symtom och tecken på myopati och rhabdomyolys (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Resistens

I områden med hög förekomst av erytromycin-A resistens är det särskilt viktigt att beakta utvecklingen av känslighetsmönstret för telitromycin och andra antibiotika.

Vid samhällsförvärd pneumoni har effekten visats på ett begränsat antal patienter med riskfaktorer såsom pneumokockbakteremi eller ålder över 65 år.

Erfarenhet av behandling av infektioner orsakade av penicillin- eller erytromycinresistenta *S. pneumoniae* är begränsad, men hittills har klinisk effekt och utläkningshastigheten varit jämförbar med behandling av känsliga *S. pneumoniae*. Försiktighet ska iakttas när *S. aureus* är den misstänkta patogenen och det finns en risk för erytromycinresistens baserat på lokal epidemiologi.

L. pneumophila är mycket känslig för telitromycin *in vitro*. Dock är den kliniska erfarenheten av behandling av pneumoni orsakad av *legionella* begränsad.

Liksom för makrolider är *H. influenzae* klassificerad som intermediärt känslig. Detta ska beaktas vid behandling av infektioner orsakade av *H. influenzae*.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

- Effekt av Ketek på andra läkemedel:

Telitromycin är en hämmare av CYP 3A4 och en svag hämmare av CYP 2D6. *In vivo* studier med simvastatin, midazolam och cisaprid har visat en potent hämning av CYP3A4 i tarm och en måttlig hämning av CYP3A4 i levern. Nivån av hämningen med olika CYP 3A4-substrat är svår att förutsäga. Därför ska Ketek inte användas under behandling med läkemedel som är CYP3A4-substrat såvida inte plasmakoncentrationer av CYP3A4-substratet, effekter eller biverkningar nogga kan följas. Alternativt ska behandlingen med CYP3A4-substrat avbrytas under behandling med Ketek.

Telitromycin är även en P-glykoprotein-hämmare. Samtidig administrering av Ketek och läkemedel som är substrat till P-glykoprotein kan resultera i en ökad exponering för P-glykoprotein-substrat som digoxin och dabigatranetexilat. Om telitromycin ges tillsammans med dabigatranetexilat bör en noggrann klinisk monitorering (avseende tecken på blödning eller anemi) utföras.

Cyklosporin, takrolimus, sirolimus:

På grund av dess CYP3A4 hämmande potential, kan telitromycin öka blodkoncentrationerna för dessa CYP3A4-substrat. När behandling med telitromycin påbörjas hos patienter som redan får någon av dessa immunosuppressiva läkemedel, cyklosporin, takrolimus eller sirolimus, måste nivåerna följas noggrant och doserna minskas i lämplig grad. När behandling med telitromycin avslutas, ska nivåerna av cyklosporin, takrolimus eller sirolimus om nödvändigt följas noggrant och dosen av dem ökas i lämplig grad.

Metoprolol:

Vid samtidig administrering av metoprolol (ett CYP2D6-substrat) och Ketek, ökade C_{max} och AUC för metoprolol med ca 38%. Elimineringshalveringstiden för metoprolol påverkades emellertid inte. Den ökade exponeringen för metoprolol kan vara av klinisk betydelse hos patienter med hjärtsvikt och behandlas med metoprolol. Hos dessa patienter bör samtidig användning av Ketek och metoprolol, ett CYP2D6-substrat, nogga övervägas.

Läkemedel som kan förlänga QT-intervallet

Ketek förväntas öka plasmanivåer av cisaprid, pimozid, astemizol, terfenadin, dronedaron, sakvinavir. Detta kan resultera i förlängning av QT-intervallet och hjärtarytmier inklusive ventrikulär takykardi, ventrikulär fibrillering och torsades de pointes. Samtidig administrering av Ketek och något av ovanstående läkemedel är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Försiktighet är befogad när Ketek ges till patienter som behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.4). Dessa inkluderar klass IA (t.ex. kinidin, prokainamid, disopyramid) och klass III (t.ex. dofelid, amiodaron) antiarytmika, citalopram, tricykliska antidepressiva, metadon, vissa antipsykotika (t.ex. fenotiaziner), fluorokinoloner (t.ex. moxifloxacin), vissa antimykotika (t.ex. flukonazol, pentamidin) och vissa virushämmande medel (t.ex. telaprevir).

Mjöldrygealkaloider (t. ex. ergotamin och dihydroergotamin):

Genom extrapolering från erytromycin A och josamycin, kan samtidig behandling med Ketek och alkaloidderivat leda till allvarlig vasokonstriktion ("ergotism") som kan ge nekros i armar och ben. Kombinationen är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Statiner:

När simvastatin administrerades tillsammans med Ketek sågs en 5,3-faldig ökning av C_{max} för simvastatin och en 8,9-faldig ökning av AUC för simvastatin, en 15-faldig ökning i C_{max} för simvastatinsyra och en 11-faldig ökning i AUC för simvastatinsyra. Ketek kan producera en liknande interaktion med lovastatin och atorvastatin vilka också främst metaboliseras via CYP3A4. Ketek ska därför inte användas samtidigt som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin (se avsnitt 4.3).

Behandling med dessa läkemedel ska avbrytas vid behandling med Ketek.

Exponeringen för pravastatin, rosuvastatin och till en mindre grad även fluvastatin kan vara ökad på grund av en möjlig påverkan på transportproteiner, men denna ökning förväntas vara mindre än de interaktioner som involverar hämning av CYP3A4. Patienter bör dock övervakas noggrant för symtom och tecken på myopati och rhabdomyolys vid samtidig behandling med pravastatin, rosuvastatin och fluvastatin.

Bensodiazepiner:

När midazolam administrerades samtidigt med Ketek, ökade AUC för midazolam 2,2-faldigt efter en intravenös administrering av midazolam och 6,1-faldigt efter oral administrering. Halveringstiden för midazolam ökade ca 2,5-faldigt. Oral administrering av midazolam samtidigt med Ketek ska undvikas. Intravenös dos av midazolam ska justeras i lämplig grad och patienterna ska följas. Samma försiktighet ska iaktas för övriga bensodiazepiner som metaboliseras genom CYP3A4, (särskilt triazolam men även i mindre utsträckning alprazolam). För de bensodiazepiner som inte metaboliseras via CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam) är en interaktion med Ketek osannolik.

Digoxin:

Ketek har visats öka plasmakoncentrationerna av digoxin, ett P-glykoprotein-substrat. Dalvärdena i plasma, C_{max} , AUC och renalt clearance ökade 20%, 73%, 37% respektive 27%, hos friska frivilliga. Inga signifikanta förändringar i EKG-parametrar eller tecken på digoxintoxicitet sågs. Vid samtidig behandling med Ketek och digoxin bör man ändå överväga att följa serumnivåerna av digoxin.

Teofyllin:

Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion föreligger mellan Ketek och teofyllin givet i en beredning med förlängd frisättning. Intaget av de två preparaten bör dock ske med en timmes intervall för att undvika möjliga magbiverkningar såsom illamående och kräkning.

Perorala antikoagulantia:

Ökad antikoagulationsaktivitet har rapporterats hos patienter med samtidig behandling med antikoagulantia och antibiotika, inklusive telitromycin. Kunskapen om mekanismerna för detta är ofullständig. Fastän Ketek inte har någon kliniskt relevant farmakokinetisk eller farmakodynamisk interaktion med warfarin efter singeldosadministrering, bör en mer frekvent övervakning av protrombintid/INR (International Normalised Ratio) värden övervägas under samtidig behandling.

Perorala antikonceptionella medel:

Det finns ingen farmakodynamisk eller kliniskt relevant farmakokinetisk interaktion med trifasiska orala antikonceptionella lägsdosmedel hos friska individer.

Colchicine

Colchicineintoxikation, inklusive dödsfall, har rapporterats hos patienter som behandlats med colchicine och starka CYP3A4-hämmare. Telitromycin är känd för att vara en stark CYP3A4-hämmare och är även en P-glykoprotein-hämmare. Exponering för colchicine, ett CYP3A4- och P-glykoprotein-substrat, kan därför förväntas öka om Ketek och colchicine ges samtidigt. Samtidig administrering av Ketek och colchicine är kontraindicerad hos patienter med nedsatt njur- och/eller leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Kalciumkanalblockare som metaboliseras via CYP3A4

Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare (såsom telitromycin) och kalciumkanalblockare som metaboliseras via CYP3A4 (t.ex. verapamil, nifedipin, felodipin) kan resultera i hypotension, bradykardi eller medvetslöshet och bör därför undvikas. Om kombinationen anses nödvändig, bör dosen av kalciumkanalblockare minskas och noggrann klinisk uppföljning av säkerhet och effekt hos patienten utföras.

Sotalol

Telitromycin har visats minska C_{max} med 34% och AUC av sotalol med 20% på grund av minskad absorption.

- Effekt av andra läkemedel på Ketek

Under samtidig administrering av rifampicin och telitromycin vid upprepad dosering, minskade i genomsnitt C_{max} och AUC av telitromycin med 79% respektive 86%. Därför kan förmodligen samtidig administrering av CYP3A4-inducerare (såsom rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, Johannesört) resultera i subterapeutiska nivåer av telitromycin och minskad effekt. Induktionen minskar gradvis under två veckor efter avslutad behandling med CYP3A4-inducerare. Ketek bör ej användas under och två veckor efter behandling med CYP3A4-inducerare.

Interaktionsstudier med itraconazol och ketokonazol, två CYP3A4-hämmare, visade att de maximala plasmakoncentrationerna för telitromycin ökade 1,22- respektive 1,51-faldigt. AUC ökade 1,54- respektive 2,0-faldigt. Dessa ändringar i telitromycins farmakokinetik föranleder inte nödvändigtvis dosjusteringar eftersom telitromycinexponeringen kvarstår inom ett välolererat intervall. Effekten av ritonavir på telitromycin har inte studerats och kan leda till en större ökning i telitromycinexponering. Kombinationen ska användas med försiktighet.

Kraftiga CYP3A4-hämmare skall inte ges samtidigt med Ketek till patienter som har allvarligt nedsatt lever- eller njurfunktion (se avsnitt 4.3).

Ranitidin (taget 1 timme före Ketek) och antacida innehållande aluminium- och magnesiumhydroxid har ingen kliniskt relevant påverkan på telitromycins farmakokinetik.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med Ketek saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Ketek ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Amning

Telitromycin utsöndras i mjölk hos digivande djur i koncentrationer som är cirka 5 gånger högre än de i moderns plasma. Motsvarande data för människa saknas. Ketek skall inte användas av kvinnor som ammar.

Fertilitet

I studier på råttor observerades en reduktion av fertilitet vid toxiska doser (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ketek kan ge biverkningar, såsom synrubbingar, förvirring eller hallucinationer som kan påverka förmågan att utföra vissa uppgifter. Dessutom har sällsynta fall av övergående medvetlöshet, som kan föregås av vagala symptom, rapporterats (se avsnitt 4.8). På grund av eventuella synstörningar, medvetlöshet, förvirring eller hallucinationer bör patienten minimera aktiviteter så som att framföra fordon, använda maskiner eller delta i andra riskfyllda aktiviteter under behandlingen med Ketek. Om patienten upplever synförändringar, medvetlöshet, förvirring eller hallucinationer vid intag av Ketek skall patienten inte framföra fordon, använda maskiner eller delta i andra riskfyllda aktiviteter (se avsnitt 4.4 och 4.8). Patienterna bör informeras om att dessa biverkningar kan uppkomma redan efter den första dosen av läkemedlet.

Patienterna bör varnas för att effekten av dessa biverkningar kan påverka förmågan att köra bil eller handha maskiner.

4.8 Biverkningar

Lista över biverkningar i tabellform

Följande biverkningar rapporterades med ett möjligt eller troligt samband till telitromycin hos 2461 patienter i fas III-studier samt efter marknadsintroduktion. Dessa visas i tabellen nedan. Diarre, illamående och yrsel var de vanligaste rapporterade biverkningarna i fas III-studierna.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data)*
Blodet och lymf-systemet			Eosinofili			
Immunsystemet						Angioneurotiskt ödem, anafylaktiska reaktioner inklusive anafylaktisk chock, överkänslighet
Psykiska störningar						Förvirring, hallucination
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel, huvudvärk, smak-rubbingar	Vertigo, somnolens, nervositet, sömnlöshet	Övergående medvetlöshet, parestesi	Parosmi	Fall av snabbt insättande försämring av myasthenia gravis har rapporterats (se avsnitt 4.3 och 4.4). Ageusi, anosmi, tremor, kramper
Ögon			Dimsyn	Diplopi		

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data)*
Hjärtat			Hudrodnad, palpitationer	Förmaks-arytmi, hypotension, bradykardi		Förlängning av QT/QTc-intervall, ventrikulär arytm (inklusive ventrikulär takykardi, torsades de pointes) med potentiellt dödlig utgång (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	Diarré	Illamående, kräkningar, magsmärtor, flatulens	Oral <i>Candida</i> -infektion, stomatit, anorexi, förstoppning		Pseudo-membranös kolit (se avsnitt 4.4)	Pankreatit
Lever- och gallvägar		Förhöjda leverenzymvärden (ASAT, ALAT, alkaliska fosfataser, gamma, glutamyl transferas)	Hepatit	Kolestatisk ikterus		Svår hepatit och leversvikt (se avsnitt 4.4).
Hud och subkutan vävnad			Hudutslag, urtikaria, pruritus	Eksem	Erythema multiforme	
Muskuloskeletala systemet och bindväv					Muskelkramper	Artralgi, myalgi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Vaginal <i>Candida</i> -infektion				

* data insamlade efter marknadsintroduktion

Beskrivning av utvalda biverkningar

Synrubbingar (<1%) vilka associerats med användning av Ketek, inklusive dimsyn, svårighet att fokusera samt diplopi, var mest milda till moderata, men allvarliga reaktioner har också rapporterats. Typiskt var att de uppkom inom ett fåtal timmar efter första eller andra dosen, återkom vid påföljande doser, pågick flera timmar och var fullt reversibla antingen under behandlingens gång eller efter slutförd behandling. Uppkomsten av den visuella reaktionen kan vara plötslig. Dessa biverkningar har ej associerats med tecken på förändringar i ögonen (se avsnitt 4.4 och 4.7).

Effekten på QTc var liten i kliniska studier (medelvärde ca 1 millisekund). Vid jämförande studier visades effekter liknande de som observerats med klaritromycin med en Δ QTc under behandling >30 millisekunder hos 7,6% respektive 7,0% av fallen. Ingen patient i någon av grupperna utvecklade

en $\Delta QTc > 60$ millisekunder. Det fanns inga rapporter på Torsade de Pointes eller andra allvarliga ventrikulära arytmier eller relaterad svimning i det kliniska programmet och inga subgrupper med särskild risk identifierades.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

4.9 Överdoser

Vid akut överdosering skall magsäcken tömmas. Patienten skall övervakas noga och ges symtomatisk och stödjande behandling. Adekvat vätskebalans skall upprätthållas. Serumelektrolyter (särskilt kalium) skall kontrolleras. Pga risken för förlängning av QT-intervallet och den ökade risken för arrytmi ska EKG-monitorering utföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antibakteriella medel för systemiskt bruk, makrolider, linkosamider och streptograminer, ATC-kod: J01FA15.

Telitromycin är ett semisyntetiskt derivat av erytromycin-A som hör till ketoliderna, en klass av antibakteriella medel besläktad med makroliderna.

Verkningsmekanism

Telitromycin hämmar proteinsyntesen genom att interagera med domänerna II och V i 23S ribosomalt RNA i ribosomsubenheten 50S. Dessutom har telitromycin förmåga att blockera bildningen av ribosomsubenheterna 50S och 30S.

Affiniteten hos telitromycin till ribosomsubenheterna 50S i organismer som är känsliga för erytromycin A är 10-faldigt högre än hos erytromycin A.

Sambandet Farmakokinetik/Farmakodynamik (PK/PD):

Förhållandet AUC/MIC har visat sig vara den PK/PD parameter som bäst korrelerar med telitromycins effekt.

Resistensmekanismer

Telitromycin ger inte uttryck för makrolid-linkosamid-streptogramin B (MLS_B)-medierad resistens *in vitro* hos *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* eller *Streptococcus pyogenes*.

Hos vissa organismer, som är resistenta mot erytromycin A p.g.a. ett inducerat uttryck för determinanten för MLS_B-resistens, är affiniteten hos telitromycin till ribosomsubenheten 50S mer än 20-faldigt högre än hos erytromycin A.

Telitromycin är inte aktivt mot organismer som konstitutivt uttrycker determinanten för MLS_B-resistens (cMLS_B). Majoriteten av meticillinresistenta *S. aureus* (MRSA) uttrycker cMLS_B.

I *in vitro* studier var aktiviteten hos telitromycin reducerad mot organismer som ger uttryck för *erm*(B) eller *mef*(A) relaterade resistensmekanismer.

Exponeringen för telitromycin *in vitro* selekterade för pneumokockmutanter med ökade MIC:s av telitromycin, vilket vanligen resulterade i MIC-värden ≤ 1 mg/l.

Streptococcus pneumoniae visar ingen korsresistens mellan erytromycin A och telitromycin.

Streptococcus pyogenes som visar högnivåresistens mot erytromycin A är korsresistent mot telitromycin.

Brytpunkter

De rekommenderade European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) kliniska brytpunkterna för MIC presenteras nedan:

Organism	Känslig	Resistent
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤0.25 mg/l	>0.5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0.25 mg/l	>0.5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤0.12 mg/l	>8 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0.25 mg/l	>0.5 mg/l

¹Korrelationen mellan MIC:s för makrolid och kliniskt utfall är svag för *H.influenzae*. Brytpunkten för MIC för telitromycin har därför satts för att kategorisera vild typ av *H.influenzae* som har intermediär känslighet.

Antibakteriellt spektrum

Resistensprevalensen kan variera geografiskt och över tiden för specifika species och lokal information om resistens är önskvärd, speciellt vid behandling av allvarliga infektioner. Om nödvändigt bör expertutlåtande sökas när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet, åtminstone vid vissa typer av infektioner, kan ifrågasättas.

Vanligen känsliga arter

Aeroba grampositiva bakterier

Staphylococcus aureus meticillinkänsliga (MSSA)*

*Streptococcus pneumoniae**

Streptococcus arter

Streptokocker i viridansgruppen

Aeroba gramnegativa bakterier

Haemophilus influenzae\$*

Haemophilus parainfluenzae\$

Legionella pneumophila

*Moraxella catarrhalis**

Övriga

*Chlamydia pneumoniae**

Chlamydia psittaci

*Mycoplasma pneumoniae**

Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem

Aeroba grampositiva bakterier

Staphylococcus aureus meticillinresistent (MRSA)+

*Streptococcus pyogenes**

Ärfligt resistent organismer

Aeroba gramnegativa bakterier

Acinetobacter

Enterobacter

Pseudomonas

*Klinisk effekt har visats för känsliga isolat vid de godkända indikationerna.

\$ Naturlig intermediär känslighet

+ Telitromycin är inte aktivt mot organismer som konstitutivt ger uttryck för determinanten för MLS_B-resistens (cMLS_B). Mer än 80% av MRSA ger uttryck för cMLS_B.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Telitromycin absorberas relativt snabbt efter oral administrering. En genomsnittlig maximal plasmakoncentration på cirka 2 mg/l nåddes inom 1-3 timmar efter dosering en gång dagligen av telitromycin 800 mg. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 57% efter en singeldos på 800 mg. Absorptionshastigheten och absorptionsgraden påverkas inte av födointag och Ke ek kan därför intas med eller utan föda.

Genomsnittliga dalvärden i plasmakoncentrationer mellan 0,04 och 0,07 mg/l vid steady-state nås inom 3 till 4 dagar med doseringen 800 mg telitromycin en gång dagligen. Vid steady-state är AUC ca 1,5-faldigt högre än efter en singeldos.

Genomsnittliga maximala plasmakoncentrationer och dalvärden vid steady-state hos patienter var $2,9 \pm 1,6$ mg/l (0,02-7,6 mg/l) och $0,2 \pm 0,2$ mg/l (0,010 till 1,29 mg/l), vid den terapeutiska dosen av doser på 800 mg 1 gång dagligen.

Distribution

In vitro-proteinbindningen är ca 60-70%. Telitromycin har en omfattande distribution i kroppen. Distributionsvolymen är $2,9 \pm 1,0$ l/kg. Den snabba distributionen av telitromycin till vävnaderna ger signifikant högre telitromycinkoncentrationer i de flesta målvävnader än i plasma. Den maximala totala vävnadskoncentrationen i det bronkepiteltäckande vätskeskiftet, alveolära makrofager, bronkepitel, tonsiller och sinusvävnad var $14,9 \pm 11,4$ mg/l, $318,1 \pm 231$ mg/l, $3,88 \pm 1,87$ mg/kg, $3,95 \pm 0,53$ mg/kg respektive $6,96 \pm 1,58$ mg/kg. Den totala vävnadskoncentration 24 timmar efter dos i lungepitelvätska, alveolära makrofager, bronkialslem, tonsiller och sinusvävnad var $0,84 \pm 0,65$ mg/l, 162 ± 96 mg/l, $0,78 \pm 0,39$ mg/kg, $0,72 \pm 0,29$ mg/kg respektive $1,58 \pm 1,68$ mg/kg. Medelvärdet på den maximala koncentrationen i vita blodkroppar för telitromycin var 83 ± 25 mg/l.

Metabolism

Telitromycin metaboliseras huvudsakligen i levern. Efter oral administrering elimineras två tredjedelar av dosen som metaboliter och en tredjedel i oförändrad form. Telitromycin är den huvudsakliga substansen i plasma. Huvudmetaboliten i cirkulationen motsvarar 13% av telitromycins AUC och har ringa antimikrobiell aktivitet jämfört med modersubstansen. Andra metaboliter detekterades i plasma, urin och feces och motsvarar mindre än eller lika med 3% av plasma AUC.

Telitromycin metaboliseras både av CYP450 isoenzymer och icke-CYP-enzym. Det huvudsakliga CYP450-enzymet involverat i metabolismen av telitromycin är CYP3A4. Telitromycin är en hämmare av CYP3A4 och CYP2D6, men har ingen eller begränsad effekt på CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 och 2E1.

Elimination

Efter oral administrering av radioaktivt märkt telitromycin återfanns 76% i feces och 17% i urin. Ungefär en tredjedel av telitromycinet eliminerades i oförändrad form; 20% i feces och 12% i urinen. Telitromycin uppvisar måttlig icke-linjär farmakokinetik. Icke-renalt clearance minskar med ökad dos. Totalt clearance (medel $\pm$ SD) är cirka 58 ± 5 l/timme efter intravenös administrering och renalt clearance representerande cirka 22% av detta. Telitromycin uppvisar ett triexponentiellt sönderfall från plasma med en snabb distributionshalveringstid på 0,17 timmar. Den dominerande halveringstiden för telitromycin är 2-3 timmar och den terminala, mindre viktiga halveringstiden är cirka 10 timmar vid doseringen 800 mg en gång dagligen.

Särskilda patientgrupper

- Nedsatt njurfunktion

I en multidosstudie med 36 patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion sågs en 4-faldig ökning av $C_{max,ss}$ och en 2-faldig ökning av AUC (0-24)ss vid 800 mg multipla doser hos gruppen av patienter med gravt nedsatt njurfunktion (CLCR <30 ml/min) jämfört med friska frivilliga och en reducerad dos av Ketek rekommenderas (se avsnitt 4.2). Baserat på observerade data är en 600 mg daglig dos approximativt ekvivalent med observerad målexponering hos friska frivilliga. Baserat på simulerade data kan en alternerande daglig dosering på 800 mg och 400 mg hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion approximeras AUC (0-48 timmar) hos friska frivilliga som erhåller 800 mg en gång dagligen.

Effekt av dialys på eliminationen av telitromycin har inte utvärderats.

- Nedsatt leverfunktion

I en endosstudie (800 mg) på 12 patienter och en multidosstudie (800 mg) på 13 patienter med lätt till gravt nedsatt leverfunktion (Child Pugh Klass A, B och C) var C_{max} , AUC och $t_{1/2}$ för telitromycin jämförbara med de värden som erhöles hos ålders- och könsmatchade friska individer. I båda studierna observerades en högre renal elimination hos patienter med nedsatt leverfunktion. Pga. begränsad erfarenhet hos patienter med nedsatt metabolisk kapacitet i levern bör Ketek användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion (se även avsnitt 4.4).

- Äldre personer

Hos personer över 65 (median 75 år) ökade de maximala plasmakoncentrationerna och AUC-värdena för telitromycin 2-faldigt jämfört med dem som erhöles hos unga friska vuxna. Förändringarna i farmakokinetiken kräver inte någon dosjustering.

- Pediatrisk population

Begränsade data på patienter i åldern 13-17 år visade att telitromycinkoncentrationerna i denna åldersgrupp var likvärdiga med koncentrationerna hos patienter i åldern 18-40 år.

- Kön

Farmakokinetiken för telitromycin hos män och kvinnor är likvärdig.

5.1 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier med upprepad dos i 1, 3 och 6 månader med telitromycin genomförda i rått, hund och apa visade att levern var det huvudsakliga målorganet för toxicitet med öknings av leverenzymerna och histologiska tecken på skada. Dessa effekter visade en tendens på tillbakagång efter avslutad behandling. Plasmaexponeringar baserat på fri fraktion av aktiv substans vid nivån då inga oönskade effekter sågs varierade från 1,6 till 13 gånger den förväntade kliniska exponeringen.

Fosfolipidos (intracellulär ansamling av fosfolipider) som påverkar ett flertal organ och vävnader (t ex lever, njure, lunga, bräss, mjälte, gallblåsa, tarmkäcklymfkörtlar, mag-tarmkanalen) har observerats hos rått och hund som givits telitromycin med upprepade doser på 150 mg/kg/dygn eller mer under 1 månad och 20 mg/kg/dygn eller mer under 3-6 månader. Denna administrering motsvarar nivåer av fri

aktiv substans på minst 9 gånger det förväntade värdet hos människa efter 1 månad respektive lägre än det förväntade värdet hos människa efter 6 månader. Reversibilitet har påvisats efter upphörande av behandlingen. Signifikansen av dessa fynd hos människa är okänt.

I likhet med vissa makrolider, orsakade telitromycin en förlängning av QTc-intervallet hos hundar och på durationen av aktionspotentialen i Purkinjefibrer från kanin *in vitro*. Effekten kunde påvisas vid plasmanivåer av obunden substans på 8 till 13 gånger den förväntade kliniska nivån. Hypokalemi och kinidin hade additiva/supraadditiva effekter *in vitro* medan potentiering noterades med sotalol. Telitromycin, men inte dess huvudmetaboliter hos människa, hade en hämmande aktivitet på HERG och Kv1.5 kanalerna.

Reproduktionsstudier visade minskad könscellsmognad hos råttor och negativ påverkan på fertilisering. En något nedsatt fertilitet observerades i studier på råttor vid toxiska doser, högre än 150 mg/kg. Vid höga doser sågs embryotoxicitet och en ökning av ofullständig förbening och av skelettanomalierna noterades. Studier på råttor och kanin var ofullständiga med avseende på teratogen potential. Det fanns tvetydiga tecken på negativa effekter på fosterutvecklingen vid höga doser.

Telitromycin och dess huvudmetaboliter hos människa var negativa i tester på genotoxisk potential *in vitro* och *in vivo*. Carcinogenicitetsstudier på telitromycin har inte genomförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa
Povidon K25
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Drageringshölje:

Talk
Makrogol 8000
Hypromellos 6 cp
Titandioxid E171
Gul järnoxid E172
Röd järnoxid E172

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Två tabletter finns i varje blisterbubbla.

Tillgängliga förpackningar: 10, 14, 20 och 100 tabletter.
Ogenomskinliga PVC/Aluminiumblisterförpackningar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/191/001-005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 9 juli 2001
Datum för den senaste förnyelsen: 9 juli 2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMAs) hemsida <http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts:

S.C. Zentiva S.A.

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

• C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Kartong****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Ketek 400 mg filmdragerade tabletter

telitromycin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg telitromycin

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

10 filmdragerade tabletter

14 filmdragerade tabletter

20 filmdragerade tabletter

100 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Ketek

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ketek 400 mg filmdragerade tabletter.
telitromycin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Aventis Pharma S.A.

3. UTGÅNGSDATUM

Exp

4. BATCHNUMMER

Lot

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Ketek 400 mg filmdragerade tabletter Telitromycin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Ketek är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Ketek
3. Hur du tar Ketek
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ketek ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ketek är och vad det används för

Ketek innehåller den aktiva substansen telitromycin.

Ketek är ett antibiotikum av makrolidtyp. Antibiotika stoppar tillväxten av bakterier som orsakar infektioner.

Ketek används för att behandla infektioner som orsakas av bakterier som läkemedlet har effekt mot.

- Hos vuxna används Ketek för att behandla halsinfektioner, bihåleinfektioner (bihålorna är hålrum i benet kring näsan) och luftvägsinfektioner hos patienter med kroniska andningssvårigheter samt lunginflammation (pneumoni).
- Hos ungdomar 12 år och äldre används Ketek för att behandla halsinfektioner.

2. Vad du behöver veta innan du tar Ketek

Ta inte Ketek

- om du är **allergisk** mot telitromycin, mot annat makrolidantibiotikum eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du är osäker tala med läkare eller apotekspersonal.
- om du har **myasthenia gravis**, en sällsynt sjukdom som orsakar muskelsvaghet
- om du tidigare haft en leversjukdom (**hepatit** och/eller **gulsot**) när du tagit Ketek.
- om du **tar andra läkemedel** som kan förlänga QT-intervallet i EKG, såsom:
 - terfenadin eller astemizol (allergiska problem)
 - cisaprid (matsmältningsproblem)
 - pimozid (psykiska problem)
 - dronedaron (mot förmaksflimmer)
 - sakvinavir (används vid behandling av HIV)
- om du **tar andra läkemedel** som innehåller följande substanser:
 - ergotamin eller dihydroergotamin (tabletter eller inhalator för migrän)
- om du tar vissa läkemedel, såsom simvastatin, lovastatin eller atorvastatin för att kontrollera **kolesterolhalten** eller andra fetter i blodet eftersom biverkningar av dessa läkemedel kan öka.
- om du eller någon i din familj vet om att ni har haft **onormala avvikelser vid EKG** kallat "långt QT-syndrom".

- om du har **problem med njurarna** (gravt nedsatt njurfunktion) och/eller **problem med levern** (gravt nedsatt leverfunktion), ta inte Ketek om du samtidigt tar andra läkemedel innehållande någon av följande aktiva substanser:
 - ketokonazol eller flukonazol (mot svamp)
 - läkemedel som kallas proteashämmare (används vid behandling av HIV)
 - colchicine (vid gikt)

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Ketek:

- om du tidigare har haft vissa **hjärtproblem** såsom hjärtkärlsjukdom, kammararytmier, bradykardi (förändringar i hjärtfrekvens i EKG) eller om du haft onormala blodprover vid ett medicinskt tillstånd såsom låga nivåer av kalium (hypokalemi) eller låga nivåer av magnesium (hypomagnesemi).
- om du har en **leversjukdom**.
- om du upplever **svimning** (övergående medvetlöshet).

Tala med din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du upplever oregelbundna hjärtslag.

Tala med läkare, apotekspersonal eller **sjuksköterska** om du upplever synstörningar (dimsyn, svårighet att fokusera, dubbelseende). Dessa synstörningar kan inträffa plötsligt och kvarstå flera timmar. Efter att du tagit din dagliga dos Ketek första eller andra gången kan du uppleva detta inom några timmar. Det kan inträffa igen när du tar nästa dos av Ketek. Dessa effekter försvinner vanligtvis under behandlingen eller efter avslutad behandling med Ketek.

Om något av detta stämmer in på dig, eller om du inte är säker, tala med din läkare innan du tar Ketek. Om du får svår eller långvarig och/eller blodig **diarré** när du tar eller efter du har tagit Ketek tabletter, rådgör med din läkare omedelbart eftersom det kan bli nödvändigt att avbryta behandlingen. Detta kan vara ett tecken på tjocktarmsinflammation som kan uppträda efter behandling med antibiotika.

För att minska den eventuella inverkan av synstörningar ta tabletterna före du går och lägger dig (se även avsnitt 3).

Barn och ungdomar

Ketek **rekommenderas inte** till barn och ungdomar under 12 år.

Se även avsnitten "Ta inte Ketek", "Andra läkemedel och Ketek" samt "Körförmåga och användning av maskiner".

Andra läkemedel och Ketek

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas använda andra läkemedel, även receptfria sådana, eftersom vissa av dem kan påverka eller påverkas av Ketek.

Följande läkemedel får inte användas samtidigt med Ketek:

- Läkemedel som används för att kontrollera **kolesterolhalten** eller andra fetter i blodet så som simvastatin, atorvastatin, eller lovastatin eftersom biverkningarna av dessa läkemedel kan öka.
- Andra läkemedel som kan **förlänga QT-intervallet** i EKG, såsom:
 - terfenadin eller astemizol (allergiska problem)
 - cisaprid (matsmältningsproblem)
 - pimoqid (psykiska problem)
 - dronedaron (mot förmaksflimmer)
 - sakvinavir (används vid behandling av HIV)
- Andra läkemedel som innehåller någon av **följande aktiva substanser**:
 - Ergotamin eller dihydroergotamin (tabletter eller inhalationsläkemedel mot migrän)
- Om du har **problem med njurarna** (allvarligt nedsatt njurfunktion) och/eller **problem med levern** (allvarligt nedsatt hepatisk funktion), andra läkemedel som innehåller något av **följande aktiva substanser**:
 - Ketokonazol eller flukonazol (läkemedel mot svamp)

- Ett läkemedel som kallas proteashämmare (används vid behandling av HIV)
- Colchicine (vid gikt)

Det är viktigt att tala om för din läkare om du använder:

- läkemedel som innehåller fenytoin och karbamazepin (vid epilepsi)
- rifampicin (antibiotika)
- fenobarbital eller johannesört (naturläkemedel som används för att behandla mild depression)
- läkemedel såsom takrolimus, ciklosporin och sirolimus (vid organtransplantation)
- metoprolol (vid hjärtsjukdom)
- sotalol (vid hjärtrytmrubbningar)
- ritonavir (mot HIV)
- läkemedel kända att påverka hur ditt hjärta slår (läkemedel som förlänger QT-intervallet). Dessa inkluderar läkemedel som används vid onormal hjärtrytm (antiarytmika såsom kinidin, amiodaron), mot depression (citalopram, tricykliska antidepressiva), metadon, vissa antipsykotiska medel (fenotiaziner), vissa antibiotika (fluorokinoloner såsom moxifloxacin), vissa medel mot svamp (flukonazol, pentamidin) och vissa virushämmande medel (telaprevir).
- läkemedel som innehåller digoxin (vid hjärtåkommor) eller dabigatran (för att förhindra blodproppar)
- colchicine (vid gikt)
- vissa kalciumkanalblockare (t.ex. verapamil, nifedipin, felodipin) (vid hjärtåkommor)

Ketek med mat, dryck och alkohol

Ketek kan tas med eller utan föda.

Graviditet, amning och fertilitet

Använd inte Ketek om du är gravid eftersom säkerheten hos detta läkemedel i samband med graviditet inte är tillräckligt studerad.

Ta inte Ketek om du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Begränsa användningen av fordon och andra riskfyllda aktiviteter medan du använder Ketek. Kör inte, använd inte maskiner och delta inte i riskfyllda aktiviteter om du har synproblem, svimmar eller upplever förvirring eller hallucinationer när du använder Ketek.

Användning av Ketek kan ge biverkningar såsom synrubbningar, förvirring eller hallucinationer vilka kan minska din förmåga att utföra vissa uppgifter. Sällsynta fall av svimning (övergående medvetlöshet), som kan föregås av generell sjukdomskänsla (t.ex. illamående, obehag från mag-tarmkanalen), har rapporterats. Dessa symptom kan uppträda redan efter den första dosen av Ketek.

3. Hur du tar Ketek

Din läkare kommer att tala om för dig hur många tabletter du ska ta av Ketek, när de ska tas och under hur lång tid. Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den vanligaste behandlingstiden är 5 dagar för halsinfektioner, bihåleinfektioner och akut försämring av kronisk luftvägssjukdom (bronkit) och 7-10 dagar för lunginflammation.

Den rekommenderade doseringen av Ketek för vuxna och barn 12 år och äldre är två tabletter à 400 mg en gång dagligen (800 mg en gång dagligen).

Om du har problem med njurarna (gravt nedsatt njurfunktion) ska du ta alternerande dagliga doser på 800 mg (två tabletter à 400 mg) och 400 mg (en tablett à 400 mg), med en första dos på 800 mg.

Svälj tabletterna hela tillsammans med ett glas vatten.

Det är bäst att ta tabletterna vid samma tidpunkt varje dag. Om möjligt ta tabletterna när du går och lägger dig för att minska den eventuella inverkan av synstörningar och risken för medvetslöshet (svimning).

Om du har tagit för stor mängd av Ketek

Om du råkar ta en tablett för mycket är det inte troligt att det händer något. Om du av misstag tar flera tabletter för mycket, kontakta din läkare eller apotekspersonal. Om möjligt, ta med dina tabletter eller förpackningen och visa för läkaren eller apotekspersonalen.

Om du har glömt att ta Ketek

Om du glömt att ta en dos, ta den så snart som möjligt. Om det närmar sig tiden för din nästa dos, hoppa över den missade dosen och ta nästa tablett vid vanlig tidpunkt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Ketek

Ta hela kuren med tabletterna som din doktor har förskrivit, även om du börjar känna dig bättre innan du tagit alla tabletterna. Om du slutar ta tabletterna för tidigt kan infektionen komma tillbaka eller så kan ditt tillstånd försämrats.

Om du slutar ta tabletterna för tidigt kan du också bidra till uppkomst av resistens mot läkemedlet hos bakterierna.

Om du upplever att du lider av en biverkan, tala om detta så snabbt som möjligt för din läkare för att få råd innan du tar nästa dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. De flesta är lätta och övergående, men mycket sällsynta fall av allvarliga leverbiverkningar och leversvikt, inklusive dödsfall, har rapporterats.

Om du upplever något av följande, sluta ta Ketek och kontakta din läkare omedelbart:

- Allergiska reaktioner eller hudreaktioner såsom ansiktssvullnad, allmänna allergiska reaktioner inklusive allergisk chock, eller allvarlig hudsjukdom med röda fläckar och blåsbildning (ingen känd frekvens).
- Allvarliga, långvariga eller blodiga diarréer med samtidiga buksmärtor eller feber, vilket kan vara tecken på en allvarlig tarminflammation som kan uppträda efter antibiotikabehandling (mycket sällsynt).
- Tecken och symtom på leversjukdom (hepatit) såsom gulfärgning av hud och ögon, mörkfärgad urin, klåda, nedsatt aptit eller buksmärtor (mindre vanligt).
- Försämring av myasthenia gravis, en sällsynt sjukdom som orsakar muskelsvaghet (ingen känd frekvens).
- Oregelbundna hjärtslag

Ovanstående allvarliga biverkningar kräver brådskanie medicinska åtgärder.

Övriga biverkningar finns uppräknade nedan med en uppskattning av frekvensen som de uppträder för Ketek.

Mycket vanliga biverkningar (påverkar fler än 1 av 10 användare)

- diarré, vanligen lindrig och tillfällig.

Vanliga biverkningar (påverkar upp till 1 av 10 användare)

- illamående, kräkningar, magsmärtor, flatulens (väderspänningar)
- yrsel, huvudvärk, smakförändringar
- vaginal *Candida*-infektion (svampinfektion i slidan med klåda, brännande känsla och vita flytningar)
- förhöjda leverenzzymer (som påvisas med blodprov).

Mindre vanliga biverkningar (påverkar upp till 1 av 100 användare) eller **sällsynta** biverkningar (påverkar upp till 1 av 1000 användare)

- Förstoppning, aptitförlust (anorexi)
- inflammation i munnen, svampinfektion i munnen (*Candida*-infektion)
- problem med levern (gulsot)
- hudutslag, nässelutslag (urtikaria), klåda, eksem
- dåsighet, insomningssvårigheter (insomni), nervositet, svindel
- myrkrypningar i händer eller fötter (parestesi)
- synrubbingar (dimsyn, svårighet att fokusera, dubbelseende) (se avsnitt 2)
- hudrodnad, svimning (övergående medvetslöshet)
- förändringar i hjärtfrekvensen (så som långsam hjärtverksamhet) eller onormalt EKG
- lågt blodtryck (hypotension)
- ökning av vissa vita blodkroppar, påvisas med blodprov (eosinofili)

Mycket sällsynta biverkningar (påverkar upp till 1 av 10 000 användare)

- luktförändringar, muskelkramper.

Ytterligare biverkningar (ingen känd frekvens – kan inte beräknas från tillgängliga data) som kan uppträda hos Ketek är:

- onormala avvikelser vid EKG kallat "långt QT-syndrom"
- inflammerad bukspottkörtel (pankreatit).
- led- och muskelvärk
- förvirring
- hallucination (att se eller höra saker som inte är verkliga)
- smak och luktförlust
- leversvikt

Om någon av dessa biverkningar blir besvärande, allvarlig, eller inte avklingar under behandlingstiden, tala med din läkare.

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ketek ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är telitromycin. Varje tablett innehåller 400 mg telitromycin.
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, povidon K25, kroskarmellosnatrium och magnesiumstearat i tablettkärnan samt talk, makrogol 8000, hypromellos 6 cp, titandioxid E171, gul järnoxid E172 och röd järnoxid E172 i filmdrageringen.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ketek 400 mg tabletter är ljusorange, avlånga, bikonvexa och filmdragerade samt märkta med "H3647" på ena sidan och "400" på den andra.

Ketek finns i blisterförpackningar. Det finns två tabletter i varje bubbla på kartan. De är tillgängliga i förpackningar om 10, 14, 20 och 100 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Innehavare av godkännandet för försäljning av Ketek är:

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

Tillverkare av Ketek är:

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

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

België/Belgique/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 (0)2 970 43 00

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

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 1 550 48 00

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Denna bipacksedel ändrades senast <

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.