Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/430/ketek-400-mg-10-film-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/J01FA15

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
KETEK® 400 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ
Etkin madde:
Telitromisin 400 mg
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film-kaplı tablet
Açık turuncu renkte, dikdörtgen, iki yüzü dışbükey şekilde, bir yüzünde H3647 diğer yüzünde 400 yazılı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik endikasyonlar
KETEK reçete ederken antibiyotik kullanım ilkeleri ve yerel direnç oranları göz önünde bulundurulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" ve Bölüm 5.1" Farmakodinamik Özellikler").

KETEK aşağıdaki enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

18 yaş ve üzeri hastalarda:
- Hafif veya orta şiddette toplumdan edinilmiş pnömoni (Bkz. Bölüm 4.4 "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri"
- Makrolid veya β- laktam antibiyotiklere karşı bilinen veya şüphelenilen direnci olan (hastaların geçmiş hikayesi veya ulusal ve/veya bölgesel direnç verilerine göre) ve telitromisinin antibakteriyal spektrumu içindeki suşların neden olduğu aşağıdaki enfeksiyonların tedavisi: (Bkz. Bölüm 4.4 "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" ve Bölüm 5.1" Farmakodinamik Özellikler")
  - Kronik bronşitin akut alevlenmesi
  - Akut sinüzit

12 yaş ve üstü hastalarda:
- *Streptococcus pyogenes*'in neden olduğu tonsillit/farenjitlerde ermTR veya mefA aracılıklı makrolid dirençli S. pyogenes prevelansının belirgin düzeyde olduğu ülke veya bölgelerde beta-laktam antibiyotiklere alternatif tedavi olarak kullanılabilir: (Bkz. Bölüm 4.4 "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" ve Bölüm 5.1" Farmakodinamik Özellikler")

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji:
18 yaş ve üzerindeki hastalarda, endikasyona göre tedavi rejimi aşağıdaki şekilde olacaktır:
- Toplumdan kazanılmış pnömoni: 7 ila 10 gün süreyle günde bir kez 800 mg,
- Kronik bronşitin akut alevlenmeleri: 5 gün süreyle günde bir kez 800 mg,
- Akut sinüzit: 5 gün süreyle günde bir kez 800 mg,
- *Streptococcus pyogenes*'in neden olduğu tonsillit/farenjit: 5 gün süreyle günde bir kez 800 mg.

12 – 18 yaş arası hastalarda tedavi rejimi aşağıdaki şekilde olacaktır:
Streptococcus pyogenes'in neden olduğu tonsillit/farenjit: 5 gün süreyle günde bir kez 800 mg.

Uygulama sıklığı ve süresi:
Önerilen doz, günde bir kez 800 mg, yani günde bir kez iki 400 mg tablettir. Tedavi endikasyona göre 5 ile 10 gün sürdürülmelidir.

Uygulama şekli:
Tabletler yeterli miktarda suyla bütün olarak yutulmalıdır. Tabletler yiyeceklerle birlikte ya da tek başına alınabilir. Görme bozuklukları ve bilinç kaybının potansiyel etkisini azaltmak için KETEK'in yatmadan önce alınması düşünülebilir. (Bkz. Bölüm 4.4)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek ve karaciğer yetmezliği:
Hafif ya da orta dereceli böbrek bozukluğu olan hastalarda herhangi bir dozaj ayarlaması gerekmemektedir. Optimal dozaj formu (600 mg) bulunmadığından, KETEK, şiddetli böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi <30 ml/dakika) olan hastalarda ya da şiddetli böbrek bozukluğuyla birlikte karaciğer bozukluğu olan hastalarda ilk tercih olarak önerilmemektedir. Telitromisin tedavisinin gerekli görülmesi durumunda, bu hastalar 800 mg dozla başlanıp, dönüşümlü olarak günde 800 mg ve 400 mg dozla tedavi edilebilir.

Hemodiyaliz hastalarında doz uygulaması, KETEK 800 mg diyaliz seansından sonra verilecek şekilde ayarlanmalıdır (Ayrıca Bkz. Bölüm 5.2).

Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu bulunmuyorsa, hafif, orta dereceli ya da şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekmemektedir; ancak, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalardaki deneyim sınırlıdır. Bu nedenle, KETEK ihtiyatla kullanılmalıdır (Ayrıca Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2)

Pediyatrik popülasyon:
Güvenlilik ve etkinliğe ilişkin yeterli veri bulunmadığından, KETEK 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanım için önerilmemektedir.(Bkz. Bölüm 5.2)

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda yalnızca yaşa bağlı olarak dozaj ayarlaması gerekmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar
KETEK, miyasteni gravis hastalarında kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Etkin maddeye, herhangi bir makrolid antibakteriyel ajana ya da yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.

KETEK, geçmişte telitromisin kullanımıyla bağlantılı hepatit ve/veya sarılık öyküsü bulunan hastalarda kullanılmamalıdır.

KETEK ile aşağıdaki maddelerden herhangi birinin birlikte uygulanması kontrendikedir:
sisaprid, ergot alkaloid türevleri (örn. ergotamin ve dihidroergotamin), pimozid, astemizol ve terfenadin (Bkz. Bölüm 4.5).

KETEK simvastatin, atorvastatin ve lovastastin ile birlikte kullanılmamalıdır. KETEK tedavisi süresince bu ajanlarla tedavi kesilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

KETEK, konjenital ya da ailesel uzun QT sendromu öyküsü bulunan hastalarda (eğer EKG ile dışlanmamışsa) ve bilinen edinilmiş QT aralığı uzaması bulunan hastalarda kontrendikedir.

Şiddetli böbrek ve/veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, KETEK ve proteaz inhibitörleri veya ketokonazol gibi güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin birlikte uygulanması kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tüm makrolidlerde olduğu gibi, QT aralığını uzatma potansiyeli nedeniyle, KETEK, koroner kalp hastalığı, ventriküler aritmi öyküsü, düzeltilmemiş hipokalemi ve/veya hipomagnezemi, bradikardi (< 50 bpm) bulunan hastalarda ya da KETEK ile QT aralığını uzatan ajanların veya proteaz inhibitörleri veya ketokonazol gibi güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin birlikte uygulanması sırasında dikkatle kullanılmalıdır.

Hemen hemen tüm antibakteriyel ajanlarla olduğu gibi, KETEK tedavisi sırasında ya da sonrasında görülen diyare, özellikle de şiddetli, persistan ve/veya kanlıysa, psödomembranöz enterokolitten kaynaklanıyor olabilir. Eğer psödomembranöz enterokolitten kuşkulanılıyorsa, tedavi hemen kesilmeli ve hastalar destekleyici önlemlerle ve/veya spesifik tedaviyle tedavi edilmelidir.

Telitromisin ile tedavi edilen miyasteni gravis hastalarında, bazen ilk KETEK dozu alındıktan birkaç saat içinde miyasteni gravis alevlenmesi meydana gelmiştir. Bildirimler, ölüm ve hızlı başlangıçlı yaşamı tehdit edici akut solunum yetersizliğini içermiştir (Bkz. Bölüm 4.8)

Telitromisin ile yürütülen klinik araştırmalarda karaciğer enzimlerinde değişiklikler sık olarak gözlenmiştir.
Pazarlama sonrası deneyimde, ölümle sonuçlanan (genellikle altta yatan ciddi hastalıklar veya birlikte kullanılan ilaçlarla ilişkili bulunan) olguları da içeren şiddetli hepatit ve karaciğer yetersizliği olguları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8) Bu hepatik reaksiyonlar tedavi sırasında ya da hemen sonra gözlenmiş ve çoğu olguda telitromisin kesildikten sonra geri dönüşlü olmuştur.

Hastalara, anoreksi, sarılık, koyu renkli idrar, kaşıntı ya da karında hassasiyet gibi karaciğer hastalığı belirti ve semptomlarının gelişmesi durumunda tedaviyi kesmeleri ve doktora başvurmaları önerilmelidir.

Sınırlı deneyimden dolayı, KETEK karaciğer bozukluğu olan hastalarda ihtiyatla kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2)

KETEK görme bozukluklarına, özellikle de akomodasyon yeteneği ve akomodasyonu serbest bırakma yeteneğinde yavaşlamaya neden olabilir. Görme bozuklukları bulanık görmeyi, odaklanma zorluğu ve diplopiyi içermiştir. Olayların çoğu hafif ila orta dereceli olmuştur; ancak şiddetli olgular da bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.7 ve 4.8)

Pazarlama sonrası, vagal sendrom ile bağıntılı bazı olguları da içeren geçici bilinç kaybına ilişkin advers olaylar bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.7 ve 4.8).

Görme bozuklukları ve bilinç kaybının potansiyel etkisini azaltmak için, KETEK'in yatmadan önce alınması düşünülebilir.

KETEK, CYP3A4 indükleyicilerle (örn. rifampisin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, St John's wort) tedavi sırasında ve 2 hafta sonrasında kullanılmamalıdır. Bu tıbbi ürünlerle birlikte uygulanan tedavinin telitromisinin subterapötik dozlarına yol açma ve dolayısıyla tedavi başarısızlığı riski yaratma olasılığı bulunmaktadır (Bkz. Bölüm 4.5).

KETEK bir CYP3A4 inhibitörüdür ve CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer tıbbi ürünlerle tedavi sırasında yalnızca spesifik koşullar altında kullanılmalıdır. Pravastatin, rosuvastatin veya fluvastatin tedavisi almakta olan hastalar, rabdomiyaliz ve miyopati belirti ve bulgularına karşı dikkatli bir şekilde takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Eritromisin A direnci insidansının yüksek olduğu bölgelerde, telitromisin ve diğer antibiyotiklere duyarlılık örüntüsünün gelişiminin dikkate alınması özellikle önemlidir.

Toplumdan kazanılmış pnömonide, *pnömokokal bakteriyemi* ya da 65 üzeri yaş gibi risk faktörleri olan sınırlı sayıda hastada etkinlik kanıtlanmıştır.

Penisilin veya eritromisine dirençli *S. pneumoniae'*nın neden olduğu enfeksiyonların tedavisine ilişkin deneyim sınırlıdır, ancak bugüne kadar, klinik etkinlik ve eradikasyon oranları duyarlı *S. pneumoniae'*nın neden olduğu enfeksiyonların tedavisi ile karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur. Kuşkulanılan patojen *S. aureus* olduğunda ihtiyatlı olmak gerekir ve yerel epidemiyolojiye dayanarak, bir eritromisin direnci olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

L. pneumophila telitromisine *in vitro* olarak yüksek derecede duyarlıdır, ancak *legionella* kaynaklı pnömoninin tedavisine ilişkin klinik deneyim sınırlıdır.

Makrolidlerde olduğu gibi, *H. influenzae* orta derecede duyarlı olarak sınıflandırılmaktadır. *H. influenzae'*nın neden olduğu enfeksiyonlar tedavi edilirken bu dikkate alınmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Etkileşim araştırmaları yalnızca erişkinlerde yapılmıştır.

KETEK'in diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri
Telitromisin bir CYP3A4 inhibitörü ve zayıf bir CYP2D6 inhibitörüdür. Simvastatin, midazolam ve sisaprid ile yapılan in vivo araştırmalar, güçlü bir intestinal CYP3A4 inhibisyonu ve orta dereceli bir hepatik CYP3A4 inhibisyonu göstermiştir. Farklı CYP3A4 substratlarıyla inhibisyonun derecesini öngörmek zordur. Bu nedenle, CYP3A4 substratının plazma konsantrasyonları, etkinlik veya advers etkiler yakından izlenemiyorsa, CYP3A4 substratı olan tıbbi ürünlerle tedavi sırasında KETEK kullanılmamalıdır. Alternatif olarak, KETEK ile tedavi sırasında CYP3A4 substratı ile tedaviye ara verilmelidir.

QT aralığını uzatma potansiyeli bulunan tıbbi ürünler
KETEK'in sisaprid, pimozid, astemizol ve terfenadinin plazma düzeylerini arttırması beklenir. Bu, QT aralığında uzamaya ve Torsades de pointes, ventriküler fibrilasyon ve ventriküler taşikardi gibi kardiyak aritmilere yol açabilir. KETEK ve bu tıbbi ürünlerden herhangi birinin birlikte uygulanması kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3)

KETEK, QT aralığını uzatma potansiyeli bulunan diğer tıbbi ürünlerle birlikte uygulandığında ihtiyatlı olmak gerekir (Bkz. Bölüm 4.4).

Ergot alkaloid türevleri (örn. ergotamin ve dihidroergotamin)
Eritromisin A ve josamisinden çıkarımla, KETEK ve alkaloid türevlerinin birlikte uygulanması, muhtemelen ekstremite nekrozunun eşlik ettiği şiddetli vazokonstriksiyona ("ergotizm") yol açabilir. Bu kombinasyon kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Statinler
Simvastatin, KETEK ile birlikte uygulandığında, simvastatin C_{maks}.'da 5.3 kat artış, simvastatin EAA'da 8.9 kat artış, simvastatin asit $C_{maks.}$'da 15 kat artış ve simvastatin asit EAA'da 11 kat artış saptanmıştır. KETEK, yine CYP3A4 tarafından metabolize edilen lovastatin ve atorvastatin ile benzer bir etkileşim gösterebilir. Bu yüzden KETEK, simvastatin, atorvastatin veya lovastatin ile birlikte kullanılmamalıdır. KETEK tedavisi sırasında bu ajanlarla tedaviye ara verilmesi gerekmektedir. Fluvastatin ile daha düşük derecede olmak üzere pravastatin ve rosuvastatin ile etkileşim, taşıyıcı proteinler sebebiyle artabilir. Fakat bu etkileşimdeki artışın, CYP3A4 inhibisyonunu içeren etkileşimlerden daha az olması beklenir. Pravastatin, rosuvastatin veya fluvastatin ile birlikte tedavi edilen hastalar rabdomiyoliz ve miyopati belirti ve semptomları açısından dikkatle izlenmelidir.

Benzodiazepinler
Midazolam KETEK ile birlikte uygulandığında, midazolamın intravenöz yoldan uygulanmasından sonra midazolamın EAA'ı 2.2 kat ve oral uygulamadan sonra 6.1 kat artmıştır. Midazolamın yarılanma ömrü yaklaşık 2.5 kat artmıştır. KETEK ile birlikte oral midazolam uygulamasından kaçınılmalıdır. Midazolamın intravenöz dozajı gerekirse ayarlanmalı ve hasta izlenmelidir. Aynı önlemler, CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer benzodiazepinler (özellikle triazolam ancak daha düşük bir ölçüde alprazolam) için de geçerlidir. CYP3A4 tarafından metabolize edilmeyen benzodiazepinler (temazepam, nitrazepam, lorazepam) için, KETEK ile etkileşim olası değildir.

Siklosporin, takrolimus, sirolimus
CYP3A4 inhibe edici potansiyelinden dolayı, telitromisin bu CYP3A4 substratlarının kan konsantrasyonlarını artırabilir. Bu nedenle, bu immünosupresif ajanlardan herhangi birini almakta olan hastalarda telitromisin başlandığında, siklosporin, takrolimus veya sirolimus düzeyleri dikkatlice izlenmeli ve gerektiğinde dozları azaltılmalıdır.

Metoprolol
Metoprolol (bir CYP2D6 substratı) KETEK ile birlikte uygulandığında, metoprolol $C_{maks.}$ ve EAA'ı yaklaşık %38 oranında artmıştır, ancak metoprolol eliminasyon yarılanma ömrü üzerinde herhangi bir etki saptanmamıştır. Metoprolole maruz kalmada artış, metoprolol ile tedavi edilen kalp yetersizliği hastalarında klinik açıdan önemli olabilir. Bu hastalarda, KETEK ile bir CYP2D6 substratı olan metoprololun birlikte uygulanması ihtiyatla düşünülmelidir.

Digoksin
KETEK'in digoksin plazma konsantrasyonlarını arttırdığı gösterilmiştir. Sağlıklı gönüllülerde plazma taban düzeyleri, $C_{maks.}$, EAA ve renal klerens sırasıyla %20, %73, %37 ve %27 oranında artmıştır. EKG parametrelerinde anlamlı herhangi bir değişiklik saptanmamış ve digoksin toksisitesi belirtisi gözlenmemiştir. Bununla birlikte, KETEK ve digoksin birlikte uygulandığında serum digoksin düzeylerinin izlenmesi düşünülmelidir.

Teofilin
KETEK ile uzatılmış salımlı formülasyon olarak uygulanan teofilin arasında klinik açıdan anlamlı farmakokinetik etkileşim yoktur. Bununla birlikte, bulantı ve kusma gibi olası sindirim sistemi yan etkilerinden kaçınmak için, her iki ilacın birlikte uygulanması bir saat arayla yapılmalıdır.

Oral antikoagülanlar
Antikoagülanlar ve telitromisini de içeren antibiyotiklerle eşzamanlı olarak tedavi edilen hastalarda antikoagülan aktivitesinde artış bildirilmiştir. Bu mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Tek doz uygulamadan sonra KETEK ile varfarin arasında klinik açıdan anlamlı farmakokinetik ya da farmakodinamik etkileşim bulunmamakla birlikte, protrombin zamanı/INR (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran) değerlerinin birlikte tedavi sırasında daha sık olarak izlenmesi düşünülmelidir.

Oral kontraseptifler
Sağlıklı bireylerde düşük doz trifazik oral kontraseptiflerle farmakodinamik ya da klinik açıdan anlamlı farmakokinetik etkileşim yoktur.

Diğer tıbbi ürünlerin KETEK üzerindeki etkileri
Tekrarlanan dozlarda telitromisin ve rifampisinin birlikte uygulanması sırasında, telitromisin C_{maks}. ve EAA'ı ortalama olarak sırasıyla %79 ve %86 oranında azalmıştır. Bu nedenle, CYP3A4 indükleyicilerin (örn. rifampisin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, St John's wort) telitromisinin subterapötik düzeylerine ve etki kaybına yol açabilir. Bu indüksiyon CYP3A4 indükleyicilerle tedavi kesildikten sonraki 2 hafta boyunca kademeli olarak azalır. KETEK, CYP3A4 indükleyicilerle tedavi sırasında ve 2 hafta sonrasında kullanılmamalıdır.

İki CYP3A4 inhibitörü, itrakonazol ve ketokonazol ile yapılan etkileşim araştırmaları, telitromisinin maksimum plazma konsantrasyonlarının sırasıyla 1.22 ve 1.51 kat ve EAA'ın sırasıyla 1.54 ve 2.0 kat arttığını göstermiştir. Telitromisinin farmakokinetiğindeki bu değişiklikler dozaj ayarlamasını gerektirmemektedir, zira telitromisine maruz kalma iyi tolere edilen bir aralıkta kalmaktadır. Ritonavirin telitromisin üzerindeki etkisi araştırılmamıştır ve telitromisine maruz kalmada daha büyük bir artışa yol açabilir. Bu kombinasyon ihtiyatla kullanılmalıdır.

Ranitidin (KETEK'den 1 saat önce alınan) ve alüminyum ve magnezyum hidroksit içeren antasit, telitromisinin farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı hiçbir etkiye sahip değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi **C**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
KETEK'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi
Telitromisinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.
Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir

(bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. KETEK, açıkça gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Telitromisin, emziren hayvanların sütüne maternal plazmadakinin yaklaşık 5 katı konsantrasyonlarda geçmektedir. İnsanlar için bununla ilgili veri bulunmamaktadır. Telitromisinin süt ile atılmasına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik /toksikolojik veriler nedeniyle, memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. KETEK emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği (Fertilite)
Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda telitromisinin üreme toksisitesi oluşturduğu gösterilmiş olup, insanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
KETEK görme bozuklukları, konfüzyon veya hayal görme, belli işleri yapma kapasitesini azaltabilecek istenmeyen etkilere neden olabilir. Ayrıca nadir olarak, vagal semptomların öncülük edebileceği geçici bilinç kaybı olguları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Potansiyel görme güçlükleri, bilinç kaybı, konfüzyon veya hayal görme nedeniyle KETEK ile tedavi sırasında hastalar motorlu taşıt, ağır makine kullanma ya da diğer tehlikeli aktivitelere katılma gibi aktiviteleri minimum düzeyde tutmaya çalışmalıdır. Eğer hastalar KETEK kullanırken görme bozuklukları, bilinç kaybı, konfüzyon veya hayal görme yaşarsa, motorlu taşıt, ağır makine kullanmamalı ya da diğer tehlikeli aktivitelere katılmamalıdırlar (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8).
Hastalara, bu istenmeyen etkilerin ilacın ilk dozundan kısa süre sonra görülebileceği belirtilmelidir. Hastalar bu olayların araç veya makine kullanma yeteneği üzerindeki potansiyel etkileri konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler
Faz III klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyim boyunca KETEK ile tedavi edilen 2461 hastada, muhtemelen veya büyük olasılıkla telitromisin ile ilişkili aşağıdaki istenmeyen etkiler bildirilmiştir.

Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:
Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); Seyrek(≥ 1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor(eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kardiak Bozukluklar
Yaygın olmayan
Yüz kızarması, çarpıntı
Seyrek
Atrial aritmi, hipotansiyon, bradikardi
Bilinmeyen sıklık*
QT/QTc aralığı uzaması

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları
Yaygın olmayan
Eozinofili

Sinir sistemi bozuklukları
Yaygın
Baş dönmesi, baş ağrısı, tat alma bozukluğu
Yaygın olmayan
Vertigo, somnolans, sinirlilik, insomnia,
Seyrek
Geçici bilinç kaybı, parestezi
Çok seyrek
Parosmi
Bilinmeyen sıklık*
Ani Miyastenia gravis alevlenmesi vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4), tat ve koku alma duyusu kaybı

Görme bozuklukları
Yaygın olmayan
Bulanık görme
Seyrek
Diplopi

Kardiyovasküler bozukluklar
Yaygın olmayan
Kızarıklık, palpitasyonlar
Seyrek
Atriyal aritmi, hipotansiyon, bradikardi

Gastrointestinal bozukluklar
Çok yaygın
Diyare
Yaygın
Bulantı, kusma, gastrointestinal ağrı, şişkinlik
Yaygın olmayan
Oral *Candida* enfeksiyonu, stomatit, anoreksi, konstipasyon
Çok seyrek
Psödomembranöz kolit
Bilinmeyen sıklık
Pankreatit

Deri ve derialtı doku bozuklukları
Yaygın olmayan
Döküntü, ürtiker, kaşıntı
Seyrek
Egzema
Çok seyrek
Eritema multiforme

Kas, iskelet ve - bağ doku bozuklukları
Çok seyrek
Kas krampları
Bilinmeyen sıklık*
Artralji, miyalji

Üreme sistemi bozuklukları
Yaygın
Vajinal *Candida* enfeksiyonu

İmmün sistem bozuklukları
Bilinmeyen sıklık*
Anjionörotik ödem, anaflaktik şoku içeren anaflaktik reaksiyonlar, hipersensitivite

Hepatobilier bozukluklar
Yaygın
Karaciğer enzimlerinde (AST,ALT,alkalen fosfataz) artış
Yaygın olmayan
Hepatit
Seyrek
Kolestatik sarılık
Sıklığı bilinmeyen*
Ağır hepatit ve karaciğer yetmezliği (bkz. bölüm 4.4)

Psikiyatrik bozukluklar
Sıklığı bilinmeyen*
Konfüzyon, halüsinasyon

*Pazarlama sonrası deneyim

Bulanık görme, odaklama zorluğu ve diplopi gibi, KETEK kullanımıyla ilişkili görme bozuklukları (<%1) çoğunlukla hafif ila orta dereceli olmuştur. Bunlar tipik olarak birinci veya ikinci dozdan birkaç saat sonra ortaya çıkmış, sonraki dozlarda tekrar görülmüş, birkaç saat sürmüş ve tedavi sırasında ya da tedavi sonlandıktan sonra tamamen geri dönüşlü olmuştur. Bu olaylar oküler anormallik belirtileriyle ilişkili bulunmamıştır. (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.7)

Klinik çalışmalarda QTc üzerindeki etki küçüktür (ortalama olarak yaklaşık 1 msec). Karşılaştırmalı çalışmalarda, klaritromisin ile görülenlere benzer etkiler gözlenmiş; olguların sırasıyla %7.6 ve %7.0'ında tedavi sırasında ΔQTc >30 msec olarak bulunmuştur. Klinik programda hiçbir TdP (Torsades de pointes) veya diğer ciddi ventriküler aritmiler ya da ilişkili senkop bildirilmemiş ve risk altında alt grup tanımlanmamıştır.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi
Semptomlar:
Atriyal aritmi, hipotansiyon, bradikardi olması beklenebilir. Ayrıca bulantı, kusma ve karaciğer enzimlerinde (AST, ALT, alkalen fosfataz) artış ortaya çıkabilir.

Tedavi:
Akut doz aşımı durumunda mide boşaltılmalıdır. Hasta dikkatle gözlenmeli ve semptomatik ve destekleyici tedavi verilmelidir. Yeterli hidrasyon sağlanmalı ve devam ettirilmelidir. Kan elektrolitleri (özellikle potasyum) kontrol edilmelidir. QT aralığında uzama ve aritmi riskinde artış potansiyelinden dolayı, EKG izlemesi yapılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Makrolidler, linkosamidler ve streptograminler.
ATC Kodu: J01FA15
Telitromisin, yarı sentetik eritromisin A türevi olup, makrolidlerle ilişkili bir antibakteriyel ajanlar sınıfı olan ketolidlere dahildir.

Etki mekanizması
Telitromisin, ribozom düzeyinde etki göstererek protein sentezini inhibe etmektedir.

Telitromisinin ribozomun 50S alt birimi için afinitesi, suş eritromisin A'ya duyarlı olduğunda eritromisin A'nın afinitesine kıyasla 10 kat daha yüksektir. Bir MLSB (Makrolid- linkozamid ve streptogramin B) direnç mekanizmasından dolayı, eritromisin A'ya dirençli suşlara karşı, telitromisin, 50S bakteriyel alt birimde eritromisin A'ya kıyasla 20 kattan fazla afinite göstermektedir.
Telitromisin, domain V ve II ile etkileşime girdiği 23S ribozomal RNA düzeyinde ribozom translasyonunu engellemektedir. Bunun yanı sıra, telitromisin, 50S ve 30S ribozomal alt birimlerin oluşumunu da bloke edebilmektedir.

MIK değerleri için kesme noktaları
Telitromisin için, duyarlı olan organizmaları, orta derecede duyarlı olan organizmalardan ve dirençli organizmalardan ayırmak için önerilen MIK değeri kesme noktaları şöyledir: duyarlı ≤0.5 mg/l, dirençli >2 mg/l.

Antibakteriyel spektrumu
Belli türler için geçerli olan direnç sıklığı coğrafi olarak farklılıklar gösterebilir ve zaman içinde değişebilir, bu nedenle özellikle ciddi enfeksiyonlar tedavi edilirken direnç ile ilgili lokal bilgilere ihtiyaç vardır. Ajanın en azından bazı enfeksiyon tiplerine neden olmasının şüpheli bulunması durumunda, gerekirse lokal direnç sıklığı ile ilgili olarak uzman tavsiyesine başvurulmalıdır. Aşağıdaki bilgiler telitromisine duyarlı olması muhtemel olan mikroorganizmalarla ilgili sadece yol gösterici dir.

Çoğunlukla duyarlı türler Aerobik Gram-pozitif bakteriler: Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA)* Lancefield grup C ve G (ß hemolitik) streptokoklar *Streptococcus agalactiae* *Streptococcus pneumoniae** Viridans grubu streptokoklar
Aerobik Gram- negatif bakteriler *Legionella pneumophila* *Moraxella catarrhalis**
Diğer *Chlamydophila pneumoniae** *Chlamydia psittaci* *Mycoplasma pneumoniae**

Edinilmiş direncin bir sorun olabileceği türler
Aerobik Gram-pozitif bakteriler
Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)†
*Streptococcus pyogenes**
Aerobik Gram- negatif bakteriler
Haemophilus influenzae$*
Haemophilus parainfluenzae$
Dirençli organizmalar
Aerobic Gram-negatif bakteriler
Acinetobacter
Enterobacteriaceae
Pseudomonas

* Klinik etkinlik, onaylanmış klinik endikasyonlarda duyarlı izolatlar için kanıtlanmıştır.
$ doğal, orta dereceli duyarlılık
† MRSA arasında, MLS_Bc (Temel Makrolid- linkozamid ve streptogramin B fenotipi) dirençli suşların oranı % 80 in üzerindedir, telitromisin MLSBc'ye karşı aktif değildir.

Direnç:
Telitromisin, *in vitro* olarak *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae* ve *Streptococcus pyogenes'e* MLS_B direnci oluşturmamaktadır; telitromisinin 3 keto fonksiyonuyla ilişkili bir niteliktir. Spontan mutasyona bağlı olarak telitromisine in vitro direnç gelişimi nadirdir. MRSA'nın çoğunluğu yapısal bir MLS_B mekanizmasıyla eritromisin A'ya dirençlidir.
In vitro sonuçlar, telitromisinin eritromisin ermB ya da mefA ile ilişkili direnç mekanizmalarından etkilendiğini, ancak bunun eritromisine kıyasla daha düşük derecede olduğunu göstermiştir. Telitromisine maruz kalma artmış MİK değerleri olan pnömokoksik mutantların seleksiyonuna yol açmamasına karşın, MİK değerleri öngörülen duyarlılık aralığında kalmıştır.
Streptococcus pneumoniae için, telitromisin ile diğer antibakteriyel sınıfları arasında, eritromisin A ve/veya penisiline direnci de içeren çapraz direnç ya da ortak direnç yoktur.
Streptococcus pyogenes için, eritromisin A'ya yüksek düzeyli dirençli suşlar için çapraz direnç ortaya çıkmaktadır.

Ağız içi ve barsak florası üstündeki etkisi ile ilgili çalışma
Sağlıklı gönüllülerde yapılan kıyaslamalı bir çalışmada, 10 gün süreyle; günde bir kere 800 mg telitromisin ve günde iki kere 500 mg klaritromisin verilmesi sonucunda ağız ve barsak florasında benzer ve geri dönüşümlü bir azalma olduğu görülmüştür. Ancak klaritromisinin tersine, telitromisin ile yapılan tedavi sonucunda tükürükte dirençli alfa streptokok suşu hiç ortaya çıkmamıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler
Emilim
Oral uygulamadan sonra, telitromisin oldukça hızla emilmektedir. Günde bir kez telitromisin 800 mg doz uygulamasıyla dozdan sonra 1-3 saat içinde yaklaşık 2 mg/l ortalama maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşılmaktadır. Mutlak biyoyararlanım, 800 mg tek dozdan sonra yaklaşık %57'dir. Emilim hızı ve kapsamı besin alınımından etkilenmemektedir ve dolayısıyla KETEK tabletler besinlerden bağımsız olarak verilebilir.

Günde bir kez telitromisin 800 mg doz uygulamasıyla 3 ila 4 gün içinde 0.04 – 0.07 mg/l arasında ortalama sabit durum taban plazma konsantrasyonlarına ulaşılmaktadır. Sabit durumda AUC tek doza kıyasla yaklaşık 1.5 kat artmaktadır.

Günde bir kez 800 mg terapötik doz rejimi sırasında hastalarda sabit durumda ortalama pik ve taban plazma konsantrasyonları 2.9 ± 1.6 mg/l (aralık 0.02 – 7.6 mg/l) ve 0.2 ± 0.2 mg/l (aralık 0.010 – 1.29 mg/l) olarak bulunmuştur.

Dağılım

İn vitro olarak proteine bağlanma yaklaşık %60 ila %70'dir. Telitromisin bütün vücuda geniş dağılım göstermektedir. Dağılım hacmi 2.9 ± 1.0 l/kg'dır. Telitromisinin dokulara hızlı dağılımı, çoğu hedef dokularda plazmadakine kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek telitromisin konsantrasyonlarına yol açmaktadır.

Maksimum total doku konsantrasyonu, epitel sıvısında 14.9±11.4 mg/l, alveol makrofajlarında 318.1±231 mg/l, bronş mukozasında 3.88±1.87 mg/kg, tonsillerde 3.95±0.53 mg/kg, sinüs dokusunda 6.96±1.58 mg/kg. olarak tespit edilmiştir. Doz verildikten 24 saat sonra total doku konsantrasyonu, epitel sıvısında 0.84±0.65 mg/l, alveol makrofajlarında 162±96 mg/l, bronş mukozasında 0.78±0.39 mg/kg, tonsillerde 0.72±0.29 mg/kg, sinüs dokusunda 1.58±1.68 mg/kg olarak saptanmıştır. Telitromisinin kandaki beyaz küre hücrelerindeki ortalama maksimum konsantrasyonu 83±25 mg/l. olarak tespit edilmiştir.

Biyotransformasyon

Telitromisin esas olarak karaciğer tarafından metabolize edilmektedir. Oral uygulamadan sonra, dozun üçte ikisi metabolitler olarak ve üçte biri değişmeden atılmaktadır. Plazmada dolaşan ana bileşik telitromisindir. Dolaşan ana metaboliti telitromisin EAA'nın yaklaşık %13'ünü temsil etmektedir ve ana tıbbi ürünle karşılaştırıldığında çok az antimikrobiyel aktiviteye sahiptir. Plazma, idrar ve feçeste tespit edilen diğer metabolitler plazma EAA'nın % 3 ve azını temsil etmektedir.

Telitromisin, CYP450 izoenzimleri ve non-CYP enzimler tarafından metabolize edilmektedir. Telitromisin metabolizmasında yer alan asıl CYP450 enzimi CYP3A4'dür. Telitromisin CYP3A4 ve CYP2D6 için bir inhibitördür, ancak CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ve 2E1 üstündeki etkisi sınırlı veya hiç yoktur.

Eliminasyon

Radyoaktif işaretli telitromisinin oral yoldan uygulanmasından sonra, radyoaktivitenin %76'sı feçes ve %17'si idrardan geri kazanılmıştır. Telitromisinin yaklaşık üçte biri değişmeden atılmıştır; feçeste %20 ve idrarda %12. Telitromisinin orta düzeyde doğrusal-olmayan farmakokinetik özellikler gösterir. Doz arttıkça, böbrek-dışı klirensi azalır. Bir intravenöz doz uygulanmasını takiben toplam klirensi (ortalama±SS) yaklaşık 58±5 l/saat'tir ve bunun yaklaşık % 22 sinden böbrek klirensi sorumludur. Telitromisinin plazmada azalması tri-eksponansiyel bir özellik gösterir; 0.17 saat gibi hızlı bir dağılım yarı-ömrüne sahiptir.

Telitromisinin günde bir kez 800 mg dozda uygulandığında temel eliminasyon yarılanma ömrü 2-3 saattir ve daha az önemli olan terminal yarılanma ömrü yaklaşık 10 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek bozukluğu

Farklı derecelerde böbrek bozukluğu olan 36 hastayı kapsayan bir çoklu doz araştırmasında, şiddetli böbrek bozukluğu olan grupta (Kreatinin klerensi < 30 mL/dakika) 800 mg çoklu dozlarda $C_{maks,ss}$'de sağlıklı gönüllülere kıyasla 1.4 kat artış ve EAA (0-24)ss'de 2 kat artış gözlenmiştir ve KETEK dozajının azaltılması önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.2 "Pozoloji ve

uygulama şekli"). Gözlenen verilere dayanarak, 600 mg günlük doz, sağlıklı gönüllülerde gözlenen hedef maruz kalmayla yaklaşık olarak eşdeğerdir. Simülasyon verilerine dayanarak, şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda 800 mg ve 400 mg'lık dönüşümlü bir günlük dozaj rejimi, günde bir kez 800 mg alan sağlıklı gönüllülerdeki EAA'a (0-48 saat) yaklaşabilmektedir.
Diyalizin telitromisinin atılımı üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir.

Karaciğer bozukluğu
Hafif ila şiddetli karaciğer yetersizliği (Child Pugh Sınıf A, B ve C) olan 12 hastada yapılan bir tek doz araştırmasında (800 mg) ve 13 hastada yapılan bir çoklu doz araştırmasında (800 mg), telitromisinin C_{maks}, EAA ve $t_{1/2}$'si, yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş sağlıklı gönüllülerde elde edilen değerlerle benzer bulunmuştur. Her iki araştırmada da, karaciğer bozukluğu olan hastalarda daha yüksek renal atılım gözlenmiştir. Karaciğer metabolik kapasitesi azalmış hastalarda sınırlı deneyim bulunduğundan, KETEK karaciğer bozukluğu olan hastalarda ihtiyatla kullanılmalıdır (ayrıca Bkz. Bölüm 4.4 "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

Yaşlı hastalar
65 yaşın üzerindeki hastalarda (medyan 75 yaş), telitromisinin maksimum plazma konsantrasyonu ve EAA'yı sağlıklı genç erişkinlerde ulaşılanlara kıyasla yaklaşık 2 kat artmıştır. Farmakokinetikteki bu değişiklikler dozaj ayarlaması gerektirmemektedir.

Pediyatrik hastalar
13–17 yaş arası pediatrik hastalarda elde edilen sınırlı veriler, bu yaş grubundaki telitromisin konsantrasyonlarının 18–40 yaş arası hastalardaki konsantrasyonlarla benzer olduğunu göstermiştir.

Cinsiyet
Telitromisinin farmakokinetiği erkek ve kadınlar arasında benzerdir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
Telitromisin ile sıçan, köpek ve maymunlarda yapılan 1, 3 ve 6 ay süreli tekrarlanan doz toksisite araştırmaları, karaciğer enzimlerinde artışlar ve histolojik hasar bulgularıyla karaciğerin toksisite açısından başlıca hedef olduğunu göstermiştir. Bu etkiler tedavi kesildikten sonra gerileme eğilimi göstermiştir. Advers etki gözlenmeyen düzeylerde ilacın serbest fraksiyonuna dayanan plazma etkilenimi beklenen klinik etkilenimin 1.6 ila 13 katı arasında değişmiştir.

Sıçanlara ve köpeklere tekrarlanan dozlarda; 1 ay süreyle 150 mg/kg/gün dozda veya 3-6 ay süreyle daha yüksek dozda telitromisin uygulandığında, birçok organı ve dokuyu (örn. karaciğer, böbrek, akciğer, timus, dalak, safta kesesi, mezenterdeki lenf nodülleri, GI kanal) etkileyen fosfolipidozis (hücre içinde fosfolipid birikimi) gözlenmiştir.
Bu uygulama, serbest aktif maddeye sistemik olarak maruz kalma seviyesi olarak; sırasıyla insanlarda 1 aydan sonra beklenen seviyelerin en az 9 katına ve 6 aydan sonra beklenen seviyelerden daha azına karşı gelmektedir. Tedavinin kesilmesiyle geri dönüşümün olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur. Bu bulguların insanlar açısından önemi bilinmemektedir.

Bazı makrolidlerle benzer şekilde telitromisin köpeklerde QTc aralığının uzamasına ve tavşan Purkinje liflerinde in vitro olarak aksiyon potansiyeli süresinin uzamasına neden olmuştur. Etkilerin ortaya çıktığı plazma düzeyleri, serbest ilacın beklenen klinik düzeyinin 8 ile 13 kat

üstündedir. Hipokalemi ve kinidin in vitro olarak aditif/supra-aditif etki göstermiştir; sotalol ile de etkinin güçlendiği görülmüştür. İnsandaki önemli metabolitleri olmasa da; telitromisin HERG ve KV1.5 kanalları üstünde inhibitör etkiye sahiptir.

Üreme toksisitesi çalışmalarında sıçanlarda gamet olgunlaşmasının azaldığı saptanmış ve doğurganlık üstünde advers etkiler görülmüştür. Yüksek dozlarda embriyotoksisite belirgindir, tamamlanmamış kemikleşmede artış ve iskelet anomalileri görülmüştür. Teratojenite potansiyeli açısından sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda sonuca varılamamıştır; yüksek dozlarda fötus gelişimi üstündeki advers etkilere dair kanıtlar şüphelidir.

Genotoksik potansiyeli ile ilgili yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda telitromisin ve onun insanda temel metabolitleri için yapılan testlerde negatif sonuç alınmıştır. Telitromisin ile hiç karsinojenite çalışması yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:
Mikrokristalin selüloz
Povidon K25
Kroskarmeloz sodyum
Magnezyum stearat

Tablet kaplama:
Talk
Makrogol 8000
Hipromelloz 6 cp
Titanyum dioksit E171
Sarı demir oksit E172
Kırmızı demir oksit E172

6.2 Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Her blister boşluğunda 2 film tablet içeren 10 film tabletlik blister ambalajda

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Sanofi aventis İlaçları Ltd. Şti.
No.:193 Levent 3
4394 Şişli-İSTANBUL
Tel: (212) 339 10 00
Faks: (212) 357 03 46

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)
113/52

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 31.01.2003
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ