

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ketek 400 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En filmovertrukken tablet består af 400 mg telithromycin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Lys orange, aflang, bikonveks tablet, præget med H3647 på den ene side og 400 på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Når Ketek ordineres, skal der tages hensyn til officielle retningslinjer vedrørende rationel brug af antibiotika samt til lokal forekomst af resistens (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Ketek er indiceret til behandling af følgende:

Patienter på 18 år og opefter:

- Let eller moderat pneumoni erhvervet uden for sygehus (se pkt. 4.4)
- Ved behandling af infektioner forårsaget af kendte eller suspekte beta-laktam- og/eller makrolidresistente stammer (i henhold til tidligere patientforløb eller nationale og/eller regionale resistensdata) dækket af det antibakterielle spektrum af telithromycin (se pkt. 4.4 og 5.1):
 - Akutte eksacerbationer af kronisk bronkitis
 - Akut sinusitis

Patienter i alderen fra 12 år og opefter:

- Tonsilitis/pharyngitis, forårsaget af *Streptococcus pyogenes* som alternativ når beta-laktam antibiotika ikke er egnet i lande/regioner med en signifikant prævalens af makrolidresistent *S. pyogenes*, medieret via ermTR eller mefA (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Anbefalet dosis 800 mg én gang daglig, dvs. 2 tabletter af 400 mg én gang daglig.

For patienter på 18 år og opefter, alt efter indikation, er behandlingen som følger:

- Pneumoni: 800 mg én gang daglig i 7-10 dage
- Akutte eksacerbationer af kronisk bronkitis: 800 mg én gang daglig i 5 dage.
- Akut sinusitis: 800 mg én gang daglig i 5 dage.
- Tonsilitis/Pharyngitis forårsaget af *Streptococcus pyogenes*: 800 mg én gang daglig i 5 dage.

For patienter på 12-18 år er behandlingen som følger

- Tonsilitis/Pharyngitis forårsaget af *Streptococcus pyogenes*: 800 mg én gang daglig i 5 dage.

Ældre patienter:

Dosisjustering til ældre baseret på alder alene er ikke nødvendig.

Pædiatrisk population:

Sikkerheden og effekten af Ketek hos børn under 12 år er ikke fastlagt (se pkt. 5.2). Ketek anbefales ikke til denne aldersgruppe.

Nedsat nyrefunktion:

Dosisjustering til patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion er ikke nødvendig. Ketek anbefales ikke som første valg til patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min) eller til patienter med både alvorlig nedsat nyrefunktion og samtidig nedsat leverfunktion, da en optimal dosering (600 mg) ikke er mulig. Hvis behandling med telithromycin er nødvendig, kan disse patienter behandles med alternative daglige doseringer på 800 mg og 400 mg, begyndende med en dosis på 800 mg.

Til patienter i hæmodialyse bør dosis justeres, så Ketek 800 mg gives efter hver dialysebehandling (se også pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion:

Dosisjustering til patienter med let, moderat eller alvorlig nedsat leverfunktion er ikke nødvendig, medmindre nyrefunktionen er alvorligt nedsat, der er dog begrænsede erfaringer hos patienter med nedsat leverfunktion. Som følge heraf bør telithromycin anvendes med forsigtighed (se også pkt. 4.4 og 5.2).

Administration

Tabletterne bør synkes hele med tilstrækkelig mængde vand. Tabletterne kan indtages med eller uden mad.

Det bør overvejes at administrere Ketek inden sengetid med henblik på at reducere den potentielle påvirkning i form af visuel forstyrrelse og tab af bevidsthed (se pkt. 4.4)

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed overfor det aktive stof, overfor andre makrolidantibiotika eller overfor et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Myasthenia gravis (se pkt. 4.4).

Tidligere hepatitis og/eller gulsot forbundet med anvendelse af telithromycin.

Samtidig administration af lægemidler, der forlænger QT-intervallet, og som er CYP3A4-substrater, såsom cisaprid, pimozid, estemizol, terfenadin, dronedaron, saquinavir (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af sekalealkaloider (såsom ergotamin og dihydroergotamin) (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af simvastatin, atorvastatin og lovastatin. Behandling med disse stoffer bør afbrydes under behandling med Ketek (se pkt. 4.5).

Medfødt eller familieanamnetisk forlænget QT-syndrom (hvis ikke udelukket ved ekg) og hos patienter med erkendt forlænget QT-interval.

Hos patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion og/eller leverfunktion, er samtidig administration af Ketek og stærke CYP3A4-hæmmere, såsom proteasehæmmere eller azolantimykotika (f.eks. ketoconazol, fluconazol), kontraindiceret.

Samtidig administration af Ketek og colchicin hos patienter med nedsat nyre- og / eller leverfunktion (se pkt 4,5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Forlængelse af QT-intervallet

På grund af risiko for forlængelse af QT-intervallet skal Ketek anvendes med forsigtighed til patienter med koronare hjertesygdomme, ventrikulære arytmier, ukorrigeret hypokaliæmi og/eller hypomagnesiæmi eller bradykardi (< 50 slag/ min), ved samtidig administration af lægemidler, der forlænger QT-intervallet, samt til patienter, der samtidig behandles med potente CYP3A4-inhibitorer såsom proteasehæmmere eller azolantimykotika (f.eks. ketoconazol, fluconazol) (se pkt. 4.3 og 4.5). Ventrikulære arytmier (herunder ventrikulær takykardi, torsades de pointes) er rapporteret hos patienter i behandling med telithromycin og er i nogle tilfælde opstået indenfor få timer efter den første dosis (se pkt. 4.8).

Clostridium difficile-associeret sygdom

Diarré, især hvis den er alvorlig, vedvarende og/eller blodig, under og efter behandling med telithromycin, være forårsaget af pseudomembranøs colitis (se 4.8). Hvis pseudomembranøs colitis mistænkes, skal behandling med Ketek stoppes omgående og patienten skal i understøttende og/eller specifik behandling.

Myasthenia gravis

Forværring af myasthenia gravis er rapporteret hos patienter behandlet med telithromycin og denne forværring er nogle gange indtruffet indenfor få timer efter første dosis. Rapporter har omfattet død og livstruende akut hurtigt indtrædende respirationsvigt (se pkt. 4.8).

Lidelser i lever- og galdeveje

Almindeligvis er der i kliniske studier med telithromycin observeret forandringer i leverenzymen. Der er rapporteret om post-marketing tilfælde af alvorlig hepatitis og leversvigt, inklusive fatale tilfælde (som generelt er blevet associeret med underliggende alvorlige sygdomme eller samtidig administration af medicinske produkter) (se pkt. 4.8). Disse leverreaktioner blev observeret under eller umiddelbart efter behandling og var i de fleste tilfælde reversible efter seponering af telithromycin. Patienter bør rådes til at stoppe behandlingen eller kontakte deres læge, hvis der opstår tegn eller symptomer på leverlidelse såsom anoreksi, icterus, mørk farvning af urinen, kløe eller øm abdomen.

Ketek bør grundet begrænset erfaring anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Synsforstyrrelser

Ketek kan forårsage synsforstyrrelser specielt ved at nedsætte akkomodationsevnen samt evnen til at frigøre akkomodation. Synsforstyrrelser, inklusive sløret syn, vanskelighed ved at fokusere samt diplopi. De fleste hændelser var lette til moderate; imidlertid har alvorlige tilfælde været rapporteret. Den visuelle reaktion kan indtræde pludseligt. Det er vigtigt at patienter, der har fået ordineret telithromycin, informeres om, at visuelle bivirkninger kan forekomme under behandlingen (se pkt. 4.7 og 4.8).

Bevidsthedstab

Der har været rapporteret post-marketing bivirkninger af forbigående tab af bevidsthed inklusive nogle tilfælde associeret med vagus syndrom (se pkt. 4.7 og 4.8).

Det bør overvejes at give Ketek ved sengetid for at reducere den potentielle følgevirkning synsforstyrrelser og tab af bevidsthed.

CYP3A4-inducere

Ketek bør ikke anvendes under og 2 uger efter behandling med CYP3A4-inducere (såsom rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, perikon). Samtidig behandling med disse lægemidler vil sandsynligvis resultere i subterapeutiske koncentrationer af telithromycin og udgør derfor en risiko for behandlingssvigt (se pkt. 4.5).

CYP3A4-substrater

Ketek hæmmer CYP3A4 og bør kun anvendes i særlige tilfælde under behandling med lægemidler, der metaboliseres af CYP3A4. Patienter i samtidig behandling med pravastatin, rosuvastatin eller

fluvastatin bør monitoreres omhyggeligt for tegn og symptomer på myopati og rhabdomyolyse (se pkt. 4.3 og 4.5).

Resistens

Det er specielt vigtigt i områder med høj incidens af erythromycin A resistens at tage evolutionen af følsomhedsmønstret for telithromycin og andre antibiotika i betragtning.

Ved pneumoni er der påvist effekt hos et begrænset antal patienter med risikofaktorer såsom *pneumococ bacteriæmi* eller alder mere end 65 år.

Erfaringen for behandling af infektioner forårsaget af penicillin/eller erythromycin resistente *S. pneumoniae* er begrænset, men indtil nu har klinisk effekt og eradikationsrate være ens sammenlignet med behandling af følsomme *S. pneumoniae*. Der bør udvises forsigtighed, når *S. aureus* er mistænkt patogen og der er sandsynlighed for erythromycin resistens baseret på lokal epidemiologi.

L. pneumophila er meget følsom overfor telithromycin *in vitro*, imidlertid er den kliniske erfaring med behandling af pneumoni forårsaget af *legionella* begrænset.

Som for macrolider, er *H. influenzae* klassificeret som intermediært følsom. Dette bør medtages når infektioner forårsaget af *H. influenzae* skal behandles.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er udelukkende udført interaktionsstudier med voksne.

- **Ketek's virkning på andre lægemidler:**

Telithromycin er en CYP3A4-hæmmer og en svag CYP2D6-hæmmer. *In vivo*-studier med simvastatin, midazolam og cisaprid viste udtalt hæmning af intestinal CYP3A4 og moderat hæmning af hepatiske CYP3A4. Hæmningsgraden af forskellige CYP3A4-substrater er vanskelig at forudsige, og Ketek bør derfor ikke anvendes under behandling med andre midler, der er CYP3A4-substrater, med mindre plasmakoncentrationerne af CYP3A4-substrat, effekten eller bivirkninger nøje kan monitoreres. Alternativt skal behandlingen med CYP3A4-substrat afbrydes under behandling med Ketek.

Telithromycin er også en P-glykoprotein-hæmmer. Samtidig administration af Ketek og lægemidler, som er substrater for P-glykoprotein, kan resultere i øget eksponering for P-glykoprotein-substrater, såsom digoxin og dabigatranetexilat. Hvis telithromycin gives samtidigt med dabigatranetexilat, skal det ske under tæt klinisk monitorering (for tegn på blødning eller anæmi).

Ciclosporin, tacrolimus, sirolimus

Grundet dets CYP3A4 hæmmende potentiale, kan telithromycin øge blodkoncentrationen af disse CYP3A4-substrater. Ciclosporin, tacrolimus eller sirolimus-niveauerne skal derfor overvåges nøje og dosis justeres om nødvendigt når patienter, som allerede er i behandling med et immunundertrykkende stof, opstartes på telithromycin. Når telithromycinbehandlingen afbrydes, bør ciclosporin, tacrolimus eller sirolimus-niveauerne igen overvåges nøje og dosis øges efter behov.

Metoprolol

Når metoprolol (et CYP2D6 substrat) blev administreret samtidig med Ketek, blev metoprolol C_{max} og AUC øget med omkring 38%. Der var dog ingen effekt på eliminationshalveringstiden af metoprolol. Den øgede eksponering af metoprolol kan være klinisk vigtig for patienter med hjertefejl i behandling med metoprolol. Hos disse patienter, skal samtidig administration af Ketek og metoprolol, et CYP2D6 substrat, påtænkes med forsigtighed.

Lægemidler med potentiale til at forlænge QT-interval

Ketek forventes at forøge plasmakoncentrationerne af cisaprid, pimozid, aztemizol, terfenadin, dronedaron, saquinavir. Dette kunne resultere i QT-interval forlængelse og hjertearytmier inklusiv

ventrikulær takykardi, ventrikulær fibrillation og *torsades de pointes*. Samtidig administration af Ketek og nogen af disse lægemidler er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Forsigtighed anbefales, når Ketek anvendes til patienter, der får anden medicin med potentiale til at forlænge QT-intervallet (se pkt. 4.4). Dette inkluderer antiarytmika klasse IA (f.eks. quinidin, procainamid, disopyramid) og klasse III (f.eks. dofetilid, amiodaron), citalopram, tricykliske antidepressiva, methadon, visse antipsykotika (f.eks. phenothiaziner), fluorquinoloner (f.eks. moxifloxacin), visse svampemidler (f.eks. fluconazol, pentamidin) og visse antivirale lægemidler (f.eks. telaprevir).

Sekalealkaloider (f.eks. ergotamin og dihydroergotamin):

Ved ekstrapolering fra erythromycin A og josamycin kan samtidig medicinering med Ketek og sekalealkaloiderivater føre til alvorlig vasokonstriktion ("ergotisme") med mulig nekrose i ekstremiteterne. Kombinationen er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Statiner

Når simvastatin blev administreret samtidig med Ketek, steg simvastatin C_{max} 5,3 gange og simvastatin AUC steg 8,9 gange, Simvastatinsyre C_{max} steg 15 gange og simvastatinsyre AUC steg 11 gange., Ketek kunne bevirke en lignende interaktion med lovastatin og atorvastatin, som også hovedsagelig metaboliseres via CYP3A4. Ketek bør derfor ikke anvendes samtidig med simvastatin, atorvastatin eller lovastatin (se pkt. 4.3). Behandling med disse midler skal afbrydes under Ketek-behandling. Eksponeringen for pravastatin, rosuvastatin og i mindre udstrækning fluvastatin kan blive forhøjet på grund af mulig involvering af transportproteiner, men denne forhøjelse forventes at blive mindre end interaktioner involverende CYP3A4 hæmning. Patienter bør imidlertid monitoreres omhyggeligt for tegn og symptomer på myopati og rhabdomyolyse, når de er i samtidig behandling med Ketek og pravastatin, rosuvastatin eller fluvastatin.

Benzodiazepiner

Ved samtidig administration af midazolam med Ketek steg midazolam AUC 2,2 gange efter intravenøs administration af midazolam og 6,1 gang efter oral administration. Midazolam halveringstiden steg ca. 2,5 gange. Oral administration af midazolam samtidig med Ketek bør undgås. Intravenøs dosis af midazolam justeres efter behov og patienten skal monitoreres. De samme forsigtighedsregler skal også iagttages for andre benzodiazepiner, der metaboliseres af CYP3A4 (specielt triazolam men også i mindre udstrækning alprazolam). For de benzodiazepiner som ikke metaboliseres via CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam) er interaktion med telithromycin usandsynlig.

Digoxin

Ketek øger plasmakonzentrationen af digoxin, der er et P-glucoprotein-substrat. Minimumsværdierne i plasma, C_{max} , AUC og renal clearance steg med henholdsvis 20%, 73%, 37% og 27% hos raske forsøgspersoner. Trods dette er der ingen signifikante ændringer i EKG-parametrene, og der er ikke set tegn på digoxin-toxicitet. Alligevel bør kontrol af S-digoxin overvejes ved samtidig anvendelse af digoxin og Ketek.

Teophyllin

Der er ikke nogen klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner mellem Ketek og teophyllin, når dette gives som retard-formulering. Hvis begge lægemidler skal anvendes samtidig, skal de indtages med 1 times interval for at undgå mulige bivirkninger fra mavetarmkanalen, f.eks. kvalme og opkastning.

Orale antikoagulantia

Øget antikoagulationsaktivitet er set hos patienter, der behandles samtidigt med antikoagulantia og antibiotika, herunder telithromycin. Mekanismerne er ikke fuldstændigt kendt. Selv om Ketek ikke har klinisk relevant farmakokinetisk eller farmakodynamisk interaktion med warfarin efter enkeltdosis-administration, bør hyppigere monitorering af protrombintid/INR (International Normalised Ratio) overvejes ved samtidig behandling.

Orale kontraceptiva

Der er ikke set farmakodynamiske eller klinisk relevant farmakokinetisk interaktion med lavdosis trifasiske orale kontraceptiva hos raske forsøgspersoner.

Colchicin

Colchicin-forgiftning, inklusive dødelige tilfælde, er set hos patienter behandlet med colchicin og stærke CYP3A4-inhibitorer. Telithromycin er kendt for at være en stærk CYP3A4-hæmmer og er også en P-glykoprotein-hæmmer. Eksponeringen for colchicin, der er et CYP3A4- og P-glykoprotein-substrat, kan derfor forventes at stige, hvis Ketek og colchicin administreres samtidigt. Samtidig administration af Ketek og colchicin er kontraindiceret hos patienter med nedsat nyre- og / eller leverfunktion (se pkt 4,3).

Calciumantagonister, der metaboliseres af CYP3A4

Samtidig administration af stærke CYP3A4-hæmmere (såsom telithromycin) og calciumantagonister, der metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. verapamil, nifedipin, felodipin), kan resultere i hypotension, bradykardi og bevidsthedstab og bør derfor undgås. I tilfælde, hvor kombination anses for nødvendig, bør dosis af calciumantagonist reduceres og patienten monitoreres tæt for effekt og bivirkninger.

Sotalol

Telithromycin nedsætter C_{max} med 34% og AUC med 20% for sotalol på grund af nedsat absorption.

- Andre lægemidlers virkning på Ketek

Under samtidig administration af rifampicin og telithromycin i gennemsnitlige doser, var C_{max} og AUC for telithromycin i gennemsnit nedsat med henholdsvis 79% og 86%. Derfor vil samtidig administration af CYP3A4-inducere (f.eks. rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital, perikon) sandsynligvis resultere i subterapeutiske koncentrationer af telithromycin og tab af effekt. Induktionen aftager gradvist over 2 uger efter ophør af behandling med CYP3A4-inducere.

Ketek bør ikke anvendes under og 2 uger efter behandling med CYP3A4-inducere.

Interaktionsstudier med itraconazol og ketoconazol, to CYP3A4-inhibitorer, viste, at maksimum-plasmakoncentrationerne af telithromycin steg henholdsvis 1,22 og 1,51 gange og AUC henholdsvis 1,54 og 2,0 gange. Disse ændringer i telithromycins farmakokinetik nødvendiggør ikke dosisjustering, da telithromycin-eksponeringen forbliver indenfor et veltolereret interval. Ritonavirs virkning på telithromycin er ikke undersøgt og kunne medføre en større stigning i telithromycin-eksponeringen. Kombinationen skal anvendes med forsigtighed.

Stærke CYP 3A4-hæmmere må ikke tages samtidigt med Ketek hos patienter med alvorlig nyre- og leverdysfunktion (se pkt. 4.3).

Ranitidin (indtages 1 time før Ketek) og antacida indeholdende aluminium og magnesiumhydroxid har ingen klinisk relevant påvirkning af telithromycins farmakokinetik

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af Ketek til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Ketek bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt.

Amning

Telithromycin udskilles i mælken hos dyr, i koncentrationer på ca. 5 gange af maternel plasmakoncentration. Der findes ingen tilgængelige oplysninger for mennesker. Ketek bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

I studier med rotter blev der observeret en reduktion i frugtbarhed ved toksiske doser hos forældrene (se pkt. 5.3).

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ketek kan forårsage bivirkninger så som synsforstyrrelser, forvirring eller hallucinationer, som kan nedsætte evnen til at udføre visse opgaver. Der er endvidere rapporteret sjældne tilfælde af forbigående bevidsthedstab, hvilke kan være forudgået af vagus symptomer (se pkt. 4.8). På grund af de potentielle synsvanskeligheder, tab af bevidsthed, forvirring eller hallucinationer, bør patienterne tilstræbe at minimere aktiviteter såsom at køre bil, betjene tunge maskiner eller påtage sig andre risikobetonede aktiviteter under behandling med Ketek. Hvis patienterne oplever synsforstyrrelser, tab af bevidsthed, forvirring eller hallucinationer under behandling med Ketek, bør de ikke køre bil, betjene tunge maskiner eller påtage sig andre risikobetonede aktiviteter (se pkt. 4.4 og 4.8). Patienterne bør informeres om, at disse bivirkninger kan forekomme allerede ved den første dosis af lægemidlet. Patienterne bør manes til forsigtighed overfor de mulige virkninger af disse hændelser på evnen til at køre bil eller til at betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Tabel med bivirkninger

Hos 2.461 patienter behandlet med telithromycin i fase III kliniske studier samt igennem post-marketing erfaring blev følgende bivirkninger, der muligvis eller sandsynligvis kunne relateres til telithromycin, rapporteret. Dette er vist i tabellen nedenfor. Diarré, kvalme og svimmelhed var de hyppigst rapporterede bivirkninger i fase III kliniske studier.

Inden for hver gruppe af bivirkninger med samme frekvens skal bivirkningerne opstilles efter hvor alvorlige bivirkningerne er. De mest alvorlige skal anføres først.

Systemorganklasser	Meget almindelig $\geq 1/10$	Almindelig $\geq 1/100, < 1/10$	Ikke almindelig $\geq 1/1.000, < 1/100$	Sjælden $\geq 1/10.000, < 1/1.000$	Meget sjælden $< 1/10.000$	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)*
Blod og lymfesystem			Eosinofili			
Immunsystemet						Angioødem, anafylaktiske reaktioner inklusive anafylaktisk shock, hypersensitivitet
Psykiske forstyrrelser						Forvirring, hallucinationer
Nervesystemet		Svimmelhed, hovedpine, smagsforstyrrelser	Vertigo, døsighed, nervøsitet, søvnløshed	Forbigående bevidsthedstab, paræstesi	Parosmi	Tilfælde af hurtig forværring af myasthenia gravis er rapporteret (se pkt. 4.3 og 4.4). Ageusi, anosmi tremor, kramper
Øjne			Sløret syn	Dobbeltsyn		

Systemorganklasser	Meget almindelig $\geq 1/10$	Almindelig $\geq 1/100, < 1/10$	Ikke almindelig $\geq 1/1.000, < 1/100$	Sjælden $\geq 1/10.000, < 1/1.000$	Meget sjælden $< 1/10.000$	Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)*
Hjerte			Rødme, palpitationer	Atriefibrillation, hypotension, bradykardi		QT-/QTc-interval forlængelse, ventrikulær arytmi (herunder ventrikulær takykardi, torsades de pointes) potentielt med dødeligt udfald (se pkt. 4.4)
Mave-tarmkanalen	Diarré	Kvalme, opkastning, gastrointestinale smerter, flatulens	Oral <i>Candida</i> -infektion, stomatitis, anoreksi, obstipation		Pseudomembranøs colitis (se pkt. 4.4)	Pankreatitis
Lever og galdeveje		Forhøjede leverenzymmer (ASAT, ALAT, basisk fosfatase, gammaglutamyl transferase)	Hepatitis	Cholestatisk icterus		Alvorlig hepatitis og leversvigt (se pkt. 4.4)
Hud og subkutane væv			Udslæt, urticaria, pruritus	Eksem	Erythema multiforme	
Knogler, led, muskler og bindevæv					Muskelkramper	Artralgi, myalgi
Det reproduktive system og mammae		Vaginal <i>Candida</i> -infektion				

* Post-marketing erfaringer

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Synsforstyrrelser (< 1%) i forbindelse med brug af Ketek, inklusiv sløret syn, svært ved at fokusere og dobbeltbillede, var mest lette til moderate, men alvorlige reaktioner har også været rapporteret. Det viste sig typisk indenfor få timer efter den første eller anden dosis, gentog sig efter efterfølgende doser, varede i flere timer og var fuldt reversibelt enten under behandling eller efter ophør af behandling. Den visuelle reaktion kan indtræde pludseligt. Disse tilfælde forbindes ikke med tegn på øjenabnormalitet (se pkt. 4.4 og 4.7).

I kliniske studier var effekten på QTc ringe (gennemsnitlig ca. 1 msek.). I sammenlignende kliniske studier blev lignende virkninger, som observeret under clarithromycin, set på en on-terapi $\Delta QTc > 30$ msek hos henholdsvis 7,6% og 7% af tilfældene. Ingen patienter i nogen af grupperne viste en $\Delta QTc > 60$ msek. Der var ingen rapporter på TdP eller andre alvorlige ventrikulære arytmier eller relateret synkope i det kliniske program, og der blev ikke fundet risiko-subgrupper.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af akut overdosering skal mavens indhold tømmes. Patienten bør observeres nøje og symptomatisk og understøttende behandling kan gives.

Tilstrækkelig væskebalance bør opretholdes. Blodelektrolytter (specielt kalium) skal kontrolleres og grundet risikoen for forlængelse af QT-interval og øget risiko for arytmier skal EKG-måling finde sted.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antibakterielle midler til systemisk brug, makrolider, lincosamider og streptogramin, ATC-kode: J01FA15

Telithromycin er et semisyntetisk derivat af erythromycin A og tilhører gruppen af ketolider, en ny gruppe af antibakterielle midler beslægtet med makrolider.

Virkningsmekanisme

Telithromycin hæmmer proteinsyntesen ved at interagere med domænerne II og V på det 23S ribosomale RNA af den 50S ribosomale subunit. Desuden kan telithromycin blokere dannelsen af 50S og 30S ribosomale subunits.

Telithromycins affinitet til den bakterielle 50S ribosomale subunit for organismer, der er følsomme over for erythromycin A, er 10 gange højere end for erythromycin A's.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk (PK/PD) sammenhæng

AUC/MIC forholdet er vist at være den PK/PD-parameter, der korrelerer bedst med virkningen af telithromycin.

Resistensmekanismer

Telithromycin inducerer ikke ekspresion af makrolid-lincosamid-streptogramin B (MLS_B)-medieret resistens *in vitro* hos *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* eller *Streptococcus pyogenes*.

Hos visse organismer, der pga. inducerbar ekspresion af MLS_B-resistensdeterminanten er resistente over for erythromycin A, er telithromycins affinitet for den 50S ribosomale subunit mere end 20 gange højere end for erythromycin A's.

Telithromycin er ikke aktiv mod organismer, der grundlæggende udtrykker MLS_B-resistensdeterminanten (cMLS_B). Størstedelen af methicillinresistente *S.aureus* (MRSA) udtrykker cMLS_B.

I *in vitro*-undersøgelser var aktiviteten af telithromycin nedsat over for organismer, der udtrykker erythromycin *erm*(B)- eller *mef*(A)-relaterede mekanismer.

Eksposering for telithromycin *in vitro*-selektede pneumokokmutationer med øget MIC for telithromycin. Generelt resulterede det i MIC-værdier på ≤1 mg/l.

Streptococcus pneumoniae udviser ikke krydsresistens mellem erythromycin A og telithromycin.

For *Streptococcus pyogenes*, der udviser højniveau-resistens over for erythromycin A, er der krydsresistens over for telithromycin.

Grænseværdier

De anbefalede Europæiske Referencekomité (EUCAST) MIC kliniske grænseværdier for telithromycin ses nedenfor:

Patogen	Følsom	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 mellem makrolide MIC-værdier og klinisk udfald er svagt for *H. influenzae*. Derfor er MIC-grænseværdien for telithromycin sat til at kategorisere wild-type *H. influenzae* som værende moderat følsom.

Antibakterielt spektrum

Forekomsten af resistens kan variere geografisk og over tid for udvalgte arter, og lokal information om resistensudviklingen er ønskelig, specielt ved behandling af alvorlige infektioner. Hvis nødvendigt, bør der søges ekspertbistand, hvis lokal prævalens af resistens er af en sådan karakter, at anvendelse af stoffet i det mindste for nogle typer af infektioner er diskutabel.

Almindeligt følsomme arter <u>Aerobe Gram-positive bakterier</u> <i>Staphylococcus aureus</i> methicillin følsomme (MSSA)* <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus species</i> Viridans gruppe <i>streptococci</i>
<u>Aerobe Gram-negative bakterier</u> <i>Haemophilus influenzae</i> \$* <i>Haemophilus parainfluenzae</i> \$ <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> *
<u>Andre</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> * <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Arter for hvilke erhvervet resistens kan udgøre et problem <u>Aerobe Gram-positive bakterier</u> <i>Staphylococcus aureus</i> methicillin resistente (MRSA)+ <i>Streptococcus pyogenes</i> *
Arveligt betingede resistente organismer <u>Aerobe Gram-negative bakterier</u> <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i>

* Klinisk effekt er blevet vist ved følsomme isolater til godkendte indikationer.

\$ Naturlig moderat følsomhed

+**Telithromycin er ikke aktivt mod organismer, der grundlæggende udtrykker MLS_B-resistensdeterminanten (cMLS_B). Flere end 80 % af MRSA udtrykker cMLS_B

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration absorberes telithromycin ganske hurtigt. En gennemsnitlig maksimal plasmakonzentration på 2 mg/l opnås indenfor 1-3 timer efter en gang daglig dosering af 800 mg telithromycin. Den absolutte biotilgængelighed er ca. 57% efter en enkelt dosis på 800 mg. Absorptionsraten og -udbredelsen påvirkes ikke af fødeindtagelse, hvorfor Ketek tabletter kan gives uden hensyn til fødeindtagelse.

Gennemsnitlig minimum plasmakonzentration ved steady state på 0,04 og 0,07 mg/l nås indenfor 3-4 dage ved dosering én gang daglig af 800 mg telithromycin. Ved steady state er AUC ca. 1,5 gange højere end ved enkeltdosering.

Gennemsnitlige maksimum og minimum plasmakonzentrationer ved steady state hos patienter var $2,9 \pm 1,6$ mg/l (interval 0,02-7,6 mg/ml) og $0,2 \pm 0,2$ mg/l (interval 0,010-1,29 mg/l) under et terapeutisk 800 mg daglig dosis regime.

Distribution

In vitro-proteinbindingen er ca. 60% til 70%. Telithromycin fordeles bredt i hele kroppen. Fordelingsvolumen er $2,9 \pm 1,0$ l/kg. Hurtig fordeling af telithromycin i vævet resulterer i signifikant højere telithromycinkonzentrationer i de fleste mål-væve end i plasma. De maksimale totale vævskoncentrationer i epitelmkranset væske, alveolære makrofager, bronkial mucosa, tonsiller og sinusvæv var henholdsvis $14,9 \pm 11,4$ mg/l, $318,1 \pm 231$ mg/l, $3,88 \pm 1,87$ mg/kg, $3,95 \pm 0,53$ mg/kg og $6,96 \pm 1,58$ mg/kg. De totale vævskoncentrationerne 24 timer efter dosis i epitelmkranset væske, alveolære makrofager, bronkial mucosa, tonsiller og sinusvæv var henholdsvis $0,84 \pm 0,65$ mg/l, 162 ± 96 mg/l, $0,78 \pm 0,39$ mg/kg, $0,72 \pm 0,29$ mg/kg og $1,58 \pm 1,68$ mg/kg. Den gennemsnitlig maksimum-telithromycin-konzentration i hvide blodlegemer var 83 ± 25 mg/l.

Biotransformation

Telithromycin metaboliseres primært af leveren. Efter oral administration udskilles 2/3 af en dosis som metabolitter og 1/3 uomdannet. Det primære cirkulerende stof i plasma er telithromycin. Den primære cirkulerende metabolit repræsenterer ca. 13% af telithromycin AUC, og har ringe antimikrobiel virkning sammenlignet med modersubstansen. Andre metabolitter blev påvist i plasma, urin og fæces og udgør mindre end eller er lig med 3 % af plasma AUC.

Telithromycin metaboliseres både af CYP-isoenzymer og non-CYP-enzym. Det primære CYP-enzym involveret i telithromycinmetaboliseringen er CYP3A4. Telithromycin er en CYP3A4- og CYP2D6-hæmmer, men har ingen eller begrænset effekt på CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 og 2E1.

Elimination

Efter oral administration af radiomærket telithromycin genfindes 76 % af radioaktiviteten i fæces, og 17 % i urinen. Ca. 1/3 af telithromycin udskilles uomdannet, 20 % i fæces og 12 % i urin. Telithromycin viser moderat non-lineær farmakokinetik. Den non-renale clearance m nedsættes når dosis forøges. Total clearance er ca. 58 ± 5 L/time efter intravenøs hvoraf den renale clearance er på 22 %. Telithromycin viser en trieksponential fjernelse fra plasma med en hurtig distributionshalveringstid på 0,17 time. Telithromycins overvejende eliminationshalveringstid er 2-3 timer og den terminale halveringstid er ca. 10 timer ved en dosis på 800 mg en gang daglig.

Specielle populationer

-Nedsat nyrefunktion

I et multi-dosis studie med 36 patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion, blev en 1,4-fold stigning i $C_{\max,ss}$ og en 2-fold stigning i $AUC(0-24)_{ss}$ ved 800 mg multiple doser i gruppen med alvorlig nedsat nyrefunktion ($CLCR < 30$ ml/min) observeret sammenlignet med raske frivillige og en nedsat dosis Ketek anbefales (se pkt. 4.2). Baseret på observerede data er en daglig dosis på 600 mg nogenlunde ækvivalent med den påvirkning som var målet observeret hos de raske frivillige.

Baseret på simulations data, kan et alternativ dagligt dosis regime på 800 mg og 400 mg til patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion nærme sig $AUC(0-48\text{ t})$ hos raske individer, som får 800 mg en gang daglig.

Dialyse effekt på telithromycins elimination blev ikke vurderet.

-Nedsat leverfunktion

I et enkelt-dosis-studie (800 mg) med 12 patienter og et multi-dosis studie (800 mg) med 15 patienter med let til alvorligt nedsat leverfunktion (Child Pugh Class A, B og C) svarede $C_{\max}$, AUC og $t_{1/2}$ af telithromycin til det, som blev opnået hos alders- og kønssammenlignelige raske personer. I begge studier blev observeret højere nyre elimination hos patienter med nedsat leverfunktion. På grund af begrænset erfaring med patienter med nedsat metabolisk kapacitet i leveren, bør Ketek anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion (se også pkt. 4.4).

-Ældre forsøgspersoner

Hos forsøgspersoner over 65 (median 75 år) var den maksimale plasmakoncentration og AUC for telithromycin øget 2 gange i forhold til unge raske voksne. Disse ændringer i farmakokinetikken førte ikke til dosisjustering.

-Pædiatrisk population

Begrænsede data fra studier hos pædiatriske patienter i alderen 13-17 år viser, at koncentrationen af telithromycin i denne aldersgruppe svarer til koncentrationerne hos patienter i alderen 18-40 år.

-Køn

Telithromycins farmakokinetik er ens for mænd og kvinder.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Toksicitetsstudier af 1, 3 og 6 måneders varighed udført på rotte, hund og abe med gentagne doser telithromycin viste, at leveren var det primære mål for toksicitet med stigninger i leverenzymen og histologiske tegn på skader. Disse virkninger viste en tendens til regression efter behandlingsophør. Plasma-ekspositioner baseret på frie fraktioner af det aktive stof, ved koncentrationer med ingen observerede bivirkninger, nås i interval på 1,6 til 13 gange den forventede kliniske eksposition.

Fosfolipidosis (intracellulær fosfolipid akkumulation), som påvirker flere organer og væv (f.eks. lever, nyre, lunger, thymus, milt, galdeblære, mesenteriale lymfekirtler, GI tragt) er observeret hos rotter og hunde som fik telithromycin i gentagne doser på 150 mg/kg/dag eller mere i en måned og 20 mg/kg/dag i 3-6 måneder. Denne administration svarer til et systemisk påvirkningsniveau af det frie aktive stof på henholdsvis mindst 9 gange det forventede niveau hos mennesker efter 1 måned og mindre end 1 gang det forventede niveau hos mennesker efter 6 måneder. Der var evidens for reversibilitet efter afbrydelse af behandlingen. Disse observationers betydning for mennesker er ukendt.

I lighed med nogle makrolider forlængede telithromycin QTc-intervallet hos hunde og aktionspotentialets varighed hos kanin-Purkinje-fibre *in vitro*. Virkningerne var åbenbare ved plasmakoncentrationer af det frie lægemiddel på 8 til 13 gange af det forventede kliniske niveau. Hypokaliæmi og quinidin havde additive / supraadditive virkninger *in vitro*, mens potenseringen var åbenbar med sotalol. Telithromycin, men ikke dets humane hovedmetabolitter, havde inhibitorisk aktivitet på HERG- og Kv1.5-kanaler.

Studier af reproduktionstoksicitet viste nedsat cellemodning hos rotter og påvirkning af befrugtningen. Et let nedsat fertilitetsindeks blev set hos rotter ved toksiske doser (højere end 150 mg/kg) hos forældrene. Ved høje doser var embryotoksiciteten åbenbar og en stigning i ufuldstændig ossifikation og skeletale anomalier sås. Studier på rotter og kaniner var inklusiv med hensyn til potentiale for teratogenicitet. Der er usikre tegn på påvirkning af den føtale udvikling ved høje doser.

Telithromycin og dets humane hovedmetabolitter var negative i studier på genotoksisk potentiale *in vivo* og *in vitro*. Der er ikke udført karcinogenicitetsforsøg med telithromycin.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne:

Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon K25
Croscarmellosematrium
Magnesiumstearat

Filmovertæk:

Talcum
Macrogol 8000
Hypromellose 6 cp
Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvert blisterhul indeholder 2 tabletter.

Pakninger: 10, 14, 20 og 100 tabletter
Uigennemsigtig PVC/aluminiumsblisterpakning.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/01/191/001-004

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 9. juli 2001

Dato for seneste fornyelse: 9. juli 2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne ansvarlige for batchfrigivelse:

S.C. Zentiva S.A.

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidigt.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ketek 400 mg fillovertrukne tabletter
telithromycin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fillovertrukken tablet indeholder 400 mg telithromycin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 fillovertrukne tabletter
14 fillovertrukne tabletter
20 fillovertrukne tabletter
100 fillovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERFRA**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Ketek

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ketek 400 mg filmovertrukne tabletter
telithromycin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Aventis Pharma S.A.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Ketek 400 mg filmovertrukne tabletter Telithromycin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Ketek til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her (se punkt 4).

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ketek
3. Sådan skal du tage Ketek
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Ketek indeholder den aktive stof telithromycin.

Ketek er et antibiotikum af typen makrolider. Antibiotika stopper væksten af bakterier, som er skyld i infektioner.

Ketek anvendes til behandling af infektioner forårsaget af bakterier, som lægemidlet virker imod.

- Hos voksne anvendes Ketek til behandling af infektioner i halsen, infektioner i bihulerne (hulrummene i knoglerne omkring næsen), infektioner i brystet hos patienter med længerevarende åndedrætsbesvær samt lungebetændelse (pneumoni).
- Hos unge på 12 år og opefter anvendes Ketek til behandling af infektioner i halsen.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE KETEK

Tag ikke Ketek:

- hvis du er **allergisk** over for telithromycin, et af de øvrige makrolidantibiotika eller et af de øvrige indholdsstoffer i Ketek (angivet i punkt 6). Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget du er i tvivl om.
- hvis du lider af **myasthenia gravis**, en sjælden sygdom, som giver muskelsvaghed.
- hvis du tidligere har haft en leversygdom (**hepatitis** og/eller **gulsot**) i forbindelse med, at du tog Ketek.
- hvis du **tager andre lægemidler**, som kan forlænge QT-intervallet i elektrokardiogrammet (ekg) såsom:
 - terfenadin eller astemizol (mod allergi)
 - cisaprid (mod fordøjelsesproblemer)
 - pimozid (mod psykiske problemer)
 - dronedaron (mod hjerteflimmer)
 - saquinavir (mod hiv)
- hvis du **tager lægemidler**, indeholdende et af følgende aktive stoffer:
 - ergotamin eller dihydroergotamin (tabletter eller inhalator mod migræne)
- hvis du tager lægemidler til regulering af blodets indhold af **kolesterol** eller andre lipider, som simvastatin, lovastatin eller atorvastatin, da bivirkningerne fra disse lægemidler kan øges.

- hvis det er kendt, at du eller nogen i din familie har en sjælden **abnormitet i elektrokardiogrammet (ekg)**, kaldet medfødt langt QT-syndrom.
-
- Du bør ikke tage Ketek, hvis du har **nyreproblemer** (alvorlig nedsat nyrefunktion) og/eller **leverproblemer** (alvorlig nedsat leverfunktion), samtidig med anden medicin indeholdende et af følgende aktive stoffer:
 - ketoconazol eller fluconazol (behandling af svampeinfektion)
 - medicin, som kaldes en proteasehæmmer (mod hiv)
 - colchicin (mod urinsur gigt)

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager Ketek:

- hvis du tidligere har haft visse **hjerterproblemer** såsom koronar hjertesygdom, ventrikulære arytmier, bradykardi (ændring i hjerterytmen eller elektrokardiogram) eller hvis du har haft visse unormale blodprøver som følge af medicinske tilstande såsom lavt niveau af kalium (hypokaliæmi) og lavt niveau af magnesium (hypomagnesiæmi).
- Hvis du har en **leversygdom**.
- Hvis du oplever **besvimelse** (kortvarigt tab af bevidsthed).

Tal med din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du oplever uregelmæssig hjerterytme (puls).

Tal med din læge, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet hvis du oplever synsforstyrrelser (sløret syn, besvær med at se skarpt, dobbeltsyn). Disse synsforstyrrelser kan opstå pludseligt og vare flere timer. Du kan opleve dette inden for få timer efter at have taget din daglige dosis af Ketek første eller anden gang. Det kan ske igen, når du tager den næste dosis af Ketek. Disse bivirkninger forsvinder som regel under behandlingen eller efter afslutning af behandling med Ketek.

Hvis nogle af ovenstående punkter gælder for dig, eller hvis du er usikker, så tal med lægen før du begynder at tage Ketek.

Hvis du får alvorlig, længerevarende eller blodig **diaré** mens eller efter at du har taget Ketek tabletter, skal du straks kontakte lægen, da det kan være nødvendigt at afbryde behandlingen. Dette kan være tegn på en maveinfektion, som kan opstå i forbindelse med antibiotika.

Tag tabletterne før sengetid for at reducere virkningen af de potentielle synsforstyrrelser (se også punkt 3).

Børn og unge

Ketek er **ikke anbefalet** til børn under 12 år.

Se også afsnittene: ”Tag ikke Ketek”, ”Brug af anden medicin sammen med Ketek” samt ”Trafik- og arbejdssikkerhed”.

Brug af anden medicin sammen med Ketek

Fortæl altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Disse lægemidler må ikke anvendes sammen med Ketek:

- lægemidler til at kontrollere niveauet af **kolesterol** eller andre lipider i blodet, såsom simvastatin, atorvastatin eller lovastatin, da bivirkninger fra disse lægemidler kan øges.
- andre lægemidler, der kan **forlænge QT-intervallet** på et elektrokardiogram (ekg), såsom:
 - terfenadin eller astemizol (mod allergi)
 - cisaprid (mod fordøjelsesproblemer)
 - pimozid (mod psykiske problemer)
 - saquinavir (mod hiv)
- andre lægemidler indeholdende et af **følgende aktive stoffer**:
 - ergotamin eller dihydroergotamin (tabletter eller inhalator til migræne)
- hvis du har **nyreproblemer** (alvorlig nedsat nyrefunktion) og/eller **leverproblemer** (alvorlig nedsat leverfunktion), anden medicin indeholdende et af **følgende aktive stoffer**:

- ketoconazol eller fluconazol (behandling af svampeinfektion)
- medicin, som kaldes en protease hæmmer (mod hiv)
- colchicin (mod urinsur gigt)

Det er vigtigt du **fortæller det til din læge**, hvis du anvender:

- medicin indeholdende phenytoin og carbamazepin (mod epilepsi)
- rifampicin (antibiotikum)
- phenobarbital eller perikon (sidstnævnte er naturmedicin til behandling af let depression)
- medicin som tacrolimus, ciclosporin samt sirolimus (i forbindelse med organtransplantation)
- metropolol (mod hjertesygdomme)
- sotalol (mod hjertesygdomme)
- ritonavir (mod hiv)
- medicin der vides at påvirke den måde, dit hjerte slår (medicin, der forlænger QT-intervallet). Dette inkluderer medicin mod unormal hjerterytme (antiarytmika såsom quinidin, amiodaron), mod depression (citalopram, tricykliske antidepressiva), methadon, visse antipsykotika (phenothiaziner), visse antibiotika (fluorquinoloner såsom moxifloxacin), visse svampemidler (fluconazol, pentamidin) og visse antivirale lægemidler (telaprevir).
- medicin indeholdende digoxin (til hjertesygdomme) eller dabigatran (til forebyggelse af blodpropper)
- colchicin (mod uinsur gigt)
- nogle calciumantagonister (f.eks. verapamil, nifedipin, felodipin).

Brug af Ketek sammen med mad, drikke og alkohol

Ketek kan tages med eller uden mad.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Du må **ikke tage** Ketek, hvis du er gravid, da sikkerheden af denne medicin under graviditet ikke er tilstrækkeligt fastslået. Du må ikke tage Ketek, hvis du ammer.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Begræns kørsel eller andre risikobetonede aktiviteter under behandling med Ketek. Hvis du har synsproblemer, besvimelse eller oplevelser med forvirring eller hallucinationer, mens du tager Ketek, skal du undlade at køre bil, betjene tunge maskiner eller udføre farlige aktiviteter.

Indtagelse af Ketek kan give bivirkninger, såsom synsforstyrrelser, forvirring eller hallucinationer, som kan nedsætte evnen til at udføre forskellige opgaver. Der er rapporteret sjældne tilfælde af besvimelse (forbigående bevidsthedstab), hvilke kan forudgås af en generel følelse af utilpashed (f.eks. kvalme, mavegener). Disse symptomer kan forekomme så tidligt som efter den første dosis af Ketek.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE KETEK

Din læge vil fortælle dig, hvor mange Ketek-tabletter du skal tage, og hvornår du skal tage dem. Tag altid Ketek nøjagtigt efter lægens instruktioner. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den sædvanlige varighed af behandlingen er 5 dage til infektioner i halsen, infektioner i bihulerne, infektioner i brystet hos patienter med længerevarende åndedrætsbesvær og 7 til 10 dage til lungebetændelse.

Den sædvanlige dosis af Ketek til voksne og børn på 12 eller derover er 2 tabletter på 400 mg daglig (800 mg en gang daglig).

Hvis du har nyreproblemer (svært nedsat nyrefunktion), skal du tage vekslende daglige doser på 800 mg (to tabletter på 400 mg) og 400 mg (en tablet på 400 mg), begyndende med dosis på 800 mg.

Tabletterne synkes hele med et glas vand.

Det er bedst at tage tabletterne på samme tid hver dag. Hvis det er muligt, bør du tage tabletterne umiddelbart inden sengetid for at mindske de mulige virkninger såsom synsforstyrrelser samt tab af bevidsthed.

Hvis du har taget for meget Ketek

Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du har taget flere Ketek-tabletter, end der står her, eller flere end lægen har foreskrevet, og du føler dig utilpas. Tag pakningen med.

Hvis du har glemt at tage Ketek

Hvis du har glemt en dosis, så tag den så snart du kommer i tanke om det. Hvis du snart skal tage den næste dosis, så spring den glemte dosis over. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Ketek

Du skal tage hele tabletkuren, sådan som din læge har ordineret det. Det gælder også, selv om du får det bedre, inden du er færdig med at tage alle tabletterne. Hvis du stopper med at tage tabletterne for tidligt, kan infektionen komme tilbage eller din tilstand kan forværres.

Hvis du stopper med at tage tabletterne for tidligt, kan dette også være med til at gøre bakterierne resistente over for medicinen.

Hvis du på grund af bivirkninger føler, at du er nødt til at stoppe med at tage Ketek, bør du spørge din læge til råds, inden du tager næste dosis.

Spørg lægen, på apoteket eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De fleste er lette og forbigående men meget sjældne tilfælde af alvorlige leverreaktioner og leversvigt, inklusiv dødelige tilfælde, har været rapporteret.

Hvis du oplever en af følgende tilstande, skal du holde op med at tage Ketek og **omgående kontakte lægen**:

- Overfølsomheds- og hudreaktioner som f.eks. ansigtshævelse, generelle allergiske reaktioner, inklusive anafylaktisk shock eller alvorlige hudsygdomme ledsaget af røde pletter og blærer (hyppighed ukendt).
- Alvorlig, vedvarende eller blodig diarré ledsaget af mavesmerter eller feber, som kan være tegn på alvorlig maveinfektion som kan opstå i forbindelse med antibiotikabehandling (meget sjældent).
- Tegn eller symptomer på leverbetændelse (hepatitis) såsom gulfarvning af hud og øjne, mørk urin, kløe, tab af appetit eller mavesmerter (ikke almindelig).
- Forværring af en tilstand kaldet myasthenia gravis, en sjælden sygdom, som giver muskelsvaghed (hyppighed ukendt).
- Uregelmæssig hjerterytme (puls).

Ovennævnte alvorlige bivirkninger kan kræve øjeblikkelig lægehjælp.

De andre bivirkninger listet i det følgende er anført med den estimerede hyppighed, de kan forekomme i med Ketek:

Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Diarré, sædvanligvis let og midlertidig.

Almindelige bivirkninger (forekommer hos færre end 1 ud af 10 patienter)

- Kvalme, opkastning, mavesmerter, flatulens (luft i maven)
- Svimmelhed, hovedpine, smagsforstyrrelser
- Vaginal *Candida*-infektion (svampeinfektion forbundet med lokal kløe, brænden og hvidt udflåd)
- Forhøjelse af leverenzymmer (påvist ved blodprøve)

Ikke almindelige (forekommer hos færre end 1 ud af 100 patienter) eller **sjældne** bivirkninger (forekommer hos færre end 1 ud af 1.000 patienter)

- Forstoppelse, appetitløshed
- Betændelse i munden, svampeinfektion i munden (*Candida*-infektion)
- Leverproblemer (hepatitis)
- Hududslæt, udslæt (nældefeber), kløe, eksem
- Døsighed, besvær med at falde i søvn (insomnia), nervøsitet, svimmelhed
- Snurren i hænder eller fødder (paræstesi)
- Synsforstyrrelser (sløret syn, besvær med at se skarpt, dobbeltsyn) (læs venligst punkt 2)
- Rødmen, besvimelse (kortvarigt tab af bevidsthed)
- Ændring i hjerterytmen (f.eks. langsom hjerterytme) eller unormalt elektrokardiogram (ekg)
- Lavt blodtryk (hypotension)
- Forhøjelse af visse hvide blodlegemer, påvist ved blodprøve (eosinofili)

Meget sjældne bivirkninger (forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 patienter)

- Forstyrrelser i lugtesansen, muskelkramper

Andre bivirkninger (hyppighed ikke kendt - kan ikke estimeres ud fra forhåndværende data), som kan forekomme med Ketek:

- Rysten, kramper
- Uregelmæssighed i elektrokardiogrammet (ekg), kaldt forlænget QT-interval
- Betændelse i bugspytkirtlen
- Led- og muskelsmerter
- Forvirring
- Hallucinationer (man ser eller hører ting, der ikke er der)
- Tab af smags- og lugtesans
- Leversvigt

Hvis nogle af disse bivirkninger er generende, alvorlige eller ikke aftager i løbet af behandlingen, skal du fortælle det til din læge.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

OPBEVARING

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke Ketek efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. PAKNINGSSTØRRELSER OG YDERLIGERE OPLYSNINGER

Ketek indeholder:

- Aktivt stof: Hver tablet indeholder 400 mg telithromycin.
- Øvrige indholdsstoffer: Mikrokrystallinsk cellulose, povidon (K25), croscarmellosenatrium og magnesiumstearat i tabletkernen og talcum, macrogol (8000), hypromellose (6 cp), titandioxid (E171), gul jernoxid (E172) og rød jernoxid (E172) i fillovertrukket.

Udseende og pakningsstørrelser

Udseende

Ketek 400 mg tabletter er lys orange, aflange, bikonvekse fillovertrukne tabletter præget med "H3647" på den ene side og "400" på den anden.

Pakningsstørrelser

Ketek sælges i blisterpakninger. Der er 2 tabletter i hvert blisterhul. De fås i pakninger med 10, 14, 20 og 100 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi-aventis S.p.A.
Tel: +39 02 393 91

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Denne indlægsseddel blev senest ændret <MM/YYYY>.

Du kan finde yderligere information om Ketek på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>