

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ketek 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 400 mg Telithromycin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Hell-orangefarbene, längliche, bikonvexe Tabletten mit der Prägung "H3647" auf der einen Seite und "400" auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bei der Verschreibung von Ketek sollten die offiziellen Richtlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika und die lokalen Resistenzdaten beachtet werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1).

Ketek ist angezeigt zur Behandlung folgender Infektionen:

Bei Patienten ab 18 Jahren:

- Leichte bis mittelschwere ambulant erworbene Pneumonie (siehe Abschnitt 4.4)
- Zur Behandlung von Infektionen durch Erreger, bei denen aufgrund der Anamnese des Patienten oder nationaler und/oder regionaler Resistenzdaten eine Resistenz gegen Betalaktame und/oder Makrolide bekannt ist oder vermutet werden kann und die durch das antibakterielle Spektrum von Telithromycin (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) erfasst werden:
 - Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis
 - Akute Sinusitis

Bei Patienten ab 12 Jahren:

- Tonsillitis/Pharyngitis, verursacht durch *Streptococcus pyogenes*, alternativ zu Betalaktam-Antibiotika, wenn diese nicht geeignet sind in Ländern/Regionen mit signifikant hoher Makrolid-Resistenz bei *S. pyogenes*, vermittelt durch *ermTR* oder *mefA* (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 800 mg einmal täglich, d. h. einmal täglich zwei Tabletten zu je 400 mg.

Je nach Indikation gilt folgendes Behandlungsschema bei Patienten ab 18 Jahren:

- Ambulant erworbene Pneumonie: einmal täglich 800 mg über 7 bis 10 Tage.
- Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis: einmal täglich 800 mg über 5 Tage.
- Akute Sinusitis: einmal täglich 800 mg über 5 Tage.
- Tonsillitis/Pharyngitis, verursacht durch *Streptococcus pyogenes*: einmal täglich 800 mg über 5 Tage.

Bei Patienten von 12 bis 18 Jahren gilt folgendes Behandlungsschema:

- Tonsillitis/Pharyngitis, verursacht durch *Streptococcus pyogenes*: einmal täglich 800 mg über 5 Tage.

Bei älteren Patienten:

Bei älteren Patienten ist allein aufgrund des Alters keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche:

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Ketek bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2). Ketek wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich. Ketek wird nicht als Mittel der ersten Wahl empfohlen bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder bei Patienten, die sowohl eine stark eingeschränkte Nierenfunktion als auch eine gleichzeitige Leberfunktionseinschränkung haben, da eine optimale Darreichungsform (600 mg) nicht verfügbar ist. Falls eine Behandlung mit Telithromycin erforderlich erscheint, sollten diese Patienten mit alternierenden Tagesdosen von 800 mg und 400 mg behandelt werden, beginnend mit 800 mg.

Bei Hämodialysepatienten ist die Dosierung so anzupassen, dass 800 mg Ketek nach der Dialyse-Behandlung eingenommen werden (siehe auch Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion:

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leicht, mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion erforderlich. Die Erfahrung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist jedoch begrenzt. Deshalb sollte Telithromycin vorsichtig angewendet werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut mit ausreichend Wasser geschluckt. Die Tabletten können zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

Es ist empfehlenswert, Ketek vor der Nacht einzunehmen, um die möglichen Folgen von Sehstörungen und Bewusstseinsverlust zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, sämtliche Makrolid-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4).

Anamnestisch bekannte Hepatitis und/oder Gelbsucht in Verbindung mit der Anwendung von Telithromycin.

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneistoffen, die das QT-Intervall verlängern und CYP3A4-Substrate sind, wie z. B. Cisaprid, Pimozid, Astemizol, Terfenadin, Dronedaron, Saquinavir (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit Mutterkornalkaloiden (wie Ergotamin und Dihydroergotamin) (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung mit Simvastatin, Atorvastatin und Lovastatin. Die Behandlung mit diesen Arzneimitteln muss während der Einnahme von Ketek unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Angeborenes QT-Syndrom in der Anamnese oder Familienanamnese (sofern nicht durch EKG ausgeschlossen) und bekannte, erworbene QT-Intervallverlängerung.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion ist die gleichzeitige Gabe von Ketek und starken CYP3A4-Inhibitoren, wie z. B. Proteasehemmern oder Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Fluconazol), kontraindiziert.

Gleichzeitige Anwendung von Ketek mit Colchicin, bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

QT-Intervallverlängerung

Da Ketek ein Potenzial für eine Verlängerung des QT-Intervalls besitzt, muss es vorsichtig angewendet werden bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, bekannten ventrikulären Arrhythmien, nicht ausgeglichener Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie oder Bradykardie (< 50 Schläge/min), bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Substanzen, die das QT-Intervall verlängern, oder bei Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit starken CYP3A4-Inhibitoren wie z. B. Proteasehemmern oder Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Fluconazol) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Unter der Behandlung mit Telithromycin wurde bei Patienten über ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich ventrikuläre Tachykardie und Torsade de pointes) berichtet, die in manchen Fällen innerhalb weniger Stunden nach der ersten Dosis auftraten (siehe Abschnitt 4.8).

Clostridium-difficile-assoziierte Erkrankung

Durchfall während oder nach der Behandlung mit Ketek, besonders wenn er schwer, anhaltend und/oder blutig ist, kann durch eine pseudomembranöse Kolitis verursacht sein (siehe Abschnitt 4.8). Bei Verdacht auf eine pseudomembranöse Kolitis muss die Behandlung mit Ketek sofort beendet werden, und die Patienten sind symptomorientiert und/oder spezifisch zu behandeln.

Myasthenia gravis

Bei mit Telithromycin behandelten Patienten wurde über Exazerbationen einer bestehenden Myasthenia gravis berichtet, die manchmal innerhalb weniger Stunden nach der ersten Dosis auftraten. Darunter waren auch Berichte über Todesfälle und Fälle von schnell einsetzender, lebensbedrohlicher, akuter Ateminsuffizienz (siehe Abschnitt 4.8).

Lebererkrankungen

In klinischen Studien mit Telithromycin wurden häufig Veränderungen der Leberenzymwerte beobachtet. Nach Markteinführung wurden Fälle von schwerer Hepatitis und Leberversagen gemeldet (siehe Abschnitt 4.8), darunter auch Todesfälle (diese wurden in der Regel in Verbindung mit schweren Grunderkrankungen oder Begleitmedikation berichtet). Diese Leberreaktionen wurden während oder kurz nach der Behandlung beobachtet und waren in den meisten Fällen nach Beendigung der Therapie mit Telithromycin reversibel.

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, die Behandlung abzubrechen und ärztlichen Rat einzuholen, wenn sich Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung wie Inappetenz, Gelbsucht, Dunkelfärbung des Urins, Juckreiz oder Druckempfindlichkeit des Bauches entwickeln.

Aufgrund der beschränkten Erfahrung muss Ketek bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vorsichtig angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Sehstörungen

Ketek kann Sehstörungen verursachen, insbesondere durch eine Verlangsamung der Fähigkeit, die Brechkraft der Linse zu erhöhen oder zu verringern. Die Sehstörungen umfassten verschwommenes Sehen, Akkommodationsstörungen und Doppelsehen. Meist waren sie gering- bis mittelgradig, aber auch schwerwiegende Fälle wurden berichtet. Die Sehstörungen können plötzlich auftreten. Es ist wichtig, dass Patienten, denen Telithromycin verschrieben wird, über das mögliche Auftreten von Sehstörungen informiert werden (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8).

Bewusstseinsverlust

Nach Markteinführung wurden Fälle von vorübergehendem Bewusstseinsverlust berichtet, in manchen Fällen verbunden mit einem vagalen Syndrom (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8).

Es ist empfehlenswert, Ketek vor der Nachtruhe einzunehmen, um die möglichen Folgen von Sehstörungen und Bewusstseinsverlust zu begrenzen.

CYP3A4-Induktoren

Während und bis zu 2 Wochen nach der Behandlung mit CYP3A4-Induktoren (wie z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) sollte Ketek nicht angewendet werden. Die gleichzeitige Behandlung mit diesen Arzneimitteln führt wahrscheinlich zu subtherapeutischen Wirkspiegeln von Ketek und kann zum Therapieversagen führen (siehe Abschnitt 4.5).

CYP3A4-Substrate

Ketek ist ein CYP3A4-Inhibitor und darf während einer Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, nur unter besonderen Umständen angewendet werden. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Pravastatin, Rosuvastatin oder Fluvastatin sollten die Patienten sorgfältig hinsichtlich Zeichen und Symptomen einer Myopathie und Rhabdomyolyse überwacht werden. (Siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Resistenz

In Regionen mit hoher Inzidenz von Erythromycin A-resistenten Erregern ist es besonders wichtig, die Entwicklung des Empfindlichkeitsmusters gegen Telithromycin und andere Antibiotika zu berücksichtigen.

Bei ambulant erworbener Pneumonie konnte die Wirksamkeit bei einer begrenzten Anzahl von Patienten mit Risikofaktoren wie Pneumokokken-Bakteriämie oder Alter über 65 Jahre gezeigt werden.

Die Erfahrungen bei der Behandlung von Infektionen, die durch Penicillin- oder Erythromycin-resistente *S. pneumoniae* verursacht wurden, sind begrenzt, aber die klinische Wirksamkeit und die Eradikationsraten sind bislang vergleichbar denen bei der Behandlung von empfindlichen *S. pneumoniae*. Vorsicht ist geboten, wenn es sich bei dem vermuteten Erreger um *S. aureus* handelt und aufgrund von lokalen epidemiologischen Daten eine Erythromycin-Resistenz wahrscheinlich ist.

L. pneumophila ist *in vitro* hoch empfindlich gegen Telithromycin, aber die klinische Erfahrung mit der Behandlung von Legionellen-Pneumonien ist begrenzt.

Wie bei Makroliden wird *H. influenzae* als intermediär sensibel eingeordnet. Dies muss bei der Behandlung von Infektionen, verursacht durch *H. influenzae*, beachtet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

- Wirkung von Ketek auf andere Arzneimittel

Telithromycin ist ein Inhibitor von CYP3A4 und ein schwacher Inhibitor von CYP2D6. *In-vivo*-Studien mit Simvastatin, Midazolam und Cisaprid haben im Darm eine starke und in der Leber eine mäßige Hemmwirkung auf CYP3A4 gezeigt. Das Ausmaß der Hemmung ist für verschiedene CYP3A4-Substrate schwer vorauszusagen. Deshalb sollte Ketek während einer Behandlung mit diesen CYP3A4-Substraten nicht angewendet werden, es sei denn, die Plasmakonzentrationen dieser CYP3A4-Substrate, ihre Wirkung oder ihre Nebenwirkungen können eng überwacht werden. Alternativ sollte während der Anwendung von Ketek die Behandlung mit den CYP3A4-Substraten unterbrochen werden.

Telithromycin ist außerdem ein P-Glykoprotein-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Ketek mit Arzneistoffen, die P-Glykoprotein-Substrate darstellen, wie z. B. Digoxin und Dabigatranetexilat, kann zu einer erhöhten Exposition durch die P-Glykoprotein-Substrate führen. Wenn Telithromycin

gleichzeitig mit Dabigatranetexilat angewendet wird, sollte eine engmaschige klinische Überwachung (hinsichtlich Anzeichen von Blutungen oder Anämie) erfolgen.

Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus

Wegen seiner Hemmwirkung auf CYP3A4 kann Telithromycin die Blutspiegel dieser CYP3A4-Substrate erhöhen. Wenn eine Behandlung mit Telithromycin bei Patienten begonnen wird, die bereits eine dieser immunsuppressiven Substanzen erhalten, müssen deshalb die Spiegel von Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus sorgfältig überwacht und nötigenfalls deren Dosis erniedrigt werden. Nach Absetzen der Telithromycin-Behandlung müssen die Spiegel von Ciclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus erneut sorgfältig überwacht und deren Dosis nötigenfalls erhöht werden.

Metoprolol

Bei gleichzeitiger Gabe von Metoprolol (einem CYP2D6-Substrat) und Ketek kam es zu einem Anstieg der C_{max} und der AUC von Metoprolol um ca. 38 %. Es gab jedoch keinen Einfluss auf die Eliminationshalbwertszeit von Metoprolol. Die erhöhte Exposition gegenüber Metoprolol könnte bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit Metoprolol behandelt werden, klinisch bedeutsam sein. Bei diesen Patienten sollte die gleichzeitige Gabe von Ketek und Metoprolol (einem CYP2D6-Substrat) sorgfältig überdacht werden.

Arzneimittel mit einem Potenzial für eine Verlängerung des QT-Intervalls

Unter Ketek ist eine Erhöhung der Plasmaspiegel von Cisaprid, Pimozid, Astemizol, Terfenadin, Dronedaron, Saquinavir zu erwarten. Dies könnte zu QT-Intervallverlängerung und kardialen Arrhythmien, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsade de pointes, führen. Deshalb ist die gleichzeitige Gabe von Ketek und einer dieser Substanzen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Vorsicht ist geboten, wenn Ketek an Patienten verabreicht wird, die andere Arzneimittel anwenden, die möglicherweise das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.4). Dazu gehören Antiarrhythmika der Klasse I (z. B. Chinidin, Procainamid, Disopyramid) und der Klasse III (z. B. Dofetilid, Amiodaron), Citalopram, trizyklische Antidepressiva, Methadon, bestimmte Antipsychotika (z. B. Phenothiazine), Fluorchinolone (z. B. Moxifloxacin), bestimmte Antimykotika (z. B. Fluconazol, Pentamidin) und bestimmte Virustatika (z. B. Telaprevir).

Mutterkornalkaloid-Derivate (wie Ergotamin und Dihydroergotamin)

Abgeleitet aus Erfahrungen mit Erythromycin A und Josamycin könnte die gleichzeitige Anwendung von Ketek und Mutterkornalkaloid-Derivaten zu starken Vasokonstriktionen („Ergotismus“) mit möglichen Nekrosen der Extremitäten führen. Die gleichzeitige Gabe ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Statine

Wenn Simvastatin zusammen mit Ketek verabreicht wurde, stieg die C_{max} von Simvastatin um das 5,3fache, die AUC um das 8,9fache, die C_{max} von Simvastatinsäure um das 15fache und die AUC um das 11fache an. Ketek kann möglicherweise ähnliche Wechselwirkungen mit Lovastatin und Atorvastatin zeigen, die ebenfalls hauptsächlich durch CYP3A4 metabolisiert werden. Ketek darf deshalb nicht gleichzeitig mit Simvastatin, Atorvastatin oder Lovastatin angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit diesen Substanzen sollte während der Anwendung von Ketek untersucht werden. Die Exposition gegenüber Pravastatin, Rosuvastatin und, in geringerem Maße, Fluvastatin kann durch eine mögliche Beteiligung von Transportproteinen erhöht sein. Aber dieser Anstieg ist vermutlich unbedeutender als die Interaktionen, die auf einer Hemmung von CYP3A4 beruhen. Patienten unter Komedikation mit Pravastatin, Rosuvastatin und Fluvastatin sollten jedoch sorgfältig hinsichtlich Zeichen und Symptomen einer Myopathie und Rhabdomyolyse überwacht werden.

Benzodiazepine

Wenn Midazolam und Ketek gleichzeitig angewendet wurden, stieg die AUC von Midazolam nach intravenöser Gabe von Midazolam um das 2,2fache an und nach oraler Gabe um das 6,1fache. Die Halbwertszeit von Midazolam verlängerte sich um etwa das 2,5fache. Die gleichzeitige orale Anwendung von Midazolam und Ketek sollte vermieden werden. Die Dosis von Midazolam bei intravenöser Gabe sollte nötigenfalls angepasst und der Patient überwacht werden. Die gleichen Vorsichtsmaßnahmen gelten auch für andere Benzodiazepine, die durch CYP3A4 metabolisiert werden (besonders Triazolam und in eingeschränktem Maße Alprazolam). Bei jenen Benzodiazepinen, die nicht durch CYP3A4 metabolisiert werden (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam), ist eine Interaktion mit Ketek unwahrscheinlich.

Digoxin

Es wurde gezeigt, dass Ketek die Plasmakonzentrationen von Digoxin, eines P-Glykoprotein-Substrats, erhöht. Die Plasma-Talspiegel, C_{max} , AUC und renale Clearance waren bei Probanden um 20 %, 73 %, 37 % bzw. 27 % erhöht. Es gab keine signifikanten Veränderungen der EKG-Werte, und es wurde keine Digoxintoxizität beobachtet. Dennoch sollte eine Überwachung der Digoxin-Serumspiegel bei gleichzeitiger Anwendung von Digoxin und Ketek erwogen werden.

Theophyllin

Es gibt keine klinisch relevante pharmakokinetische Interaktion von Ketek mit Theophyllin in retardierter Form. Um jedoch gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen zu vermeiden, sollte die Gabe beider Arzneimittel mit einem Abstand von einer Stunde erfolgen.

Orale Antikoagulanzen

Es wurde über eine verstärkte antikoagulatorische Wirkung bei Patienten berichtet, die gleichzeitig mit Antikoagulanzen und Antibiotika, einschließlich Telithromycin, behandelt wurden. Die Wirkmechanismen sind nur unvollständig bekannt. Obwohl Ketek nach Einmalgabe keine klinisch relevante pharmakokinetische oder pharmakodynamische Interaktion mit Warfarin zeigt, sollte während der Komedikation eine häufigere Überwachung der Prothrombinzeit/INR (International Normalised Ratio) in Betracht gezogen werden.

Orale Kontrazeptiva

Es gab bei Probanden keine pharmakodynamische oder klinisch relevante pharmakokinetische Interaktion mit niedrig dosierten, dreiphasigen oralen Kontrazeptiva.

Colchicin

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Colchicin und starken CYP3A4-Inhibitoren behandelt wurden, sind Fälle von Colchicin-Vergiftungen, einschließlich tödlicher Fälle, berichtet worden. Telithromycin ist bekannt dafür, ein starker CYP3A4-Inhibitor zu sein und hemmt ebenfalls das P-Glykoprotein. Colchicin ist ein CYP3A4- und ein P-Glykoprotein-Substrat, daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Ketek und Colchicin eine erhöhte Colchicin-Exposition zu erwarten. Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion ist die gleichzeitige Anwendung von Ketek und Colchicin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Calciumkanalblocker, die über CYP3A4 metabolisiert werden

Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (wie Telithromycin) und Calciumkanalblockern, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden (z. B. Verapamil, Nifedipin, Felodipin), kann zu Hypotonie, Bradykardie oder Bewusstseinsverlust führen und sollte daher vermieden werden. Für den Fall, dass die Kombination als erforderlich angesehen wird, sollte die Dosis des Calciumkanalblockers reduziert und die Patienten sollten hinsichtlich der Wirksamkeit und der Sicherheit engmaschig klinisch überwacht werden.

Sotalol

Es wurde gezeigt, dass Telithromycin durch eine Verminderung der Resorption die C_{max} von Sotalol um 34 % und die AUC um 20 % reduzieren kann.

- Wirkungen anderer Arzneimittel auf Ketek

Unter gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin und Telithromycin in wiederholter Dosierung waren die C_{max} und die AUC durchschnittlich um 79 % bzw. 86 % herabgesetzt. Die gleichzeitige Gabe von CYP3A4-Induktoren (wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) führt deshalb wahrscheinlich zu subtherapeutischen Plasmaspiegeln von Telithromycin und zu einem Wirkungsverlust. Die Induktion bildet sich kontinuierlich innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen der Behandlung mit CYP3A4-Induktoren zurück. Während und bis zu 2 Wochen nach der Behandlung mit CYP3A4-Induktoren sollte Ketek nicht angewendet werden.

Interaktionsstudien mit Itraconazol und Ketoconazol, zwei CYP3A4-Inhibitoren, zeigten einen Anstieg der maximalen Plasmakonzentrationen von Telithromycin um das 1,22fache bzw. 1,51fache sowie der AUC um das 1,54fache bzw. 2,0fache. Diese Veränderungen der Pharmakokinetik von Telithromycin erfordern keine Dosisanpassung, da die Telithromycin-Konzentration im gut verträglichen Bereich bleibt. Der Effekt von Ritonavir auf Telithromycin wurde nicht untersucht und könnte zu einer höheren Telithromycin-Exposition führen. Diese Kombination sollte mit Vorsicht erfolgen.

Starke CYP3A4-Hemmer dürfen bei Patienten mit starker Nieren- oder Leberfunktions Einschränkung nicht gleichzeitig mit Ketek angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Ranitidin (1 Stunde vor Ketek eingenommen) und Antazida, die Aluminium- und Magnesiumhydroxid enthalten, haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Telithromycin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Ketek bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Ketek darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Bei Tieren tritt Telithromycin in die Muttermilch über. Die Konzentrationen liegen etwa 5-mal höher als im mütterlichen Plasma. Entsprechende Daten für Menschen liegen nicht vor. Ketek darf deshalb von stillenden Müttern nicht eingenommen werden.

Fertilität

Bei Versuchen mit Ratten, in denen für die Elterntiere toxische Dosen verabreicht wurden, zeigten sich verringerte Fertilitätsindizes (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ketek kann Nebenwirkungen wie z. B. Sehstörungen, Verwirrtheit oder Halluzinationen hervorrufen, die die Fähigkeit zur Ausführung bestimmter Tätigkeiten beeinträchtigen können. Außerdem wurden seltene Fälle von vorübergehendem Bewusstseinsverlust, dem vagale Symptome vorausgehen können, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wegen der Möglichkeit von Sehstörungen, Bewusstseinsverlust, Verwirrtheit oder Halluzinationen sollten die Patienten während der Behandlung mit Ketek Tätigkeiten wie das Führen von Fahrzeugen, das Bedienen von schweren Maschinen oder andere gefährliche Tätigkeiten möglichst vermeiden. Wenn Patienten während der Behandlung mit Ketek von Sehstörungen, Bewusstseinsverlust, Verwirrtheit oder Halluzinationen betroffen sind, sollten sie kein Fahrzeug führen, keine schweren Maschinen bedienen oder andere gefährliche Tätigkeiten ausführen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die Patienten sind darüber aufzuklären, dass diese Nebenwirkungen bereits nach Einnahme der ersten Dosis auftreten können. Die Patienten sollten gewarnt werden, dass durch diese Nebenwirkungen ihre Fähigkeit, Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen, möglicherweise beeinträchtigt wird.

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Bei 2461 Patienten, die in klinischen Prüfungen der Phase III mit Ketek behandelt wurden, und nach Markteinführung wurden folgende Nebenwirkungen berichtet (siehe nachstehende Tabelle), die möglicherweise oder wahrscheinlich durch Ketek bedingt waren. Diarrhö, Übelkeit und Benommenheit/Schwindel waren in den klinischen Phase-III-Studien die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorgan- klasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$ bis < 1/10)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis < 1/100)	Selten ($\geq 1/10.000$ bis < 1/1.000)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Nicht bekannt (auf Grund- lage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Eosinophilie			
Erkrankungen des Immunsystems						Angioneuro- tisches Ödem, anaphylaktische Reaktionen, einschl. anaphylak- tischen Schocks, Überempfind- lichkeit
Psychiatrische Erkrankungen						Verwirrtheit, Halluzination
Erkrankungen des Nervensystems		Benommen- heit, Kopf- schmerzen, Geschmacks- störungen	Schwindel, Schläfrigkeit, Nervosität, Schlaflosig- keit	Vorüberge- hender Bewusst- seinsverlust, Parästhesien	Geruchs- täuschung	Fälle von schnell einsetzender Exazerbation einer Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4). Ageusie, Anosmie, Tremor, Konvulsion
Augenerkran- kungen			Verschwom- menes Sehen	Doppelt- sehen		

Systemorgan- klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (auf Grund- lage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)*
Herzerkrankungen			Hitzewallung, Palpitationen	Vorhofar- rhythmie, Hypotonie, Bradykardie		QT/QTc- Intervallverlän- gerung, ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich ventrikuläre Tachykardie und Torsade de pointes), mit potenziell tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Diarrhö	Übelkeit, Erbrechen, Bauch- schmerzen, Blähungen	Orale <i>Candida</i> - Infektionen, Stomatitis, Appetitlosig- keit, Verstopfung		Pseudo- membranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4. 4)	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankun- gen		Anstieg der Leberenz- zyme (AST, ALT, al- kalische Phosphatase, Gamma- glutamyl- transferase)	Hepatitis	Cholestati- scher Ikterus		Schwere Hepatitis und Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes			Hautaus- schlag, Urtikaria, Juckreiz	Ekzeme	Erythema multiforme	
Skelettmuskulatur- , Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen					Muskel- krämpfe	Arthralgie, Myalgie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Vaginale <i>Candida</i> - Mykose				

* Erfahrungen nach Markteinführung

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Sehstörungen (< 1 %) im Zusammenhang mit der Einnahme von Ketek, einschließlich verschwommenen Sehens, Akkommodationsstörungen und Doppeltsehens, waren zumeist leicht bis mäßig stark, es sind aber auch schwerwiegende Reaktionen berichtet worden. Sie traten typischerweise innerhalb weniger Stunden nach der ersten oder zweiten Dosis auf, traten bei nachfolgenden Gaben erneut auf, dauerten wenige Stunden und waren noch während der Behandlung

oder nach Behandlungsende voll reversibel. Die Sehstörungen können plötzlich auftreten. Diese Nebenwirkungen waren nicht mit Anzeichen für pathologische Veränderungen am Auge verbunden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.7).

In den klinischen Studien war der Effekt auf das QTc-Intervall gering (im Mittel 1 ms). In Vergleichsstudien wurden ähnliche Effekte gesehen wie bei Clarithromycin; unter der Therapie wurde ein $\Delta\text{QTc} > 30$ ms in 7,6 % bzw. 7,0 % der Fälle beobachtet. Kein Patient in einer der Gruppen entwickelte eine $\Delta\text{QTc} > 60$ ms. In den klinischen Studien gab es keine Berichte über Torsade de pointes oder andere schwerwiegende ventrikuläre Arrhythmien oder kausal zusammenhängende Synkopen und es wurden keine Untergruppen mit erhöhtem Risiko identifiziert.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer akuten Überdosierung sollte der Magen entleert werden. Die Patienten sollten sorgfältig überwacht sowie symptomorientiert und unterstützend behandelt werden. Eine ausreichende Hydratation ist zu gewährleisten. Die Serum-Elektrolyte (insbesondere Kalium) müssen kontrolliert werden. Wegen der Möglichkeit der Verlängerung des QT-Intervalls und des erhöhten Risikos einer Arrhythmie muss ein EKG-Monitoring durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Makrolide, Lincosamide und Streptogramine, ATC-Code: J01FA15.

Telithromycin ist ein semisynthetisches Erythromycin A-Derivat und gehört zu den Ketoliden, einer Antibiotika-Klasse, die mit den Makroliden verwandt ist.

Wirkungsmechanismus

Telithromycin hemmt die Proteinsynthese durch Wechselwirkung mit den Domänen II und V der ribosomalen 23S-RNS der 50S-Untereinheit der Ribosomen. Darüber hinaus kann Telithromycin die Bildung der 50S- und der 30S-Untereinheiten der Ribosomen hemmen.

Die Affinität von Telithromycin zur 50S-Untereinheit der Ribosomen von Erythromycin-A-empfindlichen Organismen ist 10-mal höher als die von Erythromycin A.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik:

Der AUC/MHK-Quotient erwies sich als der PK/PD-Parameter, der am besten mit der Wirksamkeit von Telithromycin korreliert.

Resistenzmechanismen

Telithromycin induziert *in vitro* keine Makrolid-Lincosamin-Streptogramin B vermittelte Resistenz (MLS_B-Resistenz) bei *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* und *Streptococcus pyogenes*.

Bei einigen Organismen, die bedingt durch induzierbare Expression der MLS_B-Resistenzdeterminante gegen Erythromycin A resistent sind, ist die Affinität von Telithromycin zur ribosomalen 50S-Untereinheit mehr als 20fach höher als die von Erythromycin A.

Telithromycin ist nicht wirksam gegen Organismen, die eine konstitutive MLS_B-Resistenzdeterminante (cMLS_B) exprimieren. Die Mehrzahl der Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA) exprimiert eine konstitutive MLS_B-Resistenz.

In *In-vitro*-Studien war die Telithromycin-Aktivität gegen Organismen, die den auf Erythromycin bezogenen *erm*(B)- oder *mef*(A)-Resistenzmechanismus exprimieren, vermindert.

Durch Telithromycin-Exposition konnten *in vitro* Mutanten von Pneumokokken mit erhöhten Telithromycin-MHK-Werten selektiert werden, die im Allgemeinen zu MHK-Werten von ≤ 1 mg/l führten.

Bei *Streptococcus pneumoniae* besteht keine Kreuzresistenz zwischen Erythromycin A und Telithromycin.

Bei *Streptococcus pyogenes* besteht bei hochgradiger Erythromycin A-Resistenz eine Kreuzresistenz gegen Telithromycin.

Grenzwerte

Die vom European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) vorgeschlagenen klinischen MHK-Grenzwerte lauten wie folgt:

Erreger	Empfindlich	Resistent
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	$\leq 0,25$ mg/l	$> 0,5$ mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,25$ mg/l	$> 0,5$ mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	$\leq 0,12$ mg/l	> 8 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,25$ mg/l	$> 0,5$ mg/l

¹Die Korrelation zwischen den MHK-Werten für Makrolide und dem klinischen Erfolg ist bei *H. influenzae* schwach. Deshalb wurde der MHK-Grenzwert für Telithromycin festgelegt, um den Wildtyp von *H. influenzae* als intermediär empfindlich zu kategorisieren.

Antibakterielles Spektrum

Die Häufigkeit einer Resistenz kann für bestimmte Spezies geographisch und zeitlich variieren. Deshalb sind lokale Informationen zur Resistenzlage wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung von schweren Infektionen. Falls erforderlich, sollte der Rat eines Experten eingeholt werden, wenn das lokale Vorkommen von Resistenzen den Einsatz des Mittels zumindest bei einigen Arten von Infektionen fraglich erscheinen lässt.

<p><u>Üblicherweise empfindliche Spezies</u></p> <p><u>Aerobe Gram-positive Bakterien</u> <i>Staphylococcus aureus</i>, Methicillin-empfindlich (MSSA)* <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus species</i> Streptokokken der Viridans-Gruppe</p> <p><u>Aerobe Gram-negative Bakterien</u> <i>Haemophilus influenzae</i>\$* <i>Haemophilus parainfluenzae</i>\$ <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>*</p> <p><u>Sonstige</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i>* <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>*</p>
<p><u>Spezies, für die erworbene Resistenz ein Problem sein könnte</u></p> <p><u>Aerobe Gram-positive Bakterien</u> <i>Staphylococcus aureus</i>, Methicillin-resistent (MRSA)+ <i>Streptococcus pyogenes</i>*</p>
<p><u>Natürlicherweise resistente Organismen</u></p> <p><u>Aerobe Gram-negative Bakterien</u> <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i></p>

* Für empfindliche Isolate konnte in den zugelassenen Indikationen die klinische Wirksamkeit nachgewiesen werden.

\$ Natürlicherweise intermediäre Empfindlichkeit

+ Telithromycin ist nicht wirksam gegen Organismen, die eine konstitutive MLS_B-Resistenzdeterminante (cMLS_B) exprimieren. Mehr als 80 % der MRSA exprimieren eine konstitutive MLS_B-Resistenz.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wird Telithromycin ziemlich schnell resorbiert. Eine mittlere maximale Plasmakonzentration von ca. 2 mg/l wird innerhalb von 1 – 3 Stunden nach einmal täglicher Gabe von 800 mg Telithromycin erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt nach einer Einzelgabe von 800 mg 57 %. Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption werden durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst, so dass Ketek Tabletten unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden können.

Mittlere Plasma-Talspiegel im Steady State, die zwischen 0,04 und 0,07 mg/l liegen, werden nach 800 mg Telithromycin einmal täglich innerhalb von 3 bis 4 Tagen erreicht. Im Steady State ist die AUC im Vergleich zur Einzeldosis um etwa das 1,5fache erhöht.

Bei einer therapeutischen Dosis von 800 mg einmal täglich betragen bei Patienten die mittleren Spitzen- und Talspiegel im Plasma im Steady State $2,9 \pm 1,6$ mg/l (Bereich 0,02 - 7,6 mg/l) und $0,2 \pm 0,2$ mg/l (Bereich 0,01 - 1,29 mg/l).

Verteilung

Die Proteinbindung beträgt *in vitro* etwa 60 % bis 70 %. Telithromycin wird im gesamten Körper gut verteilt. Das Verteilungsvolumen beträgt $2,9 \pm 1,0$ l/kg. Die rasche Verteilung von Telithromycin in die Gewebe führt in den meisten relevanten Geweben zu signifikant höheren Konzentrationen als im Plasma. Die maximalen Gewebekonzentrationen (Gesamtkonzentrationen) in Alveolarfilm (epithelial lining fluid), Alveolarmakrophagen, Bronchialmukosa, Tonsillen bzw. Sinusgewebe betragen $14,9 \pm 11,4$ mg/l, $318,1 \pm 231$ mg/l, $3,88 \pm 1,87$ mg/kg, $3,95 \pm 0,53$ mg/kg bzw. $6,96 \pm 1,58$ mg/kg. 24 Stunden nach Gabe betrug die Gewebekonzentration (Gesamtkonzentrationen) in Alveolarfilm (epithelial lining fluid), Alveolarmakrophagen, Bronchialmukosa, Tonsillen bzw. Sinusgewebe $0,84 \pm 0,65$ mg/l, 162 ± 96 mg/l, $0,78 \pm 0,39$ mg/kg, $0,72 \pm 0,29$ mg/kg bzw. $1,58 \pm 1,68$ mg/kg. Die mittlere Spitzenkonzentration von Telithromycin in weißen Blutkörperchen betrug 83 ± 25 mg/l.

Biotransformation

Telithromycin wird vorwiegend in der Leber metabolisiert. Nach oraler Gabe werden zwei Drittel einer Dosis als Metaboliten und ein Drittel unverändert ausgeschieden. Die hauptsächlich im Plasma zirkulierende Verbindung ist Telithromycin. Sein zirkulierender Hauptmetabolit repräsentiert etwa 13 % der AUC von Telithromycin und zeigt im Vergleich zur Muttersubstanz nur geringe antimikrobielle Aktivität. Die anderen in Plasma, Urin und Fäzes nachgewiesenen Metaboliten repräsentieren etwa 3 % der Plasma-AUC oder weniger.

Telithromycin wird sowohl durch CYP450-Isoenzyme als auch durch Nicht-CYP-Enzyme metabolisiert. Das hauptsächlich am Metabolismus von Telithromycin beteiligte CYP450-Isoenzym ist CYP3A4. Telithromycin ist ein Inhibitor von CYP3A4 und CYP2D6, hat aber nur begrenzte Wirkung auf CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 und 2E1.

Elimination

Nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Telithromycin werden 76 % der Radioaktivität in den Fäzes und 17 % im Urin wiedergefunden. Ungefähr ein Drittel von Telithromycin wird unverändert ausgeschieden; 20 % in den Fäzes und 12 % im Urin. Telithromycin zeigt eine moderat nicht-lineare Pharmakokinetik. Mit steigender Dosis nimmt die nicht-renale Clearance ab. Die totale Clearance (Mittelwert \pm Standardabweichung) beträgt annähernd 58 ± 5 l/h nach intravenöser Gabe, wovon 22 % auf die renale Clearance entfallen. Telithromycin zeigt eine exponentielle Elimination in drei Phasen mit einer raschen Verteilungshalbwertszeit von 0,17 h. Die vorherrschende Halbwertszeit von Telithromycin bei einer Dosis von 800 mg einmal täglich beträgt 2 - 3 h und die terminale, weniger bedeutende Halbwertszeit liegt bei ca. 10 h.

Spezielle Populationen

- Niereninsuffizienz

In einer Mehrfachdosis-Studie an 36 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unterschiedlichen Schweregrades wurde, verglichen mit gesunden Probanden, nach Mehrfachgabe von 800 mg in der Gruppe mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (CLCR < 30 ml/min) eine Erhöhung der $C_{max,ss}$ auf das 1,4fache und ein Anstieg der $AUC(0-24 h)_{ss}$ auf das 2fache beobachtet. Daher wird eine Dosisreduktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Basierend auf den Beobachtungsdaten ist eine Tagesdosis von 600 mg etwa äquivalent zur Zielexposition, die bei gesunden Probanden gefunden wird. Unter Verwendung von Simulationsdaten kann ein alternierendes Dosisregime mit 800 mg und 400 mg bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ähnliche $AUC(0-48 h)$ -Werte erzielen wie eine Gabe von 800 mg einmal täglich bei gesunden Probanden.

Der Effekt einer Dialyse auf die Elimination von Telithromycin wurde nicht untersucht.

- Leberinsuffizienz

In einer Einzeldosis-Studie (800 mg) an 12 Patienten und einer Mehrfachdosis-Studie (800 mg) an 13 Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A, B und C) waren

die C_{max} , AUC und $t_{1/2}$ von Telithromycin ähnlich wie von Gesunden entsprechenden Alters und Geschlechts. In beiden Studien wurde bei den Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion eine erhöhte renale Ausscheidung beobachtet. Aufgrund der begrenzten Erfahrung bei Patienten mit verminderter metabolischer Kapazität der Leber sollte Ketek bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vorsichtig angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

- Gesunde ältere Probanden

Bei älteren Menschen über 65 Jahre (im Median 75 Jahre) waren die maximalen Plasmakonzentrationen und die AUC von Telithromycin im Vergleich zu jungen erwachsenen Probanden etwa 2fach erhöht. Diese pharmakokinetischen Veränderungen erfordern jedoch keine Dosisanpassung.

- Kinder und Jugendliche

Begrenzte Daten von pädiatrischen Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren zeigten, dass die Telithromycin-Konzentrationen in dieser Altersgruppe vergleichbar mit den Konzentrationen bei 18- bis 40-Jährigen waren.

- Geschlecht

Die Pharmakokinetik von Telithromycin ist bei Männern und Frauen ähnlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter Anwendung an Ratte, Hund und Affe über 1 Monat, 3 Monate und 6 Monate erwies sich die Leber als primäres Zielorgan der Toxizität mit Erhöhungen der Leberenzyme und histologischen Hinweisen auf eine Leberschädigung. Die Effekte zeigten nach Beendigung der Behandlung eine Tendenz zur Rückbildung. Bezogen auf die freie Wirkstoff-Fraktion betrug die Plasma-Exposition bei den „No observed adverse effect levels“ (Spiegel, bei denen keine Nebenwirkungen beobachtet wurden) das 1,6fache bis 13fache der erwarteten klinischen Exposition.

Eine Phospholipidose (intrazelluläre Kumulation von Phospholipiden), die eine Reihe von Organen und Geweben (wie Leber, Niere, Lunge, Thymus, Milz, Gallenblase, Mesenteriallymphknoten, Gastrointestinaltrakt) betraf, wurde bei Ratten und Hunden beobachtet, die wiederholt Telithromycin in Dosen von 150 mg/kg/Tag oder mehr über 1 Monat oder 20 mg/kg/Tag oder mehr über 3-6 Monate erhielten. Diese Dosen entsprechen einer systemischen Exposition gegenüber dem ungebundenen Anteil des Wirkstoffs von mindestens dem 9fachen jener, die beim Menschen nach 1 Monat bzw. von weniger als der Exposition, die beim Menschen nach 6 Monaten Therapie zu erwarten wäre. Es gab Hinweise auf eine Reversibilität nach Ende der Behandlung. Die Bedeutung dieser Befunde für Menschen ist unbekannt.

Ähnlich wie einige Makrolide verursacht Telithromycin bei Hunden eine Verlängerung der QTc-Zeit und *in vitro* eine Verlängerung des Aktionspotenzials an Purkinje-Fasern von Kaninchen. Die Effekte traten bei Plasmaspiegeln des freien Arzneimittels auf, die die erwarteten klinischen Spiegel um das 8- bis 13fache übertrafen. Eine Hypokaliämie und Quinidin führten *in vitro* zu additiven/überadditiven Effekten, während unter Sotalol eine Potenzierung beobachtet wurde. Telithromycin, aber nicht sein Hauptmetabolit, hatte inhibitorische Wirkung auf HERG und Kv1,5-Kanäle.

Studien zur Reproduktion zeigten eine verminderte Gameten-Reifung bei Ratten und unerwünschte Effekte auf die Fertilisation. Leicht verringerte Fertilitätsindices wurden bei Ratten nach für die Elterntiere toxischen Dosen von mehr als 150 mg/kg beobachtet. Bei hohen Dosen kam es zu Embryotoxizität und vermehrt zu unvollständiger Ossifikation sowie zu Skelettanomalien. Im Hinblick auf eine mögliche Teratogenität ließen die Untersuchungen an Ratten und Kaninchen keine klaren Schlüsse zu. Bei hohen Dosen gab es keine eindeutigen Befunde hinsichtlich Nebenwirkungen auf die fetale Entwicklung.

In entsprechenden Tests zeigten Telithromycin und sein Hauptmetabolit *in vitro* und *in vivo* kein genotoxisches Potenzial. Studien zur Kanzerogenität wurden mit Telithromycin nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Povidon K25
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Talkum
Macrogol 8000
Hypromellose 6 cp
Titandioxid, E 171
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O, E 172
Eisen(III)-oxid, E 172

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

In jeder Blistermulde sind 2 Tabletten enthalten.

Packungsgrößen: 10, 14, 20 und 100 Tabletten.
Blisterpackung aus opaker PVC/Aluminiumfolie.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/191/001-004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 09.07.2001

Datum der letzten Verlängerung: 09.07.2011

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG II

- A. **HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. **SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist zu zeichnen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ketek 400 mg Filmtabletten

Telithromycin

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 400 mg Telithromycin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Filmtabletten

14 Filmtabletten

20 Filmtabletten

100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ketek

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ketek 400 mg Filmtabletten
Telithromycin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Aventis Pharma S.A.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Anwender
Ketek 400 mg Filmtabletten
Telithromycin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Ketek und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ketek beachten?
3. Wie ist Ketek einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ketek aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ketek und wofür wird es angewendet?

Ketek enthält den Wirkstoff Telithromycin.

Ketek ist ein Antibiotikum vom Makrolid-Typ. Antibiotika hemmen das Wachstum von bakteriellen Krankheitserregern.

Ketek wird eingesetzt zur Behandlung von Infektionen durch Bakterien, gegen die dieses Arzneimittel wirksam ist.

- Bei Erwachsenen wird Ketek eingesetzt zur Behandlung von Racheninfektionen, Infektionen der Nasennebenhöhlen (Hohlräume in den die Nase umgebenden Knochen), akuter Verschlechterung einer chronischen Entzündung der Bronchien (Bronchitis) sowie Lungenentzündung (Pneumonie).
- Bei Jugendlichen ab 12 Jahren wird Ketek eingesetzt zur Behandlung von Racheninfektionen.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ketek beachten?

Ketek darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Telithromycin oder ein Makrolid-Antibiotikum oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile von Ketek sind. Im Zweifelsfalle fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.
- wenn Sie an **Myasthenia gravis** leiden, einer seltenen Erkrankung, die Muskelschwäche hervorruft.
- wenn Sie in der Vergangenheit bereits eine Lebererkrankung (**Leberentzündung** und/oder **Gelbsucht**) unter der Behandlung mit Ketek hatten.
- wenn Sie **andere Arzneimittel einnehmen**, die das QT-Intervall im Elektrokardiogramm (EKG) verlängern können, wie z. B.:
 - Terfenadin oder Astemizol (zur Behandlung von Allergien)
 - Cisaprid (zur Behandlung von Magenproblemen)
 - Pimozid (zur Behandlung seelischer Störungen)
 - Dronedaron (zur Behandlung von Vorhofflimmern)
 - Saquinavir (zur Behandlung von HIV).
- wenn Sie **andere Arzneimittel einnehmen**, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
 - Ergotamin oder Dihydroergotamin (Tabletten oder Inhalationssprays zur Behandlung von Migräne).
- wenn Sie bestimmte Arzneimittel zur Senkung Ihrer Blutspiegel von **Cholesterin** oder anderen Blutfetten einnehmen, z. B. Simvastatin, Lovastatin oder Atorvastatin, weil die Nebenwirkungen dieser Arzneimittel verstärkt werden könnten.
- wenn bei Ihnen oder einem Mitglied Ihrer Familie eine **Veränderung des Elektrokardiogramms**, ein so genanntes "QT-Syndrom" bekannt ist.
- wenn Sie **Nierenprobleme** (eine stark eingeschränkte Nierenfunktion) und/oder **Leberprobleme** (eine stark eingeschränkte Leberfunktion) haben, dürfen Sie Ketek nicht einnehmen, während Sie Arzneimittel verwenden, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
 - Ketoconazol oder Fluconazol (zur Behandlung von Pilzinfektionen)
 - Stoffe, die als Proteasehemmer bezeichnet werden (zur Behandlung von HIV-Infektionen)
 - Colchicin (bei Gicht).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Ketek einnehmen:

- wenn Sie in der Vergangenheit **Herzprobleme** hatten wie koronare Herzkrankheit, Kammerarrhythmien, Bradykardie (verlangsamten Herzschlag oder Veränderungen im Elektrokardiogramm), oder wenn Sie abnorme Blutwerte wie verringerte Kalium- oder Magnesiumspiegel (Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie) haben,
- wenn Sie an einer **Lebererkrankung** leiden,
- wenn es bei Ihnen zu einem **Ohnmachtsanfall** (vorübergehenden Bewusstseinsverlust) kam.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal wenn Sie bemerken, dass Ihr Herzschlag unregelmäßig ist.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal wenn Sie Sehstörungen bemerken (verschwommenes Sehen, gestörtes Fokussieren [Entfernungseinstellung des Auges], Doppelsehen). Diese Sehstörungen können plötzlich auftreten und mehrere Stunden andauern. Sie können sie innerhalb weniger Stunden nach der ersten oder zweiten Einnahme Ihrer Ketek-Tagesdosis bemerken. Sie können sich nach der Einnahme der nächsten Ketek-Dosis wiederholen. Diese Reaktionen verschwinden üblicherweise während oder nach Abschluss der Behandlung mit Ketek.

Wenn einer dieser Warnhinweise für Sie zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Ketek einnehmen.

Wenn Sie während oder nach der Einnahme von Ketek einen schweren oder lang anhaltenden und/oder blutigen Durchfall bekommen, fragen Sie umgehend Ihren Arzt um Rat, da möglicherweise

die Behandlung abgebrochen werden muss. Durchfall kann ein Anzeichen einer Darmentzündung sein, die in Folge einer Behandlung mit Antibiotika auftreten kann.

Um die Auswirkungen der Sehstörungen zu verringern, sollten Sie die Tabletten einnehmen bevor Sie zu Bett gehen (siehe auch Abschnitt 3).

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Ketek bei Kindern unter 12 Jahren wird **nicht empfohlen**.

Beachten Sie auch die Abschnitte "Ketek darf nicht eingenommen werden", "Einnahme von Ketek zusammen mit anderen Arzneimitteln" und "Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen".

Einnahme von Ketek zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, da einige davon Ketek beeinflussen könnten oder von Ketek beeinflusst werden könnten.

Folgende **Arzneimittel dürfen nicht mit Ketek eingenommen werden:**

- Arzneimittel zur Senkung Ihres **Cholesterinspiegels** oder Ihrer Blutfettwerte, z. B. Simvastatin, Atorvastatin oder Lovastatin, da die Nebenwirkungen dieser Arzneimittel verstärkt werden könnten.
- andere Arzneimittel, die das **QT-Intervall** im Elektrokardiogramm (EKG) **verlängern** können, wie z. B.:
 - Terfenadin oder Astemizol (zur Behandlung von Allergien)
 - Cisaprid (zur Behandlung von Magenproblemen)
 - Pimozid (zur Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen)
 - Dronedaron (zur Behandlung von Vorhofflimmern)
 - Saquinavir (zur Behandlung von HIV)
- andere Arzneimittel, die einen der **folgenden Wirkstoffe** enthalten
 - Ergotamin oder Dihydroergotamin (Tabletten oder Inhalationssprays gegen Migräne)
- wenn sie **Nierenprobleme** (eine stark eingeschränkte Nierenfunktion) und/oder **Leberprobleme** (eine stark eingeschränkte Leberfunktion) haben, andere Arzneimittel mit **folgenden Wirkstoffen**
 - Ketoconazol oder Fluconazol (zur Behandlung von Pilzinfektionen)
 - Protease-Inhibitoren (Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen).
 - Colchicin (bei Gicht).

Es ist wichtig, **Ihrem Arzt mitzuteilen**, wenn Sie Folgendes einnehmen:

- Arzneimittel, die Phenytoin oder Carbamazepin (bei Epilepsie) enthalten
- Rifampicin (ein Antibiotikum)
- Phenobarbital oder Johanniskraut (pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung milder Depressionen)
- Arzneimittel wie Tacrolimus, Cyclosporin und Sirolimus (bei Organtransplantation)
- Metoprolol (gegen Herzbeschwerden)
- Sotalol (gegen Herzbeschwerden)
- Ritonavir (gegen HIV-Infektionen)
- Arzneimittel, die bekanntermaßen Ihren Herzrhythmus beeinflussen (Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern). Dazu gehören Arzneimittel gegen Herzrhythmusstörungen (Antiarrhythmika wie Chinidin, Amiodaron), gegen Depression (Citalopram, trizyklische Antidepressiva), Methadon, bestimmte Antipsychotika (Phenothiazine), bestimmte Antibiotika (Fluorchinolone wie Moxifloxacin, bestimmte Mittel gegen Pilzkrankungen (Fluconazol, Pentamidin) und bestimmte Virustatika (Telaprevir)
- Arzneimittel die Digoxin (bei Herzerkrankungen) oder Dabigatran (zur Vorbeugung von Blutgerinnseln) enthalten

- Colchicin (bei Gicht)
- bestimmte Calciumkanalblocker (z. B. Verapamil, Nifedipin, Felodipin) (bei Herzerkrankungen).

Einnahme von Ketek zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

Ketek kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie Ketek **nicht einnehmen**, da die Unbedenklichkeit dieses Arzneimittels bei Schwangeren nicht ausreichend belegt ist. Wenn Sie stillen, dürfen Sie Ketek nicht einnehmen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Schränken Sie das Autofahren oder andere gefährliche Tätigkeiten ein, solange Sie Ketek einnehmen. Wenn es unter der Behandlung mit Ketek zu Sehstörungen, Ohnmachtsanfällen, Verwirrtheit oder Halluzination kommt, so fahren Sie nicht mehr Auto, bedienen Sie keine schweren Maschinen und führen Sie keine gefährlichen Tätigkeiten aus.

Die Einnahme von Ketek kann Nebenwirkungen wie z. B. Sehstörungen, Verwirrtheit oder Halluzination hervorrufen, die die Fähigkeit zur Ausführung bestimmter Tätigkeiten beeinträchtigen können. Es wurden seltene Fälle von Ohnmacht (vorübergehendem Bewusstseinsverlust) berichtet, der ein allgemeines Gefühl von Unwohlsein, z. B. Übelkeit, Magenbeschwerden, vorausgehen kann. Diese Nebenwirkungen können bereits nach Einnahme der ersten Dosis von Ketek auftreten.

3. Wie ist Ketek einzunehmen?

Ihr Arzt wird Sie darüber informieren, wie viele Tabletten Sie nehmen sollen, zu welcher Tageszeit und wie lange. Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die übliche Behandlungsdauer beträgt 5 Tage bei Racheninfektionen, Infektionen der Nasennebenhöhlen und akuter Verschlechterung einer chronischen Entzündung der Bronchien (Bronchitis) sowie 7 bis 10 Tage bei Lungenentzündung.

Die empfohlene Dosis für Ketek beträgt für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zwei Tabletten zu 400 mg einmal pro Tag (800 mg einmal täglich).

Wenn Sie Nierenprobleme (eine stark eingeschränkte Nierenfunktion) haben, nehmen Sie abwechselnd Tagesdosen von 800 mg (2 Tabletten zu 400 mg) und 400 mg (1 Tablette zu 400 mg), beginnend mit der 800 mg-Dosis.

Nehmen Sie die Tabletten unzerkaut mit einem Glas Wasser ein.

Am besten nehmen Sie die Tabletten immer zu derselben Tageszeit ein. Wenn möglich, sollten Sie Ketek einnehmen, bevor Sie zu Bett gehen, um die möglichen Folgen von Sehstörungen und Bewusstseinsverlust zu begrenzen.

Wenn Sie eine größere Menge von Ketek eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich eine Tablette zu viel eingenommen haben, wird dies wahrscheinlich keine nachteilige Wirkung haben. Wenn Sie versehentlich mehrere Tabletten zu viel eingenommen haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker. Wenn möglich, sollten Sie Ihre Tabletten oder die Schachtel mitbringen, um sie dem Arzt oder Apotheker zu zeigen.

Wenn Sie die Einnahme von Ketek vergessen haben

Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben, holen Sie diese schnellstmöglich nach. Sollte jedoch schon bald Zeit für die nächste Dosis sein, lassen Sie die vergessenen Tabletten aus und nehmen die nächsten

zur richtigen Zeit. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Ketek abbrechen

Nehmen Sie die Tabletten so lange ein, wie von Ihrem Arzt verordnet, auch wenn Sie sich schon besser fühlen, bevor Sie alle Tabletten aufgebraucht haben. Wenn Sie die Einnahme zu früh beenden, kann die Infektion wieder aufflammen oder Ihr Zustand kann sich verschlechtern.

Wenn Sie die Einnahme zu früh beenden, können Sie dem Auftreten von bakteriellen Resistenzen gegen das Arzneimittel Vorschub leisten.

Wenn Sie vermuten, dass bei Ihnen eine Nebenwirkung aufgetreten ist, informieren Sie umgehend einen Arzt, um vor Einnahme der nächsten Dosis seinen Rat einzuholen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten sind leicht und vorübergehend, aber sehr seltene Fälle von schwerwiegenden Leberreaktionen und Leberversagen, einschließlich Todesfälle, wurden berichtet.

Wenn Sie eine der folgenden Erscheinungen **bemerken**, müssen Sie die Einnahme beenden und **sofort Ihren Arzt informieren**:

- Überempfindlichkeitsreaktionen oder Hautreaktionen wie Gesichtsschwellung, generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Schwellung, oder eine schwerwiegende Veränderung der Haut mit roten Flecken und Blasen (Häufigkeit nicht bekannt).
- Schwerer, anhaltender oder blutiger Durchfall mit Bauchschmerzen oder Fieber, der ein Zeichen für eine schwere Darmentzündung sein kann und im Rahmen einer Behandlung mit Antibiotika auftreten kann (sehr selten).
- Anzeichen und Symptome einer Erkrankung der Leber (Hepatitis) wie Gelbfärbung der Haut und Augen, Dunkelfärbung des Urins, Juckreiz, Appetitlosigkeit oder Bauchschmerzen (gelegentlich).
- Verstärkung des Krankheitsbildes der so genannten Myasthenia gravis, einer seltenen Erkrankung, die eine Muskelschwäche verursacht (Häufigkeit nicht bekannt).
- Unregelmäßiger Herzschlag.

Die oben genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen können dringende medizinische Behandlung erfordern.

Die anderen unten genannten Nebenwirkungen werden mit der Häufigkeit aufgeführt, mit der sie schätzungsweise unter Ketek auftreten können:

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Durchfall, gewöhnlich leicht und vorübergehend.

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Blähungen
- Benommenheit, Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen
- Pilzinfektionen (*Candida*) der Scheide mit Juckreiz, Brennen und weißem Ausfluss
- Anstieg der Leberenzyme (erkennbar durch eine Blutuntersuchung).

Gelegentliche (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) oder **seltene** Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Verstopfung, Appetitlosigkeit (Anorexie)

- Entzündung der Mundschleimhaut, Pilzinfektion (*Candida*) im Mund
- Leberentzündung (Hepatitis)
- Hautausschlag, Nesselsucht (Urtikaria), Juckreiz, Ekzem
- Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Nervosität, Schwindel
- Kribbeln an Händen oder Füßen (Missempfindungen)
- Sehstörungen (verschwommenes Sehen, gestörte Entfernungseinstellung des Auges, Doppelsehen, bitte lesen Sie auch Abschnitt 2)
- Hitzewallung, Ohnmacht (vorübergehender Bewusstseinsverlust)
- Veränderungen des Pulsschlages (z. B. langsamer Puls) oder Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG)
- Blutdruckabfall (Hypotension)
- Anstieg bestimmter weißer Blutkörperchen (Eosinophilie), erkennbar durch eine Blutuntersuchung.

Sehr seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

- Geruchsstörung, Muskelkrämpfe.

Weitere Nebenwirkungen (Häufigkeit nicht bekannt – Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar), die bei Ketek auftreten können, sind:

- Zittern, Krampfanfälle
- als QT-Intervallverlängerung bezeichnete Veränderungen der Herzkreislaufkurve (EKG)
- Entzündungen der Bauchspeicheldrüse
- Gelenk- und Muskelschmerzen
- Verwirrtheit
- Halluzination (Sehen oder Hören von Dingen, die nicht da sind)
- Geschmacks- und Geruchsverlust
- Leberversagen.

Wenn eine der Nebenwirkungen für Sie stark belastend oder schwerwiegend ist, oder wenn eine Nebenwirkung im Laufe der Behandlung nicht besser wird, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ketek aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ketek enthält

- Der Wirkstoff ist Telithromycin. Jede Tablette enthält 400 mg Telithromycin.
- Die sonstigen Bestandteile sind im Tablettenkern mikrokristalline Cellulose, Povidon (K25), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat und im Filmüberzug Talkum, Macrogol (8000), Hypromellose (6 cp), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172) und Eisen(III)-oxid (E 172).

Wie Ketek aussieht und Inhalt der Packung

Ketek 400 mg Tabletten sind hell-orangefarbene, längliche, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung "H3647" auf der einen und "400" auf der anderen Seite.

Die Tabletten sind in Blisterstreifen verpackt. In jeder Blistermulde sind 2 Tabletten enthalten. Es sind Packungen mit 10, 14, 20 und 100 Tabletten erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

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

Hersteller:

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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: +420 237 086 111

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Sanofi Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

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

Norge

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

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

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
Pub/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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <MM/JJJJ>.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Webseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.