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 Nachtruhe 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 ge-

nannten 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 Doppeltsehen. 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 (s. Abschnitt 4.3). Die Behandlung mit diesen Substanzen sollte während der Anwendung von Ketek unterbrochen 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 Antikoagulanzien

Es wurde über eine verstärkte antikoagulatorische Wirkung bei Patienten berichtet, die gleichzeitig mit Antikoagulanzien 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 In-

duktion 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 Leberfunktionseinschränkung 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 Fertilitätsindices (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.

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 Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)****
Systemorganklasse					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
		Eosinophilie			
Erkrankungen des Immunsystems					
					Angioneurotisches Ödem, anaphylaktische Reaktionen, einschl. anaphylaktischen Schocks,

					Überempfindlichkeit
Psychiatrische Erkrankungen					
					Verwirrtheit, Halluzination
Erkrankungen des Nervensystems					
	Benommenheit, Kopfschmerzen, Geschmacks-störungen	Schwindel, Schläfrigkeit, Nervosität, Schlaflosigkeit	Vorübergehender Bewusstseins-verlust, Parästhesien	Geruchs-täuschung	Fälle von schnell einsetzender Exazerbation einer Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4). Ageusie, Anosmie Tremor, Konvusio
Augenerkrankungen					
		Verschwomme-nes Sehen	Doppeltsehen		
Herzerkrankungen					
		Hitzewallung, Palpitationen	Vorhofarrhythmie, Hypotonie, Bradykardie		QT/QTc-Intervall-verlängerung, ventrikuläre Arrhythmien (einschließlich ventrikuläre Tachykardie und Torsade de pointes), mit potenziell tödli-chem Ausgang (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Diarrhö	Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmer-zen, Blähungen	Orale Candida-Infektionen, Stomatitis, Appetitlosigkeit, Verstopfung		Pseudo-membranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen					
	Anstieg der Leberenzyme (AST, ALT, alkalische Phosphatase, Gammaglutamyltransferase)	Hepatitis	Cholestatischer Ikterus		Schwere Hepatitis und Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
		Hautausschlag, Urtikaria, Juckreiz	Ekzeme	Erythema multiforme	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
				Muskelkrämpfe	Arthralgie, Myalgie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
	Vaginale Candida-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 Sehstörun-

gen 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 ΔQTc > 30 ms in 7,6% bzw. 7,0 % der Fälle beobachtet. Kein Patient in einer der Gruppen entwickelte eine ΔQTc > 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***
Streptococcus A, B, C, G	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l
Streptococcus pneumoniae	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l
Haemophilus influenzae[1]	≤0,12 mg/l	>8 mg/l
Moraxella catarrhalis	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l

[1] Die 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. in-

fluenzae 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.

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

* 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 betrugen bei Patienten die mittleren Spitzen- und Talspiegel im Plasma im Steady State 2,9 ± 1,6 mg/l (Bereich 0,02 bis 7,6 mg/l) und 0,2 ± 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 ± 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 betrugen 14,9 ± 11,4 mg/l, 318,1 ± 231 mg/l, 3,88 ± 1,87 mg/kg, 3,95 ± 0,53 mg/kg bzw. 6,96 ± 1,58 mg/kg. 24 Stunden nach Gabe betrug die Gewebekonzentration (Gesamtkonzentrationen) in Alveolarfilm (epithelial lining fluid), Alveolarmakrophagen, Bronchialmukosa, Tonsillen bzw. Sinusgewebe 0,84 ± 0,65 mg/l, 162 ± 96 mg/l, 0,78 ± 0,39 mg/kg, 0,72 ± 0,29 mg/kg bzw. 1,58 ± 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 ± 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 (CL_{CR} <30 ml/min) eine Erhöhung der $C_{max,ss}$ auf das 1,4fache und ein Anstieg der $AUC(0\text{-}24h)_{ss}$ 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 –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 H_2O,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

EU/1/01/191/001-004

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

9. Juli 2001 / 9. Juli 2011

10. Stand der Information

Juli 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.