



COMMISSION EUROPÉENNE

Bruxelles, le 19.11.2012
C(2012)8594 (final)

DÉCISION D'EXÉCUTION DE LA COMMISSION

du 19.11.2012

**modifiant l'autorisation de mise sur le marché du médicament à usage humain «Ketek -
télithromycine» octroyée par la décision C(2001)1400**

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

(LE TEXTE EN LANGUE FRANÇAISE EST LE SEUL FAISANT FOI.)

DÉCISION D'EXÉCUTION DE LA COMMISSION

du 19.11.2012

**modifiant l'autorisation de mise sur le marché du médicament à usage humain
«Ketek - télithromycine» octroyée par la décision C(2001)1400**

(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)

(LE TEXTE EN LANGUE FRANÇAISE EST LE SEUL FAISANT FOI.)

LA COMMISSION EUROPÉENNE,

vu le traité sur le fonctionnement de l'Union européenne,

vu le règlement (CE) n° 726/2004 du Parlement européen et du Conseil du 31 mars 2004 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance en ce qui concerne les médicaments à usage humain et à usage vétérinaire, et instituant une Agence européenne des médicaments¹,

vu le règlement (CE) n° 1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires², et notamment son article 17, paragraphe 2,

vu la demande présentée le 22 juillet 2012 par Aventis Pharma S.A. en vertu de l'article 16 du règlement (CE) n° 1234/2008,

vu l'avis de l'Agence européenne des médicaments, formulé le 18 octobre 2012 par le comité des médicaments à usage humain,

considérant ce qui suit:

- (1) L'Agence européenne des médicaments a informé le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et la Commission de son avis favorable concernant la modification majeure de type II et de la nécessité de modifier l'autorisation de mise sur le marché du médicament «Ketek - télithromycine», inscrit au registre communautaire des médicaments sous les numéros EU/1/01/191/001-005.

¹ JO L 136 du 30.4.2004, p. 1.

² JO L 334 du 12.12.2008, p. 7.

- (2) Il y a lieu de mettre à jour l'autorisation de mise sur le marché et de modifier la décision C(2001)1400 du 9 juillet 2001 en conséquence. Il y a également lieu de mettre à jour le registre communautaire des médicaments.
- (3) Par souci de clarté et de transparence, il est opportun, à la suite de la modification d'une ou de plusieurs parties des annexes, d'en fournir une version consolidée. Il convient donc de remplacer les annexes de la décision C(2001)1400,

A ADOPTÉ LA PRESENTE DECISION:

Article premier

La décision C(2001)1400 est modifiée comme suit:

- 1) L'annexe I est remplacée par le texte de l'annexe I à la présente décision.
- 2) L'annexe III B est remplacée par le texte de l'annexe III B à la présente décision.

Article 2

Aventis Pharma S.A., 20 avenue Raymond Aron, F-92160 Antony, France est destinataire de la présente décision.

Fait à Bruxelles, le 19.11.2012.

Par la Commission
Paola TESTORI COGGI
Directeur général

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ketek 400 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de télichromycine. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé orange clair, oblong, biconvexe sur lequel sont gravés « H3647 » d'un côté et « 400 » de l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lors de la prescription de Ketek, il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens et de la prévalence de la résistance locale aux antibiotiques (voir aussi rubriques 4.4 et 5.1).

Ketek est indiqué dans le traitement des infections suivantes :

Chez les patients de 18 ans et plus :

- Pneumonies communautaires, de gravité légère ou modérée (voir rubrique 4.4).
- Lors du traitement d'infections dues à des souches connues ou suspectées résistantes aux bêta-lactamines et/ou aux macrolides (en fonction des antécédents du patient ou des données de résistance nationales et/ou régionales) couvertes par le spectre antibactérien de la télichromycine (voir rubriques 4.4 et 5.1) :
 - Exacerbations aiguës des bronchites chroniques,
 - Sinusites aiguës.

Chez les patients de 12 ans et plus :

- Angines/pharyngites dues à *Streptococcus pyogenes*, en alternative aux bêta-lactamines lorsqu'elles ne sont pas appropriées dans des pays / régions avec une prévalence significative de souches de *S. pyogenes* résistantes aux macrolides dont la résistance est médiée par les gènes ermTR ou mefA (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée est de 800 mg une fois par jour, soit deux comprimés en une seule prise.

Chez les patients de 18 ans et plus, en fonction de l'indication, le schéma thérapeutique recommandé est :

- Pneumonies communautaires : 800 mg une fois par jour pendant 7 à 10 jours,
- Exacerbations aiguës des bronchites chroniques : 800 mg une fois par jour pendant 5 jours,
- Sinusites aiguës : 800 mg une fois par jour pendant 5 jours,
- Angines/pharyngites dues à *Streptococcus pyogenes* : 800 mg une fois par jour pendant 5 jours.

Chez les patients de 12 à 18 ans, le schéma thérapeutique recommandé est :

- Angines/pharyngites dues à *Streptococcus pyogenes* : 800 mg une fois par jour pendant 5 jours.

Sujets âgés :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé sur la seule notion de l'âge.

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Ketek chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2). Ketek est déconseillée dans cette population.

Insuffisant rénal :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Ketek n'est pas recommandé en première intention chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) associée ou non à une insuffisance hépatique, dans la mesure où le dosage optimal (600 mg) n'est pas disponible. Si un traitement par télithromycine s'avère nécessaire chez ces patients, il est recommandé d'alterner entre des doses quotidiennes de 800 mg et 400 mg, en commençant par une dose de 800 mg.

Chez les patients hémodialysés, la posologie doit être ajustée afin que les 800 mg de Ketek soient administrés après la séance de dialyse (voir aussi rubrique 5.2).

Insuffisant hépatique :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère, bien que l'expérience clinique chez les insuffisants hépatiques soit limitée. La télithromycine doit donc être utilisée avec précaution (voir aussi rubriques 4.4 et 5.2).

Mode d'administration

Les comprimés doivent être avalés avec une quantité d'eau suffisante. Ils peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

Afin de réduire les conséquences possibles des troubles visuels ou d'une perte de connaissance, il est recommandé de prendre Ketek au moment du coucher (voir rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, aux macrolides ou à l'un des excipients mentionné à la rubrique 6.1.

Myasthénie (voir rubrique 4.4).

Antécédent d'hépatite et/ou d'ictère associé à l'utilisation de la télithromycine.

Administration concomitante des médicaments allongeant l'intervalle QT et qui sont des substrats du CYP3A4, tels que cisapride, pimozide, astémizole, terféndine, dronédarone, saquinavir (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante de dérivés alcaloïdes de l'ergot de seigle (tels que l'ergotamine et la dihydroergotamine) (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante de simvastatine, d'atorvastatine et de lovastatine. Le traitement par ces médicaments doit être interrompu lors d'un traitement par Ketek (voir rubrique 4.5).

En cas d'antécédent de syndrome du QT long congénital ou familial (sauf si ce diagnostic est éliminé par l'ECG) ou chez les patients présentant un allongement acquis de l'intervalle QT.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et/ou une insuffisance hépatique sévère, l'administration de Ketek avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que les inhibiteurs de protéases ou les antifongiques azolés (par exemple kétoconazole, fluconazole), est contre-indiquée.

Administration concomitante de Ketek et de colchicine chez les patients ayant une insuffisance rénale

et/ou hépatique (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Allongement de l'intervalle QT

Du fait du risque potentiel d'allongement de l'intervalle QT, Ketek doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une maladie coronarienne, un antécédent d'arythmie ventriculaire, une hypokaliémie et/ou une hypomagnésémie non corrigées, ou une bradycardie (< 50/min), lors de l'administration concomitante de Ketek avec des médicaments allongeant l'intervalle QT, ou chez les patients traités simultanément par des inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que les inhibiteurs de protéases ou les antifongiques azolés (par exemple kétoconazole, fluconazole) (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Infections à *Clostridium difficile*

Une diarrhée, particulièrement si elle est sévère, persistante et/ou hémorragique, apparaissant pendant ou après le traitement par Ketek, peut être révélatrice d'une colite pseudo-membraneuse (voir rubrique 4.8). Si une colite pseudo-membraneuse est suspectée, le traitement doit être immédiatement interrompu et les patients devront recevoir un traitement symptomatique et/ou un traitement spécifique.

Myasthénie

Des cas d'aggravation de myasthénie ont été rapportés chez des patients traités par la télichromycine, survenant parfois quelques heures après la première prise. Ceux-ci incluent des cas d'insuffisance respiratoire aigüe d'apparition rapide, fatals ou mettant en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.8.).

Troubles hépatobiliaires

Des modifications des enzymes hépatiques ont été fréquemment observées dans les études cliniques menées avec la télichromycine.

Depuis la mise sur le marché, des cas d'hépatite sévère et d'insuffisance hépatique, parfois fatals (généralement associés à des maladies sous-jacentes graves ou à des traitements médicamenteux concomitants) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Ces réactions hépatiques ont été observées pendant le traitement ou immédiatement après son arrêt, et dans la plupart des cas elles ont été réversibles après l'arrêt du traitement par la télichromycine.

Les patients doivent être informés d'arrêter leur traitement et de contacter leur médecin en cas d'apparition de signes ou de symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique tels qu'anorexie, ictère, urines foncées, prurit ou douleur abdominale.

L'expérience clinique étant limitée, Ketek doit être utilisé avec précaution chez l'insuffisant hépatique (voir rubrique 5.2).

Troubles visuels

Ketek peut entraîner des troubles visuels, notamment en ralentissant la capacité d'accommodation de l'œil. Ces troubles visuels incluent une vision trouble, des troubles de l'accommodation et une diplopie. La plupart sont d'intensité légère à modérée ; cependant des cas sévères ont été rapportés (voir rubriques 4.7 et 4.8).

Perte de connaissance

Depuis la mise sur le marché, des cas de perte de connaissance transitoire ont été rapportés dont certains associés à un syndrome vagal (voir rubriques 4.7 et 4.8).

Afin de réduire les conséquences possibles des troubles visuels ou d'une perte de connaissance, il est recommandé de prendre Ketek au moment du coucher.

Inducteurs du CYP3A4

Ketek ne doit pas être utilisé pendant et dans les 2 semaines suivant un traitement par des inducteurs du CYP3A4 (tels que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et le millepertuis). L'administration concomitante de Ketek avec ces médicaments est susceptible d'entraîner des taux infra-thérapeutiques de télichromycine et par conséquent un risque d'échec du traitement (voir rubrique 4.5).

Substrats du CYP3A4

Ketek est un inhibiteur du CYP3A4 et doit uniquement être utilisé sous conditions particulières lors d'un traitement par des médicaments métabolisés par le CYP3A4. Les patients traités concomitamment avec la pravastatine, la rosuvastatine ou la fluvastatine doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme de myopathie et de rhabdomyolyse. (Voir rubriques 4.3 et 4.5).

Résistance

Dans les régions où l'incidence de la résistance à l'érythromycine A est élevée, il est particulièrement important de prendre en compte l'évolution de la sensibilité à la télithromycine et aux autres antibiotiques.

Dans les pneumonies communautaires, l'efficacité de Ketek a été démontrée sur un nombre limité de patients avec facteurs de risques tels que *les bactériémies à pneumocoque* ou l'âge supérieur à 65 ans.

L'expérience de ce traitement lors d'infections à *S. pneumoniae* résistant à la pénicilline et/ou à l'érythromycine est limitée, cependant, l'efficacité clinique et les taux d'éradication ont été semblables à ceux obtenus dans les infections à *S. pneumoniae* sensible. Une attention particulière doit être portée lorsque *S. aureus* est l'agent pathogène suspecté et lorsque l'épidémiologie locale indique une résistance probable à l'érythromycine.

L. pneumophila est très sensible à la télithromycine *in vitro*, néanmoins, l'expérience clinique du traitement des pneumonies à *legionella* est limitée.

Comme pour les macrolides, *H.influenzae* est classé dans la catégorie « modérément sensible ». Ceci est à prendre en compte lors du traitement d'infections à *H.influenzae*.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les études d'interaction ont été menées uniquement chez les adultes.

- Effet de Ketek sur d'autres médicaments

La télithromycine est un inhibiteur du CYP3A4 et un faible inhibiteur du CYP2D6. *In vivo*, les études avec la simvastatine, le midazolam et le cisapride ont montré une inhibition puissante du CYP3A4 intestinal et modérée du CYP3A4 hépatique. Le degré d'inhibition du métabolisme des différents substrats du CYP3A4 est difficile à prévoir. Par conséquent, Ketek ne doit pas être utilisé en association avec des médicaments qui sont des substrats du CYP3A4, à moins que leurs concentrations plasmatiques, leur efficacité ou l'apparition d'effets indésirables puissent être étroitement surveillées. L'alternative à cette surveillance est l'arrêt du traitement par le substrat du CYP3A4 pendant le traitement par Ketek.

La télithromycine est également un inhibiteur de la P-glycoprotéine. L'administration concomitante de Ketek avec des substrats de la P-glycoprotéine peut entraîner une augmentation de l'exposition aux substrats de la P-glycoprotéine tels que la digoxine ou l'étexilate de dabigatran. Si la télithromycine est co-administrée avec l'étexilate de dabigatran, une surveillance clinique attentive (recherche de signes de saignements ou d'anémie) doit être effectuée.

Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus

En raison de son potentiel inhibiteur du CYP3A4, la télithromycine peut augmenter la concentration sérique des substrats du CYP3A4. En conséquence, lorsqu'un traitement par la télithromycine est initié chez des patients recevant déjà un de ces agents immunosuppresseurs, ciclosporine, tacrolimus ou sirolimus, leurs taux sériques doivent être étroitement surveillés et leur posologie doit être diminuée en conséquence. A l'arrêt de la télithromycine, le même type de surveillance est nécessaire et la posologie de la ciclosporine, du tacrolimus ou du sirolimus devra être augmentée en conséquence.

Métoprolol

Lors de l'administration concomitante de Ketek et de métoprolol (substrat du CYP2D6), la concentration maximale et l'ASC (aire sous la courbe) du métoprolol ont été augmentées approximativement de 38%, sans effet sur la demi-vie d'élimination du métoprolol. Cette augmentation de l'exposition au métoprolol peut avoir un retentissement clinique important chez les patients insuffisants cardiaques traités par le métoprolol. Aussi, chez ces patients, la co-administration de Ketek et de métoprolol, un substrat du CYP2D6, doit être envisagée avec prudence.

Médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT

Ketek est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques du cisapride, du pimozide, de l'astémizole, de la terfénaire, de la dronédarone et du saquinavir. Ceci peut entraîner un allongement de l'intervalle QT et des troubles du rythme cardiaque tels que tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire et torsades de pointes. L'administration concomitante de Ketek avec ces substances est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Une attention particulière est justifiée lorsque Ketek est administré à des patients traités avec d'autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.4). Ceci inclut les anti-arythmiques de classe IA (par exemple quinidine, procainamide, disopyramide) et de classe III (par exemple le dofétilide, l'amiodarone), le citalopram, les antidépresseurs tricycliques, la méthadone, certains antipsychotiques (par exemple les phénothiazines), les fluoroquinolones (par exemple la moxifloxacine), certains antifongiques (par exemple le fluconazole, la pentamidine), et certains antiviraux (par exemple le télaprévir).

Dérivés alcaloïdes de l'ergot de seigle (tels que l'ergotamine et la dihydroergotamine)

Par extrapolation à partir de l'érythromycine A et de la josamycine, l'administration concomitante de Ketek et des dérivés alcaloïdes peut provoquer une vasoconstriction sévère ("ergotisme") avec possibilité de nécrose des extrémités. L'association est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Statines

Lors de l'administration concomitante de simvastatine et de Ketek, on observe une augmentation de 5,3 fois de la C_{max} et 8,9 fois de l'ASC de la simvastatine, ainsi qu'une augmentation de 15 fois de la C_{max} et 11 fois de l'ASC de son métabolite bêta-hydroxy-acide. Une interaction similaire peut être attendue avec la lovastatine et l'atorvastatine qui sont aussi principalement métabolisées par le CYP3A4. Par conséquent, Ketek ne doit pas être utilisé en association avec la simvastatine, l'atorvastatine ou la lovastatine (voir rubrique 4.3). Le traitement par ces médicaments doit être interrompu au cours du traitement par Ketek. L'exposition à la pravastatine, à la rosuvastatine et à un moindre degré à la fluvastatine peut être augmentée du fait d'une possible implication des protéines de transport, mais cette augmentation est attendue être moins importante qu'avec les interactions incluant l'inhibition du CYP3A4. Quoiqu'il en soit, les patients traités concomitamment avec la pravastatine, la rosuvastatine et la fluvastatine doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe et symptôme de myopathie et de rhabdomyolyse.

Benzodiazépines

Lors de l'administration concomitante de midazolam et de Ketek, l'ASC du midazolam est augmentée de 2,2 fois après administration intraveineuse de midazolam et 6,1 fois après administration orale. La demi-vie du midazolam est augmentée d'environ 2,5 fois. L'administration orale concomitante de midazolam et de Ketek doit être évitée. En cas d'administration intraveineuse de midazolam, sa posologie doit être ajustée si nécessaire et le patient doit être surveillé. Les mêmes précautions doivent être prises avec les autres benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 (en particulier avec le triazolam et dans une moindre mesure avec l'alprazolam). Une interaction des benzodiazépines non métabolisées par le CYP3A4 (témazépam, nitrazépam, lorazépam) avec Ketek est peu probable.

Digoxine

Ketek augmente les concentrations plasmatiques de digoxine, un substrat de la P-glycoprotéine. Les taux plasmatiques résiduels, la C_{max}, l'ASC et la clairance rénale sont respectivement augmentés de 20 %, 73 %, 37 % et 27 % chez les volontaires sains. Aucune modification significative de l'ECG et aucun signe d'intoxication digitalique n'ont été observés. Néanmoins, une surveillance du taux sérique de digoxine doit être envisagée lors de l'administration concomitante de digoxine et de Ketek.

Théophylline

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative entre Ketek et la théophylline à libération prolongée n'a été observée. Cependant, l'administration de ces 2 médicaments doit se faire à une heure d'intervalle afin d'éviter d'éventuels effets indésirables de type digestif, tels que nausées et vomissements.

Anticoagulants oraux

Une augmentation de l'activité des anticoagulants a été rapportée chez des patients traités simultanément par des anticoagulants et des antibiotiques, dont la télithromycine. Les mécanismes ne sont pas complètement connus. Bien qu'aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique, cliniquement significative n'ait été observée après administration d'une dose unique de warfarine, un contrôle plus fréquent du temps de prothrombine/INR (International Normalised Ratio) doit être envisagé chez les patients sous anticoagulants oraux traités par la télithromycine.

Contraceptifs oraux

Il n'y a pas d'interaction pharmacodynamique, ni pharmacocinétique cliniquement significative avec les contraceptifs oraux triphasiques minidosés chez les sujets sains.

Colchicine

Une intoxication à la colchicine, incluant des décès, a été rapportée chez des patients traités par colchicine et inhibiteurs puissants du CYP 3A4. La télithromycine est connue pour être un inhibiteur puissant du CYP 3A4 et est également un inhibiteur de la P-glycoprotéine. Par conséquent, l'exposition à la colchicine, un substrat du CYP 3A4 et de la P-glycoprotéine, peut être susceptible d'augmenter lors de l'administration concomitante de Ketek et colchicine. L'administration concomitante de Ketek et de colchicine est contre-indiquée chez les patients ayant une insuffisance rénale et/ou hépatique (voir rubrique 4.3).

Antagonistes des canaux calciques qui sont métabolisés par le CYP 3A4

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP 3A4 (tels que la télithromycine) et des antagonistes des canaux calciques qui sont métabolisés par le CYP 3A4 (tels que vérapamil, nifédipine, féléodipine) peut entraîner une hypotension, une bradycardie ou une perte de connaissance, et donc devrait être évitée. Dans le cas où cette association est considérée comme indispensable, la dose de l'antagoniste des canaux calciques doit être réduite et une surveillance clinique étroite de l'efficacité et de la sécurité d'emploi doit être effectuée.

• Effet des autres médicaments sur Ketek

Lors de l'administration concomitante de rifampicine et de télithromycine en administrations répétées, la C_{max} et l'ASC de la télithromycine sont diminuées respectivement de 79 % et de 86 % en moyenne. En conséquence, l'administration concomitante de Ketek et de médicaments inducteurs du CYP3A4 (comme la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et le millepertuis) est susceptible d'entraîner des taux infrathérapeutiques de télithromycine et une perte d'efficacité. Cette induction diminue progressivement pendant les 2 semaines suivant l'arrêt des médicaments inducteurs du CYP3A4. Ketek ne doit pas être utilisé pendant et dans les 2 semaines suivant l'arrêt de médicaments inducteurs du CYP3A4.

Les études des interactions avec l'itraconazole et le kétoconazole, deux inhibiteurs du CYP3A4, ont montré que les concentrations plasmatiques maximales de la télithromycine étaient augmentées respectivement de 1,22 et 1,51 fois, et les ASC augmentées respectivement de 1,54 et 2 fois. Ces modifications de la pharmacocinétique de la télithromycine ne nécessitent pas d'adaptation posologique, les taux de télithromycine restant dans un intervalle de concentrations bien tolérées. L'effet du ritonavir sur la télithromycine n'a pas été étudié, mais il pourrait conduire à une augmentation plus importante de la concentration de télithromycine. L'association doit être utilisée avec précaution.

Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 ne doivent pas être administrés concomitamment à Ketek chez

les patients avec une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

La ranitidine (prise 1 heure avant Ketek) et les anti-acides contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium n'ont pas d'influence cliniquement significative sur les paramètres pharmacocinétiques de la télithromycine.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Ketek chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu. Ketek est déconseillé au cours de la grossesse à moins d'être manifestement nécessaire.

Allaitement

Chez l'animal, la télithromycine est excrétée dans le lait à des concentrations 5 fois supérieures à celles du plasma maternel. Il n'y a pas de donnée correspondante chez l'Homme. Ketek est déconseillé chez les femmes qui allaitent.

Fertilité

Lors d'études réalisées chez le rat, une réduction de l'indice de fécondité chez les parents a été observée à des doses toxiques (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ketek peut provoquer des effets indésirables tels que des troubles visuels, une confusion ou des hallucinations susceptibles de réduire les capacités nécessaires à l'exécution de certaines tâches. De plus, de rares cas de perte de connaissance transitoire, pouvant être précédée de symptômes vagues, ont été rapportés (voir rubrique 4.8). En raison du risque potentiel de troubles visuels, de perte de connaissance, de confusion ou d'hallucinations, les patients doivent essayer de réduire les activités telles que la conduite des véhicules, l'utilisation des machines ou la pratique d'activités dangereuses durant le traitement par Ketek. Si des patients présentent des troubles visuels, une perte de connaissance, une confusion ou des hallucinations lors de la prise de Ketek, ils ne doivent pas conduire un véhicule, utiliser une machine ou pratiquer une activité dangereuse (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Les patients doivent être informés que ces effets indésirables peuvent survenir dès la première prise du médicament. Les patients doivent être avertis des conséquences potentielles de ces effets sur leur capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Tableau listant les effets indésirables

Chez les 2461 patients traités par Ketek lors des essais cliniques de Phase III, et depuis sa mise sur le marché, les effets indésirables suivants, possiblement ou probablement liés à la prise de télithromycine, ont été rapportés. Voir tableau ci-dessous. Diarrhée, nausées et vertiges ont été les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors des essais cliniques de Phase III.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥1/100 to <1/10)	Peu fréquent (≥1/1,000 to <1/100)	Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)	Très rare (< 1/10,000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)*
Affections hématologiques et du système lymphatique			éosinophilie			
Affections du système immunitaire						Œdème de Quincke, réactions anaphylactiques y compris choc anaphylactique, hypersensibilité
Affections psychiatriques						Confusion, hallucination
Affections du système nerveux		Étourdissements, céphalées, troubles du goût	Vertiges, somnolence, nervosité, insomnie	Perte de connaissance transitoire, paresthésie	Parosmie	Des cas d'aggravation de myasthénie d'apparition rapide ont été rapportés (voir rubriques 4.3 et 4.4) Agueusie, anosmie
Affections oculaires			Vision trouble	Diplopie		
Affections cardiaques			Flush, Palpitations	arythmie auriculaire, hypotension, bradycardie		Allongement de l'intervalle QT/QTc
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	nausées, vomissements, douleurs gastro-intestinales, flatulence	candidose buccale, stomatite, anorexie, constipation		Colite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.4)	Pancréatite
Affections hépatobiliaires		élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines)	Hépatite	ictère cholestatique		Hépatite sévère et insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Rash, urticaire, prurit	Eczéma	Erythème polymorphe	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥1/100 to <1/10)	Peu fréquent (≥1/1,000 to <1/100)	Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)	Très rare (< 1/10,000)	Fréquence inderterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)*
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif					Crampes musculaires	Arthralgie, myalgie
Affections des organes de reproduction et du sein		candidose vaginale				

*depuis la mise sur le marché

Description de certains effets indésirables

Les troubles visuels (< 1 %) associés à la prise de Ketek, dont vision trouble, difficultés d'accommodation et diplopie, ont été le plus souvent d'intensité légère à modérée.

Ils sont survenus habituellement dans les heures suivant la première ou la deuxième prise, ont récidivé après la ré-administration, ont duré quelques heures et ont été complètement réversibles en cours de traitement ou après son arrêt. Aucun signe d'anomalie ophtalmologique n'a été associé à ces événements (voir rubriques 4.4 et 4.7).

Dans les essais cliniques, l'effet sur le QTc a été minime (allongement moyen d'environ 1 msec).

Dans les essais comparatifs, des effets similaires à ceux observés avec la clarithromycine ont été retrouvés avec un Δ QTc > 30 msec dans respectivement 7,6 % et 7 % des cas. Aucun patient des 2 groupes n'a présenté un Δ QTc > 60 msec. Aucune torsade de pointe ou arythmie ventriculaire grave ou syncope n'ont été rapportées au cours du développement clinique et aucun sous-groupe de patients à risque n'a été identifié.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage aigu, un lavage gastrique doit être effectué. Les patients doivent être étroitement surveillés et un traitement symptomatique et de soutien doit leur être administré. Une hydratation adéquate doit être maintenue. Les électrolytes sanguins (notamment le potassium) doivent être contrôlés. En raison du potentiel d'allongement de l'intervalle QT et d'augmentation du risque d'arythmie, une surveillance par ECG doit être effectuée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmaco-thérapeutique : antibiotiques à usage systémique, macrolides, lincosamides et streptogramines, code ATC : J01FA15.

La télithromycine est un dérivé semi-synthétique de l'érythromycine A. Elle appartient à la famille des kétolides, une classe d'agents antibactériens apparentée aux macrolides.

Mode d'action

La télithromycine inhibe la synthèse protéique par interaction avec les domaines II et V de la fraction 23 S de l'ARN ribosomal de la sous-unité 50 S du ribosome. De plus, la télithromycine est capable de

bloquer la formation des sous-unités 50 S et 30 S.

Pour les bactéries sensibles à l'érythromycine A, l'affinité de la télithromycine pour la sous-unité 50 S du ribosome est 10 fois plus forte que celle de l'érythromycine A.

Rapport pharmacodynamique/pharmacocinétique (PK/PD) :

Le rapport ASC/CMI est le paramètre PK/PD qui est le mieux corrélé avec l'efficacité de la télithromycine.

Mécanismes de résistance

In vitro, la télithromycine n'induit pas l'acquisition d'une résistance de type macrolide-lincosamide-streptogramine B (MLS_B) pour les souches de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, ou *Streptococcus pyogenes*.

Pour certaines souches bactériennes résistantes à l'érythromycine A, du fait de l'expression inductible des déterminants de résistance aux MLS_B, l'affinité de la télithromycine pour la sous-unité 50 S du ribosome est plus de 20 fois supérieure à celle de l'érythromycine A.

La télithromycine n'est pas active sur les souches qui expriment de façon constitutive le déterminant de résistance MLS_B (MLS_Bc). La majorité des souches de *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) exprime ce MLS_Bc.

Dans les études *in vitro*, l'activité de la télithromycine est diminuée contre les souches qui expriment les mécanismes de résistance liés à l'érythromycine de type *erm*(B) ou *mef*(A).

L'exposition *in vitro* à la télithromycine aboutit à la sélection de mutants chez les pneumocoques avec des CMI augmentées à la télithromycine, mais qui restent généralement ≤ 1 mg/l.

On ne relève pas de résistance croisée entre l'érythromycine A et la télithromycine chez *Streptococcus pneumoniae*.

Chez *Streptococcus pyogenes*, la résistance de haut niveau à l'érythromycine A, s'associe à une résistance croisée à la télithromycine.

Concentrations critiques

Les concentrations critiques recommandées par l'European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont présentées ci-dessous :

Bactéries	Sensible	Résistant
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	$\leq 0,25$ 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

¹La corrélation entre les CMI des macrolides et leur efficacité clinique est faible pour *H. influenzae*. La concentration critique pour la télithromycine a donc été fixée de façon à catégoriser le phénotype sauvage de *H. influenzae* comme ayant une sensibilité intermédiaire.

Spectre antibactérien

La prévalence de la résistance peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, particulièrement pour le traitement des infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

<p><u>Espèces habituellement sensibles</u> <u>Bactéries aérobies à Gram positif</u> <i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline (SASM)* <i>Streptococcus pneumoniae</i>* <i>Streptococcus</i> sp. Streptocoques du groupe viridans</p>
<p><u>Bactéries aérobies à Gram négatif</u> <i>Haemophilus influenzae</i>\$* <i>Haemophilus parainfluenzae</i>\$ <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>*</p>
<p><u>Autres</u> <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> * <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *</p>
<p><u>Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise > ou = 10%)</u> <u>Bactéries aérobies à Gram positif</u> <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline (SARM)+ <i>Streptococcus pyogenes</i>*</p>
<p><u>Espèces naturellement résistants</u> <u>Bactéries aérobies à Gram négatif</u> <i>Acinetobacter</i> Entérobactéries <i>Pseudomonas</i></p>

* Efficacité clinique démontrée pour les souches sensibles dans les indications cliniques approuvées.

\$ Espèce naturellement intermédiaire

+ La télithromycine n'est pas active sur les bactéries qui expriment de manière constitutive les déterminants de résistance aux MLSB (MLS B c). Plus de 80% des SARM expriment le MLS B c.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, la télithromycine est assez rapidement absorbée. La moyenne des concentrations plasmatiques maximales d'environ 2 mg/l est atteinte en 1 à 3 heures après l'ingestion d'une dose unique journalière de 800 mg de télithromycine. La biodisponibilité absolue est d'environ 57 % après une dose unique de 800 mg. L'absorption reste inchangée lors de la prise simultanée d'aliments ; par conséquent, les comprimés de Ketek peuvent être pris indifféremment pendant ou en dehors des repas.

La moyenne des concentrations plasmatiques résiduelles à l'état d'équilibre, comprise entre 0,04 et 0,07 mg/l, est obtenue après 3 à 4 jours d'une prise journalière de 800 mg de télithromycine. A l'état d'équilibre, l'ASC est approximativement 1,5 fois supérieure à celle obtenue après une dose unique.

Chez des patients, les moyennes des concentrations plasmatiques au pic et résiduelles à l'état d'équilibre sont de $2,9 \pm 1,6$ mg/l (0,02 - 7,6 mg/l) et de $0,2 \pm 0,2$ mg/l (0,01 - 1,29 mg/l), lors d'un traitement à la posologie de 800 mg une fois par jour.

Distribution

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques observé *in vitro* est approximativement de 60 % à 70 %. La télithromycine est largement distribuée dans l'organisme. Le volume apparent de distribution est de $2,9 \pm 1,0$ l/kg. La distribution rapide de la télithromycine dans les tissus s'accompagne de

concentrations significativement plus élevées dans la plupart des tissus que dans le plasma. Les concentrations tissulaires totales maximales dans le film épithélial alvéolaire, les macrophages alvéolaires, la muqueuse bronchique, les amygdales, et les sinus sont respectivement de 14,9±11,4 mg/l, 318,1±231 mg/l, 3,88±1,87 mg/kg, 3,95±0,53 mg/kg, et 6,96±1,58 mg/kg. Les concentrations tissulaires totales, 24 h après la prise sont respectivement dans le film épithélial alvéolaire, les macrophages alvéolaires, la muqueuse bronchique, les amygdales, et les sinus de 0,84±0,65 mg/l, 162±96 mg/l, 0,78±0,39 mg/kg, 0,72±0,29 mg/kg, et 1,58±1,68 mg/kg. La moyenne des concentrations maximales de télithromycine dans les globules blancs est de 83±25 mg/l.

Métabolisme

La télithromycine est essentiellement métabolisée par le foie. Après administration orale, deux tiers de la dose sont éliminés sous forme de métabolites et le tiers restant sous forme inchangée. Le principal composant circulant dans le plasma est la télithromycine. L'ASC de son principal métabolite circulant représente environ 13 % de l'ASC de la télithromycine et possède une faible activité antibactérienne comparée à celle de la molécule mère. D'autres métabolites ont été mis en évidence dans le plasma, l'urine et les fèces et représentent au maximum 3 % de l'ASC plasmatique.

La télithromycine est métabolisée à la fois par les iso-enzymes du CYP450 et par d'autres systèmes enzymatiques. La principale enzyme du CYP450 impliquée dans la métabolisation de la télithromycine est le CYP3A4. La télithromycine est un inhibiteur du CYP3A4 et du CYP2D6, mais n'a que peu ou pas d'effet sur les CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 2E1.

Élimination

Après administration orale de télithromycine radiomarquée, 76 % de la radioactivité est retrouvée dans les fèces, et 17 % dans les urines. Environ un tiers de la télithromycine est éliminée sous forme inchangée : 20 % dans les fèces et 12 % dans les urines. La télithromycine n'a pas une pharmacocinétique strictement linéaire. La clairance extra-rénale diminue lorsque les doses augmentent. La clairance totale (moyenne ± écart-type) est d'environ 58 ± 5 l/h après une administration intraveineuse avec une clairance rénale qui représente environ 22 % du total. La télithromycine possède une élimination tri-exponentielle à partir du plasma, avec une demi-vie de la phase rapide de distribution de 0,17 h ; la demi-vie d'élimination principale de la télithromycine est de 2 à 3 h, et la demi-vie terminale est d'environ 10 h à la dose de 800 mg une fois par jour.

Populations particulières

- Insuffisant rénal

Dans une étude à doses répétées (800 mg) menée chez 36 sujets ayant des degrés variés d'insuffisance rénale, la C_{max} et l'ASC (0-24 h) à l'état d'équilibre ont été augmentées respectivement de 1,4 fois et de 2 fois chez les insuffisants rénaux sévères (CLCr < 30 ml/min) comparativement aux sujets sains. Par conséquent, une diminution de la posologie de Ketek est recommandée (voir rubrique 4.2). À partir des données observées, une dose quotidienne de 600 mg correspond approximativement à l'exposition requise observée chez les sujets sains.

À partir de données de simulation, une dose de 800 mg/jour en alternance 1 jour sur 2 avec une dose de 400 mg/jour chez les insuffisants rénaux sévères correspond approximativement à l'ASC (0-48 h) observée chez les sujets sains recevant une dose de 800 mg/jour.

L'effet de la dialyse sur l'élimination de la télithromycine n'a pas été étudié.

- Insuffisant hépatique

Dans une étude en dose unique (800 mg) menée chez 12 patients et dans une étude à doses multiples (800 mg) menée chez 13 patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à sévère (score de Child Pugh classe A, B et C), la C_{max}, l'ASC et la demi-vie de la télithromycine ont été similaires à celles obtenues chez des sujets sains appariés sur l'âge et le sexe. Dans ces 2 études, une élimination rénale plus importante a été observée chez les patients insuffisants hépatiques. En raison de l'expérience clinique limitée chez les patients ayant une fonction hépatique diminuée, Ketek doit être utilisé avec précaution chez les insuffisants hépatiques (voir rubrique 4.4).

- Sujets âgés

Chez les sujets âgés de plus de 65 ans (médiane 75 ans), la concentration plasmatique maximale et l'ASC de la télichromycine ont été augmentées d'environ 2 fois par rapport à celles obtenues chez des jeunes adultes sains. Ces variations des paramètres pharmacocinétiques ne nécessitent pas d'ajustement posologique.

- Population pédiatrique

Des données limitées de pharmacocinétique, obtenues chez des enfants âgés de 13 à 17 ans, ont montré des concentrations de télichromycine comparables à celles observées chez les patients âgés de 18 à 40 ans.

- Sexe

La pharmacocinétique de la télichromycine est comparable chez l'homme et la femme.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité en administration répétée de télichromycine chez le rat, le chien et le singe d'une durée respective de 1, 3 et 6 mois ont montré que le foie est le principal organe-cible de cette toxicité avec une élévation des enzymes hépatiques et une atteinte histologique. Ces effets tendent à diminuer après arrêt de traitement. Les expositions plasmatiques mesurées sur la fraction libre de la substance active, aux doses non toxiques (NOEL), correspondent à 1,6 à 13 fois celles attendues en clinique.

Une phospholipidose (accumulation intracellulaire de phospholipides), touchant de nombreux organes et tissus (comme le foie, les reins, les poumons, le thymus, la rate, la vésicule biliaire, les ganglions mésentériques, le tube digestif), a été observée chez le rat et le chien auxquels des doses répétées de télichromycine supérieures ou égales à 150 mg/kg/j pendant 1 mois et supérieures ou égales à 20 mg/kg/j pendant 3 à 6 mois ont été administrées. Ces posologies correspondent respectivement à des concentrations plasmatiques de télichromycine libre plus de 9 fois supérieures à celles attendues chez l'Homme après 1 mois et inférieures à celles attendues chez l'Homme après 6 mois. Une réversibilité a été observée après l'arrêt du traitement. La signification de ces constatations est inconnue chez l'Homme.

Comme d'autres macrolides, la télichromycine a entraîné un allongement de l'intervalle QTc chez le chien et *in vitro* un allongement de la durée du potentiel d'action au niveau des fibres de Purkinje de lapin. Ces effets ont pu être observés à des concentrations de substance libre 8 à 13 fois supérieures à celles attendues en clinique. *In vitro*, l'hypokaliémie et l'association à la quinidine ont un effet additif/supra-additif, alors que l'association au sotalol provoque une potentialisation. La télichromycine, et non ses principaux métabolites humains, possède une activité inhibitrice sur les canaux HERG et Kv1.5.

Des études toxicologiques sur les fonctions de reproduction ont mis en évidence une réduction de la maturation des gamètes chez le rat et des effets indésirables sur la fertilité. Des légères réductions des indices de fécondité chez les parents ont été observées à des doses toxiques supérieures à 150 mg/kg, lors d'études chez le rat. A doses élevées, une embryotoxicité est apparue avec un retard d'ossification et des anomalies du squelette. Les études chez le rat et le lapin n'ont pas permis de conclure sur le potentiel tératogène, et les effets indésirables sur le développement foetal à hautes doses sont équivoques.

La télichromycine et ses principaux métabolites humains ne présentent pas de potentiel génotoxique *in vitro* et *in vivo*. Aucune étude de cancérogénèse n'a été conduite avec la télichromycine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Povidone K25
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Talc
Macrogol 8000
Hypromellose 6 cp
Dioxyde de titane E171
Oxyde de fer jaune E172
Oxyde de fer rouge E172

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Deux comprimés dans chaque alvéole du blister. Boîtes de 10, 14, 20 et 100 comprimés.
Plaquettes thermoformées opaques (PVC/Aluminium).

Boîte de 5 x 2 comprimés.

Plaquettes thermoformées opaques (PVC/Aluminium) pour délivrance à l'unité. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Aventis Pharma S.A.
20, avenue Raymond Aron
F-92160 ANTONY France

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/191/001-005

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 9 juillet 2001
Date du dernier renouvellement : 9 juillet 2011

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS
DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du(des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots :

sanofi-aventis S.p.A.
Strada Statale No 17, km22
67019 Scoppito (L'Aquila) Italie

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE OU D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

PSURs

Le titulaire de cette autorisation de mise sur le marché devra soumettre tous les ans les PSURs.

Plan de gestion des risques

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'engage à mener les activités de pharmacovigilance supplémentaires décrites dans le plan de pharmacovigilance, inclus dans la version 4.2 datée du 3 mai 2010 du plan de gestion des risques (PGR), ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le CHMP.

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur l'actuel profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ketek 400 mg comprimés pelliculés télithromycine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de télithromycine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés
20 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés
5 x 2 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {mois/année}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Aventis Pharma S.A.
20, Avenue Raymond Aron
F-92160 Antony
France

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/01/191/001 10 comprimés
EU/1/01/191/002 14 comprimés
EU/1/01/191/003 20 comprimés
EU/1/01/191/004 100 comprimés
EU/1/01/191/005 5x2 comprimés

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Ketek

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ketek 400 mg comprimés pelliculés télithromycine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Aventis Pharma S.A.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {mois/année}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Ketek 400 mg comprimés pelliculés Télithromycine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, pharmacien, ou infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Ketek et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ketek
3. Comment prendre Ketek
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Ketek
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Ketek et dans quel cas est-il utilisé ?

La substance active de Ketek est la télithromycine.

Ketek est un **antibiotique apparenté à la famille des macrolides**. Les antibiotiques stoppent la croissance des bactéries qui provoquent l'infection.

Ketek est utilisé pour traiter les infections dues aux bactéries contre lesquelles ce médicament est actif.

- Chez les adultes, Ketek est utilisé pour traiter les infections suivantes : angines, sinusites (infection de cavités appelées les sinus, se trouvant autour du nez), bronchites chez des patients présentant des difficultés respiratoires chroniques et infection pulmonaire (pneumonies).
- Chez les adolescents à partir de 12 ans, Ketek est utilisé pour traiter les angines.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ketek ? Ne prenez jamais Ketek

:

- si vous êtes **allergique** à la télithromycine, aux macrolides ou à l'un des autres composants contenu dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6). En cas de doute, demandez l'avis de votre médecin ou pharmacien.
- si vous êtes atteint d'une **myasthénie**, une maladie rare qui entraîne une faiblesse musculaire.
- Si vous avez déjà eu une maladie du foie (**hépatite** et/ou **jaunisse**) lors d'un traitement par Ketek.
- si vous **prenez d'autres médicaments** susceptibles de prolonger l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme (ECG), tels que :
 - terfénaire ou astémizole (utilisés en cas d'allergie),
 - cisapride (utilisé en cas de troubles digestifs),
 - pimozide (utilisé en cas de troubles psychiatriques),
 - dronédarone (utilisée en cas de fibrillation auriculaire),
 - saquinavir [médicament pour le traitement de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (traitement anti -VIH)],
- si vous **prenez d'autres médicaments** contenant l'une des substances actives suivantes :

- ergotamine ou dihydroergotamine (comprimés ou pulvérisation nasale utilisés en cas de migraine).
- si vous prenez certains médicaments destinés à contrôler votre taux sanguin de **cholestérol** ou de lipides comme la simvastatine, la lovastatine ou l'atorvastatine, car les effets indésirables de ces médicaments pourraient être augmentés.
- si vous ou un membre de votre famille êtes atteint d'une **anomalie observée à l'électrocardiogramme (ECG)** appelée « allongement congénital de l'intervalle QT ».
- si vous avez une **maladie des reins** (insuffisance rénale sévère) et/ou une **maladie du foie** (insuffisance hépatique sévère), ne prenez pas Ketek si vous êtes déjà traité par d'autres médicaments contenant l'une des substances actives suivantes :
 - kétoconazole ou fluconazole (médicament antifongique),
 - un médicament appelé inhibiteur de protéases [médicament pour le traitement de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (traitement anti -VIH)],
 - colchicine (traitement de la goutte).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien, ou votre infirmier/ère avant de prendre Ketek :

- si vous avez eu **des troubles cardiaques** tels qu'une maladie coronarienne, des arythmies ventriculaires, une bradycardie (modifications du rythme cardiaque ou de l'électrocardiogramme) ou si vous avez présenté des anomalies biologiques comme une baisse du potassium (hypokaliémie) ou du magnésium (hypomagnésémie) dans le sang.
- si vous avez **une maladie du foie**.
- si vous présentez **des troubles visuels** (vision trouble, difficulté d'accommodation, vision double).
- si vous présentez **des évanouissements** (perte de connaissance transitoire).

Si vous êtes concerné par une de ces situations ou en cas de doute, parlez-en à votre médecin avant de prendre Ketek.

En cas de **diarrhée** sévère, persistante ou sanglante, au cours ou à la suite d'un traitement par Ketek, consultez immédiatement votre médecin car l'interruption du traitement peut, dès lors, être nécessaire. Cela peut être le signe d'une inflammation du côlon qui peut survenir suite à un traitement antibiotique.

Enfants et adolescents

Il est **déconseillé d'utiliser** Ketek chez l'enfant de moins de 12 ans.

Voir également les rubriques « Ne prenez jamais Ketek », « Autres médicaments et Ketek » et « Conduite de véhicules et utilisation de machines ».

Autres médicaments et Ketek

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, même s'il s'agit de médicament(s) obtenu(s) sans ordonnance. Ceci car Ketek peut affecter le mode d'action d'autres médicaments. De même, certains médicaments peuvent influencer sur l'effet de Ketek.

Ces médicaments ne doivent pas être pris avec Ketek :

- médicaments destinés à contrôler le taux sanguin de **cholestérol** ou d'autres lipides comme la simvastatine, l'atorvastatine ou la lovastatine car les effets indésirables de ces médicaments pourraient être augmentés.
- autres médicaments **susceptibles d'allonger l'intervalle QT** sur l'électrocardiogramme (ECG), tels que :
 - terfénaire ou astémizole (utilisés en cas d'allergie),
 - cisapride (utilisé en cas de troubles digestifs),
 - pimozide (utilisé en cas de troubles psychiatriques),
 - dronédarone (utilisée en cas de fibrillation auriculaire),

- saquinavir [médicament pour le traitement de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (traitement anti -VIH)].
- autres médicaments **contenant l'une des substances actives suivantes** :
 - ergotamine ou dihydroergotamine (comprimés ou pulvérisation nasale utilisés en cas de migraine).
- si vous avez une **maladie des reins** (insuffisance rénale sévère) et/ou une **maladie du foie** (insuffisance hépatique sévère), ne prenez pas Ketek si vous êtes déjà traité par d'autres médicaments **contenant l'une des substances actives suivantes** :
 - kétoconazole ou fluconazole (médicament antifongique),
 - un médicament appelé inhibiteur de protéases [médicament pour le traitement de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (traitement anti -VIH)],
 - colchicine (traitement de la goutte).

Il est important d'**informer votre médecin** si vous prenez :

- des médicaments contenant de la phénytoïne et de la carbamazépine (traitement de l'épilepsie)
- de la rifampicine (antibiotique),
- du phénobarbital ou du millepertuis (médicament à base de plante utilisé pour le traitement de dépression légère),
- des médicaments comme le tacrolimus, la ciclosporine et le sirolimus (utilisés en cas de transplantation d'organe),
- du métoprolol (traitement de troubles cardiaques),
- du ritonavir [médicament utilisé pour traiter l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (traitement anti-VIH)],
- des médicaments affectant la façon dont votre cœur bat (médicaments allongeant l'intervalle QT). Ceci inclut les médicaments utilisés en cas d'anomalies du rythme cardiaque (anti-arythmiques tels que la quinidine ou l'amiodarone), de dépression (citalopram, antidépresseurs tricycliques), la méthadone, certains antipsychotiques (phénothiazines), certains antibiotiques (fluoroquinolones telles que la moxifloxacine), certains antifongiques (fluconazole, pentamidine) et certains antiviraux (télaprévir),
- des médicaments contenant de la digoxine (traitement de troubles cardiaques) ou du dabigatran (traitement préventif de la formation de caillots sanguins),
- de colchicine (traitement de la goutte),
- certains antagonistes des canaux calciques (tels que vérapamil, nifédipine, féléodipine) (traitement de troubles cardiaques).

Ketek avec des aliments, boissons et de l'alcool

Ketek peut être pris avec ou sans aliment.

Grossesse, allaitement et fécondité

Si vous êtes enceinte, Ketek **ne doit pas** être utilisé en l'absence de données suffisantes sur la sécurité d'emploi de ce médicament pendant la grossesse.

En cas d'allaitement, ne prenez pas Ketek.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Limitez la conduite de véhicule ou les activités dangereuses lorsque vous prenez Ketek. Si vous avez des problèmes visuels, si vous perdez connaissance ou si vous présentez des confusions ou des hallucinations lorsque vous prenez Ketek, ne conduisez pas, n'utilisez pas de machines et n'entrez pas d'activités dangereuses.

La prise de Ketek peut entraîner des effets indésirables, tels que des troubles visuels, une confusion ou des hallucinations, qui peuvent réduire la capacité à exécuter certaines tâches. De rares cas d'évanouissement (perte de connaissance transitoire), pouvant être précédés d'une sensation générale de malaise (par exemple nausées, troubles gastriques) ont été rapportés. Ces symptômes peuvent survenir dès la première prise de Ketek.

3. Comment prendre Ketek

Votre médecin vous indiquera le nombre de comprimés de Ketek à prendre, l'heure de la prise et la durée du traitement. Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute. La durée habituelle de traitement est de 5 jours pour les angines, les sinusites aiguës, et les bronchites chez des patients présentant des difficultés respiratoires chroniques, et de 7 à 10 jours pour les pneumonies.

La posologie recommandée de Ketek chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans est de 2 comprimés de 400 mg par jour en une prise (800 mg une fois par jour).

En cas de maladie rénale (insuffisance rénale sévère), vous devez prendre en alternance 1 jour sur 2 une prise quotidienne de 800 mg (deux comprimés de 400 mg) et de 400 mg (un comprimé de 400 mg), en commençant par la dose de 800 mg.

Avaler les comprimés entiers avec un verre d'eau.

Il est conseillé de prendre les comprimés à la même heure tous les jours. Il est recommandé de prendre les comprimés au moment du coucher, afin de réduire les conséquences possibles des troubles visuels et d'une perte de connaissance.

Si vous avez pris plus de Ketek que vous n'auriez dû

En cas de prise accidentelle d'un comprimé supplémentaire, il est probable qu'aucun effet secondaire ne survienne. Si vous prenez accidentellement plusieurs comprimés supplémentaires, contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien. Si possible, emportez les comprimés ou la boîte pour la montrer à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Ketek

Si vous oubliez une prise, prenez-la dès que possible. Cependant, si l'heure de la prise suivante est proche, ne prenez pas la dose oubliée, et ne prenez que les comprimés de la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Ketek

Prendre le traitement pendant toute la durée prescrite par votre médecin, même si vous ressentez une amélioration avant la fin du traitement. Si vous arrêtez le traitement trop tôt, l'infection peut réapparaître, et votre état s'aggraver.

Arrêter votre traitement avant la fin risque également de contribuer au développement de bactéries résistantes à ce médicament.

Si vous jugez devoir arrêter le traitement en raison d'effets indésirables, consultez immédiatement votre médecin avant la prise suivante.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La plupart de ces effets sont légers et transitoires, mais de très rares cas d'effets indésirables graves au niveau du foie et de défaillance du foie parfois mortels ont été rapportés.

Si un des effets suivants survient, arrêtez de prendre Ketek et prévenez immédiatement votre médecin

:

- réactions allergiques ou cutanées telles que gonflement du visage, réactions allergiques généralisées tel que choc allergique, ou atteinte grave de la peau avec taches rouges et cloques (fréquence indéterminée).

- diarrhée sévère, persistante ou sanglante associée à des douleurs abdominales ou de la fièvre, pouvant être le signe d'une grave inflammation de l'intestin survenant après un traitement antibiotique (très rare).
- signes et symptômes d'une maladie du foie (hépatite) tels que jaunissement de la peau et des yeux, urines foncées, démangeaisons, perte d'appétit ou douleur abdominale (peu fréquent).
- aggravation d'une maladie appelée myasthénie, une maladie rare qui entraîne une faiblesse musculaire (fréquence indéterminée).

Les effets indésirables graves mentionnés ci-dessus peuvent nécessiter une prise en charge médicale urgente.

Les autres effets indésirables, listés ci-dessous, sont accompagnés d'une estimation de la fréquence de survenue :

Effets indésirables **très fréquents** (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10)

- diarrhée, généralement d'intensité légère et transitoire.

Effets indésirables **fréquents** (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- nausées, vomissements, douleurs abdominales, flatulence (gaz),
- étourdissements, maux de tête, troubles du goût,
- candidose vaginale (infection due à des champignons microscopiques associée à des démangeaisons locales, des sensations de brûlures et des écoulements blanchâtres),
- augmentation des enzymes hépatiques (mise en évidence par une analyse de sang).

Effets indésirables **peu fréquents** (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100) ou **rares** (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- constipation, perte d'appétit (anorexie),
- inflammation dans la bouche, infection dans la bouche due à des champignons microscopiques (candidose buccale),
- maladie du foie (hépatite),
- éruption cutanée étendue, urticaire, démangeaisons, eczéma,
- somnolence, difficultés à s'endormir (insomnie), nervosité, vertiges,
- sensations de picotements et de fourmillements des mains et des pieds (paresthésie),
- troubles visuels (vision trouble, difficulté à accommoder, vision double),
- rougeur brusque du visage,
- évanouissement (perte de connaissance transitoire),
- modifications du rythme cardiaque (par exemple ralentissement des battements du cœur) ou anomalies de l'électrocardiogramme (ECG),
- diminution de la pression sanguine (hypotension),
- augmentation de certains globules blancs dans le sang détectée par analyse sanguine (éosinophilie).

Effets indésirables **très rares** (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- troubles de l'odorat, crampes musculaires.

Les autres effets indésirables (fréquence indéterminée – fréquence ne pouvant être estimée au vu des données disponibles) qui peuvent apparaître avec Ketek sont :

- modification de l'électrocardiogramme (ECG) appelée allongement de l'intervalle QT,
- inflammation du pancréas,
- douleurs articulaires et musculaires,
- confusion,
- hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas),
- perte du goût et de l'odorat,
- insuffisance hépatique.

Si n'importe lequel de ces effets indésirables se révèle gênant, sévère ou ne disparaît pas au cours du traitement, informez votre médecin.

Si un effet indésirable devient grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans

cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

5. Comment conserver Ketek

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précaution particulière de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ketek

- La substance active est la télichromycine. Chaque comprimé contient 400 mg de télichromycine.
- Les autres composants sont, pour le noyau du comprimé, cellulose microcristalline, povidone K25, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et, pour le pelliculage, talc, macrogol 8000, hypromellose 6 cp, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

Qu'est ce que Ketek et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de Ketek 400 mg sont de couleur orange clair, oblongs, biconvexes, pelliculés sur lesquels sont gravés « H3647 » d'un côté et « 400 » de l'autre.

Les comprimés de Ketek sont présentés sous blister. Chaque alvéole du blister contient 2 comprimés. Ketek est disponible en boîtes de 10, 5 x 2,14, 20 et 100 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de Ketek est :

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

Le fabricant de Ketek est :

sanofi-aventis S.p.A.
Strada Statale No 17, km 22
I-67019 Scoppito (L'aquila), Italie

ou

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien sanofi-aventis
Belgium Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Luxembourg/Luxemburg
sanofi-aventis Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

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

Malta
sanofi-aventis 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

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

Sverige
sanofi-aventis AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija

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

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 1483 505 515

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>