

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Ketek 400 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUANTITATIVA Y CUALITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de telitromicina.
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.
Comprimido biconvexo, oblongo, de color naranja pálido, grabado con “H3647” por una cara y con “400” por la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Al prescribir Ketek, deberán tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales referentes al uso adecuado de los agentes antibacterianos y la prevalencia local de resistencias (ver secciones 4.4 y 5.1).

Ketek esta indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones:

En pacientes mayores de 18 años:

- Neumonía adquirida en la comunidad, leve o moderada (ver sección 4.4).
- Tratamiento de las siguientes infecciones, cuando están causadas por cepas que se conoce o sospecha que son resistentes a beta-lactámicos y/o macrólidos (de acuerdo a la historia del paciente y a los datos de resistencia nacionales y/o regionales) englobadas en el espectro antibacteriano de telitromicina (ver secciones 4.4 y 5.1):
 - Exacerbación aguda de la bronquitis crónica.
 - Sinusitis aguda.

En pacientes mayores de 12 años:

- Amigdalitis/Faringitis, producidas por *Streptococcus pyogenes*, como alternativa cuando los antibióticos betalactámicos no son adecuados en países/regiones con prevalencia significativa de *S. pyogenes* resistente a macrólidos, mediado por ermTR o mefA (ver secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es de 800 mg una vez al día, es decir, dos comprimidos de 400 mg una vez al día.

En pacientes mayores de 18 años, dependiendo de la indicación, la pauta de tratamiento será:

- Neumonía adquirida en la comunidad: 800 mg una vez al día durante 7 a 10 días.
- Exacerbación aguda de bronquitis crónica: 800 mg una vez al día durante 5 días.
- Sinusitis aguda: 800 mg una vez al día durante 5 días.

- Amigdalitis/Faringitis producidas por *Streptococcus pyogenes*: 800 mg una vez al día durante 5 días.

En pacientes de 12 a 18 años, la pauta de tratamiento será:

- Amigdalitis/Faringitis producidas por *Streptococcus pyogenes*: 800 mg una vez al día durante 5 días.

Pacientes de edad avanzada:

No se precisan ajustes de dosis debidos únicamente a la edad, en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica:

No ha sido establecida la seguridad y eficacia de Ketek en niños menores de 12 años (ver sección 5.2). No se recomienda el uso de Ketek en esta población.

Insuficiencia renal:

No se precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se recomienda Ketek como tratamiento de primera elección en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) ni tampoco, en pacientes con insuficiencia renal grave junto con insuficiencia hepática co-existente, ya que no se dispone del formato de dosis óptimo (600 mg). Si el tratamiento con telitromicina se considera necesario, estos pacientes deberán tratarse alternando dosis diarias de 800 mg y de 400 mg, empezando con una dosis de 800 mg.

En los pacientes sometidos a hemodiálisis, debe ajustarse la posología de forma que se administren 800 mg de Ketek después de cada sesión de diálisis (ver también sección 5.2).

Insuficiencia hepática:

No se precisa ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, sin embargo, debido a la limitada experiencia en pacientes con insuficiencia hepática telitromicina debe usarse con precaución (ver también secciones 4.4 y 5.2).

Método de administración

Los comprimidos deberán tragarse enteros, con una cantidad suficiente de agua. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos.

Debe considerarse la toma de Ketek a la hora de acostarse, para reducir el impacto potencial de trastornos visuales y pérdida de consciencia (ver sección 4.4).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los agentes antibacterianos de la familia de los macrólidos o a cualquiera de los excipientes descritos en la sección 6.1.

Miastenia gravis (ver sección 4.4).

Pacientes con historia previa de hepatitis y/o ictericia asociada al uso de telitromicina.

Administración concomitante con medicamentos que prolonguen el intervalo QT y sean substratos del CYP 3A4, tales como, cisaprida, pimocida, astemizol, terfenadina, dronedarona, saquinavir (ver sección 4.5).

Administración concomitante con alcaloides derivados del cornezuelo de centeno (como la ergotamina y la dihidroergotamina), (ver sección 4.5).

Administración concomitante con simvastatina, atorvastatina y lovastatina. El tratamiento con estos medicamentos deberá interrumpirse durante el tratamiento con Ketek (ver sección 4.5).

Pacientes con historia de síndrome de alargamiento del intervalo QT congénito o historia familiar de síndrome de alargamiento del intervalo QT (si no se ha excluido por ECG) y en pacientes con alargamiento del intervalo QT adquirido.

En pacientes con la función renal y/o hepática gravemente deteriorada, está contraindicada la administración concomitante de Ketek con fármacos que sean inhibidores potentes del CYP 3A4, tales como los inhibidores de la proteasa y antifúngicos azoles (p.e. ketoconazol, fluconazol).

Administración concomitante de Ketek y colchicina en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Prolongación del intervalo QT

Debido al potencial de incrementar el intervalo QT, Ketek debe administrarse con precaución en pacientes con trastornos cardíacos coronarios, historial de arritmias ventriculares, hipopotasemia y/o hipomagnesemia no corregidas, o bradicardia (<50 latidos por minuto), durante la administración concomitante de Ketek con fármacos prolongadores del intervalo QT o en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores potentes del CYP 3A4 tales como los inhibidores de la proteasa o antifúngicos azoles (p.e. ketoconazol, fluconazol) (ver secciones 4.3 y 4.5).

Se han notificado casos de arritmias ventriculares (incluyendo taquicardia ventricular, torsade de pointes) en pacientes en tratamiento con telitromicina. A veces, aparecen a las pocas horas de la primera dosis (ver sección 4.8).

Enfermedad asociada a Clostridium difficile

La aparición de diarrea, particularmente si es intensa, persistente y/o sanguinolenta, durante o después del tratamiento con telitromicina puede ser manifestación de colitis pseudomembranosa (ver sección 4.8). Si existe sospecha de colitis pseudomembranosa, la toma de Ketek comprimidos debe interrumpirse inmediatamente y los pacientes deben ser tratados con medidas de soporte y/o terapia específica.

Miastenia gravis

En pacientes en tratamiento con telitromicina se han notificado casos de exacerbaciones de la miastenia gravis y en ocasiones se produjo en las primeras horas tras la toma de la primera dosis.

Estas notificaciones incluyeron casos mortales y cuadros de insuficiencia respiratoria aguda de rápida aparición (ver sección 4.8).

Trastornos hepatobiliares

En estudios clínicos con telitromicina se han descrito con frecuencia alteraciones en enzimas hepáticas. Así mismo, en estudios post comercialización, se han detectado casos de hepatitis severa y fallo hepático, incluyendo casos mortales (generalmente asociados a enfermedades graves subyacentes o medicación concomitante) (ver sección 4.8).

Estas reacciones hepáticas se observaron durante o inmediatamente después del tratamiento, y en la mayoría de los casos fueron reversibles después de interrumpir el tratamiento.

Se debe aconsejar a los pacientes la interrupción del tratamiento y que contacten con su doctor si aparecen signos y síntomas de enfermedad hepática tal como anorexia, ictericia, orina oscura, aparición de picores o desarrollo de abdomen doloroso a la palpación.

Debido a la limitada experiencia que se tiene, Ketek deberá administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Trastornos visuales

Ketek puede causar trastornos visuales especialmente enlenteciendo la capacidad de relajar y estimular la acomodación visual. Los trastornos visuales incluyen visión borrosa, dificultad para enfocar y diplopía. La mayoría de los efectos son de intensidad media a moderada. No obstante, se han notificado casos severos. El inicio de la reacción visual puede ser repentino. Es importante que los pacientes tratados con telitromicina estén informados sobre las reacciones adversas visuales que pueden ocurrir durante el tratamiento (ver secciones 4.7 y 4.8).

Pérdida de consciencia

Se han notificado reacciones adversas post-comercialización de pérdida transitoria de consciencia incluyendo algunos casos asociados al síndrome vagal (ver secciones 4.7 y 4.8).

Debe considerarse la toma de Ketek a la hora de acostarse, para reducir el impacto potencial de los trastornos visuales y la pérdida de consciencia.

Inductores del CYP3A4

No debe administrarse Ketek ni durante ni hasta 2 semanas después del tratamiento con inductores del CYP3A4 (como rifampicina, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital, hierba de San Juan). El tratamiento concomitante con estas sustancias medicinales es probable que produzca niveles de telitromicina subterapéuticos con el consiguiente riesgo de fracaso del tratamiento (ver sección 4.5).

Substratos del CYP3A4

Ketek es un inhibidor del CYP3A4 y únicamente bajo circunstancias especiales se administrará durante el tratamiento con otros medicamentos que se metabolizan por CYP3A4. En los pacientes en tratamiento concomitante con pravastatina, rosuvastatina o fluvastatina, se debe vigilar atentamente la aparición de signos y síntomas de miopatía y rhabdomiolisis. (Ver secciones 4.3 y 4.5).

Resistencias

En áreas con una elevada incidencia de resistencias a la eritromicina A, es especialmente importante tener en consideración la evolución del modelo de sensibilidad a la telitromicina y a otros antibióticos.

Se ha demostrado la eficacia en neumonía adquirida en la comunidad en un número limitado de pacientes con factores de riesgo tales como bacteriemia neumocócica o edad superior a 65 años.

La experiencia en el tratamiento de infecciones producidas por *S. pneumoniae* resistente a penicilina o eritromicina es limitada, pero hasta el momento la eficacia clínica y las tasas de erradicación han sido similares comparadas con el tratamiento de *S. pneumoniae* susceptible. Se debe tener precaución cuando el microorganismo sospechoso sea *S. aureus* y exista una probabilidad de resistencia a eritromicina basada en la epidemiología local.

L. pneumophila es muy sensible a la telitromicina *in vitro* no obstante la experiencia clínica en el tratamiento de la neumonía producida por *legionella* es limitado.

Al igual que para los macrólidos, *H. influenzae* está clasificado como de sensibilidad intermedia. Esto deberá ser tenido en cuenta al tratar infecciones producidas por *H. influenzae*.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Únicamente se han realizado estudios de interacción en adultos.

- Efecto de Ketek sobre otras sustancias medicinales

La telitromicina es un inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor débil del CYP2D6. Estudios *in vivo* con simvastatina, midazolam y cisaprida han demostrado un potente efecto inhibitorio sobre el CYP3A4 intestinal y una inhibición moderada del CYP3A4 hepático. Es difícil predecir el grado de inhibición con los distintos sustratos del CYP3A4. En consecuencia, no se debe utilizar Ketek durante el tratamiento con medicamentos que sean sustratos del CYP3A4, a menos que las concentraciones plasmáticas del sustrato del CYP3A4, la eficacia o las reacciones adversas puedan ser monitorizadas estrechamente. Por otra parte, durante el tratamiento con Ketek, debe interrumpirse el tratamiento con el sustrato del CYP3A4.

La telitromicina es también un inhibidor de la glicoproteína P. La administración concomitante de Ketek con medicamentos que son sustratos de la glicoproteína P podría aumentar la exposición a los sustratos de glicoproteína P tales como digoxina y dabigatrán etexilato. Si se administra concomitantemente telitromicina con dabigatrán etexilato, se debe realizar una estrecha monitorización clínica (buscando signos de sangrado o anemia).

Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus

Debido a su capacidad inhibitoria sobre el CYP3A4, la telitromicina puede aumentar la concentración plasmática de estos sustratos del CYP3A4. Así, cuando se inicia el tratamiento con telitromicina en pacientes que ya reciben cualquiera de estos agentes inmunosupresores, deberán vigilarse estrechamente los niveles de ciclosporina, tacrolimus o sirolimus y deberá reducirse su dosis según sea necesario. Cuando se interrumpa el tratamiento con telitromicina, deberán controlarse estrechamente, de nuevo, los niveles de ciclosporina, tacrolimus o sirolimus y deberá incrementarse su dosis según sea necesario.

Metoprolol

Cuando se administró metoprolol (sustrato del CYP2D6) concomitantemente con Ketek, hubo un aumento de aproximadamente el 38%, en la C_{max} y el AUC de metoprolol, no obstante no tuvo efecto sobre la semivida de eliminación de metoprolol. El aumento de la exposición a metoprolol puede ser de importancia clínica en pacientes con insuficiencia cardíaca tratada con metoprolol. En estos pacientes, la administración concomitante de Ketek y metoprolol (sustrato del CYP2D6), debe considerarse con precaución.

Sustancias medicinales con capacidad para alargar el intervalo QT

Ketek puede aumentar los niveles plasmáticos de cisaprida, pimozida, astemizol, terfenadina, dronedarona, saquinavir. Ello podría dar como resultado un alargamiento del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluida taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsades de pointes. La administración concomitante de Ketek y cualquiera de estos fármacos está contraindicada (ver sección 4.3).

Se debe tener precaución cuando se administre Ketek a pacientes que estén tomando otros fármacos con capacidad de alargar el intervalo QT (ver sección 4.4). Estos incluyen los agentes antiarrítmicos Clase IA (p.e. quinidina, procainamida, disopiramida) y Clase III (p.e. dofetilida, amiodarona), citalopram, antidepresivos tricíclicos, metadona, algunos antipsicóticos (p.e. fenotiazinas), fluoroquinolonas (p.e. moxifloxacino), algunos antifúngicos (p.e. fluconazol, pentamidina) y algunos medicamentos antivirales (p.e. telaprevir).

Alcaloides derivados del cornezuelo de centeno (como ergotamina y dihidroergotamina)

Por extrapolación de eritromicina A y josamicina, la administración concomitante de Ketek con alcaloides derivados del cornezuelo de centeno podría llevar a una vasoconstricción severa (“ergotismo”), con posibilidad de necrosis de las extremidades. La combinación está contraindicada (ver sección 4.3).

Estatinas

En los casos en los que se ha administrado simvastatina de forma conjunta con Ketek, se produjo un aumento de 5,3 veces de la C_{max} de simvastatina y de 8,9 veces del AUC de simvastatina, un incremento de 15 veces en la C_{max} del ácido simvastatínico y un aumento de 11 veces en el AUC del ácido simvastatínico. Ketek podría producir una interacción similar con

lovastatina y atorvastatina que se metabolizan mayoritariamente a través del CYP3A4. Por tanto, Ketek no debe utilizarse de forma concomitante con simvastatina, atorvastatina ni lovastatina (ver sección 4.3). Debe interrumpirse el tratamiento con estos fármacos durante el tratamiento con Ketek. La exposición de pravastatina, rosuvastatina y en menor grado fluvastatina, puede incrementarse debido a la posible participación de transportadores de proteínas, pero se espera que este aumento sea menor que las interacciones que implican la inhibición del CYP3A4. Sin embargo, en los pacientes que se encuentren en tratamiento concomitante con pravastatina, rosuvastatina y fluvastatina, debe vigilarse cuidadosamente la aparición de signos y síntomas de miopatía y rabdomiolisis.

Benzodiacepinas

En la administración concomitante de midazolam con Ketek, se observó un aumento de 2,2 veces en el AUC de midazolam después de la administración intravenosa de midazolam y de 6,1 veces después de la administración oral. La semivida de midazolam se incrementó unas 2,5 veces. Debe evitarse la administración oral de midazolam de forma concomitante con Ketek. La dosis de midazolam intravenoso debe ajustarse según sea necesario y el paciente debe estar monitorizado. Deben tenerse idénticas precauciones con otras benzodiacepinas que sean metabolizadas por el CYP3A4, (especialmente triazolam y también, aunque en menor medida, alprazolam). No es probable que interaccionen con Ketek otras benzodiacepinas que no se metabolizan por el CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam).

Digoxina

Se ha demostrado que Ketek incrementa las concentraciones plasmáticas de la digoxina, sustrato de la glicoproteína P. En voluntarios sanos, los niveles plasmáticos valle, C_{max}, AUC y el aclaramiento renal de digoxina aumentaron un 20%, 73%, 37% y 27%, respectivamente. No se observaron cambios significativos en los parámetros electrocardiográficos, ni signos de toxicidad por digoxina. Sin embargo, durante la administración concomitante de digoxina y Ketek debe considerarse la monitorización de los niveles séricos de digoxina.

Teofilina

No existen interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre Ketek y la teofilina administrada como formulación de liberación prolongada. No obstante, con el objeto de evitar posibles efectos secundarios digestivos, tales como náuseas y vómitos, la administración de ambos fármacos deberá estar separada por un intervalo de una hora.

Anticoagulantes orales

En pacientes tratados simultáneamente con anticoagulantes y antibióticos, incluyendo telitromicina, se ha notificado un aumento de la actividad anticoagulante. Los mecanismos no se conocen completamente. Aunque no existen interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas de Ketek con la warfarina tras la administración de una única dosis, durante el tratamiento concomitante debe considerarse controlar más frecuentemente el tiempo de protrombina/valores INR (Índice Internacional Normalizado).

Anticonceptivos orales

En individuos sanos, no hay interacción farmacodinámica o farmacocinética clínicamente relevante con dosis bajas de anticonceptivos orales trifásicos.

Colchicina

Se han notificado intoxicaciones con colchicina, incluso casos de muerte, en pacientes tratados con colchicina e inhibidores potentes del CYP3A4. La telitromicina es conocida por ser un inhibidor potente del CYP3A4 y también es un inhibidor de la glicoproteína P. Por lo tanto puede esperarse que la exposición a la colchicina, sustrato del CYP3A4 y de la glicoproteína P, se vea incrementada si se administran concomitantemente Ketek y colchicina. La administración concomitante de Ketek y colchicina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática (ver sección 4.3).

Bloqueantes de canales de calcio que se metabolizan por el CYP3A4

La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (como la telitromicina) y bloqueantes de canales de calcio que se metabolizan por el CYP3A4 (como verapamilo, nifedipino, felodipino) puede provocar hipotensión, bradicardia o pérdida de consciencia, por lo tanto debe evitarse. En el caso que se considere necesaria la combinación, debe reducirse la dosis del bloqueante de los canales de calcio, y se debe realizar una estrecha monitorización clínica de la eficacia y seguridad.

Sotalol

Se ha demostrado que telitromicina disminuye la C_{max} y el AUC de sotalol en un 34 % y un 20 % respectivamente, ya que disminuye su absorción.

- Efecto de otras sustancias medicinales sobre Ketek

Durante la administración concomitante de rifampicina y telitromicina en dosis repetidas, la C_{max} y el AUC de telitromicina descendieron una media del 79 % y 86 % respectivamente. Por lo tanto, la administración concomitante de inductores del CYP3A4 (como rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan) es probable que produzca niveles subterapéuticos de telitromicina y una pérdida de efecto. La inducción disminuye de forma gradual durante las 2 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento con inductores del CYP3A4. Ketek no debe ser administrado en las 2 semanas posteriores al tratamiento con inductores del CYP3A4.

Estudios de interacción con itraconazol y ketoconazol, dos inhibidores del CYP3A4, mostraron que las concentraciones máximas de telitromicina en plasma se incrementaron en 1,22 y 1,51 veces respectivamente, y el AUC en 1,54 y 2,0 veces respectivamente. Estas modificaciones en la farmacocinética de la telitromicina no requieren ajuste de dosis, ya que la telitromicina se mantiene dentro de un rango bien tolerado. El efecto de ritonavir sobre la telitromicina no ha sido estudiado y podría llevar a un incremento mayor de la exposición a telitromicina. Debe emplearse dicha combinación con precaución.

No deben administrarse de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A4 con Ketek en pacientes con disfunción hepática o renal grave (ver sección 4.3).

Ranitidina (administrada 1 hora antes de Ketek) y otros antiácidos que contienen hidróxido de aluminio y magnesio no influyen de forma clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la telitromicina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de Ketek en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Ketek no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Período de lactancia

La telitromicina se excreta en la leche de los animales, a concentraciones de aproximadamente 5 veces las del plasma materno. No se dispone de datos al respecto en humanos. Ketek no debe administrarse a mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

En estudios con ratas se observó una reducción en los índices de fertilidad a dosis tóxicas para los padres (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ketek puede producir reacciones adversas tales como trastornos visuales, confusión o alucinaciones que podrían reducir las habilidades para la realización de ciertas tareas. También se han comunicado casos raros de pérdida de conciencia transitoria, que pueden ser precedidos de síntomas vagales (ver sección 4.8). Los pacientes deben intentar reducir al mínimo la realización de actividades tales como conducir vehículos con motor, trabajar con maquinaria pesada o realizar otras actividades arriesgadas durante el tratamiento con Ketek, debido a posibles trastornos visuales, pérdida de conciencia, confusión o alucinaciones. Si el paciente experimenta trastornos visuales, pérdida de conciencia, confusión o alucinaciones mientras está tomando Ketek, no debe conducir vehículos a motor, maquinaria pesada o realizar otras actividades arriesgadas (ver secciones 4.4 y 4.8).

Los pacientes deben ser informados que estas reacciones adversas pueden aparecer después de la primera toma del medicamento. Los pacientes deben ser advertidos de los posibles efectos de estas reacciones sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Tabla de reacciones adversas

En los 2.461 pacientes tratados con Ketek en ensayos clínicos de fase III, y durante la experiencia post-comercialización se han notificado las siguientes reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con telitromicina. Esto se muestra en la tabla a continuación. La diarrea, náuseas y mareo fueron las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en los ensayos clínicos en fase III.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1000)	Muy raras (<1/10.000)	No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Eosinofilia			
Trastornos del sistema inmunológico						Edema angioneurótico, reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico, hipersensibilida d.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a<1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a<1/100)	Raras (≥1/10.000 a<1/1000)	Muy raras (<1/10.000)	No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*
Trastornos psiquiátricos						Confusión, alucinación.
Trastornos del sistema nervioso		Mareo, dolor de cabeza, alteración del gusto.	Vértigo, somnolencia, nerviosismo, insomnio.	Pérdida transitoria de la conciencia, parestesia.	Parosmia	Se han notificado casos de aparición rápida de exacerbación de miastenia gravis (ver secciones 4.3 y 4.4). Ageusia, anosmia, temblores, convulsiones.
Trastornos oculares			Visión borrosa	Diplopía		
Trastornos cardiacos			Sofocos Palpitaciones	Arritmia auricular, hipotensión, bradicardia.		Prolongación del intervalo QT/QTc, arritmia ventricular (incluyendo taquicardia ventricular, torsade de pointes) con posible resultado mortal (ver sección 4.4).
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Nauseas, vómitos, dolor gastrointestinal, flatulencia.	Candidiasis oral, estomatitis, anorexia, estreñimiento.		Colitis pseudomembranosa (ver sección 4.4).	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares		Incremento de las enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatasa alcalina, gama-glutamil transferasa).	Hepatitis	Ictericia colestásica.		Hepatitis severa e insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a<1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a<1/100)	Raras (≥1/10.000 a<1/1000)	Muy raras (<1/10.000)	No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Rash, urticaria, prurito.	Eczema	Eritema multiforme.	
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo					Calambres musculares	Artralgia, mialgia.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Candidiasis vaginal				

*Experiencia post-comercialización.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Los trastornos visuales (<1%) asociados con el uso de Ketek, incluyendo visión borrosa, dificultades para enfocar y diplopía, fueron en su mayor parte de leves a moderados, pero también se han notificado reacciones adversas severas. Estos aparecieron normalmente a las pocas horas de la primera o segunda toma, y volvieron a aparecer con las siguientes dosis, se prolongaron varias horas y remitieron por completo, bien durante el tratamiento, o tras finalizar el mismo. El inicio de la reacción visual puede ser repentino. Estas reacciones no se han asociado con signos de anormalidad ocular (ver secciones 4.4 y 4.7).

En ensayos clínicos el efecto sobre el QTc fue pequeño (media de aproximadamente 1 mseg). En ensayos comparativos se vieron efectos similares a los observados con claritromicina con un $\Delta\text{QTc} > 30$ mseg en el 7,6 % y en el 7,0 % de los casos respectivamente. Ningún paciente de ningún grupo desarrolló un $\Delta\text{QTc} > 60$ mseg. No hubo notificaciones de TdP u otras arritmias ventriculares graves o síncope relacionado en el programa clínico, y no se identificaron subgrupos de riesgo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis aguda oral, deberá practicarse el vaciado gástrico. El paciente debe ser sometido a observación estrecha y se le administrará el tratamiento sintomático y de apoyo preciso. Debe mantenerse una hidratación adecuada. Deben controlarse los electrolitos en sangre, (especialmente el potasio). Debido a la posibilidad de prolongación del intervalo QT y al aumento del riesgo de arritmia, se debe realizar una monitorización ECG.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos para uso sistémico, macrólidos, lincosamidas y estreptograminas, código ATC: J01FA15.

La telitromicina es un derivado semisintético de la eritromicina A que pertenece a la familia de los ketólidos, una clase de agentes antibacterianos relacionados con los macrólidos.

Mecanismo de acción

La telitromicina inhibe la síntesis de proteínas interaccionando con el dominio II y V al nivel 23S del ARN ribosómico de la subunidad ribosómica 50S. Por lo tanto, la telitromicina es capaz de bloquear la formación de las subunidades ribosómicas 50S y 30S.

La afinidad de la telitromicina por la subunidad ribosómica 50S de organismos sensibles a eritromicina A, es 10 veces mayor que la de la eritromicina A.

Relación entre Farmacocinética/Farmacodinamia (FC/FD):

El coeficiente AUC/CMI ha demostrado ser el parámetro FC/FD mejor correlacionado con la eficacia de la telitromicina.

Mecanismos de resistencia

La telitromicina no induce la resistencia *in vitro* al *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ni al *Streptococcus pyogenes*, mediada por la expresión de macrólido-lincosamida-estreptograminaB (MLS_B).

En algunos organismos que son resistentes a la eritromicina A debido a la expresión inducible del MLS_B determinante de resistencias, la afinidad de la telitromicina por la subunidad 50S ribosomal es más de 20 veces mayor que la eritromicina A.

La telitromicina no es activa frente a organismos que en su constitución expresan el determinante resistente MLS_B (cMLS_B). La mayoría de los *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA) expresan cMLS_B.

Los resultados *in vitro* han mostrado que la actividad de la telitromicina se ve reducida frente a organismos que expresan los mecanismos de resistencia asociados a eritromicina *erm*(B) o *mef*(A).

La exposición a la telitromicina *in vitro* fue selectiva para mutantes neumocócicos con unas CMI_s aumentadas para la telitromicina, dando generalmente valores de CMI ≤1 mg/l.

Streptococcus pneumoniae no ha demostrado resistencias cruzadas entre eritromicina A y telitromicina.

El *Streptococcus piogenes* que muestra alto nivel de resistencia a la eritromicina A, presenta resistencia cruzada con la telitromicina.

Puntos de corte de la sensibilidad

Los valores clínicos de CMI recomendados por la European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) son los siguientes:

Patógeno	Sensible	Resistente
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤ 0.25 mg/l	> 0.5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.25 mg/l	> 0.5 mg/l

<i>Haemophilus influenzae</i> ¹	≤ 0.12 mg/l	> 8 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0.25 mg/l	> 0.5 mg/l

¹ La correlación entre CMI_s de macrólidos y el resultado clínico es débil para *H.influenzae*. Por tanto, el punto de corte de la sensibilidad del MIC para la telitromicina se ha establecido para categorizar la cepa de referencia *H.influenzae* como una sensibilidad intermedia.

Espectro antibacteriano

En determinadas especies, la prevalencia de resistencia puede variar geográficamente y a lo largo del tiempo, por lo que es deseable disponer de la información local al respecto, en especial en el caso del tratamiento de las infecciones severas. Así mismo, se debe buscar consejo de expertos cuando la prevalencia local de resistencias sea tal que la utilización de agentes en, al menos, algunos tipos de infecciones sea cuestionable.

<p><u>Especies comúnmente sensibles</u></p> <p><u>Bacterias Gram-positivas aerobias</u> <i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina (MSSA)* <i>Streptococcus pneumoniae</i>* <i>Streptococcus</i> species Estreptococos del grupo Viridans</p> <p><u>Bacterias Gram-negativas aerobias</u> <i>Haemophilus influenzae</i>\$* <i>Haemophilus parainfluenzae</i>\$ <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>*</p> <p><u>Otros</u> <i>Chlamydia pneumoniae</i>* <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>*</p>
<p><u>Especies para las cuales las resistencias adquiridas pueden ser un problema</u></p> <p><u>Bacterias Gram-positivas aerobias</u> <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes a meticilina (MRSA)+ <i>Streptococcus pyogenes</i>*</p>
<p><u>Organismos inherentemente resistentes</u></p> <p><u>Bacterias Gram-negativas aerobias</u> <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i></p>

*La eficacia clínica ha sido demostrada en los aislamientos sensibles de estos gérmenes, en las indicaciones clínicas aprobadas.

\$ Susceptibilidad natural intermedia.

+ La telitromicina no es activa frente a organismos que en su constitución expresan el determinante de resistencia MLS_B (cMLS_B). Más del 80% de los MRSA expresan cMLS_B.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras su administración oral, la telitromicina se absorbe completa y rápidamente. La concentración plasmática máxima de unos 2 mg/l se alcanza dentro de 1-3 horas tras la administración de la dosis diaria de 800 mg de telitromicina. La biodisponibilidad absoluta es del 57% tras una dosis única de 800 mg. La tasa y el grado de absorción no se ven afectados por la ingesta de alimentos, por lo que los comprimidos de Ketek pueden tomarse sin tener en cuenta los alimentos.

La media de las concentraciones plasmáticas valle en estado de equilibrio de 0,07 mg/l se alcanzan dentro de los 2 - 3 días con la administración de una dosis diaria de 800 mg de telitromicina. En estado de equilibrio, el AUC es aproximadamente 1,5 veces mayor que su valor tras una dosis única.

La media de las concentraciones plasmáticas pico y valle en estado de equilibrio en pacientes fue de $2,9 \pm 1,6$ mg/l (rango $0,02 \pm 7,6$ mg/l) y de $0,2 \pm 0,2$ mg/l (rango $0,010 \pm 1,29$ mg/l), durante un régimen terapéutico de 800 mg una vez al día.

Distribución

La unión a proteínas *in vitro* es aproximadamente del 60% al 70%. La telitromicina se distribuye ampliamente por el organismo. El volumen de distribución es de $2,9 \pm 1,01$ l/kg. La rápida distribución de la telitromicina a los tejidos resulta en unas concentraciones de telitromicina significativamente más elevadas en la mayoría de los tejidos diana que en el plasma. Las máximas concentraciones tisulares totales en el fluido de recubrimiento epitelial, macrófagos alveolares, mucosa bronquial, amígdalas y tejido sinusal fueron $14,9 \pm 11,4$ mg/l, $318,1 \pm 231$ mg/l, $3,88 \pm 1,87$ mg/kg, $3,95 \pm 0,53$ mg/kg y $6,96 \pm 1,58$ mg/kg respectivamente. Las concentraciones tisulares totales 24 horas después de la dosis en el fluido de recubrimiento epitelial, macrófagos alveolares, mucosa bronquial, amígdalas y tejido sinusal fueron $0,84 \pm 0,65$ mg/l, 162 ± 96 mg/l, $0,78 \pm 0,39$ mg/kg, $0,72 \pm 0,29$ mg/kg y $1,58 \pm 1,68$ mg/kg, respectivamente. La media de las concentraciones máximas de telitromicina en glóbulos blancos fue de 83 ± 25 mg/l.

Biotransformación

La telitromicina se metaboliza fundamentalmente en el hígado. Tras su administración oral, dos terceras partes de la dosis se eliminan en forma de metabolitos, y una tercera parte se elimina inalterada. El principal compuesto circulante en plasma es la telitromicina. Su principal metabolito circulante representa en torno al 13% del AUC de la telitromicina y posee una escasa actividad antimicrobiana en comparación con el fármaco original. Se detectaron otros metabolitos en plasma, orina y heces y representan el 3% o menos del AUC plasmático.

La telitromicina se metaboliza principalmente por isoenzimas CYP450, y por enzimas no-CYP. El principal enzima CYP450 involucrado en el metabolismo de la telitromicina es CYP3A4. La telitromicina es un inhibidor de CYP3A4 y CYP2D6, pero no tiene efecto o tiene un efecto limitado sobre CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2E1.

Eliminación

Tras la administración oral de telitromicina radiomarcada, se recuperó en heces el 76% de la radioactividad, y un 17% en orina. En torno a una tercera parte de la telitromicina se eliminó inalterada: el 20% en heces, y el 12%, en orina. La telitromicina muestra una farmacocinética no lineal moderada. El aclaramiento no renal desciende al aumentar la dosis. El aclaramiento total (media \pm SD) es de aproximadamente 58 ± 5 l/h tras una administración intravenosa, con un aclaramiento renal del 22% de este valor. La telitromicina muestra una disminución tri-exponencial en el plasma con una rápida vida media de distribución de 0,17 h. La vida media de

eliminación principal de la telitromicina es 2-3 horas y la vida media terminal, menos importante, es de unas 10 horas con la dosis de 800 mg una vez al día.

Poblaciones especiales

- Insuficiencia renal

En un estudio a dosis múltiples en el que se compararon voluntarios sanos con 36 sujetos con distintos grados de insuficiencia renal, se observó un aumento del 1,4 veces en la $C_{max,ss}$, y un aumento de 2 veces en el AUC (0-24) $_{ss}$, con dosis múltiples de 800 mg en un grupo de pacientes con función renal gravemente dañada ($CLCR < 30 \text{ ml/min}$), y se recomendó reducir la dosis de Ketek (ver sección 4.2). En base a datos observados, una dosis diaria de 600 mg es aproximadamente equivalente a la exposición diaria observada en pacientes sanos.

En base a datos simulados, un régimen de dosificación diario alternante de 800 mg y 400 mg en pacientes con insuficiencia renal grave puede aproximarse al AUC (0-48h) de sujetos sanos que reciben una dosis diaria de 800 mg.

El efecto de la diálisis sobre la eliminación de la telitromicina no se ha evaluado.

- Insuficiencia hepática

Los valores de C_{max} , AUC y $t_{1/2}$ de telitromicina fueron similares al comparar pacientes sanos de la misma edad y sexo, con 12 pacientes de un estudio de dosis únicas (800 mg) y 13 pacientes de un estudio de dosis múltiples (800 mg), todos ellos con insuficiencia hepática de moderada a grave (Child Pugh Class A, B and C). En ambos estudios se observó que los pacientes con insuficiencia hepática presentaron una eliminación renal superior. Debido a la limitada experiencia en pacientes con actividad metabólica hepática reducida, Ketek deberá usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver también sección 4.4).

- Pacientes de edad avanzada

En sujetos mayores de 65 años (mediana, 75 años), la concentración plasmática máxima y el AUC de la telitromicina mostraron valores mayores que en adultos jóvenes sanos. Estos cambios en la farmacocinética no precisan ajuste de dosis.

- Población pediátrica

En la población de ensayos clínicos, los análisis de farmacocinética incluyen datos limitados, obtenidos en los pacientes pediátricos de 13 a 17 años, que mostraron que las concentraciones de telitromicina en este grupo fueron similares a las concentraciones en pacientes de 18 a 40 años.

- Sexo

La farmacocinética de la telitromicina entre hombres y mujeres es similar.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad repetida con una duración de 1, 3 y 6 meses con telitromicina, llevados a cabo en rata, perro y mono mostraron que el hígado es el principal objetivo para la toxicidad, con elevaciones de los enzimas hepáticos, y evidencia histológica de daño. Estos efectos mostraron una tendencia a remitir tras la suspensión del tratamiento. Las exposiciones plasmáticas basadas en la fracción libre de principio activo, en niveles sin efectos adversos observados fueron de 1,6 a 13 veces la exposición clínica esperada.

En ratas y en perros a los que se les administró telitromicina a dosis repetidas de 150 mg/kg/día o más, durante 1 mes y 20 mg/kg/día o más, durante 3-6 meses, se observó fosfolipidosis (acumulación intramuscular de fosfolípidos) afectando a un número de órganos y tejidos (por ejemplo, hígado, riñón, timo, bazo, vesícula biliar, nódulos linfáticos mesentéricos, tracto gastrointestinal). Esta administración corresponde a niveles sistémicos de exposición al

principio activo libre de al menos 9 veces los niveles esperados en humanos tras 1 mes y menos del nivel esperado en humanos tras seis meses respectivamente. Se ha demostrado la reversibilidad tras detener el tratamiento. Se desconoce el significado de estos resultados en humanos.

Al igual que otros macrólidos, la telitromicina produjo una prolongación del intervalo QTc en perros y en la duración del potencial de acción en fibras de Purkinje de conejo *in vitro*. Los efectos se observaron cuando los niveles plasmáticos del fármaco libre fueron de 8 a 13 veces el nivel clínico esperado. La hipopotasemia y la quinidina provocaron efectos aditivos/supra-aditivos *in vitro*, mientras que con sotalol se observó potenciación. La telitromicina mostró actividad inhibitoria sobre los canales HERG y Kv1.5, aunque no sus metabolitos principales en el hombre.

Los estudios de toxicidad reproductiva mostraron una maduración de gametos disminuida en la rata y reacciones adversas sobre la fertilización. Se observaron reducciones leves en los índices de fertilidad a dosis tóxicas para los padres mayores de 150 mg/kg en ratas. A dosis altas, apareció embriotoxicidad y un aumento de la osificación incompleta y se observaron anomalías esqueléticas. Los estudios en ratas y conejos no fueron concluyentes en cuanto a los efectos adversos sobre el desarrollo fetal a dosis elevadas.

La telitromicina y sus principales metabolitos humanos dieron resultados negativos en las pruebas de potencial genotóxico *in vitro* e *in vivo*. No se han llevado a cabo estudios carcinogénicos con telitromicina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina
Povidona K25
Croscarmelosa de sodio
Estearato magnésico

Recubrimiento del comprimido:

Talco
Macrogol 8.000
Hipromelosa 6 cp
Dióxido de titanio E171
Óxido de hierro amarillo E172
Óxido de hierro rojo E172

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Tres años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Cada alvéolo del blister contiene dos comprimidos.

Se presenta en envases de 10, 14, 20 y 100 comprimidos.
Tiras de blíster opacos de PVC /aluminio.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DEL REGISTRO COMUNITARIO DE MEDICAMENTOS

EU/1/01/191/001-004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 9 Julio 2001
Fecha de la última revalidación: 9 Julio 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2014

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>