

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

KETEK 400 mg comprimidos con cubierta pelicular.

2. COMPOSICIÓN CUANTITATIVA Y CUALITATIVA

Cada comprimido de cubierta pelicular de KETEK contiene 400 mg de telitromicina como principio activo.

Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de cubierta pelicular.

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 normas oficiales referentes al uso adecuado de los agentes antibacterianos (*ver apartados 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 apartado 4.4*).
- Reagudización de bronquitis crónica
- Sinusitis aguda
- Amigdalitis/Faringitis, producidas por beta estreptococos del grupo A, como alternativa cuando los antibióticos betalactámicos no son adecuados.

En pacientes de 12 a 18 años:

- Amigdalitis/Faringitis, producidas por beta estreptococos del grupo A, como alternativa cuando los antibióticos betalactámicos no son adecuados.

4.2 Posología y forma de administración

La dosis recomendada es de 800 mg una vez al día, es decir, dos comprimidos de 400 mg una vez al día. Los comprimidos deberán tragarse con una cantidad suficiente de agua. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos

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.
- Reagudización 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 beta estreptococos del grupo A: 800mg una vez al día durante 5 días.

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

- Amigdalitis/Faringitis producidas por beta estreptococos del grupo A: 800mg una vez al día durante 5 días.

En ancianos:

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

En niños:

No se han establecido todavía la seguridad y la eficacia de KETEK en pacientes menores de 12 años.

Insuficiencia renal:

No se precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) con o sin insuficiencia hepática co-existente, la dosis deberá reducirse a la mitad.

En los pacientes sometidos a hemodiálisis, los comprimidos deben administrarse después de cada sesión de diálisis, en los días de diálisis.

Insuficiencia hepática:

No se precisa ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, a menos que la función renal este gravemente alterada.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la telitromicina, a cualquiera de los agentes antibacterianos de la familia de los macrólidos. o a cualquiera de los excipientes.

Está contraindicada la administración concomitante de KETEK con cualquiera de las siguientes sustancias: cisaprida, alcaloides derivados del cornezuelo de centeno (como la ergotamina y la dihidroergotamina), pimocida, astemizol y terfenadina (ver apartado 4.5).

KETEK no debe administrarse concomitantemente con simvastatina, atorvastatina y lovastatina. El tratamiento con estos medicamentos deberá interrumpirse durante el tratamiento con KETEK (ver apartado 4.5)

KETEK está contraindicado en 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.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Al igual que los macrólidos, debido al potencial de incrementar el QT, KETEK deberá administrarse con precaución en pacientes con trastornos cardíacos coronarios, historia de arritmias ventriculares, hipopotasemia y/o hipomagnesemia no corregidas, bradicardia (<50 bpm), o durante la administración concomitante de KETEK con fármacos prolongadores de QT o inhibidores potentes del CYP 3A4 tales como los inhibidores de la proteasa y el ketoconazol.

Como ocurre con casi todos los agentes antibacterianos, la aparición de diarrea, particularmente si es severa, persistente y/o sanguinolenta, durante o después del tratamiento con telitromicina puede ser manifestación de colitis pseudomembranosa. Si existe sospecha de colitis pseudomembranosa, la toma de KETEK comprimidos debe interrumpirse inmediatamente y los pacientes deben ser tratados con medidas soporte y/o terapia específica.

En pacientes con miastenia gravis en tratamiento con telitromicina se han notificado casos de exacerbación de la miastenia gravis.

Estas notificaciones incluyen cuadros de insuficiencia respiratoria aguda potencialmente amenazante para la vida de rápida aparición, en pacientes miasténicos, tratados con telitromicina para infecciones del tracto respiratorio. No se recomienda el tratamiento con telitromicina en pacientes con miastenia gravis a menos que no se disponga de otras alternativas terapéuticas.

Debe advertirse a los pacientes con miastenia gravis en tratamiento con telitromicina de que si observan empeoramiento de sus síntomas, busquen inmediatamente atención médica. El tratamiento con Ketek, en este caso, debe suspenderse e instaurar las medidas terapéuticas que a juicio médico sean oportunas. (ver sección 4.8)

Debido a la limitada experiencia que se tiene, KETEK deberá administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal (ver apartado 5.2)

No debe administrarse KETEK durante 2 semanas tras el tratamiento con inductores del CYP3A4 (como rifampicina, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital, hierba de San Juan). El tratamiento concomitante con estos fármacos es probable que produzca niveles de telitromicina subterapéuticos con el consiguiente fracaso del tratamiento (ver apartado 4.5 *Efecto de otros medicamentos sobre KETEK*)

KETEK es un inhibidor del CYP3A4 y únicamente bajo circunstancias especiales se administrará durante el tratamiento con otros medicamentos que se metabolizan por CYP3A4. Se deberá tener precaución durante la administración concomitante de sustratos de CYP2D6 para los cuales la dosis se valora individualmente (ver apartado 4.5 *Efecto de KETEK sobre otros medicamentos*)

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* penicilin o eritromicin resistente es limitada, pero hasta aquí la eficacia clínica y las tasas de erradicación han sido similares comparadas con el tratamiento de *S. pneumoniae* susceptible. Se deberá tener precaución cuando el microorganismo sospechoso es *S. aureus* y hay 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*.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de los lapones o malabsorción de glucosa-galactosa no deberán tomar este medicamento

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de KETEK sobre otros fármacos

La telitromicina es un inhibidor *in vitro* del CYP3A4 y 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 sobre 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 los acontecimientos adversos puedan ser vigilados estrechamente. Por otra parte, durante el tratamiento con KETEK, debe interrumpirse el tratamiento con el sustrato del CYP3A4. Se debe tener precaución durante la administración concomitante de sustratos del CYP3A4 para los que la dosis se ha calculado de forma individualizada.

Fármacos con capacidad para alargar el intervalo QT

KETEK puede aumentar los niveles plasmáticos de cisaprida, pimozida, astemizol y terfenadina. Ello podría dar como resultado un alargamiento de 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 apartado 4.3).

Se debe tener precaución cuando se administra KETEK a pacientes que estén tomando otros fármacos con capacidad de alargar QT (ver apartado 4.4).

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 grave (“ergotismo”), con posibilidad de necrosis de las extremidades. La combinación está contraindicada (ver apartado 4.3).

Estatinas

Cuando se ha administrado simvastatina de forma conjunta con KETEK, se produjo un aumento de 5,3 veces en la C_{max} de simvastatina y de 8,9 veces en el 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. No se han realizado estudios in vivo de interacción con otras estatinas, pero KETEK podría producir una interacción similar con lovastatina y atorvastatina, una interacción menor con cerivastatina y poca o nula interacción con pravastatina y fluvastatina. KETEK no debe utilizarse de forma concomitante con simvastatina, atorvastatina y lovastatina. Durante el tratamiento con KETEK, debe interrumpirse el tratamiento con estos fármacos. Cerivastatina debe utilizarse con precaución y los pacientes deberán ser monitorizados estrechamente por la aparición de signos y síntomas de miopatía.

Benzodiazepinas

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. Deberán tenerse idénticas precauciones con otras benzodiazepinas que sean metabolizadas por el CYP3A4, (especialmente triazolam y también, aunque en menor medida, alprazolam). No es probable que interaccionen con KETEK otras benzodiazepinas que no se metabolizan por el CYP3A4 (temacepam, nitracepam, loracepam).

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.

Digoxina

Se ha demostrado que KETEK incrementa las concentraciones plasmáticas de la digoxina. 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 deberá 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.

Warfarina

No existen interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas de KETEK con la warfarina tras la administración de una única dosis. Sin embargo, no se puede descartar una interacción farmacodinámica tras la administración de múltiples dosis.

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

Efecto de otros fármacos 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, fenitoína, 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.

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 Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre el uso de KETEK en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad sobre la reproducción (ver sección 5.3.). Se desconoce el riesgo potencial para los humanos. KETEK no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea evidentemente necesario.

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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

KETEK puede producir efectos secundarios que podrían reducir las habilidades para la realización de ciertas tareas. Los pacientes deben ser informados de la posibilidad de aparición de estas reacciones adversas y deben saber cómo reaccionan a esta medicación, antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

En 2461 pacientes tratados con KETEK en ensayos clínicos de fase III, se han comunicado las siguientes reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con telitromicina. Esto se muestra a continuación:

Sistemas Orgánicos	Reacciones adversas muy frecuentes \geq 10 % de los pacientes	Reacciones adversas frecuentes 1-10% de los pacientes	Reacciones adversas nada frecuentes 0,1-1% de los pacientes	Reacciones adversas escasas 0,01- 0,1 % de los pacientes
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Nauseas, vómitos, dolor gastrointestinal, flatulencia.	Estreñimiento, anorexia, candidiasis oral, estomatitis	
Trastornos hepatobiliares		Incremento de las enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatasa alcalina).		Ictericia colestásica
Trastornos del sistema nervioso		Mareo, dolor de cabeza	Somnolencia, insomnio, nerviosismo	Parestesia.
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo			Eosinofilia	
Trastornos de los ojos y órganos de los sentidos		Alteración del sabor	Visión borrosa	
Trastornos del sistema reproductor		Candidiasis vaginal		
Trastornos de la piel			Rash, urticaria, prurito	Eczema
Trastornos cardiovasculares			Sofocos Palpitaciones	Arritmia auricular, hipotensión, bradicardia

Se han notificado casos de rápida aparición de exacerbación de miastenia gravis (ver sección 4.4)

Además se han comunicado las siguientes reacciones adversas, cada una como un caso aislado: *colitis pseudomembranosa*, hepatitis, eritema multiforme, parosmia, edema facial y calambres musculares. Se ha descrito visión borrosa como leve y transitoria y puede deberse a un ligero retraso de la acomodación. Aparece normalmente al poco tiempo de la toma del comprimido y remite por completo, generalmente en pocas horas. No se ha asociado esto con signos de anormalidad ocular.

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 Δ QTc > 30 mseg en tratamiento en el 7.6 % y en el 7,0 % de los casos respectivamente. Ningún paciente de ningún grupo desarrolló un Δ QTc > 60 mseg. No hubo informes de TdP u otras arritmias ventriculares graves o síncope relacionado, en el programa clínico, y no se identificaron subgrupos de riesgo.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis aguda oral, deberá practicarse el vaciado gástrico. El paciente deberá ser sometido a observación estrecha y se le administrará el tratamiento sintomático y de apoyo preciso. Deberá mantenerse una hidratación adecuada. Deberán 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 deberá realizar una monitorización ECG.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antibacteriano para uso sistémico, código ATC: J01

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 actuando a nivel del ribosoma.

Cuando la cepa es sensible a la eritromicina A, la afinidad de la telitromicina por la subunidad 50S del ribosoma bacteriano es 10 veces mayor que la de la eritromicina A. Frente a cepas resistentes a la eritromicina A, debido a un mecanismo de resistencia MLS_B , la telitromicina muestra una afinidad 20 veces mayor que la eritromicina A en la subunidad 50 S bacteriana.

La telitromicina interfiere en la transcripción del ribosoma, al nivel 23S del RNA ribosomal. A este nivel, la telitromicina interacciona con el dominio V y II. Por lo tanto, la telitromicina es capaz de bloquear la formación de las subunidades ribosomales 50S y 30S.

Puntos de corte de la sensibilidad

Los valores de CMI recomendados para la telitromicina que separan los gérmenes sensibles de los gérmenes de sensibilidad intermedia, y los gérmenes de sensibilidad intermedia de los gérmenes resistentes, son: Sensible $\leq 0,5$ mg/L, Resistente > 2 mg/L

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. Por tanto, la información que aquí se presenta constituye solamente una guía aproximada acerca de las probabilidades de que determinados microorganismos sean sensibles a la telitromicina. A continuación se muestran los modelos de resistencias que se sabe que varían dentro de la Unión Europea:

	Clasificación de la resistencia en Europa, aunque puede variar
Gérmnes sensibles	
<u>Bacterias Gram-positivas aerobias</u>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> penicilin G-sensible o resistente y eritromicin A-sensible o resistente*.	<1%
<i>Streptococcus pyogenes</i> *.	1-22%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	
Estreptococos del grupo Viridans	
Estreptococos de los grupos C y G (β hemolíticos) de Lancefield	
<i>Staphylococcus aureus</i> eritromicin A- sensible *o resistente mediante un mecanismo inducible de tipo MLS _B .	
<u>Bacterias Gram-negativas aerobias</u>	
<i>Moraxella catarrhalis</i> *	
<u>Otros</u>	
<i>Legionella</i> spp	
<i>Legionella pneumophila</i>	
<i>Chlamydia pneumoniae</i> *	
<i>Chlamydia psittaci</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *	
Resistencia intermedia	
<i>Haemophilus influenzae</i> *	
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	
Resistentes	
<i>Staphylococcus aureus</i> eritromicin A resistente mediante un mecanismo constitutivo**	
<i>Enterobacteriaceae</i>	
<i>Pseudomonas</i>	
<i>Acinetobacter</i>	

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

** Entre MRSA la tasa de cepas resistentes MLS_{Bc} es mas del 80%

Resistencias

In vitro, la telitromicina no induce resistencias de tipo MLS_B al *S. aureus*, *S. pneumoniae* y ni al *S. pyogenes*, característica que se atribuye a su función 3-ceto. El desarrollo *in vitro* de resistencias a la telitromicina por mutación espontánea es raro. La mayoría de los MRSA son resistentes a la eritromicina A por un mecanismo constitutivo MLS_B.

Los resultados *in vitro* han mostrado que la telitromicina es afectada por mecanismos de resistencia relacionados de eritromicina ermB o mefA, pero en menor grado que la eritromicina. Mientras la exposición a la telitromicina fue selectiva para mutantes neumocócicos con unas CMI_S aumentadas, estas CMI_S permanecieron dentro de los límites de sensibilidad aceptados.

Para *S. pneumoniae*, no hay resistencias cruzadas entre telitromicina y otras clases de antibacterianos.

Para *S. piogenes*, aparecen resistencias cruzadas para cepas de alto nivel resistentes a Eritromicina A.

Efecto sobre la flora oral y fecal

En un estudio comparativo en voluntarios sanos, la administración por vía oral de telitromicina a una dosis de 800 mg al día y claritromicina 500 mg durante 10 días mostraron una reducción similar y reversible de la flora oral y fecal.

No obstante, a diferencia de lo ocurrido con claritromicina, en el tratamiento con telitromicina no aparecieron cepas resistentes de estreptococos alfa en la saliva.

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 de 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.

Metabolismo

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 inalterado. 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 y 2C9.

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±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

El efecto de la insuficiencia renal se evaluó tras la administración de una dosis única.

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, los valores medios de C_{max} y AUC se incrementaron en una proporción de 37-38 % y 41 –52 %, respectivamente, comparando con sujetos sanos. La variabilidad interindividual aumentó en pacientes con insuficiencia renal, pero la exposición al fármaco del plasma, permaneció dentro de unos límites bien tolerados. El efecto de la diálisis sobre la eliminación de la telitromicina no se ha evaluado.

Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática se evaluó tras la administración de una dosis única. Los valores de AUC de la telitromicina no se afectaron pero los valores de C_{max} descendieron un 20%, la concentración mínima se incrementó dos veces y las semividas aumentaron de un 20 a un 40% en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética tras la administración de dosis múltiples no puede predecirse a partir de estos datos. KETEK deberá administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática.

Sujetos 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.

Pacientes pediátricos: Aún no se ha estudiado la farmacocinética de la telitromicina en la población pediátrica menor de 12 años de edad. 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, fosfolipidosis 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 del fármaco, en niveles sin efectos adversos observados fueron de 1,6 a 13 veces la exposición clínica esperada.

Al igual que otros macrólidos, la telitromicina produjo una prolongación de 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 efectos adversos sobre la fertilización. 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:

Almidón de maíz
Celulosa microcristalina
Povidona K25
Croscarmelosa de sodio
Estearato magnésico
Lactosa monohidrato

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

Ninguna conocida.

6.3 Periodo de validez

Tres años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Ninguna en especial.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Tiras de blíster opacos de PVC /aluminio.
Cada alvéolo del blister contiene dos comprimidos.
Se presenta en envases de 10, 14, 20 y 100 comprimidos

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Ninguna en 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	Ketek - telitromicina - 400 mg – comprimidos con cubierta pelicular- oral - Blister (PVC/aluminio) - 10 comprimidos
EU/1/01/191/002	Ketek - telitromicina - 400 mg - comprimidos con cubierta pelicular - oral - Blister (PVC/aluminio) - 14 comprimidos
EU/1/01/191/003	Ketek - telitromicina - 400 mg - comprimidos con cubierta pelicular - oral - Blister (PVC/aluminio) - 20 comprimidos
EU/1/01/191/004	Ketek - telitromicina - 400 mg - comprimidos con cubierta pelicular - oral - Blister (PVC/aluminio) - 100 comprimidos

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

Julio 2001

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2003