

**ANEXO I**

**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

Medicamento con autorización anulada

## 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 beta-lactámicos 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 sustratos 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 con primidos 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 hepato biliares

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 metabolicen 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 rabdomiolisis. (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 (substrato 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 (substrato 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 cornezuolo de centeno (como ergotamina y dihidroergotamina)

Por extrapolación de eritromicina A y josamicina, la administración concomitante de Ketek con alcaloides derivados del cornezuolo 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 rhabdomiolisis.

#### 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<sub>max</sub>, 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 consciencia, confusión o alucinaciones. Si el paciente experimenta trastornos visuales, pérdida de consciencia, 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, hipersensibilización.
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.
Trastorno ocular			Visión borrosa	Diplopía		

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 cardiacos			Sofocos Palpitaciones	Arritmia auricular, hipotensión, bradicardia.		Prolongación del intervalo QT/QTc, arritmia ventricular (incluyendo taquicardia ventricular, torcedo de puntos) con posible resultado mortal (ver sección 4.4).
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Nauseas, vómitos, dolor gastrointestinal, flatulencia.	Candidiasis oral, estomatitis, anorexia, estreñimiento.		Conus pseudomembranosa (ver sección 4.4).	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares		Incremento de las enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transferasa).	Hepatitis	Ictericia colestásica.		Hepatitis severa e insuficiencia hepática (ver sección 4.4).
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  $\Delta$ QTc > 30 mseg en el 7,6 % y en el 7,0 % de los casos respectivamente. Ningún paciente de ningún grupo desarrolló un  $\Delta$ 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<sub>B</sub>).

En algunos organismos que son resistentes a la eritromicina A debido a la expresión inducible del MLS<sub>B</sub> 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<sub>B</sub> (cMLS<sub>B</sub>). La mayoría de los *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA) expresan cMLS<sub>B</sub>.

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<sub>s</sub> 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> <sup>1</sup>	≤ 0.12 mg/l	> 3 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0.25 mg/l	> 0.5 mg/l

<sup>1</sup> La correlación entre CMI<sub>s</sub> 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.

### **Especies comúnmente sensibles**

#### **Bacterias Gram-positivas aerobias**

*Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (MSSA)\*

*Streptococcus pneumoniae*\*

*Streptococcus* species

Estreptococos del grupo Viridans

#### **Bacterias Gram-negativas aerobias**

*Haemophilus influenzae*§\*

*Haemophilus parainfluenzae*§

*Legionella pneumophila*

*Moraxella catarrhalis*\*

#### **Otros**

*Chlamydia pneumoniae*\*

*Chlamydia psittaci*

*Mycoplasma pneumoniae*\*

### **Especies para las cuales las resistencias adquiridas pueden ser un problema**

#### **Bacterias Gram-positivas aerobias**

*Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (MRSA)+

*Streptococcus pyogenes*\*

### **Organismos inherentemente resistentes**

#### **Bacterias Gram-negativas aerobias**

*Acinetobacter*

*Enterobacteriaceae*

*Pseudomonas*

\*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,  $162 \pm 96$  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  $83 \pm 25$  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  $58 \pm 5$  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 de 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 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 hipotafemia 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 H<sub>ERG</sub> 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**

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

Medicamento con autorización anulada

**ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección de los fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes:

S.C.Zentiva S.A.

B-dul Theodor Pallady n°.50, sector 3, București, cod 032266, Rumanía

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

**A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**Cartonaje**

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

Ketek 400 mg comprimidos recubiertos con película  
telitromicina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de telitromicina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

10 comprimidos recubiertos con película  
14 comprimidos recubiertos con película  
20 comprimidos recubiertos con película  
100 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (SI PROCEDE)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Ketek

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

Ketek 400 mg comprimidos recubiertos con película  
telitromicina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Aventis Pharma S.A.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote

**5. OTROS**

Medicamento con autorización anulada



Medicamento con autorización anulada

**B. PROSPECTO**

## Prospecto: Información para el usuario

### Ketek 400 mg comprimidos recubiertos con película Telitromicina

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto:

1. Qué es Ketek y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ketek
3. Cómo tomar Ketek
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ketek
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Ketek y para qué se utiliza

Ketek contiene como principio activo telitromicina.

Ketek es un antibiótico del grupo de los macrólidos. Los antibióticos detienen el crecimiento de las bacterias que provocan infecciones.

Ketek se utiliza para el tratamiento de infecciones debidas a bacterias frente a las que es activo este medicamento.

- En adultos, Ketek se usa para el tratamiento de infecciones de garganta, sinusitis (cavidades huecas dentro de los huesos a rededor de la nariz), infecciones en el pecho en pacientes con problemas respiratorios de larga duración e infección pulmonar (neumonía).
- En adolescentes de edad igual o superior a 12 años, Ketek se usa para el tratamiento de infecciones de garganta.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ketek

##### No tome Ketek:

- si es **alérgico** a la telitromicina, a cualquiera de los antibióticos macrólidos o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). En caso de duda, consulte con su médico o farmacéutico.
- si tiene **miastenia gravis**, una enfermedad rara que causa debilidad muscular.
- si ha tenido una enfermedad de hígado (**hepatitis** y/o **ictericia**) mientras tomaba Ketek en el pasado.
- si está **tomando otros medicamentos** que puedan prolongar el intervalo QT del electrocardiograma (ECG), tales como:
  - terfenadina o astemizol (para problemas alérgicos)
  - cisaprida (para problemas digestivos)
  - pimozida (para problemas psiquiátricos)
  - dronedarona (para la fibrilación auricular)
  - saquinavir (en tratamientos contra el VIH)

- si está **tomando otros medicamentos** que contengan alguno de los siguientes principios activos:
  - ergotamina o dihidroergotamina (en comprimidos o en inhalador para las migrañas).
- si está tomando ciertos medicamentos para controlar los niveles de **colesterol** u otros lípidos en sangre, como simvastatina, lovastatina o atorvastatina, ya que podrían aumentar los efectos adversos de estos medicamentos.
- si sabe que usted o alguien de su familia padece un **trastorno en el electrocardiograma** llamado “síndrome de prolongación del intervalo QT”.
- si tiene **problemas en el riñón** (la función renal gravemente deteriorada) y/o **problemas en el hígado** (la función hepática gravemente deteriorada), no tome Ketek si está utilizando otro medicamento con alguno de los siguientes principios activos:
  - ketoconazol o fluconazol (en tratamiento para hongos),
  - medicamento llamado inhibidor de la proteasa (en tratamientos contra el VIH),
  - colchicina (para el tratamiento de la gota).

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Ketek:

- si ha padecido ciertos **problemas cardíacos** como enfermedad cardíaca coronaria, arritmias ventriculares, bradicardias (cambios en el ritmo cardíaco o en el electrocardiograma) o si ha tenido ciertos análisis sanguíneos anormales debido a condiciones clínicas tales como bajos niveles de potasio (hipokalemia), bajos niveles de magnesio (hipomagnesemia).
- si usted tiene **una enfermedad en el hígado**.
- si sufre **desmayos** (pérdida de consciencia temporal).

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero si experimenta latido irregular del corazón.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero si experimenta trastornos visuales (visión borrosa, dificultad para enfocar, visión doble). Estos trastornos visuales podrían ocurrir de repente y durar varias horas. Podría experimentarlos a las pocas horas de haber tomado por primera o segunda vez su dosis diaria de Ketek, y volver a ocurrir cuando tome la siguiente dosis de Ketek. Normalmente estos efectos desaparecen durante el tratamiento o después de haber terminado el tratamiento con Ketek.

Si sufre o cree que puede sufrir alguna de estas alteraciones, consulte a su médico antes de tomar Ketek.

Si usted presenta una **diarrea** intensa o prolongada o hemorrágica durante o después del tratamiento con Ketek comprimidos, consulte con su médico inmediatamente, ya que podría ser preciso interrumpir el tratamiento. La diarrea podría ser signo de una inflamación intestinal que puede producirse tras el tratamiento con antibióticos.

Para reducir el impacto potencial de los trastornos visuales tome los comprimidos antes de acostarse (ver sección 3).

### Niños y adolescentes

**No se recomienda** tomar Ketek a niños menores de 12 años.

Ver también la sección de “No tome Ketek”, “Toma de Ketek con otros medicamentos” y “Conducción y uso de máquinas”.

### Toma de Ketek con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tomar otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, ya que alguno de ellos puede afectar o estar afectado por Ketek.

### Estos **medicamentos no deben tomarse con Ketek:**

- medicamentos para controlar los niveles de **colesterol** u otros lípidos en sangre, como simvastatina, atorvastatina o lovastatina, ya que los efectos adversos de estos medicamentos podrían aumentar.
- otros medicamentos que puedan **prolongar el intervalo QT** del electrocardiograma (ECG),

tales como:

- terfenadina o astemizol (para problemas alérgicos)
- cisaprida (para problemas digestivos)
- pimozida (para problemas psiquiátricos)
- dronedarona (para la fibrilación auricular)
- saquinavir (para el tratamiento contra el VIH)
- otros medicamentos que contengan alguno de los **siguientes principios activos**:
  - ergotamina o dihidroergotamina (tanto comprimidos como inhaladores para migrañas)
- si tiene **problemas en el riñón** (la función renal gravemente deteriorada) y/o **problemas en el hígado** (la función hepática gravemente deteriorada), no tome Ketek si está utilizando otro medicamento con alguno de los **siguientes principios activos**:
  - ketoconazol o fluconazol (tratamiento para hongos)
  - medicamento llamado inhibidor de la proteasa (en tratamientos contra el VIH)
  - colchicina (para el tratamiento de la gota).

Es importante **informar a su médico** si está tomando:

- medicamentos que contengan fenitoina y carbamacepina (para epilepsia)
- rifampicina (antibiótico)
- fenobarbital o hierba de San Juan (hipérico) (planta medicinal para depresiones leves)
- medicamentos como tacrolimus, ciclosporina y sirolimus (utilizados en transplantes de órganos),
- metoprolol (para problemas del corazón),
- sotalol (para problemas del corazón),
- ritonavir (medicamento contra el VIH),
- medicamentos que se sabe afectan al ritmo cardíaco (medicamentos que prolongan el intervalo QT). Estos incluyen a los medicamentos usados para el ritmo anormal del corazón (antiarrítmicos tales como quinidina, amiodarona), medicamentos para la depresión (citalopram, antidepresivos tricíclicos), metadona, algunos antipsicóticos (fenotiazinas), algunos antibióticos (fluoroquinolonas, tales como, moxifloxacino), algunos antifúngicos (fluconazol, pentamidina), y algunos medicamentos antivirales (tenofovir).
- medicamentos que contienen digoxina (para problemas del corazón) o dabigatrán (para la prevención de los coágulos de la sangre)
- colchicina (para el tratamiento de la gota)
- algunos bloqueantes de los canales de calcio (como verapamilo, nifedipino, felodipino) (para problemas del corazón).

### **Toma de Ketek con los alimentos y bebidas**

Ketek puede tomarse con o sin alimentos.

### **Embarazo lactancia y fertilidad**

Si está usted embarazada **no tome** Ketek, ya que la seguridad de este medicamento en embarazo no está suficientemente establecida.

No tome Ketek si está usted amamantando.

### **Conducción y uso de máquinas**

Se debe limitar la conducción u otras actividades arriesgadas mientras se toma Ketek. Si usted tiene problemas visuales, desmayos, confusión o alucinaciones mientras toma Ketek, no debe conducir, trabajar con maquinaria pesada o realizar otras actividades arriesgadas.

Tomar Ketek puede producir reacciones adversas tales como trastornos visuales, confusiones o alucinaciones las cuales pueden reducir la capacidad para la realización de ciertas tareas. También se han comunicado casos de desmayo (pérdida transitoria de la conciencia), que pueden estar precedidos de malestar general, por ejemplo nauseas o trastornos de estómago. Estos síntomas pueden aparecer después de tomar la primera dosis de Ketek.

### 3. Cómo tomar Ketek

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La duración normal del tratamiento es de 5 días para infecciones de garganta, sinusitis e infecciones pulmonares en pacientes con problemas respiratorios de larga duración y de 7 a 10 días para neumonías.

La dosis normal para adultos y niños a partir de 12 años es de dos comprimidos de 400 mg una vez al día (800 mg una vez al día).

Si usted tiene problemas en el riñón (insuficiencia renal grave) debe alternar dosis diarias de 800 mg (dos comprimidos de 400 mg) y de 400 mg (un único comprimido de 400 mg), empezando con una dosis de 800 mg.

Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua.

Se recomienda tomar los comprimidos a la misma hora cada día. Si es posible, tómese los comprimidos antes de acostarse para así reducir las posibles alteraciones visuales y la pérdida de consciencia.

#### Si toma más Ketek del que debe

Si accidentalmente tomara un comprimido de más, lo más probable es que no ocurra nada. Si accidentalmente tomara varios comprimidos de más, contacte con su médico o farmacéutico. Si es posible, lleve consigo los comprimidos o la caja para enseñárselos al médico o al farmacéutico.

#### Si olvidó tomar Ketek

Si olvida tomar una dosis, tómela lo antes posible. Sin embargo si estuviera ya cerca la hora de la siguiente dosis, sátese la dosis olvidada y tome los comprimidos siguientes a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

#### Si interrumpe el tratamiento con Ketek

Tome todos los comprimidos que le haya prescrito su médico, incluso aunque comenzara a sentirse mejor antes de terminarlos. Si dejara de tomar los comprimidos demasiado pronto, podría reaparecer la infección o empeorar su estado.

Si deja de tomar los comprimidos demasiado pronto, también podría contribuir a la aparición de resistencias bacterianas al medicamento.

Si experimenta un efecto adverso consulte inmediatamente a su médico para que le aconseje antes de la siguiente dosis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de ellos son leves y transitorios pero se han comunicado, muy raramente, casos de reacciones adversas hepáticas graves y fallo hepático, incluyendo casos mortales.

**Si cualquiera de los siguientes efectos adversos apareciera, deje de tomar Ketek y consulte con su médico inmediatamente:**

- Reacciones alérgicas de la piel como hinchazón de la cara, reacciones alérgicas generales incluyendo shock alérgico, o situación cutánea grave asociada con manchas rojas, ampollas (frecuencia no conocida).

- Diarrea intensa, persistente o hemorrágica, asociada con dolor abdominal o fiebre, que puede ser un signo de grave inflamación intestinal la cual puede aparecer tras un tratamiento con antibióticos (muy raros).
- Signos y síntomas de enfermedad del hígado (hepatitis) tal como aparición de coloración amarillenta en la piel y en los ojos, orina oscura, picor, pérdida de apetito o dolor abdominal (poco frecuentes).
- Empeoramiento de una enfermedad denominada miastenia gravis, una enfermedad poco frecuente que causa debilidad muscular (frecuencia no conocida).
- Latido irregular del corazón.

Los anteriores efectos adversos graves pueden necesitar de una atención médica urgente.

El resto de los efectos adversos indicados a continuación, se muestran con una estimación de la frecuencia con la que podrían producirse con Ketek:

Efectos adversos **muy frecuentes** (puede afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- diarrea, normalmente leve y transitoria.

Efectos adversos **frecuentes** (puede afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- náuseas, vómitos, dolor abdominal, flatulencia (exceso de gases)
- mareo, dolor de cabeza, trastornos del sabor
- candidiasis vaginal (infección por hongos asociada con picor en la vagina, ardor y flujo blanco)
- aumento de las enzimas hepáticas (detectado mediante análisis de sangre).

Efectos adversos **poco frecuentes** (puede afectar hasta 1 de cada 100 pacientes) o **raros** (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)

- estreñimiento, pérdida de apetito (anorexia)
- inflamación en la boca, infección por hongos (candidiasis oral)
- problemas de hígado (hepatitis)
- erupción cutánea, ronchas (urticaria), picor (prurito), eczema
- somnolencia, dificultad para conciliar el sueño (insomnio), nerviosismo, vértigo
- hormigueo en manos o pies (parestesia)
- trastornos visuales (visión borrosa, dificultad para enfocar, visión doble) (por favor, leer sección 2)
- sofocos, desmayo (pérdida transitoria de la conciencia)
- cambios en el ritmo cardíaco (por ejemplo latido lento) o anomalías en el electrocardiograma (ECG)
- baja presión sanguínea (hipotensión)
- aumento de un determinado grupo de glóbulos blancos, detectado en los análisis de sangre (eosinofilia).

Efectos adversos **muy raros** (puede afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes)

- calambres musculares y trastornos del olfato.

Otros efectos adversos **frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) que pueden ocurrir con Ketek son:

- temblores y convulsiones
- anomalía en el electrocardiograma (ECG) denominada prolongación del intervalo QT
- inflamación del páncreas
- dolor en músculos y articulaciones
- confusión
- alucinaciones (ver y oír cosas que no están)
- pérdida del olfato y del gusto
- fallo hepático.

Si alguno de estos efectos adversos fuera molesto, severo o no desapareciera según avanza el tratamiento, consulte con su médico lo antes posible.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Anexo V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### **5. Conservación de Ketek**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice Ketek después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

### **6. Contenido del envase e información adicional**

#### **Composición de Ketek**

- El principio activo es telitromicina. Cada comprimido contiene 400 mg de telitromicina.
- Los demás componentes son celulosa microcristalina, povidona (K25), croscarmelosa de sodio, estearato magnésico en el núcleo del comprimido, y talco, macrogol (8000), hipromelosa (6 cp), dióxido de titanio (E171), óxido amarillo de hierro (E172) y óxido rojo de hierro (E172) en el recubrimiento.

#### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Ketek, comprimidos de 400 mg, son comprimidos recubiertos con película, biconvexos, oblongos, de color naranja pálido, grabados con "H3647" por una cara y con "400" por la otra.

Ketek se presenta en tiras de blister. Cada alvéolo del blister contiene 2 comprimidos. Se dispone de envases con 10, 14, 20 y 100 comprimidos.

Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

#### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

*El titular de la autorización de comercialización de Ketek es:*

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

*El responsable de la fabricación de Ketek es:*

S.C.Zentiva S.A.

B-dul Theodor Pallady n° 50, sector 3, București, cod 032266, Rumanía

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**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: 0 800 222 155  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Sanofi Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0)132 557 755

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tel: +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



**Italia**

sanofi-aventis S.p.A.  
Tel: +39 02 393 91

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

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

Medicamento con autorización anulada