

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ketek 400 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 400 mg di telitromicina.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.
Compressa di colore arancio chiaro, oblunga, biconvessa, con inciso H3647 su un lato e 400 sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Quando si prescrive Ketek, bisogna tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'impiego appropriato degli antibatterici e la prevalenza locale di resistenza (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Ketek è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni.

In pazienti di 18 anni e più:

- polmonite contratta in comunità, di grado lieve o moderato, (vedere paragrafo 4.4)
- trattamento di infezioni causate da ceppi con resistenza nota o sospetta ai beta-lattamici e/o ai macrolidi (in base all'anamnesi del paziente o ai dati di resistenza nazionali e/o locali) compresi nello spettro antibatterico di telitromicina (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):
 - esacerbazione acuta di bronchite cronica,
 - sinusite acuta,
- .

In pazienti di 12anni e più:

- tonsillite/faringite, provocata da *Streptococcus pyogenes*, come alternativa agli antibiotici beta-lattamici, quando **questi** non siano adeguati in stati/regioni con prevalenza significativa di *S. pyogenes* con resistenza ai macrolidi mediata da ermTR o mefA (vedere paragrafi 4.4 e 5.1)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose raccomandata è di 800 mg una volta al giorno, cioè 2 compresse da 400 mg in unica somministrazione giornaliera. Le compresse devono essere inghiottite intere con una sufficiente quantità d'acqua. Le compresse possono essere assunte a stomaco pieno o vuoto.

Al fine di ridurre il possibile impatto di disturbi visivi e della perdita di coscienza può essere presa in considerazione la possibilità di assumere Ketek la sera prima di coricarsi (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti di 18 anni e più, in rapporto all'indicazione, lo schema di trattamento sarà:

- polmonite acquisita in comunità: 800 mg una volta al giorno per 7 – 10 giorni,
- esacerbazione acuta di bronchite cronica: 800 mg una volta al giorno per 5 giorni,
- sinusite acuta: 800 mg una volta al giorno per 5 giorni,
- tonsillite/faringite causata da *Streptococcus pyogenes*: 800 mg una volta al giorno per 5 giorni.

In pazienti di 12-18 anni, il regime di trattamento sarà:

- tonsillite/faringite causata da *Streptococcus pyogenes*: 800 mg una volta al giorno per 5 giorni.

Anziani:

Non è richiesto alcun adattamento posologico del dosaggio nei pazienti anziani che si basi solo sull'età.

Bambini:

Ketek non è raccomandato per l'uso nei bambini di età inferiore ai 12 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia (vedere paragrafo 5.2).

Ridotta funzionalità renale:

Non è necessario alcun adattamento posologico nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata. Non si consiglia Ketek come prima scelta nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) o nei pazienti con insufficienza renale grave associata a coesistente insufficienza epatica, poiché non è disponibile una compressa con dosaggio ottimale (600 mg). Se si considera necessario il trattamento con telitromicina, questi pazienti possono essere trattati con dose giornaliera alternata di 800 mg e 400 mg, iniziando con la dose di 800 mg. Nei pazienti emodializzati, la posologia deve essere adattata in modo da somministrare Ketek 800 mg dopo la seduta dialitica (vedere anche paragrafo 5.2).

Ridotta funzionalità epatica:

Non è necessario alcun adattamento posologico nei pazienti con insufficienza epatica lieve, moderata o grave, a meno che la funzione renale non sia gravemente alterata, tuttavia l'esperienza nei pazienti con funzionalità epatica ridotta è limitata. Pertanto Ketek deve essere usato con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ketek è controindicato nei pazienti con miastenia grave (vedere paragrafo 4.4).

Ipersensibilità al principio attivo, ad un agente antibatterico macrolide o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ketek non deve essere utilizzato in pazienti con storia pregressa di epatite e/o ittero associato all'uso di telitromicina.

È controindicata la contemporanea somministrazione di Ketek e di una delle seguenti sostanze: cisapride, alcaloidi derivati dell'ergot (ad esempio ergotamina e diidroergotamina), pimozide, astemizolo e terfenadina (vedere paragrafo 4.5).

Ketek non deve essere usato in concomitanza con simvastatina, atorvastatina e lovastatina. Il trattamento con questi farmaci deve essere interrotto durante il trattamento con Ketek (vedere paragrafo 4.5).

Ketek è controindicato in pazienti con anamnesi di sindrome congenita da QT lungo o con anamnesi familiare di sindrome da QT lungo (se non è stata esclusa dall'ECG) e in pazienti con noto prolungamento acquisito dell'intervallo QT.

Nei pazienti con funzionalità renale e/o epatica gravemente compromessa, è controindicata la somministrazione concomitante di Ketek e potenti inibitori di CYP3A4, quali gli inibitori delle proteasi o ketoconazolo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come con i macrolidi, a causa della possibilità di aumentare l'intervallo QT, Ketek deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da cardiopatia coronarica, con anamnesi di aritmia ventricolare, ipopotassiemia e/o ipomagnesiemia non trattate, bradicardia (<50 bpm) o durante la concomitante somministrazione di Ketek con farmaci che prolungano l'intervallo QT o con potenti inibitori di CYP 3A4, come gli inibitori delle proteasi e ketoconazolo.

Come avviene con quasi tutti gli antibatterici, diarrea, specialmente se grave, persistente e/o con tracce di sangue, durante o dopo il trattamento con Ketek, può essere causata da una *colite pseudomembranosa*. Se si sospetta una *colite pseudomembranosa*, il trattamento deve essere sospeso immediatamente e i pazienti devono essere trattati con misure di sostegno e/o con una terapia specifica.

Sono state segnalate riacutizzazioni dei sintomi della miastenia grave in pazienti trattati con telitromicina e qualche volta si sono manifestate entro alcune ore dalla somministrazione della prima dose.

I casi segnalati includono decesso e insufficienza respiratoria acuta che insorge rapidamente (vedere paragrafo 4.8) e che può mettere in pericolo di vita.

Negli studi clinici con telitromicina sono state comunemente osservate alterazioni degli enzimi epatici. Dopo la commercializzazione del prodotto sono stati riportati casi di epatite grave e insufficienza epatica, che comprendono casi fatali (che sono stati generalmente associati a gravi patologie di base o terapie mediche concomitanti) (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni epatiche sono state osservate durante o immediatamente dopo il trattamento e, nella maggior parte dei casi, erano reversibili dopo sospensione di telitromicina.

I pazienti devono essere informati di interrompere il trattamento e di contattare il medico in caso di comparsa di segni o sintomi di patologie epatiche quali anoressia, ittero, colorazione scura delle urine, prurito o addome dolente.

A causa della limitata esperienza, Ketek deve essere usato con cautela in pazienti con alterata funzionalità epatica (vedere paragrafo 5.2).

Ketek può provocare disturbi visivi, rallentando, in particolare, la capacità di accomodazione e di adeguare correttamente l'accomodazione. I disturbi visivi includono visione offuscata, difficoltà di focalizzazione e diplopia. La maggior parte dei casi era di grado lieve o moderato; tuttavia, sono stati osservati casi gravi (vedere paragrafi 4.7 e 4.8).

Dopo la commercializzazione del prodotto sono state riportate segnalazioni di eventi avversi quali perdita transitoria di coscienza inclusi alcuni casi associati a sindrome vagale (vedere paragrafi 4.7 e 4.8).

Al fine di ridurre il possibile impatto dei disturbi visivi e della perdita di coscienza può essere presa in considerazione la possibilità di assumere Ketek la sera prima di coricarsi.

Ketek non deve essere usato durante e nelle 2 settimane successive al trattamento con induttori di CYP3A4 (ad esempio rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, erba di San Giovanni). Il trattamento concomitante con questi medicinali può causare probabilmente livelli subterapeutici di telitromicina e pertanto può comportare il rischio di insuccesso terapeutico (vedere paragrafo 4.5).

Ketek è un inibitore di CYP3A4 e deve essere usato solo in particolari circostanze durante il trattamento con altri prodotti medicinali che siano metabolizzati da CYP3A4.

In aree con elevata incidenza di resistenza all'eritromicina A, è particolarmente importante tener conto del grado di sensibilità alla telitromicina e ad altri antibiotici.

In polmonite acquisita in comunità, l'efficacia è stata dimostrata in un numero limitato di pazienti con fattori di rischio come una *batteriemia pneumococcica* o l'età superiore ai 65 anni.

L'esperienza relativa al trattamento di infezioni provocate da *S. pneumoniae* resistente alla penicillina e/o all'eritromicina è limitata, ma, finora, l'efficacia clinica e le percentuali di eradicazione sono risultate uguali rispetto al trattamento di ceppi di *S. pneumoniae* sensibili. Bisogna usare cautela quando *S. aureus* è il patogeno sospettato e vi è la probabilità di resistenza all'eritromicina in base all'epidemiologia locale.

La *L. pneumophila* è altamente sensibile alla telitromicina in vitro, tuttavia, l'esperienza clinica nel trattamento della polmonite da legionella è limitata.

Come con i macrolidi, *H. influenzae* è classificato come mediamente sensibile. Di ciò bisogna tener conto quando si trattano infezioni provocate da *H. influenzae*.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

- Effetto di Ketek su altri prodotti medicinali

Telitromicina è un inibitore di CYP3A4 e un debole inibitore di CYP2D6. Studi *in vivo* con simvastatina, midazolam e cisapride hanno dimostrato una potente inibizione di CYP3A4 intestinale e una modesta inibizione di CYP3A4 epatico. E' difficile prevedere il grado di inibizione con substrati diversi di CYP3A4. Quindi Ketek non deve essere usato durante il trattamento con prodotti medicinali che siano substrati di CYP3A4, a meno che non si possano monitorare attentamente le concentrazioni plasmatiche del substrato di CYP3A4, l'efficacia o gli eventi avversi. Alternativamente, bisogna praticare un'interruzione del trattamento con il substrato di CYP3A4 durante la terapia con Ketek.

Prodotti medicinali che possono prolungare l'intervallo QT

Ketek può aumentare i livelli plasmatici di cisapride, pimozide, astemizolo e terfenadina. Ciò potrebbe determinare un prolungamento dell'intervallo QT e aritmie cardiache comprese la tachicardia ventricolare, la fibrillazione ventricolare e "torsades de pointes". Perciò è controindicato l'uso concomitante di Ketek e qualsiasi di questi prodotti medicinali (vedere paragrafo 4.3).

Bisogna usare cautela quando si somministra Ketek a pazienti che assumano altri prodotti medicinali che potrebbero prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4).

Alcaloidi derivati dell'ergot (come l'ergotamina e la diidroergotamina):

Sulla base dell'esperienza con eritromicina A e con josamicina, il trattamento concomitante con Ketek e derivati alcaloidi potrebbe determinare una grave vasocostrizione ("ergotismo") con possibile necrosi delle estremità. Pertanto, è controindicata tale associazione (vedere paragrafo 4.3).

Statine:

Quando la simvastatina è stata somministrata contemporaneamente con Ketek, si è verificato un aumento di 5,3 volte il C_{max} e di 8,9 volte l'AUC della simvastatina, di 15 volte del C_{max} e di 11 volte dell'AUC della simvastatina acido. Non sono stati eseguiti studi di interazione in vivo con altre statine, ma Ketek può determinare un'interazione analoga con lovastatina e atorvastatina, una minore interazione con cerivastatina e un'interazione scarsa o nulla con pravastatina e fluvastatina. Ketek non deve essere usato in concomitanza con simvastatina, atorvastatina e lovastatina. Il trattamento con questi farmaci deve essere interrotto durante la somministrazione di Ketek. Cerivastatina deve essere usata con cautela e i pazienti devono essere accuratamente tenuti sotto controllo per accertare eventuali segni e sintomi di miopatia.

Benzodiazepine:

Quando midazolam è stato somministrato con Ketek, l'AUC di midazolam è aumentato di 2,2 volte dopo somministrazione endovenosa di midazolam e di 6,1 volte dopo somministrazione orale. L'emivita di midazolam è aumentata di circa 2,5 volte. La contemporanea somministrazione orale di midazolam e Ketek deve essere evitata. La dose endovenosa di midazolam deve essere regolata se necessario e si deve eseguire il monitoraggio del paziente. Le stesse precauzioni devono essere adottate anche con le altre benzodiazepine che vengono metabolizzate da CYP3A4 (specialmente il triazolam, ma, in misura minore, l'alprazolam). Per quelle benzodiazepine che non sono metabolizzate dal CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam) le interazioni con Ketek sono improbabili.

Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus

A causa del suo potenziale di inibizione di CYP3A4, telitromicina può aumentare le concentrazioni ematiche di questi substrati di CYP3A4. Quindi, quando si inizia la terapia con telitromicina in

pazienti che già ricevano uno di questi immunosoppressori, i livelli di ciclosporina, tacrolimus o sirolimus devono essere accuratamente controllati e le loro dosi devono essere diminuite, se necessario. Quando si sospende la telitromicina, bisogna di nuovo controllare accuratamente i livelli di ciclosporina, tacrolimus o sirolimus e se ne deve aumentare la dose, se necessario.

Metoprololo

Quando metoprololo (un substrato di CYP2D6) è stato somministrato con Ketek, la C_{max} e la AUC di metoprololo sono risultate aumentate di circa il 38%, tuttavia non vi è stato alcun effetto sull'emivita di eliminazione di metoprololo. L'incremento di esposizione al metoprololo potrebbe essere clinicamente importante in pazienti trattati con metoprololo per insufficienza cardiaca. In questi pazienti deve essere usata cautela quando si somministra contemporaneamente Ketek e metoprololo.

Digossina:

È stato dimostrato che Ketek aumenta le concentrazioni plasmatiche di digossina. I livelli plasmatici di valle, la C_{max} e l'AUC e la clearance renale sono aumentati rispettivamente del 20%, del 73%, del 37% e del 27% in volontari sani. Non vi sono state significative modificazioni dei parametri ECG e non sono stati osservati segni di tossicità da digossina. Tuttavia, durante la concomitante somministrazione di digossina e telitromicina, deve essere preso in considerazione il monitoraggio dei livelli sierici di digossina e Ketek.

Teofillina:

Non vi è alcuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante tra Ketek e teofillina somministrata nella formulazione a rilascio prolungato. Tuttavia, la contemporanea somministrazione dei due farmaci deve avvenire con un intervallo di un'ora tra l'uno e l'altro, in modo da evitare possibili effetti indesiderati gastrointestinali, come nausea e vomito.

Anticoagulanti orali:

Un'aumentata attività anticoagulante è stata riportata nei pazienti trattati contemporaneamente con anticoagulanti ed antibiotici, inclusa la telitromicina. Non si conoscono completamente i meccanismi. Sebbene Ketek non abbia alcuna interazione farmacocinetica o farmacodinamica clinicamente rilevante con warfarina dopo la somministrazione di una dose singola, durante il trattamento concomitante devono essere presi in considerazione più frequenti controlli dei valori del tempo di protrombina/INR (Indice Internazionale Normalizzato).

Contraccettivi orali:

Non si verificano interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche clinicamente rilevanti con contraccettivi orali trifasici a basso dosaggio in soggetti sani.

- Effetto di altri prodotti medicinali su Ketek

Durante la concomitante somministrazione di telitromicina con rifampicina a dosi ripetute, la C_{max} e l'AUC della telitromicina sono diminuite in media rispettivamente del 79% e dell'86%. Pertanto, la concomitante somministrazione di induttori di CYP3A4 (ad esempio rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, erba di San Giovanni) può causare probabilmente livelli subterapeutici di telitromicina e mancanza di effetto terapeutico. L'induzione diminuisce gradualmente durante le 2 settimane dopo la cessazione del trattamento con induttori di CYP3A4. Ketek non deve essere usato durante e nelle 2 settimane successive al trattamento con induttori di CYP3A4.

Studi di interazione con itraconazolo e ketoconazolo, due inibitori di CYP3A4, hanno dimostrato che le concentrazioni plasmatiche massime di telitromicina erano aumentate rispettivamente di 1,22 e 1,51 volte e l'AUC rispettivamente di 1,54 e 2,0 volte. Questi cambiamenti della farmacocinetica della telitromicina non richiedono adattamenti della posologia in quanto la telitromicina resta ben tollerata. L'effetto di ritonavir non è stato studiato e potrebbe determinare un incremento dell'esposizione alla telitromicina. Questa associazione deve essere usata con cautela.

Ranitidina (presa 1 ora prima di Ketek) e antiacidi contenenti idrossido di alluminio e di magnesio non hanno influenza clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di Ketek.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non sono disponibili dati sufficienti derivanti dall'impiego di Ketek in donne in gravidanza. Studi eseguiti nell'animale hanno dimostrato una tossicità sul sistema riproduttivo (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo è sconosciuto. Ketek non deve essere impiegato in gravidanza, a meno che non sia indispensabile.

Telitromicina viene escreto, nel latte animale, durante l'allattamento, a concentrazioni circa 5 volte superiori a quelle del plasma materno. Non sono disponibili i dati corrispondenti per l'uomo. Ketek non deve essere usato da donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ketek può provocare effetti indesiderati, come disturbi visivi che possono diminuire le capacità per completare alcune attività. Sono stati riportati, inoltre, rari casi di transitoria perdita di coscienza, che può essere preceduta da sintomi vagali (vedere paragrafo 4.8). **I pazienti dovrebbero cercare di limitare attività quali, guidare veicoli, utilizzare macchinari pesanti o intraprendere altre attività rischiose, durante il trattamento con Ketek, a causa delle potenziali difficoltà visive e della perdita di coscienza. In caso di disturbi visivi o perdita di coscienza durante il trattamento con Ketek, i pazienti non dovrebbero guidare veicoli, utilizzare macchinari pesanti o intraprendere altre attività rischiose (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).**

I pazienti devono essere informati che questi effetti indesiderati possono verificarsi già dopo la prima somministrazione del farmaco. I pazienti devono essere avvertiti circa i potenziali effetti di tali eventi sulla capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati, possibilmente o probabilmente correlati, riportati qui di seguito si basano sui dati di studi clinici di Fase III condotti in 2461 pazienti trattati con Ketek, come appare più avanti.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazion e sistemica organica	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥1/100 a <1/10)	Non comune (≥1/1.000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)
Alterazioni del sangue e sistema linfatico			Eosinofilia		
Alterazioni del sistema nervoso		Capogiro, cefalea, disgeusia	Vertigine, sonnolenza, nervosismo, insonnia,	Transitoria perdita di coscienza, parestesia	Parosmia
Disturbi oculari			Visione offuscata	Diplopia	
Alterazioni cardiovascolari			Vampata di calore Palpitazioni	Aritmia sopraventricolare, ipotensione, bradicardia	
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	Diarrea	Nausea, vomito, dolore gastrointestinale, flatulenza	Candidiasi orale, stomatite, anoressia, stipsi.		Colite pseudomembranosa

Alterazioni del sistema epatobiliare		Enzimi epatici aumentati (SGOT, SGPT, fosfatasi alcalina)	Epatite	Ittero colestatico	
Alterazioni della cute e tessuto sottocutaneo			Dermatite, orticaria, prurito	Eczema	Eritema multiforme o polimorfo
Alterazione dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo					Spasmi muscolari
Disordini del sistema riproduttivo		Candidiasi della vagina			

Disturbi visivi (<1%) associati all'uso di Ketek, inclusi la visione offuscata, difficoltà nella messa a fuoco e diplopia, erano perlopiù lievi o moderati. Essi si sono manifestati tipicamente entro poche ore dopo la prima o la seconda dose, si sono ripetuti con le dosi successive, sono durati diverse ore ed erano reversibili sia durante la terapia che alla fine del trattamento. Questi eventi non sono stati associati con segni di anormalità oculari (vedere paragrafi 4.4 e 4.7).

In studi clinici l'effetto su QTc era modesto (media di circa 1 msec). In studi comparativi, sono stati osservati effetti clinici simili a quelli osservati con claritromicina con un Δ QTc > 30 msec rispettivamente nel 7,6% e nel 7,0% dei casi. Nessun paziente dei due gruppi ha sviluppato un Δ QTc > 60 msec. Non sono stati riportati casi di TdP o altre serie aritmie ventricolari o sincope correlata nel programma clinico e non sono stati identificati sottogruppi a rischio.

Durante l'esperienza *post-marketing* sono state riportate le seguenti reazioni (frequenza non nota):

- Alterazioni del sistema immunitario: edema angioneurotico, reazioni anafilattiche compreso shock anafilattico,
- Alterazioni cardiache: prolungamento dell'intervallo QT/QTc.
- Alterazioni dell'apparato gastrointestinale: pancreatite,
- Alterazioni del sistema epatobiliare: epatite grave e insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).
- Alterazioni del sistema nervoso: sono stati segnalati casi di esacerbazione di miastenia gravis ad insorgenza rapida (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio acuto, si deve svuotare lo stomaco. I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione e si deve instaurare una terapia sintomatica e di sostegno. Si deve mantenere un'idratazione adeguata. Devono essere controllati gli elettroliti plasmatici (specialmente il potassio). In seguito al potenziale prolungamento dell'intervallo QT e all'aumentato rischio di aritmia, deve essere effettuato un monitoraggio elettrocardiografico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: macrolidi, lincosamidi e streptogramine, codice ATC: J01FA15.

Telitromicina è un derivato semisintetico dell'eritromicina A, appartenente ai ketolidi, una classe di antibatterici affini ai macrolidi.

Meccanismo d'azione

Telitromicina inibisce la sintesi proteica agendo a livello dei ribosomi.

L'affinità della telitromicina per la subunità batterica 50S dei ribosomi è 10 volte superiore a quella dell'eritromicina A, quando il ceppo è sensibile all'eritromicina A. Contro ceppi resistenti all'eritromicina A, a causa di un meccanismo di resistenza MLS_B , telitromicina dimostra un'affinità alla subunità batterica 50S di oltre 20 volte superiore rispetto all'eritromicina A.

Telitromicina interferisce con la traslazione ribosomiale a livello del RNA ribosomiale 23 S, dove essa interferisce con il dominio V e II. Inoltre telitromicina è in grado di bloccare la formazione delle subunità ribosomiali 50S e 30S batteriche.

Breakpoints

I *breakpoints* della MIC, raccomandati per telitromicina, che distinguono i microrganismi sensibili da quelli sensibili in modo intermedio e quelli sensibili in modo intermedio da quelli resistenti, sono: sensibili $\leq 0,5$ mg/l, resistenti > 2 mg/l.

Spettro antibatterico

La prevalenza di resistenza può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate ed una informazione locale sulla resistenza è auspicabile, in particolare quando si trattino infezioni gravi. A seconda delle esigenze, si consiglia di rivolgersi ad esperti quando la prevalenza locale di resistenza sia tale da rendere incerta l'utilità del farmaco in almeno alcuni tipi di infezioni.

L'informazione riportata fornisce solo una guida approssimativa sulle probabilità che i microrganismi saranno sensibili alla telitromicina.

Specie comunemente sensibili

Batteri aerobi Gram-positivi

Staphylococcus aureus meticillino sensibile (MSSA)*

Streptococchi gruppo C e G (β emolitici) Lancefield

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae *

Streptococchi gruppo Viridans

Batteri aerobi Gram-negativi

Legionella pneumophila

*Moraxella catarrhalis**

Altri

*Chlamydophila pneumoniae**

Chlamydia psittaci

*Mycoplasma pneumoniae**

<p>Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema</p> <p>Batteri aerobi Gram-positivi <i>Staphylococcus aureus</i> meticillino resistente (MRSA)+ <i>Streptococcus pyogenes</i>*</p> <p>Batteri aerobi Gram-negativi <i>Haemophilus influenzae</i>\$* <i>Haemophilus parainfluenzae</i>\$</p>
<p>Organismi resistenti</p> <p>Batteri aerobi Gram-negativi</p> <p><i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i></p>

* L'efficacia clinica è stata dimostrata per isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate.

\$ sensibilità intermedia naturale

+ Fra gli MRSA, la percentuale di ceppi resistenti a MLSBc è superiore all'80%, telitromicina non è attiva su MLSBc.

Resistenza:

Telitromicina non induce resistenza MLS_B in vitro contro lo *Staphylococcus aureus*, lo *Streptococcus pneumoniae* e lo *Streptococcus pyogenes*, una caratteristica legata alla sua funzione 3-cheto. Lo sviluppo della resistenza alla telitromicina *in vitro* dovuta ad una mutazione spontanea è un evento raro. La maggior parte dei MRSA è resistente all'eritromicina A mediante un meccanismo MLS_B costitutivo.

I risultati ottenuti in vitro hanno dimostrato che telitromicina è influenzata da meccanismi di resistenza relativi all'eritromicina ermB o mefA, ma, in misura minore, rispetto all'eritromicina. Nonostante che l'esposizione alla telitromicina selezionasse i mutanti pneumococchi con MIC più elevate, le stesse restavano entro il range di sensibilità proposto.

Per *Streptococcus pneumoniae*, non vi è resistenza crociata o co-resistenza fra telitromicina ed altre classi antibatteriche compresa la resistenza ad eritromicina A e/o penicillina.

Per lo *Streptococcus pyogenes*, si verifica una resistenza crociata per ceppi con elevata resistenza all'eritromicina A.

Effetti sulla flora del cavo orale e fecale:

In uno studio comparativo in volontari sani, telitromicina 800 mg/die e claritromicina 500 mg b.i.d. per 10 giorni hanno dimostrato una riduzione simile e reversibile della flora fecale e orale. Tuttavia, diversamente da claritromicina, il trattamento con la telitromicina non ha fatto emergere ceppi resistenti di α -streptococchi nella saliva.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale, telitromicina viene assorbita abbastanza rapidamente. Una C_{max} plasmatica media di circa 2 mg/l è raggiunta entro 1-3 ore dopo la somministrazione con una dose unica giornaliera di 800 mg di telitromicina. La biodisponibilità assoluta è di circa il 57% dopo una singola dose di 800 mg. La velocità e l'entità dell'assorbimento non vengono influenzate dall'introduzione di cibo, e, pertanto, le compresse di Ketek possono essere prese sia a stomaco vuoto che a stomaco pieno.

Le concentrazioni plasmatiche di valle medie allo steady state tra 0,04 e 0,07 mg/l si raggiungono entro 3-4 giorni con una somministrazione di 800 mg di telitromicina una volta al giorno. Allo steady state l'AUC è aumentata di circa 1,5 volte rispetto alla dose singola.

Le concentrazioni plasmatiche medie di picco e di valle in steady state nei pazienti erano di $2,9 \pm 1,6$ mg/l (range 0,02-7,6 mg/l) e $0,2 \pm 0,2$ mg/l (range 0,010-1,29 mg/l) durante un regime terapeutico con 800 mg una volta al giorno.

Distribuzione

Il legame alle proteine *in vitro* è di circa il 60-70%. Telitromicina è largamente distribuita nell'organismo. Il volume di distribuzione è di $2,9 \pm 1,0$ l/kg. La rapida distribuzione della telitromicina nei tessuti determina concentrazioni di telitromicina significativamente più elevate nella maggior parte dei tessuti-bersaglio rispetto al plasma. La massima concentrazione tissutale totale nel liquido di rivestimento epiteliale, nei macrofagi alveolari, nella mucosa bronchiale, nelle tonsille e nel tessuto dei seni nasali era rispettivamente di $14,9 \pm 11,4$ mg/l, $318,1 \pm 231$ mg/l, $3,88 \pm 1,87$ mg/kg, $3,95 \pm 0,53$ mg/kg e $6,96 \pm 1,58$ mg/kg. La concentrazione tissutale totale 24 ore dopo la somministrazione nel liquido di rivestimento epiteliale, nei macrofagi alveolari, nella mucosa bronchiale, nelle tonsille e nel tessuto dei seni nasali era rispettivamente di $0,84 \pm 0,65$ mg/l, 162 ± 96 mg/l, $0,78 \pm 0,39$ mg/kg, $0,72 \pm 0,29$ mg/kg e $1,58 \pm 1,68$ mg/kg. La concentrazione massima media di telitromicina nelle cellule del sangue era di 83 ± 25 mg/l.

Metabolismo

Telitromicina viene metabolizzata soprattutto nel fegato. Dopo somministrazione orale, due terzi della dose vengono eliminati sotto forma di metaboliti ed un terzo in forma invariata. Il composto principale che circola nel plasma è la telitromicina. Il suo principale metabolita circolante rappresenta circa il 13% della AUC della telitromicina ed ha una scarsa attività antimicrobica rispetto al farmaco progenitore. Altri metaboliti sono stati rilevati nel plasma, nelle urine e nelle feci e rappresentano il 3% o meno della AUC plasmatica.

Telitromicina è metabolizzata sia da isoenzimi CYP450 che da enzimi non-CYP. Il principale enzima CYP450 che partecipa al metabolismo della telitromicina è CYP3A4. Telitromicina è un inibitore del CYP3A4 e CYP2D6, ma ha effetto limitato o nullo su CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 e 2E1.

Eliminazione

Dopo somministrazione orale di telitromicina radiomarcata, il 76% della radioattività veniva recuperato nelle feci, ed il 17% veniva recuperato nelle urine. Circa un terzo della telitromicina era eliminato in forma invariata; il 20% nelle feci ed il 12% nelle urine. Telitromicina mostra una farmacocinetica moderatamente non lineare. La clearance non renale diminuisce con l'aumentare della dose. La clearance totale (media \pm DS) è di circa 58 ± 5 l/h dopo somministrazione endovenosa e la clearance renale è responsabile del 22% di quest'ultima. Telitromicina mostra un decadimento tri-esponenziale dal plasma, con una rapida emivita di distribuzione di 0,17 h. L'emivita di eliminazione prevalente di telitromicina è di 2-3 h e l'emivita terminale, meno importante, è circa 10 h alla dose di 800 mg una volta al giorno.

Popolazioni speciali

- Alterazione della funzionalità renale

In uno studio in dose ripetuta in 36 soggetti con vari gradi di insufficienza renale, sono stati osservati, con dosi ripetute di 800 mg, un aumento di 1,4 volte della $C_{max,ss}$ ed un aumento di 2 volte della AUC (0-24)_{ss} nei pazienti con insufficienza renale grave (CLCR < 30 ml/min) rispetto ai volontari sani e si raccomanda la riduzione del dosaggio di Ketek (vedere paragrafo 4.2.). Sulla base dei dati osservati, una dose giornaliera di 600 mg è all'incirca equivalente all'esposizione ottimale osservata nei soggetti sani.

Sulla base di simulazioni, nei pazienti con grave insufficienza renale un dosaggio giornaliero alternato di 800 mg e 400 mg può avvicinarsi ai valori di AUC (0-48h) ottenuti nei soggetti sani trattati con dose giornaliera di 800 mg.

Gli effetti della dialisi sull'eliminazione di telitromicina non sono stati valutati.

- Alterazione della funzionalità epatica

In uno studio in singola dose (800 mg) condotto su 12 pazienti ed in uno studio con dosi multiple (800 mg) condotto su 13 pazienti con insufficienza epatica da lieve a grave (Child Pugh Classi A, B e C), i valori di C_{max} , AUC e $t_{1/2}$ di telitromicina sono risultati confrontabili con quelli ottenuti in soggetti sani di controllo simili per età e sesso. In entrambi gli studi, è stata osservata una maggiore escrezione renale nei pazienti con compromissione epatica. A causa della limitata esperienza nei pazienti con ridotta capacità metabolica del fegato, Ketek va usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica (vedere anche paragrafo 4.4).

- Soggetti anziani

In soggetti di oltre 65 anni (mediana di 75 anni), la concentrazione plasmatica massima e l'AUC della telitromicina erano aumentate approssimativamente di 2 volte rispetto a quelle ottenute in adulti giovani sani. Queste variazioni della farmacocinetica non richiedono alcun aggiustamento di dosaggio.

- Bambini

La farmacocinetica della telitromicina nella popolazione pediatrica di età inferiore ai 12 anni non è stata ancora studiata. I dati limitati, ottenuti in pazienti pediatrici di 13-17 anni, hanno dimostrato che le concentrazioni di telitromicina in questo gruppo d'età erano simili alle concentrazioni in pazienti di 18-40 anni.

- Sesso

La farmacocinetica della telitromicina è simile tra pazienti di sesso maschile e femminile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dose ripetuta di telitromicina della durata di 1, 3 e 6 mesi, eseguiti nel ratto, nel cane e nella scimmia, hanno dimostrato che il fegato era il principale bersaglio per la tossicità con aumento degli enzimi epatici ed evidenze di danno istologico. Questi effetti hanno mostrato una tendenza a regredire dopo la cessazione del trattamento. La concentrazione plasmatica in base alla frazione libera del principio attivo, andava da 1,6 a 13 volte quella prevista nel normale impiego clinico senza il manifestarsi di eventi avversi.

La fosfolipidosi (un accumulo intracellulare di fosfolipidi) che colpisce un numero di organi e di tessuti (per esempio fegato, rene, polmone, timo, milza, cistifellea, linfonodi mesenterici, tratto gastrointestinale) è stata osservata in ratti e cani che avevano ricevuto telitromicina a dosi ripetute di 150 mg/kg/die o più per la durata di 1 mese e a 20 mg/kg/die e più per la durata di 3-6 mesi. La somministrazione corrisponde a livelli di esposizione sistemica di principio attivo libero rispettivamente almeno a 9 volte i livelli attesi nell'uomo dopo 1 mese e a meno dei livelli attesi negli umani dopo 6 mesi di trattamento. E' stata evidenziata la reversibilità dopo interruzione del trattamento. L'importanza di tali evidenze negli umani è sconosciuta.

Come con alcuni macrolidi, telitromicina provocava un prolungamento dell'intervallo QTc nel cane e della durata del potenziale d'azione in fibre di Purkinje di coniglio in vitro. Gli effetti erano evidenti a livelli plasmatici del farmaco libero da 8 a 13 volte superiori al livello clinico previsto. L'ipopotassiemia e la chinidina avevano effetti additivi/sopra-additivi in vitro, mentre il potenziamento era evidente con il sotalolo. Telitromicina, ma non i suoi principali metaboliti nell'uomo, aveva un'attività inibente su HERG e sui canali Kv1,5.

Gli studi di tossicità riproduttiva hanno evidenziato una ridotta maturazione dei gameti nel ratto ed una influenza negativa sulla fecondazione. A dosi elevate, era evidente una embriotossicità e si osservava un aumento dell'ossificazione incompleta e di anomalie scheletriche. Gli studi eseguiti nei ratti e nei

conigli sono risultati non definitivi in relazione al potenziale di teratogenicità; vi erano prove ambigue di effetti avversi sullo sviluppo fetale a dosi elevate.

Telitromicina e i suoi principali metaboliti nell'uomo sono risultati negativi in test sul potenziale genotossico in vitro e in vivo. Non sono stati eseguiti studi di cancerogenicità con telitromicina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina
Povidone K25
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Talco
Macrogol 8000
Ipromellosa 6 cp
Titanio diossido E 171
Ossido di ferro giallo E 172
Ossido di ferro rosso E 172

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

In ciascun alveolo del blister sono contenute 2 compresse.

Sono disponibili confezioni da 10, 14, 20 e 100 compresse.
Blister opaco di PVC/alluminio.

E' disponibile confezione da 5 x 2 compresse.
Blister perforato per unità posologica opaco di PVC/alluminio.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna particolare istruzione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/191/001-005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data prima autorizzazione: 9 Luglio 2001
Data primo rinnovo: 9 Luglio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO