

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 12482/23-02-06

689/31.01.06 *Мерц*

Кратка характеристика на продукта

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ketek 400 mg film-coated tablets.

Кетек 400 mg филмирани таблетки.

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка Кетек съдържа като активна съставка 400 mg telithromycin

За помощните съставки, вж. Раздел 6.1.

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки

Леко оранжеви, облонг таблетки, двойно изпъкнали, от едната страна с надпис Н 3647, от другата страна с надпис 400.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При предписване на Кетек трябва да се имат предвид официалните указания за правилна употреба на антибактериални продукти (вж. също Раздели 4.4 и 5.1).

Кетек е показан за лечение на следните инфекции:

При пациенти на възраст 18 и повече години:

- Извънболнична пневмония, лека или умерена форма. (вж. Раздел 4.4).

- Остра екзацербация на хроничен бронхит.

- Остър синусит.

- Тонзилит/фарингит предизвикан от β -стрептококи Група А, като алтернатива когато не е подходящо да се прилагат бета лактамни антибиотици.

При пациенти на възраст между 12 и 18 години:

- Тонзилит/фарингит предизвикан от β -стрептококи Група А, като алтернатива когато не е подходящо да се прилагат бета лактамни антибиотици.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчаната доза е 800 mg веднъж дневно, т.е. две таблетки от 400 mg веднъж дневно.

Таблетките трябва да се поглъщат цели с достатъчно количество вода. Таблетките могат да бъдат приемани с или без храна.

При пациенти на възраст 18 и повече години, според показанията терапевтичният режим трябва да бъде:

- Извънболнична пневмония : 800 mg веднъж дневно в продължение на **до 10 дни**



- Остра екзацербация на хроничен бронхит: 800 mg веднъж дневно в продължение на 5 дни.
- Остър синусит: 800 mg веднъж дневно в продължение на 5 дни.
- Тонзилит/фарингит предизвикан от β -стрептококи Група А: 800 mg веднъж дневно в продължение на 5 дни.

При пациенти на възраст от 12 до 18 години, терапевтичният режим трябва да бъде:

- Тонзилит/фарингит предизвикан от β -стрептококи Група А: 800 mg веднъж дневно в продължение на 5 дни.

При лица в напреднала възраст:

Въз основа само на възрастта не се налага корекция на дозата при лица в напреднала възраст.

При деца:

Безопасността и ефективността на Кетек още не са установявани в популация от пациенти на възраст под 12 години.

Нарушена бъбречна функция:

При пациенти с леко до умерено нарушена бъбречна функция не се налага корекция на дозата. При наличие на тежко бъбречно нарушение (креатининов клирънс <30 ml/min) с или без съпътстващо чернодробно заболяване, дозата трябва да се намали на половина.

При хемодиализирани пациенти, в дните на хемодиализа таблетите трябва да се дават след приключване на последната.

Нарушена чернодробна функция:

При пациенти с леко, умерено или тежко нарушение на чернодробната функция не е необходима корекция на дозата, освен ако не е налице и тежко нарушение на бъбречната функция.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност спрямо телитромицин, спрямо всякакъв вид макролиди, или спрямо която и да е от помощните съставки.

Противопоказано е едновременното прилагане на Кетек с всяко едно от следните вещества: цисаприд, производни на ерготиновите алкалоиди (като например ерготамин и дихидроерготамин), пимозид, астемизол и терфенадин (вж. Раздел 4.5).

Кетек не трябва да се прилага едновременно със симвастатин, аторвастатин и ловастатин. По време на лечение с Кетек, терапията с тези агенти трябва да се прекрати (вж. Раздел 4.5).

Кетек е противопоказан при пациенти с анамнеза за вроден или фамилен синдром на удължения QT интервал (ако такъв не бъде изключен чрез ЕКГ) и при пациенти с данни за придобито удължаване на QT интервала.



4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Както при всички макролиди, поради потенциално удължаване на QT интервала, Кетек трябва да се прилага внимателно при пациенти с коронарно заболяване, анамнеза за камерни аритмии, некоригирана хипокалиемия и/или хипомагнезиемия, брадикардия (<50 уд./мин), или при едновременно прилагане на Кетек с продукти, удължаващи QT интервала или мощни инхибитори на CYP 3A4, като например протеазни инхибитори и кетоназол.

Както при почти всички антибактериални средства, диарията по време на или след лечение с Кетек, особено ако тя е тежка, персистираща и/или примесена с кръв, може да се дължи на *псевдомембранозен колит*. Ако се подозира *псевдомембранозен колит*, лечението трябва да е спрето незабавно и пациентите трябва да се лекуват с поддържаща и/или специфична терапия.

Съобщава се за обостряне на миастения гравис при пациенти с миастения гравис, лекувани с Кетек. Това обикновено възниква в рамките на един до три часа след приема на първата доза телитромицин.

Докладите включват потенциални живото-застрашаващи случаи на остра респираторна недостатъчност с бързо начало при пациенти с миастения, лекувани за инфекции на дихателните пътища с телитромицин. Телитромицин не се препоръчва при пациенти с миастения гравис, освен ако не е налична друга терапевтична алтернатива.

Пациентите с миастения гравис, приемащи телитромицин трябва да бъдат посъветвани незабавно да потърсят медицинско обслужване, ако имат обостряне на симптомите си. В такъв случай приемът на Кетек трябва да се преустанови и да се положат поддържащи грижи според медицинското състояние (виж раздел 4.8).

Поради твърде ограничения опит, Кетек трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробни нарушения (вж. Раздел 5.2).

Лечението с Кетек трябва да се избягва по време на и 2 седмици след лечение с индуктори на CYP3A4 (като например рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, продукти, съдържащи жълт кантарион). Едновременното лечение с тези продукти е вероятно да доведе до субтерапевтични нива на телитромицин и следователно да увеличи риска от неуспех на лечението (Вж. Раздел 4.5, *Ефекти на други лекарствени продукти върху Кетек*).

Кетек е инхибитор на CYP3A4 и трябва да се прилага само при конкретни обстоятелства по време на лечение с други лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP3A4.

В области с висока честота на резистентност спрямо еритромицин А, особено важно е да се има предвид промяната на чувствителността спрямо телитромицин и други антибиотици.

При извънболнична пневмония, ефективността е доказана при ограничен брой пациенти с рискови фактори, като например *пневмококова бактериемия* или възраст над 65 години.

Опитът при лечение на инфекции предизвикани от пеницилин или еритромицин резистентни щамове на *S. pneumoniae* е ограничен, но на този етап клиничната ефективност и степента



на унищожаване на инфекциите са подобни в сравнение с лечението на чувствителни щамове *S. pneumoniae*. Необходимо е да се внимава, когато подозираният патоген е *S. aureus* и въз основа на локалната епидемиология е налице вероятност от резистентност спрямо еритромицин.

In vitro е налице висока чувствителност на *L. pneumophila* спрямо телитромицин, въпреки че клиничният опит в лечението на пневмонии предизвикани от *legionella* е ограничен.

По отношение на макролидите, *H. influenzae* се определя като средно чувствителен. Това трябва да се има предвид при лечение на инфекции предизвикани от *H. influenzae*.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на Кетек върху други медикаменти

Телитромицин е инхибитор на CYP3A4 и слаб инхибитор на CYP2D6. Изследванията *in vivo* със симвастатин, мидазолам и цисаприд показват мощно инхибиране на чревния CYP3A4 и умерено инхибиране на чернодробния CYP3A4. Степента на инхибиране на различните CYP3A4 субстрати е трудно предсказуема. Поради това, Кетек не трябва да се прилага по време на лечение с лекарства, представляващи субстрати на CYP3A4, освен ако не се следят внимателно плазмените концентрации на субстратите на CYP3A4, ефективността и нежеланите лекарствени реакции. Като алтернатива, по време на лечение с Кетек трябва да се прекъсне терапията със субстрати на CYP3A4.

Лекарствени продукти с потенциал да удължават QT интервала

Очаква се Кетек да повишава плазмените нива на цисаприд, пимозид, астемизол и терфенадин. Това може да доведе до удължаване на QT интервала и сърдечни аритмии, включително камерна тахикардия, камерни фибрилации и *torsades de pointes*. Едновременното прилагане на Кетек с който и да е от тези лекарствени продукти е противопоказано (вж. Раздел 4.3).

Препоръчва се внимание когато Кетек се прилага върху пациенти приемащи други лекарства с потенциал да удължават QT интервала (вж. Раздел 4.4).

Производни на ерготиновите алкалоиди (например ерготамин и дихидроерготамин)

По аналогия с еритромицин А и йозамицин, едновременното прилагане на Кетек и алкалоидни производни може да доведе до тежка вазоконстрикция ("ерготизъм") с евентуална некроза на крайниците. Комбинацията е противопоказана (вж. Раздел 4.3).

Статини

При едновременно прилагане на симвастатин и Кетек е налице 5,3-кратно повишение в C_{max} на симвастатин, 8,9-кратно повишение на AUC на симвастатин, 15-кратно повишение в C_{max} на симвастатиновата киселина и 11-кратно повишение на AUC на симвастатиновата киселина. Не са провеждани *in vivo* изследвания на взаимодействията с други статини, но Кетек взаимодейства по подобен начин с ловастатин и аторвастатин. Взаимодействията по-



малка степен с церивастатин и почти или въобще не взаимодейства с правастатин и флувастатин. Кетек не трябва да се използва съвместно със симвастатин, аторвастатин и ловастатин. Лечението с тези продукти трябва да се прекъсне по време на терапия с Кетек. Церивастатин трябва да се прилага внимателно и пациентите трябва да бъдат старателно следени за признаци и симптоми на миопатия.

Бензодиазепини

При съвместно прилагане на мидазолам с Кетек, AUC на мидазолам се повишава 2,2-кратно след интравенозно прилагане на мидазолам и 6,1-кратно след перорално прилагане.

Времето на полуелиминиране на мидазолам се увеличава около 2,5 пъти. Пероралното прилагане на мидазолам съвместно с Кетек трябва да се избягва. Интравенозното дозиране на мидазолам трябва да се коригира съответно и е необходимо пациентът да се мониторира. Същите предпазни мерки се отнасят и за други бензодиазепини, които се метаболизират от CYP3A4, (особено триазолам, а в по-малка степен и алпразолам). При бензодиазепините, които не се метаболизират от CYP3A4 (темазепам, нитразепам, лоразепам), не се очаква взаимодействие с Кетек.

Циклоспорин, такролимус, сиролимус

Поради потенциала си да инхибира CYP3A4, телитромицин може да повиши кръвните концентрации на тези CYP3A4 субстрати. Ето защо, когато се започва лечение с телитромицин при пациенти, които вече получават някой от тези имunosупресивни агенти, нивата на циклоспорин, такролимус или сиролимус трябва да се следят внимателно и при нужда дозите им да се намалят. Когато лечението с телитромицин се прекрати, нивата на циклоспорин, такролимус или сиролимус трябва отново внимателно да се следят и при нужда дозите им да се увеличат.

Метопролол

Когато едновременно с Кетек беше приложен метопролол (субстрат на CYP2D6), C_{max} и AUC на метопролол бяха увеличени с приблизително 38%, обаче нямаше ефект върху времето на полуелиминиране на метопролол. Увеличената експозиция на метопролол може да има клинично значение при пациенти със сърдечна недостатъчност, лекувани с метопролол. При тези пациенти едновременното приложение на Кетек и метопролол, субстрат на CYP2D6, трябва да бъде внимателно обмислено.

Дигоксин

Доказано е, че Кетек повишава плазмените концентрации на дигоксин. Минималните плазмени нива, C_{max} , AUC и бъбречният клирънс при здрави доброволци се увеличават съответно с 20%, 73%, 37% и 27%. Не се наблюдават значителни промени в ЕКГ параметрите и не се отбелязват признаци на дигоксинова интоксикация. Въпреки това, при едновременно прилагане на дигоксин и Кетек трябва да се обмисли въпроса за следене на серумните дигоксинови нива.



Теофилин

Не съществува клинично значимо фармакокинетично взаимодействие между Кетек и теофилин, приложен като лекарствена форма с удължено действие. Едновременният прием на двата медикамента обаче, трябва да бъде разделен от един час за да бъдат избегнати евентуални храносмилателни нежелани лекарствени реакции като гадене и повръщане.

Орални антикоагуланти

Съобщава се за повишена антикоагулантна активност при пациенти, лекувани едновременно с антикоагуланти и антибиотици, включително телитромицин. Механизмите са недостатъчно известни. Въпреки, че Кетек не проявява клинично значими фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия с варфарин след еднократен прием, трябва да се има предвид проследяването на протромбиновото време/INR, при едновременно лечение.

Орални контрацептиви

При здрави индивиди не се наблюдава фармакодинамично или клинично значимо взаимодействие с нискодозови трифазни перорални контрацептиви.

Ефект на други лекарствени продукти върху Кетек

При едновременното приложение на рифампицин и телитромицин в повтарящи се дози, C_{max} и AUC на телитромицин средно се понижиха съответно с 79% и 86%. Следователно едновременното прилагане на CYP3A4 индуктори (като например рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, жълт кантарион) може да доведе до съществени понижения в плазмените концентрации на телитромицин и до загуба на ефект. Индукцията постепенно се понижава в хода на двете седмици след прекратяване на лечението с CYP3A4 индуктори. По време на, и 2 седмици след лечение с CYP3A4 индуктори, терапията с Кетек трябва да се избягва.

Изследванията на взаимодействията с итраконазол и кетоконазол, два CYP3A4 инхибитора показват, че максималните плазмени концентрации на телитромицин се увеличават съответно 1,22 и 1,51 пъти и AUC съответно 1.54 и 2 пъти. Тези промени във фармакокинетиката на телитромицин не налагат корекция на дозата, тъй като експозицията на телитромицин остава в диапазона на добрия толеранс. Ефектът на ритонавир върху телитромицин не е изследван и съвместното им прилагане може да доведе до по-голямо увеличаване на телитромициновата експозиция. Тази комбинация трябва да се прилага внимателно.

Ранитидин (приет 1 час преди Кетек) и антиациди съдържащи алуминиев и магнезиев хидроокис нямат клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на телитромицин.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Не съществува адекватна информация относно приложението на Кетек върху бременни жени. Изследванията върху животни показват репродуктивна токсичност (вж. Раздел 5.3)



Потенциалният риск за хора е неизвестен. Освен при явна необходимост, Кетек не трябва да се прилага по време на бременност.

Кърмене

Телитромицин се екскретира в млякото на кърмещи животни в концентрация около 5 пъти над тази в майчината плазма. Не съществуват съответни данни за хора. Кетек не трябва да се използва при кърмещи жени.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Кетек може да предизвика нежелани лекарствени реакции, като зрителни нарушения, които могат да намалят способността за изпълнение на определени дейности. В допълнение се съобщава за редки случаи на преходна загуба на съзнанието, които могат да бъдат предшествани от вагусова симптоматика (виж раздел 4.8). Пациентите трябва да бъдат уведомени, че подобни нежелани лекарствени реакции могат да се появят още след прием на първата доза от лечението. Пациентите трябва да бъдат предупредени за възможните ефекти от тези събития върху способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции възможно или вероятно свързани с телитромицин са отчетени при 2461 пациенти лекувани с Кетек по време на клинични изследвания от фаза III. Те са изредени по-долу.

Системи на организма	Много чести нежелани лекарствени реакции $\geq 10\%$ от пациентите	Чести нежелани лекарствени реакции 1 до 10% от пациентите	Не чести нежелани лекарствени реакции 0,1 до 1% от пациентите	Редки нежелани лекарствени реакции 0,01 до 0,1% от пациентите	Много редки нежелани лекарствени реакции $< 0,01\%$ от пациентите
Гастро-интестинални нарушения	Диария	Гадене, повръщане, стомашно-чревни болки, флатуленция	Констипация, анорексия, монилиаза в устата, стоматит		
Хепато-билиарни нарушения		Повишения в чернодробните ензими (СГОТ, СГПТ, алкална фосфатаза)		Холестатична жълтеница	Хепатит
Нарушения в нервната система		Замайване, главоболие	Сомнолентност, безсъние, нервност	Парестезии, Преходна загуба на съзнание	
Нарушения в кръвта			Еозинофилия		



лимфната система					
Нарушения на очите и сетивните органи		Нарушения на вкуса	Размазано виждане	Диплопия	
Нарушения в репродуктивната система		Вагинална монилиаза			
Кожни нарушения			Кожен обрив, уртикария, сърбеж	Екзема	
Сърдечно-съдови нарушения			Зачервяване, сърцебиене	Предсърдна аритмия, хипотония, брадикардия	

Съобщава се за случаи на обостряне на миастения гравис с бързо начало (виж раздел 4.4).

Освен това се съобщава за следните нежелани лекарствени реакции, проявени като спорадични случаи: *псевдомембранозен колит*, еритема мултиформе, паросмия, мускулни крампи.

Зрителните нарушения (<1%), свързани с употребата на Кетек, които включват размазано виждане, затруднено фокусиране и диплопия бяха предимно леки до средни по тежест. Те типично възникваха в рамките на няколко часа след първата или втората доза, появяваха се отново при следващото дозиране, продължаваха няколко часа и бяха напълно обратими или по време на самата терапия, или след края на лечението. Тези не са свързани с признаци на зрителна аномалия.

По време на клинични изследвания, ефектът върху QT интервала е малък (промяна средно с 1 msec). По време на сравнителни изследвания, бяха получени сходни резултати с наблюдаваните при кларитромицин, при провеждане на терапия се отчете $\Delta QT > 30$ msec съответно при 7,6 и 7%. Нито един пациент от двете групи не разви $\Delta QT > 60$ msec. Нямаше отбелязани torsades de pointes или други сериозни камерни аритмии или свързан с тях синкоп в клиничната програма и не бяха открити рискови подгрупи.

Много рядко се съобщава за следните събития по време на пост-маркетинговия опит:

- Хепато-билиарни нарушения: Панкреатит

- Кожни нарушения: ангионевротичен оток, анафилактични реакции, включително анафилактичен шок



4.9 Предозиране

В случай на предозиране стомахът трябва да бъде изпразнен. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно и да получат симптоматично и поддържащо лечение. Трябва да се поддържа адекватна хидратация. Трябва да се контролират кръвните електролити (особено калий). Поради вероятност от удължаване на QT интервала и повишен риск от аритмия, трябва да се извърши мониториране на ЕКГ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериални средства за системно приложение. АТС Код: J01FA15.

Телитромицин е полусинтетично производно на еритромицин А, принадлежащ към групата на кетолидите, клас антибактериални средства от рода на макролидите.

Механизъм на действие

Телитромицин инхибира протеиновия синтез действайки на ниво рибозоми.

Афинитетът на телитромицин към 50S субединицата на бактериалната рибозома е 10 пъти по-голям от този на еритромицин А когато щамът е чувствителен на еритромицин А. Срещу еритромицин А резистентни щамове поради MLS_B механизъм на резистентност, телитромицин проявява повече от 20-кратен афинитет към 50S бактериалната субединица в сравнение с еритромицин А.

Телитромицин нарушава рибозомната трансляция на ниво 23S рибозомна РНК, където взаимодейства с центрове V и II. Освен това телитромицин е в състояние да блокира образуването на 50S и 30S рибозомните субединици.

Гранични стойности

Препоръчаните гранични стойности на MIC за телитромицин, разделящи чувствителните организми от средно чувствителните организми и средно чувствителните организми от резистентните организми са: чувствителни $\leq 0,5$ mg/l, резистентни > 2 mg/l.

Антибактериален спектър

Превалирането на резистентност може да варира по географски показатели и с времето при избрани видове, поради което е желателно да се разполага с локална информация относно резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. Тази информация дава само приблизителни насоки за вероятността микроорганизмите да са чувствителни спрямо телитромицин. Известните в рамките на Европейския съюз, вариращи по резистентност видове са представени по-долу.



	известно, че тази резистентност варира
Чувствителни	
Аеробни Грам-положителни бактерии	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> пеницилин G чувствителни или резистентни и еритромицин A чувствителни или резистентни*	<1%
<i>Streptococcus pyogenes</i> *	1- 22%
<i>Streptococcus agalactiae</i>	
Стрептококи от групата viridans	
Стрептококи от групите Lancefield C и G (β-хемолитични)	
<i>Staphylococcus aureus</i> еритромицин A чувствителен* или резистентен по индуцируем MLS _B механизъм	
Аеробни Грам-отрицателни бактерии	
<i>Moraxella catarrhalis</i> *	
Други	
Видове <i>Legionella</i>	
<i>Legionella pneumophila</i>	
<i>Chlamydia pneumoniae</i> *	
<i>Chlamydia psittaci</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *	
Средно чувствителни	
<i>Haemophilus influenzae</i> *	
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	
Резистентни	
<i>Staphylococcus aureus</i> еритромицин A резистентен по структурен механизъм**	
<i>Enterobacteriaceae</i>	
<i>Pseudomonas</i>	
<i>Acinetobacter</i>	

* Клиничната ефективност беше доказана за изолирани чувствителни организми при одобрени клинични показания.

** Amo AmoLSBc резистентните щамове са повече от 80%.

Резистентност

Телитромицин не предизвиква MLS_B резистентност in vitro при *S. aureus*, *S. pneumoniae* и *S. pyogenes*, качество свързано с неговата 3 кето функция. Развитието на in vitro резистентност



към телитромицин вследствие спонтанна мутация е рядкост. Повечето MRSA са резистентни към еритромицин А по структурен MLS_B механизъм.

In vitro резултатите показват, че телитромицин се засяга от свързаните с еритромицин-ermB или – er m A механизми на резистентност, но в по-слаба степен от еритромицин. Макар че експонирането на телитромицин селектира пневмококови мутанти с повишени MIC, минималните инхибиращи концентрации останаха в рамките на диапазона на чувствителност.

При *S. pneumoniae*, няма кръстосана резистентност между телитромицин и други антибактериални класове.

При *S. pyogenes*, кръстосаната резистентност се явява при високостепенно резистентни на еритромицин А щамове.

Ефект върху оралната и фекалната флора

При сравнително изследване върху здрави доброволци, телитромицин 800 mg дневно и кларитромицин 500 mg два пъти дневно в продължение на 10 дни показаха подобна и обратима редукция на оралната и фекалната флора. За разлика от кларитромицин обаче, при лечение с телитромицин в слюнката не се появиха резистентни щамове от α -стрептококи.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Телитромицин се абсорбира доста бързо след перорално прилагане. Средна максимална плазмена концентрация от около 2 mg/l се постига в рамките на 1-3 часа след еднократен дневен прием на 800 mg телитромицин. Абсолютната бионаличност е около 57% след еднократна доза от 800 mg. Степента и скоростта на абсорбция не се влияе от приема на храна, поради което Кетек може да се приема независимо от храненето.

Средните минимални steady-state плазмени концентрации между 0,04 и 0,07 mg/l се достигат в рамките на 3 до 4 дни при еднократно дневно дозиране на 800 mg телитромицин. При steady-state, AUC е приблизително 1,5 пъти над тази при еднократна доза.

Средните пикови и минималните плазмени концентрации при steady-state при пациенти са $2,9 \pm 1,6$ mg/l (диапазон 0,02 – 7,6 mg/l) и $0,2 \pm 0,2$ mg/l (диапазон 0,010 до 1,29 mg/l) по време на терапевтичен режим с еднократна дневна доза от 800 mg.

Разпределение

Свързването с протеините in vitro е приблизително 60% до 70%. Телитромицин се разпределя добре в организма. Обемът на разпределение е $2,9 \pm 1,01$ l/kg. Бързото разпределение на телитромицин в тъканите води до значително по-високи концентрации на телитромицин в повечето таргетни тъкани в сравнение с плазмата. Максималната обща тъканна концентрация в епителната покривна течност, алвеоларните макрофаги, бронхиалната мукоза, сливиците и синусната тъкан бяха съответно $14,9 \pm 11,4$ mg/l, $318,1 \pm 231$ mg/l, $3,88 \pm 1,87$ mg/kg, $3,95 \pm 0,53$ mg/kg и $6,96 \pm 1,58$ mg/kg. Общата тъканна



концентрация в епителната покривна течност, алвеоларните макрофаги, бронхиалната мукоза, сливиците и синусната тъкан 24 часа след дозиране бяха съответно $0,84 \pm 0,65$ mg/l, 162 ± 96 mg/l, $0,78 \pm 0,39$ mg/kg, $0,72 \pm 0,29$ mg/kg и $1,58 \pm 1,68$ mg/kg . Средната максимална концентрация на телитромицин в белите кръвни клетки е 83 ± 25 mg/l.

Метаболизъм

Телитромицин се метаболизира предимно в черния дроб. След перорално прилагане, две трети от дозата се елиминира под формата на метаболити, а една трета – в непроменен вид. Основното циркулиращо съединение в плазмата е телитромицин. Главният му циркулиращ метаболит представлява приблизително 13% от AUC на телитромицин и има слаба антимикробна активност в сравнение с изходния лекарствен продукт . В плазмата, урината и изпражненията са открити и други метаболити (представляващи 3% или по-малко от плазмената AUC).

Телитромицин се метаболизира както от CYP450 изоензимите, така и от не-CYP ензимите. Главният CYP450 ензим участващ в метаболизма на телитромицин е CYP3A4. Телитромицин е инхибитор на CYP3A4 и CYP2D6, но проявява слаба или никаква ефективност спрямо CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 и 2E1.

Елиминиране

След перорално приемане на изотопно белязан телитромицин, 76% от радиоактивността беше открита в изпражненията и 17% в урината. Приблизително една трета от телитромицин се елиминира в непроменен вид; 20% в изпражненията и 12% в урината. Телитромицин проявява умерена нелинейна фармакокинетика. небъбречният клирънс се понижава с увеличаване на дозата. Общият клирънс (среден \pm SD) е приблизително 58 ± 5 l/h след интравенозно приложение, като бъбречният клирънс е отговорен за около 22% от общия. Телитромицин подлежи на триекспоненциален разпад от плазмата, с бързо дистрибуционно време на полуживот от 0,17 часа. Основното време на полуживот на телитромицин е 2-3 часа и терминалното , по-маловажно време на полуживот е около 10 часа при доза 800 mg веднъж дневно.

Особени популации

Бъбречно увреждане

Влиянието на бъбречното увреждане беше оценено след прилагане на еднократна доза. При пациенти с леко до тежко бъбречно увреждане, средните стойности на C_{max} и AUC увеличиха съответно средно с 37-38% и 41-52% в сравнение със здрави индивиди. Междуиндивидовата вариабилност се увеличава при пациенти с бъбречно увреждане, но плазмената експозиция остава в рамките на добре толерирания диапазон. Влиянието на диализата върху елиминрането на телитромицин не е оценявано.

Чернодробно заболяване

Ефектът на чернодробното увреждане беше оценен след прилагане на еднократна доза. AUC на телитромицин не се повлиява, но C_{max} намалява с 20%, минималната концентрация



се увеличава двукратно и времената на полуелиминирание се увеличават с 20 до 40% при пациенти с лека до тежка чернодробна недостатъчност. Ефектът на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката след многократно дозиране не може да бъде предсказан с помощта на тази информация. При пациенти с чернодробни увреждания Кетек трябва да се прилага внимателно.

Лица в напреднала възраст

При лица на възраст над 65 години (средна възраст 75 години), максималната плазмена концентрация и AUC на телитромицин се увеличават приблизително двукратно в сравнение със стойностите получени при млади здрави възрастни. Тези промени във фармакокинетиката не налагат корекция на дозата.

Детска възраст

Фармакокинетиката на телитромицин при педиатрични пациенти под 12 години още не е изследвана. Ограничените данни, получени при педиатрични пациенти на възраст от 13 до 17 години показват, че концентрациите на телитромицин в тази възрастова група са подобни на концентрациите при пациенти на възраст 18 до 40 години.

Пол

Фармакокинетиката на телитромицин е сходна при мъже и жени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изследванията за токсичност на телитромицин при многократно дозиране с продължителност 1, 3 и 6 месеца проведени върху плъхове, кучета и маймуни показват, че черният дроб е главен обект на токсичност, като се наблюдават повишения на чернодробните ензими и хистологични данни за увреждане. Тези ефекти проявяват тенденция към регрес след прекратяване на лечението. Плазмените експозиции, базирани се на свободната фракция на лекарството при нива, на които не се наблюдават нежелани лекарствени реакции, варират от 1,6 до 13 пъти над очакваната клинична експозиция.

Фосфолипидоза (вътреклетъчно натрупване на фосфолипиди), засягаща редица органи и тъкани (напр. черен дроб, бъбреци, бял дроб, тимус, слезка, жлъчен мехур, лимфните възли на мезентериума, стомашно-чревния тракт) е наблюдавана при плъхове и кучета при приложение на телитромицин в повтарящи се дози от 150 mg/kg или повече дневно за 1 месец и 20 mg/kg или повече дневно за 3-6 месеца. Това приложение съответства на нива на свободна системна експозиция на лекарството поне 9 пъти над очакваните нива при хора след 1 месец, и съответно по-ниски от очакваните нива при хора след 6 месеца. Нямаше доказателства за обратимост след спиране на лечението. Значението на тези находки при хора не е известно.

Подобно на други макролиди, телитромицин предизвиква удължаване на QT интервала при кучета и на продължителността на акционния потенциал в *in vitro* клетъчна култура от заешка мрежа на Purkinje. Ефектите се наблюдават при плазмени нива на свободно лекарство 8 до 13 пъти над очакваното клинично ниво. Хипокалиемията и хинидин проявяват



адитивен/супраадитивен ефект *in vitro*, а потенциране се наблюдава при соталол. Телитромицин, но не и неговите основни метаболити при хора, проявява инхибираща активност върху HERG и Kv1.5 каналчетата.

Изследванията върху репродуктивната токсичност показват понижаване на гаметното узряване при плъхове и нежелани явления върху оплождането. При високи дози ембриотоксичността е очевидна и се наблюдава увеличаване на непълното вкостяване и на скелетните аномалии. Изследванията върху плъхове и зайци не са показателни по отношение тератогенност; налице са несигурни данни за нежелани ефекти върху феталното развитие при високи дози.

Телитромицин и основните му човешки метаболити не проявиха генотоксичен потенциал по време на изследвания *in vitro* и *in vivo*. С телитромицин не са провеждани изследвания за канцерогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните съставки

Сърцевина на таблетката:

Microcrystalline cellulose, Povidone K25, Croscarmellose sodium, Magnesium stearate.

Покритие на таблетката:

Talc, Macrogol 8000, Hypromellose 6 cp, Titanium dioxide E 171, Yellow iron oxide E 172, Red iron oxide E 172.

6.2 Несъвместимости

Няма отношение.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални изисквания за съхранението.

6.5 Вид и състав на опаковката

Непрозрачни PVC/алуминиеви блистери.

Във всяка кутина на блистера са разположени по две таблетки.

Предлагат се опаковки по 10, 14 таблетки.

6.6 Указания за употреба и работа

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШИТЕЛНОТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20011122

**9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА / ПОДНОВЯВАНЕ
НА РАЗРЕЩЕНИЕТО**

20 ноември 2001

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Ноември 2005

