

**Cette notice étant régulièrement remise à jour, il convient de la lire attentivement avant d'utiliser une nouvelle boîte. Pour toute question, ne pas hésiter à contacter le médecin ou le pharmacien.**

### KETEK® 400 mg, comprimés pelliculés

#### Composition

Principe actif : télithromycine.

Un comprimé pelliculé contient 400 mg de télithromycine.

Excipients : amidon de maïs, lactose monohydraté, croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, talc, dioxyde de titane (E171), hypromellose 6 cp (hydroxypropylméthylcellulose), macrogol 8000 (polyéthylène glycol), povidone K25 (polyvinylpyrrolidone), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

#### Propriétés

Classe pharmaco-thérapeutique : antibactérien (J : antibactériens à action systémique).

La télithromycine est un dérivé semi-synthétique de l'érythromycine A appartenant à une nouvelle famille d'antibactériens, les kétolidés. La télithromycine inhibe la synthèse des protéines en agissant sur le ribosome en deux sites (domaines V et II) au niveau de l'ARN ribosomal 23S. La télithromycine est également capable de bloquer la formation des sous-unités ribosomales 50S et 30S. Elle exerce une activité puissante sur les cocci à Gram positif tels que *Streptococcus pneumoniae*\*, *Streptococcus pyogenes*\*, *Streptococcus agalactiae*, streptocoques du groupe Viridans, streptocoques des groupes C et G\* de Lancefield et *Staphylococcus aureus*\*, sur les cocci à Gram négatif tels que *Moraxella catarrhalis*\* et sur les bacilles à Gram négatif tels que *Haemophilus influenzae*\* et *Bordetella pertussis*. La télithromycine est efficace sur les agents pathogènes respiratoires atypiques tels que *Chlamydia pneumoniae*\*, *Chlamydia psittaci*, *Legionella pneumophila*\* et *Mycoplasma pneumoniae*\* (\* l'efficacité clinique a été démontrée sur des souches sensibles dans des indications approuvées). Son action sur *S. pneumoniae* est indépendante de la sensibilité des souches aux autres classes d'antibiotiques tels que pénicillines, céphalosporines, macrolides et fluoroquinolones. La télithromycine exerce une action bactéricide sur *S. pneumoniae*. *In vitro*, elle n'induit pas de résistances aux macrolides, lincosamides et streptogramines B chez *S. aureus*, *S. pneumoniae* et *S. pyogenes*. Il a été montré que les résistances à la télithromycine dues à une mutation spontanée sont rares *in vitro*.

Après administration orale, la télithromycine est absorbée rapidement. Après une dose unique de 800 mg, sa biodisponibilité absolue est de 57%, aussi bien chez les jeunes que chez les sujets âgés. La prise d'aliments est sans effet sur la vitesse et le degré d'absorption, et les comprimés de KETEK peuvent donc être pris à tout moment. Chez les sujets sains, les pics plasmatiques de télithromycine sont atteints rapidement, avec un délai médian d'une heure après la prise d'une dose orale de 800 mg. Les concentrations plasmatiques minimales d'équilibre sont atteintes en 2 à 3 jours lors de l'administration de 800 mg/jour en prise quotidienne unique. À l'état d'équilibre, l'aire sous la courbe est égale à environ 1,5 fois la valeur observée après administration unique. La demi-vie d'élimination terminale est en moyenne de 10 heures. La fixation totale aux protéines varie entre 60 et 70% *in vitro*. Elle n'est pas modifiée chez les sujets âgés ni chez les insuffisants hépatiques. *In vitro*, la télithromycine est un inhibiteur du CYP3A4 et du CYP2D6. L'administration concomitante de médicaments principalement métabolisés par ces enzymes peut conduire à un accroissement des concentrations plasmatiques susceptibles de majorer les événements indésirables. Les autres médicaments substrats du CYP3A4 ou du CYP2D6 doivent être co-administrés avec prudence. La télithromycine est principalement métabolisée par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et, à un moindre degré, par le cytochrome P450 1A (CYP1A). La télithromycine est largement distribuée dans tout l'organisme. Sa distribution tissulaire rapide permet d'obtenir dans la plupart des tissus cibles (tissus broncho-pulmonaires, leucocytes et macrophages alvéolaires entre autres) des concentrations significativement plus élevées que dans le plasma. Des concentrations élevées de télithromycine sont rapidement atteintes dans les leucocytes, à partir desquels la substance s'élimine plus lentement qu'à partir du plasma. La télithromycine est principalement métabolisée par le foie. Après administration orale, les deux tiers de la dose sont éliminés sous forme de métabolites et un tiers sous forme inchangée. Le principal composé circulant dans le plasma est la télithromycine. Après administration de télithromycine radiomarquée, 76% de la radioactivité sont retrouvés dans les fèces et 17% dans l'urine. Environ un tiers de la télithromycine est éliminé sous forme inchangée, à raison de 20% dans les fèces et de 12% dans l'urine. La clairance totale est d'environ 70 l/h ; la clairance rénale représente 17% de ce chiffre.

#### Quand utiliser ce médicament (Indications thérapeutiques)

La télithromycine est indiquée dans le traitement des infections suivantes :

##### Patients à partir de 18 ans :

- Pneumonie communautaire, mineure ou modérée,
- Exacerbation aiguë d'une bronchite chronique,
- Sinusite aiguë,
- Angine/pharyngite due à des streptocoques bêta du groupe A, lorsque les bêta-lactamines sont inadéquates.

##### Patients de 12 à 18 ans :

- Angine/pharyngite due à des streptocoques bêta du groupe A, lorsque les bêta-lactamines sont inadéquates.

#### Comment utiliser ce médicament

Sauf prescription contraire du médecin, respecter rigoureusement la posologie recommandée.

Adultes et adolescents à partir de 12 ans

La dose recommandée est de 800 mg (deux comprimés à 400 mg) une fois par jour.

#### Voie d'administration

Administration orale pendant ou entre les repas.

#### Durée du traitement

- Pneumonie communautaire : 7 à 10 jours,
- Exacerbation aiguë d'une bronchite chronique : 5 jours,
- Sinusite aiguë : 5 jours,
- Angine/pharyngite : 5 jours.

#### Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique mineure, modérée ou sévère, sauf en cas de perturbation sévère de la fonction rénale.

#### Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale mineure ou modérée. En présence d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn), avec ou sans trouble hépatique coexistant, la dose doit être réduite de moitié.

#### Populations particulières

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients hémodialysés. Les comprimés doivent être pris après chaque séance de dialyse.

#### Quand ne pas utiliser ce médicament (Contre-indications)

Le KETEK est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la télithromycine, à l'un de ses excipients et/ou à l'un des antibiotiques de la famille des macrolides. L'administration concomitante de télithromycine et de l'un des produits suivants est contre-indiquée : cisapride, pimoziide, astémizole et terféndine.

#### Mises en garde et précautions d'emploi

Comme avec presque tous les antibiotiques, une diarrhée survenant pendant ou après le traitement par la télithromycine peut, notamment si elle est sévère, persistante et/ou sanguinolente, être symptomatique d'une colite pseudo-membraneuse. En cas de suspicion de ce type de colite, l'administration du KETEK sera immédiatement arrêtée et le patient recevra un traitement d'appoint et/ou spécifique. La télithromycine peut prolonger l'intervalle QTc de l'électrocardiogramme de certains patients, ce qui peut conduire à un risque accru d'arythmie ventriculaire, y compris de torsades de pointes. La télithromycine sera donc évitée chez les patients présentant une prolongation de l'intervalle QTc, avec une hypokaliémie non corrigée, de même que chez les patients recevant des anti-arythmiques de classe IA (quinidine ou procainamide par exemple) ou de classe III (dofétilide par exemple). Aucune morbidité ou mortalité cardiovasculaire imputable à la prolongation de QTc n'est survenue chez les patients traités par la télithromycine, même en présence d'une prolongation de QTc avant traitement.

#### Grossesse et allaitement

Les données cliniques disponibles sont très limitées et ne permettent pas de tirer de conclusion. La télithromycine ne doit donc pas être administrée chez la femme enceinte sauf si les bénéfices escomptés pour la patiente outrepassent les risques possibles pour le fœtus.

Chez l'animal, la télithromycine est excrétée dans le lait. Aucune donnée n'est disponible chez la femme. La télithromycine ne doit donc pas être administrée au cours de l'allaitement sauf si les bénéfices escomptés pour la patiente outrepassent les risques possibles pour l'enfant.

#### Conduite de véhicule

La télithromycine peut donner lieu à certains effets indésirables qui risquent de diminuer la capacité à effectuer certaines tâches. Les patients doivent être avertis de ces effets indésirables possibles et doivent évaluer leur réaction à ce médicament avant de conduire ou d'utiliser des machines.

#### Surdosage

En cas de surdosage aigu par voie orale, l'estomac sera vidé par vomissement provoqué et lavage gastrique. Le traitement sera symptomatique et d'appoint, et une hydratation correcte sera assurée.

#### Interactions

Pour éviter toute interaction éventuelle avec d'autres médicaments, il convient d'informer le médecin ou le pharmacien de tous les autres traitements en cours.

Les interactions médicamenteuses suivantes ont été testées lors des études de pharmacologie clinique :

- Cisapride: les pics de concentrations plasmatiques de cisapride à l'état d'équilibre sont plus élevés en cas d'administration concomitante de doses répétées de télithromycine, donnant lieu à des accroissements significatifs de QTc. Aussi, l'administration concomitante de télithromycine et de cisapride est-elle contre-indiquée (cf. contre-indications).
- Digoxine: il a été montré que la télithromycine augmente les concentrations plasmatiques de digoxine mais aucune modification significative des paramètres de l'ECG et aucun signe de toxicité à la digoxine n'ont été observés. La surveillance des taux sériques de digoxine doit être envisagée en cas d'administration concomitante de digoxine et de télithromycine.
- Statines: l'administration concomitante de simvastatine et de télithromycine donne lieu à un accroissement de la C<sub>max</sub> et de l'AUC de la simvastatine. L'interaction observée est globalement du même ordre de grandeur que celle apparaissant avec l'érythromycine. Chez les patients sous simvastatine, des précautions doivent être prises en cas d'administration concomitante de télithromycine.

Les patients doivent notamment être surveillés étroitement pour rechercher tout signe ou symptôme de myopathie.

Sur la base des résultats de cette étude, des propriétés pharmacocinétiques des autres statines et des interactions attribuées à l'inhibition du CYP3A4 pour ces produits, il apparaît que la télithromycine risque de donner lieu à des interactions similaires avec la lovastatine, à des interactions moindres

avec l'atorvastatine et la cêrivastatine et tout au plus à des interactions mineures avec la pravastatine et la fluvastatine. Des précautions analogues doivent par conséquent être prises si la télithromycine est co-administrée avec la lovastatine, l'atorvastatine ou la cêrivastatine.

- Théophylline : il n'existe aucune interaction pharmacocinétique notable entre la télithromycine et la théophylline administrée sous une forme à libération prolongée. La prise des deux produits doit cependant intervenir à une heure d'intervalle afin d'éviter les effets indésirables digestifs éventuels tels que nausées et vomissements.
- Itraconazole, kétoconazole : les concentrations plasmatiques maximales de télithromycine sont augmentées en cas d'administration concomitante d'itraconazole et de kétoconazole mais ce phénomène ne nécessite pas d'ajustement posologique.
- Benzodiazépines : une augmentation du taux plasmatique a été constatée en cas d'administration concomitante de midazolam et de télithromycine. Dans la mesure où il pourrait en résulter un effet pharmacologique accru du midazolam, il convient d'ajuster la posologie de ce produit autant que nécessaire et de surveiller le patient. Les mêmes précautions s'appliquent aussi au triazolam qui est fortement métabolisé par le CYP3A4. Pour les autres benzodiazépines qui présentent une bonne biodisponibilité et sont métabolisées principalement ou partiellement par le CYP3A4 (alprazolam, diazépam, zolpidem), les interactions survenant après administration orale devraient être moindres qu'avec le midazolam. Des précautions doivent néanmoins être prises en cas d'administration concomitante avec la télithromycine.
- Sotalol : aucune donnée ne tend à indiquer un effet synergique potentiel sur la prolongation de QTc en cas d'administration concomitante du sotalol et de la télithromycine. Il a été montré que la télithromycine réduit la Cmax du sotalol de 34% et l'AUC de 20% en raison d'une baisse de l'absorption.

Les interactions médicamenteuses suivantes n'ont pas été étudiées avec la télithromycine mais ont été rapportées pour les macrolides :

- Dérivés des alcaloïdes de l'ergot : une vasoconstriction sévère a été signalée lors de l'administration concomitante de dérivés des alcaloïdes de l'ergot et de macrolides. Aussi, la télithromycine et les dérivés des alcaloïdes de l'ergot ne doivent-ils pas être co-administrés.
- Pimozide, astémizole, terféndine : il a été rapporté que les macrolides modifient le métabolisme de ces produits et en augmentent les taux sériques. Il pourrait en résulter une prolongation de QT et des arythmies cardiaques, y compris une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire et des torsades de pointe. L'administration concomitante de télithromycine et de l'un de ces produits est donc contre-indiquée (cf. contre-indications).
- L'effet du ritonavir sur la télithromycine n'a pas été étudié mais ce produit pourrait majorer l'exposition à la télithromycine. Cette association doit donc être utilisée avec prudence.
- Pour les autres médicaments métabolisés par le système du cytochrome P450 tels que la quinidine, la carbamazépine, la cyclosporine, l'hexobarbital et la phénitoïne, on peut observer une augmentation des taux sériques en cas d'administration concomitante avec la télithromycine.

#### **Effets indésirables**

*Prévenir le médecin ou le pharmacien en cas d'effet indésirable lié à l'utilisation de ce produit.*

Les effets indésirables suivants risquent de survenir lors de la prise du KETEK :

- Appareil digestif : diarrhées très fréquentes ; cas fréquents de nausées, vomissements, douleurs gastrointestinales et flatulence ; constipation, anorexie (perte d'appétit), candidose buccale (infection due à un champignon) et stomatite (inflammation de la muqueuse buccale) peu fréquentes.
- Allergies : éruptions cutanées, urticaires et prurits peu fréquents.
- Foie et voies biliaires : élévation fréquente des enzymes hépatiques [transaminases (ALAT et ASAT), phosphatase alcaline] ; rares cas d'ictère cholestatique.
- Système nerveux : cas fréquents d'étourdissements et de maux de tête ; observations peu fréquentes de somnolence, d'insomnie et de nervosité ; rares paresthésies.
- Sang et système lymphatique : éosinophilie peu fréquente (augmentation du nombre de certains globules blancs).
- Organes des sens : troubles fréquents du goût ; flou visuel peu fréquent.
- Appareil urogénital : candidoses vaginales fréquentes (infections dues à un champignon).
- Peau : rares cas d'eczéma.
- Système musculo-squelettique : rares cas de crampes musculaires.
- Appareil cardiovasculaire : bouffées vasomotrices peu fréquentes ; rares cas d'arythmie auriculaire (irrégularité des battements cardiaques), d'hypotension (réduction de la pression artérielle) et de bradycardie (ralentissement de la fréquence cardiaque).

Les effets indésirables suivants ont également été rapportés isolément : hépatite, oedème facial et érythème polymorphe (éruption inflammatoire rouge avec formation de vésicules).

#### **Conservation**

Conserver ce produit à température ambiante contrôlée (15 à 30°C).

#### **Date de péremption**

Ne pas utiliser le produit au-delà de la date limite d'utilisation figurant sur le conditionnement extérieur.

Conserver ce médicament hors de la portée des enfants.

#### **Présentation**

Plaquette thermoformée de 10 comprimés.

Plaquette thermoformée de 14 comprimés.

#### **Fabricant**

Aventis Pharma S.p.A.  
Strada Statale N° 17, km 22  
67019 Scoppito  
Italie

#### **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Aventis Pharma S.A.

**Date de rédaction de cette notice : juillet 2001.**