

INFORME DE EVALUACIÓN

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Principio activo:	TELITROMICINA
Nombre Comercial y presentación:	KETEK® (Aventis Pharma) 400 mg 10 comp recubiertos (33,75 €)
Condiciones de dispensación:	Con receta médica.
Fecha evaluación:	Febrero 2002
Fecha de comercialización:	Enero 2002

ESTRUCTURA QUÍMICA:

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 (1). Su estructura química parte del anillo lactónico de 14 carbonos, igual que la eritromicina, pero las sustituciones en las posiciones 3,11 y 12 de la molécula le confieren nuevas propiedades in vitro: mayor estabilidad en medio ácido y ampliación de su espectro de actividad (2).

INDICACIONES APROBADAS (1):

En pacientes mayores de 18 años:

- Neumonía adquirida en la comunidad, leve o moderada
- Reagudización de bronquitis crónica
- Sinusitis aguda
- Amigdalitis/faringitis producidas por beta-estreptococos del grupo A, como alternativa cuando los antibióticos betalactámicos no son adecuados.

En pacientes de 12 a 18 años:

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

MECANISMO DE ACCIÓN:

Inhibe la síntesis de proteínas bacterianas, actuando a nivel del ribosoma al igual que los macrólidos (1).

Espectro antibacteriano "in vitro": incluye los principales patógenos gram positivos *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* y *S. aureus*, así como los Gram negativos *H. influenzae*, *H. parainfluenzae* y *M. catharralis*. También son susceptibles patógenos atípicos como *Chlamydia* spp, *Mycoplasma* spp y *Legionella* spp son susceptibles. Los macrólidos son generalmente bacteriostáticos, pero telitromicina posee actividad bactericida frente a *S. pneumoniae*, y bacteriostática frente a *S. pyogenes* (2).

No es activo frente a Enterobacterias y *Pseudomona aeruginosa* (1,3).

Se ha demostrado un efecto postantibiótico contra la mayoría de los patógenos respiratorios (2).

FARMACOCINÉTICA(1-3):

Tras la administración oral se absorbe completa y rápidamente, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 1-3 horas. Se distribuye ampliamente por el organismo, alcanzando concentraciones significativamente más elevadas en los tejidos diana que en el plasma.

Telitromicina se metaboliza fundamentalmente en el hígado. La eliminación es mayoritaria en heces (76%) y orina (17%). Dos terceras partes de la dosis se eliminan en forma de metabolitos, y una tercera se elimina inalterada.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1)

La dosis recomendada es de 800 mg (2 comp) una vez al día. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos.

La duración del tratamiento depende de la indicación:

- Neumonía adquirida en la comunidad: 7 a 10 días
- Reagudización de bronquitis crónica: 5 días
- Sinusitis aguda: 5 días
- Amigdalitis/faringitis por beta-estreptococos del grupo A: 5 días.

No se precisan ajustes de dosis en ancianos; tampoco en insuficiencia hepática ni en insuficiencia renal leve a moderada.

En insuficiencia renal grave, la dosis deberá reducirse a la mitad.

EFICACIA CLÍNICA:

La información sobre eficacia de la telitromicina en cuanto a espectro de actividad procede fundamentalmente de estudios "in vitro".

Se han realizado 11 ensayos clínicos fase III, de los cuales sólo uno se ha publicado hasta el momento (realizado en pacientes adultos con faringitis por beta-estreptococo del grupo A)(6). Además se han realizado varios subanálisis de determinados pacientes a partir de los datos recogidos en los ensayos anteriores. Los ensayos, realizados en neumonía adquirida en la comunidad, reagudización de bronquitis crónica, sinusitis aguda y faringitis/amigdalitis se comentan en la tabla anexa.

• S. pneumoniae:

En los estudios "in vitro" telitromicina resultó activa contra neumococos sensibles y resistentes a penicilina. También en neumococos sensibles y resistentes a eritromicina, si bien en estos últimos se han observado fracasos en la terapia y en la erradicación. Resultados "in vitro" han mostrado que telitromicina se ve afectada por mecanismos de resistencia comunes a eritromicina, aunque en menor extensión (1,2).

En cuanto a los estudios "in vivo", los resultados clínicos (no publicados) obtenidos en los ensayos realizados en pacientes con neumococo resistente a penicilina y/o eritromicina han sido semejantes a los obtenidos en la población general con infección neumocócica. No obstante, el nº de pacientes con neumococos resistentes incluidos en dichos estudios ha sido muy limitado (82 pacientes) para permitir extraer conclusiones (2,4,5). Además, la prevalencia de neumococo altamente resistente en los estudios realizados fue mucho más baja de la esperada, y de la que podemos encontrar en nuestro medio (2).

En general, los ensayos realizados demuestran una eficacia similar de telitromicina respecto a los antibióticos con que se ha comparado, incluyendo un limitado número de casos de pacientes con factores de riesgo como bacteriemia neumocócica o edad mayor de 65 años (2).

• S. pyogenes:

"In vitro", se ha demostrado que los *S.pyogenes* altamente resistentes a eritromicina presentan resistencia cruzada con telitromicina (1,2).

En los resultados "in vivo" de los ensayos clínicos (uno publicado y otro no), telitromicina no ha demostrado superioridad clínica ni bacteriológica respecto a los antibióticos con que se ha comparado (Penicilina V y claritromicina) (2,6).

• Bacterias Gram -negativas:

"In vitro" la susceptibilidad de *H influenzae* a telitromicina es intermedia. Telitromicina presenta una actividad similar a la de azitromicina, y es más activa que claritromicina (2,3,7).

En los ensayos clínicos se han alcanzado tasas de curación clínica de 85,1% y de erradicación del 81,1% en cepas de *H. influenzae* sensibles a telitromicina (4). Las tasas de curación fueron sólo de alrededor del 60% en ancianos (2).

Frente a aislados de *Moraxella catharralis*, en su mayor parte productoras de beta-lactamasa, telitromicina presentó una actividad "in vitro" similar a la de azitromicina y claritromicina y a la de levofloxacino (5,7).

• Atípicos e intracelulares:

Los estudios "in vitro" han demostrado buena actividad de telitromicina frente a microorganismos atípicos (*Mycoplasma pneumoniae*), e intracelulares (*Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophilla*), y estos resultados parecen confirmarse en la experiencia clínica, con tasas de curación clínica del 95,5%, aunque la información sobre *L. pneumophilla* es escasa (2).

SEGURIDAD

- **RAM**

Los efectos adversos más frecuentemente observados en los ensayos clínicos fase III, son los trastornos gastrointestinales y del sistema nervioso (4):

- diarrea (13,3%)
- náuseas(8,1%)
- vértigo (3,6%)
- vómitos (2,8%).

Otros efectos adversos frecuentes (1-10%) fueron: flatulencia, incremento de las enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatasa alcalina), dolor de cabeza, alteración del sabor, candidiasis vaginal (1).

En general, la frecuencia de eventos por sistemas fue similar para telitromicina y los antibióticos con los que se ha comparado, pero la frecuencia de trastornos gastrointestinales fue mayor para telitromicina (30,8%) que para sus comparadores (22,6%). No hubo diferencias entre ambos grupos en las interrupciones de tratamiento debidas a efectos adversos (2).

La visión borrosa fue un efecto adverso infrecuente y reversible detectado en los ensayos clínicos, pero se observó mucho más a menudo en el grupo de la telitromicina (0,6%) que en los comparadores (0,06%). Se desconoce la significación clínica de estos eventos, y se están realizando ensayos clínicos para poder determinarla (2,5).

- **Contraindicaciones (1)**

Está contraindicada la administración concomitante de telitromicina con algunas estatinas (simvastatina, atorvastatina y lovastatina), antihistamínicos (astemizol y terfenadina), cisaprida, alcaloides derivados del cornezuelo de centeno (ergotamina, dihidroergotamina) y pimocida.

También está contraindicado en pacientes con historia personal o familiar de síndrome de alargamiento del intervalo QT, o con alargamiento del intervalo QT adquirido.

- **Precauciones e interacciones (1)**

Al igual que los macrólidos, debido al potencial de incrementar el QT, telitromicina debe administrarse con precaución en pacientes con trastornos cardiacos coronarios, historia de arritmias ventriculares, hipopotasemia y/o hipomagnesemia no corregidas, bradicardia (<50 lpm) o durante la administración concomitante con fármacos prolongadores de QT o inhibidores potentes del CYP3A4, tales como los inhibidores de la proteasa y el ketoconazol.

La administración concomitante de inductores del CYP3A4 (rifampicina, fenitoína, carbamazepina, "Hypericum perforatum") puede dar lugar a una reducción de las concentraciones plasmáticas de telitromicina y pérdida de su efecto. Debe evitarse la administración de telitromicina en las dos semanas posteriores al tratamiento con inductores del CYP3A4.

Telitromicina es inhibidor del CYP3A4 y del CYP2D6, por lo que interacciona con todos los fármacos que utilizan estas vías de metabolización: debe evitarse la administración concomitante con midazolam oral, ya que telitromicina provoca un aumento de 6,1 veces en su AUC. Otras benzodiazepinas metabolizadas por el CYP 3A4 (especialmente triazolam y en menor medida alprazolam) deben ajustar sus dosis y el paciente debe ser monitorizado.

También puede verse aumentada la concentración plasmática de ciclosporina, tacrolimus o sirolimus, por lo que deberán observarse idénticas precauciones.

Se ha demostrado que telitromicina incrementa las concentraciones plasmáticas de digoxina, por lo que deberá considerarse la monitorización de los niveles séricos de ésta en la administración concomitante.

La administración con teofilina debe separarse por un intervalo de una hora, para evitar posibles efectos secundarios digestivos.

No hay interacción con warfarina tras la administración de dosis única, pero no se puede descartar una interacción farmacodinámica con warfarina tras la administración de dosis múltiples.

Telitromicina puede reducir la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

- Utilización en grupos especiales

No debe emplearse durante el embarazo ni la lactancia.

No se ha establecido la seguridad en niños ni adolescentes menores de 12 años.

CONCLUSIÓN

En los ensayos clínicos, la mayor parte no publicados, la telitromicina ha demostrado equivalencia terapéutica en relación con los antibióticos con que se ha comparado en faringoamigdalitis estreptocócica (frente a penicilina V y claritromicina), neumonía adquirida en la comunidad (NAC) (amoxicilina, claritromicina y trovafloxacino), reagudización de bronquitis crónica (amoxicilina/ac.clavulánico y cefuroxima axetilo) y sinusitis aguda (amoxicilina/ac.clavulánico y cefuroxima axetilo).

Telitromicina podría tener utilidad en el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio (NAC, sinusitis) causadas por neumococo resistente a penicilina y/o eritromicina. En los EC realizados hasta el momento las tasas de eficacia clínica y erradicación han sido similares en neumococos sensibles y resistentes, sin embargo la prevalencia de neumococos altamente resistentes en estos ensayos fue muy inferior a la observada en nuestro medio, por lo que estos resultados no se pueden extrapolar. Hay que tener en cuenta que ya se han detectado casos de neumococos resistentes a telitromicina.

Telitromicina ha resultado eficaz en un limitado número de neumonías no lo suficientemente serias como para requerir medicación parenteral pero sí con factores de riesgo tales como bacteriemia neumocócica o edad superior a 65 años.

Respecto al tratamiento de faringoamigdalitis estreptocócica, se ha demostrado resistencia cruzada a telitromicina para cepas con resistencia de alto nivel a macrólidos. Telitromicina, no ha demostrado superioridad terapéutica respecto a penicilina y es semejante a claritromicina, por lo que no debería usarse en esta indicación donde Penicilina V continúa siendo el tratamiento de elección.

Al igual que los macrólidos, *H.influenzae* se considera de susceptibilidad intermedia frente a telitromicina, por lo que no hay evidencia que indique su uso en estas infecciones.

El patrón de efectos adversos es similar a los macrólidos, aunque presenta mayor incidencia de efectos gastrointestinales que claritromicina. Al igual que con los macrólidos se recomienda vigilancia postcomercialización de su potencial efecto de prolongación del intervalo QT, de elevación de los enzimas hepáticos y del desarrollo de enfermedad hepática.

Está **contraindicada** su administración concomitante con **algunas estatinas** (atorvastatina, lovastatina, simvastatina), **antihistamínicos** (astemizol, terfenadina), **cisaprida**, alcaloides **derivados del cornezuolo del centeno** (ergotamina, dihidroergotamina) y **pimocida**.

En resumen, considerando el perfil riesgo / beneficio y con la información disponible hasta el momento, no hay evidencia de superioridad de telitromicina en las indicaciones aprobadas frente a los tratamientos de elección. El potencial beneficio que aportaría sería el tratamiento de infecciones producidas por neumococos resistentes a penicilina y/o eritromicina, sin embargo hacen falta más estudios para confirmar esta hipótesis.

FRASE RESUMEN

Continuar utilizando los tratamientos actualmente de elección en cada una de las indicaciones aprobadas, ya que la información disponible en este momento sobre telitromicina no permite pronunciarse sobre su supuesta aportación terapéutica.

CALIFICACIÓN: EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Ficha técnica KETEK®
- 2.- Documento "Discusión Científica" de la EMEA.
- 3.- Telithromycin (Drug Evaluations). In: Gelman CR et al, editors. Drugdex® Information System. Vol 111. Micromedex, Inc., Englewood, Colorado; 2002.
- 4.- Monografía del producto KETEK®. Laboratorio Aventis Pharma.

- 5.- Bearden D.t., Neuhauser M.M., Garey K.W. Telithromycin: an oral ketolide for respiratory infections. *Pharmacotherapy* 2001;21(10):1204-1222.
- 6.- Norrby S.R., Rabie W.J., Bacart P., Mueller O., Leroy B., Rangaraju M., Butticaz-Iroudassamy E.. Efficacy of short-course therapy with the ketolide telithromycin compared with 10 days of penicillin V for the Treatment of Pharyngitis/Tonsillitis. *Scand J Infect Dis* 2002;33:883-890.
- 7.-Barman J, Figgitt D. Telitromicina. *Drugs* 2001;61(6):815-830.

EFICACIA CLÍNICA

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
Faringoamigdalitis estreptocócica				
S.Ragnar Norrby 3004 4 puntos escala Jadad UNICO EC PUBLICADO HASTA LA FECHA Becado Aventis Farma	EC aleatorizado multicéntrico doble ciego (10 países) Eficacia y seguridad (= eficacia supone <15% diferencia entre ttos en resultados bacteriológicos. <10% en la discusión científica) Edad: 15-65 (18-65) Prueba antigénica rápida o cultivo +	5d Telitromicina 800mg qd vs (n=198) 10d penicilina V 500mg tid (n=197)	<u>Objetivo 1°:</u> Eficacia: • 16-20 días: Bacteriológicos: 84.3% (T) y 89.1% (P) IC 95% : (-14.3 - 4.8) <u>Objetivo 2°:</u> • 16-20 días: Clínicos: 94.8%(T) y 94.1%(P) • 38-45 días: Bacteriológicos: 82.4% (T) y 84.7% (P) Clínicos: 92.6%(T) y 90.1%(P) Seguridad: RAM: 35.4%(P) y 35.2% (T). Digestivos.	Eficacia similar entre ttos Supera margen de no inferioridad de -10%. (Propuesto en la discusión científica de EMEA) pero no el -15% (publicación del EC). Se debe a la existencia de S. pyogenes resistentes a eritromicina en el grupo de Telitromicina. Las respuestas en ambos ttos fueron inferiores a las esperadas, por lo que el tamaño de muestra fue subestimado provocando una ampliación en el IC 95%. La guía CPMP propone un delta de 10% pero también es importante el juicio clínico. 15/233 GABHS resistente a eritromicina. Curación clínica 6/6 y erradicación 1/6 con T y curación + erradicación 8/9 con P. Resistencia a eritromicina se correlaciona con resistencia a Telitromicina.
EC NO PUBLICADOS				
3008 No publicado. Abstract.	EC Doble ciego, aleatorizado (= eficacia supone <10% diferencia entre ttos en resultados bacteriológicos o <15% en discusión científica)	5d Telitromicina 800mg qd (n=232) vs 10d Claritromicina V 250mg bid (n=231)	<u>Objetivo 1°:</u> • 16-23 días: Bacteriológicos: 91.3% (T) y 88.1% (C) IC 95% : (-4.6-11.0) <u>Objetivo 2°:</u> Clínicos: 92.7%(T) y 91.1%(C) • 31-35 días: Bacteriológicos: 82.4% (T) y 81.7% (C) Clínicos: 89.6%(T) y 87.3%(C)	Eficacia similar entre ttos Pacientes con cepas resistentes a eritromicina: • Curación 4/5(16-20 días) 5/5 (38-45d) • Persistencia bacteriológica 3/5(16-20días), 0(38-45d) Pacientes con cepas resistentes a Claritromicina: • Curación 2/4, 4/4(38-45d) • Persistencia bacteriológica 4/4(16-20d), 0(38-45d) T mas reacciones GI que Claritromicina
Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC)				
3000 No publicado. Discusión EMEA	Abierto, no controlado. Pacientes hospitalizados	7-10d Telitromicina 800mg qd (n=240)	<u>Objetivo 1°:</u> • 17-21 días: Clínicos: 92.9%(T) <u>Objetivo 2°:</u> Bacteriológicos: 88.9% (T) • 31-36 días: Bacteriológicos: 88.1% (T) Clínicos: 90.7%(T)	Eficacia similar entre ttos . No neumococos resistentes. Patrón de resistencias sorprendentemente benigno. Resistencia común a Haemophilus y Moraxella.
3001 No publicado. Abstract.	NAC Aleatorizado doble ciego controlado 75% FIEBRE Y 60% LEUCOCITOSIS (Neumococo) (= eficacia supone <10% diferencia entre ttos en resultados clínicos)	10d Telitromicina 800mg qd (n= 199) vs 10d Amoxicilina 1g tid (n= 205)	<u>Objetivo 1°:</u> • 17-21 días: Clínicos: 94.6%(T) y 90.1%(A) IC 95% (-2.1-11.1) <u>Objetivo 2°:</u> • 17-21 días: Bacteriológicos: 90.0% (T) y 87.5% (A) • 31-36 días: Bacteriológicos: 83.3% (T) y 80.6% (A) Clínicos: 92.0%(T) y 85.3%(A) IC 95%(-1.7-15.1)	Buenos resultados en pacientes alto riesgo pero son pocos pacientes para sacar conclusiones para este colectivo . Curación clínica a los 17-21 días cuando la infección era debida a neumococo como patógeno único resistente a: • penicilina: 8/9 • eritromicina 8/9

3005 No publicado. Abstract.	EC Doble ciego, aleatorizado Confirmación R-X Punción seno solo en det centros (= eficacia supone <10% diferencia entre ttos en resultados clínicos)	5d Telitromicina 800mg qd (n=201) vs 10d Telitromicina 800mg qd (n=204) vs 10d Amoxi7clav 500/125mg tid (n=202)	<u>Objetivo 1°:</u> • 17-24 días: Clínicos: 75.8%(T5), IC 95%(-9.5-11.9) 74.1%(T10) IC95%(-11.3-10.4) 74.6% (A) <u>Objetivo 2°:</u> • 17-24 días: Bacteriológicos: 6/7 (5) y 6/7 (10) y 6/8 (A). • 31-45 días: Bacteriológicos: 5/7 (T5) y 5/7 (T10) y 5/7 (A). Clínicos: 70.5%(T5), IC 95%(-12.1-11.1) 63.9%(T10), IC95%(-13.3-9.9) 71.0%(A)	neumococo resistente a: • Penicilina: 9/11 • Eritromicina: 13/16
3011 No publicado. Monografía de laboratorio.	EC Doble ciego, aleatorizado	5d Telitromicina 800mg qd (n= 240) vs 10d Cefuroxima axet. 250 mg bid (n= 116)	<u>Objetivo 1°:</u> • 17-21 días: Clínicos: 85.2%(T) y 82.0%(C) IC 95%: (-7.1-13.4) <u>Objetivo2°:</u> • 17-21 días: Bacteriológicos: 80.0% (T) y 79.6% (C) • 31-45 días: ¿?	

qd= 1 vez al día, bid= dos veces al día, tid= tres veces al día

Resultados conjuntos de todos los EC: Erradicación bacteriológica y tasas de curación clínica en pacientes en tto con Telitromicina para una infección del tracto respiratorio causada por neumococo:

- Resistente a eritromicina y/o penicilina: 36/42
- Resistente o sensibilidad intermedia a eritromicina y/o penicilina: 67/73