

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levviaх 400 mg филмирани таблетки.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg телитромицин (*telithromycin*).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Леко оранжева, продълговата, двойно-изпъкнала таблетка, с надпис H3647 на едната страна и 400 на другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При предписване на Levviaх, трябва да се имат предвид официалните указания за правилна употреба на антибактериални средства и преобладаващата локална резистентност (вж. също точки 4.4 и 5.1).

Levviaх е показан за лечение на следните инфекции:

При пациенти на възраст 18 и повече години:

- Пневмония, придобита в обществото, лека или умерена форма (вж. точка 4.4),
- При лечение на инфекции причинени от известни или подозирани бета-лактам резистентни и/или резистентни на макролиди щамове (според анамнезата на пациента или националните и/или регионалните данни за резистентност) обхванати от антибактериалния спектър на телитромицин (вж. точки 4.4 и 5.1):
 - Остра екзацербация на хроничен бронхит,
 - Остър синусит,

При пациенти на възраст 12 и повече години:

- Тонзилит/фарингит предизвикан от *Streptococcus pyogenes*, като алтернатива когато не е подходящо да се прилагат бета лактамни антибиотици в страни/региони със значимо преобладаване на резистентни към макролиди *S.pyogenes*, при медиране от *ermTR* или *mefA* (вж. точки 4.4 и 5.1).

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.

Може да се обмисли приемането на Levviaх преди лягане, за да се намали потенциалното въздействие върху зрителните нарушения и загубата на съзнание (вж точка 4.4).

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

- Пневмония, придобита в обществото: 800 mg веднъж дневно в продължение на 7 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 *Streptococcus pyogenes*: 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 *Streptococcus pyogenes*: 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:

Не се препоръчва употребата на Levviaх при деца под 12 години, поради липсата на данни за безопасността и ефикасността (вж. точка 5.2).

Нарушена бъбречна функция:

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане не се налага корекция на дозата. Levviaх не се препоръчва като първи избор при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) или при пациенти с едновременно тежко бъбречно увреждане и съпътстващо чернодробно увреждане, тъй като оптимална дозова форма (600 mg) не съществува. Ако се прецени, че лечение с телитромицин е необходимо, тези пациенти могат да бъдат лекувани с редуващи се дневни дози от 800 mg и 400 mg, като се започва с доза от 800 mg.

При хемодиализирани пациенти, приложението трябва да бъде коригирано така, че Levviaх 800 mg да се дава след приключване на диализната сесия (виж също точка 5.2).

Нарушена чернодробна функция:

При пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане не е необходима корекция на дозата, освен ако не е налице и тежко нарушение на бъбречната функция; опитът при пациенти с увредена чернодробна функция обаче е ограничен. Следователно, Levviaх трябва да се употребява с внимание (вж. също точка 4.4 и 5.2).

4.3 Противопоказания

Levviaх е противопоказан при пациенти с миастения гравис (вж. точка 4.4).

Свръхчувствителност към активното вещество, към всякакъв вид макролидни антибактериални средства или някое от помощните вещества.

Levviaх не трябва да се използва при пациенти с анамнеза за прекаран хепатит и/или жълтеница, свързана с употребата на телитромицин.

Едновременното приложение на Levviaх с всяко едно от следните вещества е противопоказано: цизаприд, производни на ерготиновите алкалоиди (като например ерготамин и дихидроерготамин), пимозид, астемизол и терфенадин (вж. точка 4.5).

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

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

При пациенти с тежко увреждане на бъбречната и/или чернодробна функция, едновременно приложение на Levviaх и силни СYP3A4 инхибитори, като протеазни инхибитори или кетоконазол, е противопоказано.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Както при почти всички антибактериални средства, диарията по време на или след лечение с Levviaх, 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 спре незабавно и пациентите трябва да се лекуват с поддържаща и/или специфична терапия.

Съобщава се за обостряния на миастения гравис при пациенти лекувани с телитромицин и понякога възникващи в рамките на няколко часа след приема на първата доза. Съобщенията включват смърт и животозастрашаващи случаи на остра респираторна недостатъчност с бързо начало (вж. точка 4.8).

Често са наблюдавани промени на чернодробните ензими в клиничните проучвания с телитромицин.

Съобщавани са пост-маркетингови случаи на тежък хепатит и чернодробна недостатъчност, включително случаи с фатален изход (които обикновено са били свързани със сериозно придружаващо заболяване или съпътстващо лечение) (вж. точка 4.8). Тези чернодробни реакции бяха наблюдавани по време или непосредствено след лечението, и в повечето случаи бяха обратими след спиране на телитромицин.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да спрат лечението и да се свържат със своя лекар, ако се развият признаци и симптоми на чернодробно заболяване, като например анорексия, жълтеница, тъмна урина, сърбеж или болезнен корем.

Поради твърде ограниченият опит, Levviaх трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Levviaх може да причини зрителни нарушения особено при забавяне на способността за акомодация и способността за осъществяване на акомодацията. Зрителните нарушения включват замъглено виждане, затруднено фокусиране и диплопия. Повечето от съобщените събития са били леки до умерени, обаче са съобщавани и тежки случаи (вж. точки 4.7 и 4.8).

При постмаркетинговия опит има съобщения за нежелани събития като преходна загуба на съзнание включително няколко случая свързани с вагален синдром (вж. точки 4.7 и 4.8).

Може да се обмисли приемането на Levviaх преди лягане, за да се намали потенциалното въздействие върху зрителните нарушения и загубата на съзнание.

Лечението с Levviaх трябва да се избягва по време на и 2 седмици след лечение с индуктори на СYP3A4 (като например рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, жълт кантарион). Едновременно лечение с тези продукти е вероятно да доведе до субтерапевтични нива на телитромицин и следователно да увеличи риска от неуспех на лечението (вж. точка 4.5).

Levviaх 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 пневмония, придобита в обществото, ефикасността 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 ефикасност и честотата на ерадикация са подобни в сравнение с лечението на чувствителни щамове *S. pneumoniae*. Необходимо е да се внимава, когато подозирият 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, клиничният опит в лечението на пневмонии предизвикани от *legionella* обаче 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 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

- Ефект на Levviaх върху други лекарствени продукти

Телитромицин е инхибитор на CYP3A4 и слаб инхибитор на CYP2D6. Изследванията *in vivo* със симвастатин, мидазолам и цизаприд показват мощно инхибиране на чревния CYP3A4 и умерено инхибиране на чернодробния CYP3A4. Степента на инхибиране на различните CYP3A4 субстрати е трудно предсказуема. Поради това, Levviaх 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, ефикасността и нежеланите лекарствени реакции. Като алтернатива, по време на лечение с Levviaх трябва да се прекъсне терапията със субстрати на CYP3A4.

Лекарствени продукти с потенциал да удължават QT интервала

Очаква се Levviaх да повишава плазмените нива на цизаприд, пимозид, астемизол и терфенадин. Това може да доведе до удължаване на QT интервала и сърдечни аритмии, включително камерна тахикардия, камерно мъждене и *torsades de pointes*. Едновременното приложение на Levviaх с който и да е от тези лекарствени продукти е противопоказано (вж. точка 4.3).

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

Производни на ерготиновите алкалоиди (например ерготамин и дихидроерготамин)

По аналогия с еритромицин А и йозамицин, едновременното приложение на Levviaх и алкалоидни производни може да доведе до тежка вазоконстрикция (“ерготизъм”) с евентуална некроза на крайниците. Комбинацията е противопоказана (вж. точка 4.3).

Статини

При едновременно приложение на симвастатин и Levviaх 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 Levviax може да взаимодейства по подобен начин с ловастатин и аторвастатин, да взаимодейства в по-малка степен с церивастатин и почти или въобще да не взаимодейства с правастатин и флувастатин. Levviax не трябва да се използва съвместно със симвастатин, аторвастатин и ловастатин. Лечението с тези продукти трябва да се прекъсне по време на терапия с Levviax. Церивастатин трябва да се прилага внимателно и пациентите трябва да бъдат старателно следени за признаци и симптоми на миопатия.

Бензодиазепини

При съвместно приложение на мидазолам с Levviax, AUC на мидазолам се повишава 2,2-кратно след интравенозно приложение на мидазолам и 6,1-кратно след перорално приложение. Полуживота на мидазолам се увеличава около 2,5 пъти. Пероралното приложение на мидазолам съвместно с Levviax 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 Levviax.

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 Levviax беше приложен метопролол (субстрат на CYP2D6), $C_{\max}$ и AUC на метопролол бяха увеличени с приблизително 38%, обаче нямаше ефект върху елиминационния полуживот 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 Levviax и метопролол, субстрат на CYP2D6, трябва да бъде внимателно обмислено.

Дигоксин

Доказано е, че Levviax 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 приложение на дигоксин и Levviax трябва да се обмисли въпроса за следене на серумните дигоксинови нива.

Теофилин

Не съществува клинично значимо фармакокинетично взаимодействие между Levviax и теофилин, приложен като лекарствена форма с удължено освобождаване. 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 Levviax не проявява клинично значими фармакокинетични или фармакодинамични взаимодействия с варфарин след еднократен прием, трябва да се има

предвид по-често проследяване на протромбиновото време/INR (International Normalised Ratio), при едновременно лечение.

Орални контрацептиви

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

- Ефект на други лекарствени продукти върху Levviax

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. Levviax не трябва да се употребява по време на, и 2 седмици след лечение с CYP3A4 индуктори.

Изследванията на взаимодействията с итраконазол и кетоназол, 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 добре поносимите граници. 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 Levviax) и антиациди съдържащи алуминиев и магнезиев хидроксид нямат клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на телитромицин.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на Levviax при бременни жени.

Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Levviax не трябва да се използва при бременност освен в случай на категорична необходимост.

Телитромицин се екскретира в млякото на кърмещи животни, в концентрации около 5 пъти по-високи от тези в плазмата на майката. Съответните данни за хора не са налични. Levviax не трябва да се употребява от кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Levviax 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 (вж. точка 4.8). Поради потенциални зрителни нарушения или загуба на съзнание, пациентите трябва да се опитат да намалят дейностите като шофиране, работа с машини или ангажираност с други рисковани дейности по време на лечение с Levviax. Ако пациентите имат зрителни нарушения или загуба на съзнание по време на употреба на Levviax, не трябва да шофират, да работят с машини или да се ангажират с други рисковани дейности (вж. точки 4.4 и 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

При 2 461 пациенти, лекувани с Levviax по време на клинични изследвания от фаза III се съобщават следните нежелани лекарствени реакции, възможно или вероятно свързани с телитромицин. Това е показано по-долу.

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тежестта.

Системо- органична класификация	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	Много редки <1/10 000
Нарушения на кръвта и лимфната система			Еозинофилия		
Нарушения на нервната система		Замайване, главоболие, нарушения на вкуса	Световъртеж, сомнолентност, безсъние, нервност	Преходна загуба на съзнание, парестезия	Паросмия
Нарушения на очите			Замъглено виждане	Диплопия	
Сърдечно- съдови нарушения			Зачервяване, сърцебиене	Предсърдна аритмия, хипотония, брадикардия	
Стомашно- чревни нарушения	Диария	Гадене, повръщане, стомашно- чревна болка, флатуленция	Устна <i>Candida</i> инфекция, стоматит, анорексия, запек		Псевдомемб- ранозен колит
Хепато- билиарни нарушения		Повишения в чернодробните ензими (АСАТ, АЛАТ, алкална фосфатаза)	Хепатит	Холестатична жълтеница	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Обрив, уртикария, сърбеж	Екзема	Еритема мултиформе
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителна та тъкан					Мускулни крампи
Нарушения на възпроизводи- телната система		Вагинална <i>Candida</i> инфекция			

Зрителните нарушения (<1%), свързани с употребата на Levviax, които включват замъглено 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 (вж. точки 4.4 и 4.7).

По време на клинични проучвания, ефектът върху QTc интервала е малък (промяна средно с 1 msec). По време на сравнителни проучвания, бяха получени сходни резултати с наблюдаваните при кларитромицин, при провеждане на терапия се отчете $\Delta QTc > 30$ msec съответно при 7,6 и 7%. Нито един пациент от двете групи не разви $\Delta QTc > 60$ 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.

По време на пост-маркетинговия опит се съобщават следните реакции (неизвестна честота):

- Нарушения на имунната система: ангионевротичен оток, анафилактични реакции, включително анафилактичен шок
- Сърдечни нарушения: удължение на QT/QTc интервала
- Стомашно-чревни нарушения: панкреатит
- Хепато-билиарни нарушения: тежък хепатит и чернодробна недостатъчност (виж точка 4.4)

Нарушения на нервната система: съобщават се случаи на обостряне на миастения гравис с бързо начало (вж. точки 4.3 и 4.4).

4.9 Предозиране

В случай на остро 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: макролиди, линкозамиди и стрептограмини, АТС код: J01FA15.

Телитромицин е полусинтетично производно на еритромицин А, принадлежащ към кетolidите, 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. Ако е необходимо, трябва да се потърси експертен съвет кога локалното превалиране на резистентност е такова, че използването на средството при поне някои видове инфекции е под въпрос. Тази информация дава само приблизителни насоки за вероятността микроорганизмите да са чувствителни спрямо телитромицин.

<u>Общо чувствителни видове</u>
<u>Аеробни Грам-положителни бактерии</u> <i>Staphylococcus aureus</i> метицилин чувствителни (MSSA)* Група на <i>Lancefield C</i> и <i>G</i> (β хемолитични) стрептококи <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * Стрептококи от групата <i>viridans</i>
<u>Аеробни Грам-отрицателни бактерии</u> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> *
<u>Други</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> * <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Видове за които придобитата резистентност може да бъде проблем
<u>Аеробни Грам-положителни бактерии</u> <i>Staphylococcus aureus</i> метицилин резистентни (MRSA)+ <i>Streptococcus pyogenes</i> *
<u>Аеробни Грам-отрицателни бактерии</u> <i>Haemophilus influenzae</i> \$* <i>Haemophilus parainfluenzae</i> \$
Вродено резистентни организми
<u>Аеробни Грам-отрицателни бактерии</u> <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i>

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

\$ естествена средна чувствителност

+ Между MRSA, процентът на MLSBc резистентните щамове е повече от 80%, телитромицин не е активен срещу MLSBc.

Резистентност

Телитромицин не предизвиква MLS_B резистентност *in vitro* при *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus 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 -mefA 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 *Streptococcus pneumoniae*, няма кръстосана резистентност между телитромицин и други антибактериални класове, включително резистентност към еритромицин А и/или пеницилин.

При *Streptococcus 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 алфа 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 Levviaх може да се приема независимо от храненето.

Средните минимални плазмени концентрации в стационарно състояние 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. В стационарно състояние, AUC е приблизително 1,5 пъти над тази при еднократна доза.

Средните пикови и минималните плазмени концентрации при стационарно състояние 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 ± 0,29 mg/kg и 1,58 ± 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 и представляват 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 ± 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 кратък дистрибуционен полуживот от 0,17 часа. Основният елиминационен полуживот е 2-3 часа и терминалният , по-маловажен, полуживот е около 10 часа при доза 800 mg веднъж дневно.

Специални популации

- Бъбречно увреждане

В проучване с многократно дозиране при 36 пациента с различна степен на бъбречно увреждане, се наблюдава 1,4-кратно увеличение на $C_{max,ss}$ и 2-кратно увеличение на AUC (0-24)_{ss} при многократно приложени дози от 800 mg в групата с тежко бъбречно увреждане (CLCR < 30 mL/min) в сравнение със здрави доброволци и се препоръчва намаление дозата на Levviax (виж точка 4.2.). Въз основа на наблюдаваните данни , 600 mg дневна доза е приблизително еквивалентна с целевата експозиция, наблюдавана при здрави индивиди, получаващи 800 mg веднъж дневно.

Въз основа на симулационни данни, режим на редуващи се дневни дози от 800 mg и 400 mg при пациенти с тежко бъбречно увреждане, може да се доближи до стойностите на AUC (0-48) при здрави индивиди, получаващи 800 mg веднъж дневно.

Влиянието на диализата върху елиминирането на телитромицин не е оценявано.

- Чернодробно увреждане

В изследване с еднократно дозиране (800 mg) при 12 пациенти и изследване с многократно дозиране (800 mg) при 13 пациенти с лека до тежка чернодробна недостатъчност (Child Pugh Клас A, B и C), C_{max} , AUC и $t_{1/2}$ на телитромицин бяха сходни в сравнение тези, получени при съответните по възраст и пол здрави доброволци. В двете изследвания, по-високо бъбречно елиминиране беше наблюдавано при пациенти с чернодробно увреждане. Поради ограничения опит при пациенти със снижен метаболитен капацитет на черния дроб, Levviax трябва да се употребява с внимание при пациенти с чернодробно увреждане (вж. също точка 4.4).

- 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.

- Педиатрични пациенти

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, базиращи 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. Имаше доказателства за обратимост след спиране на лечението. Значението на тези находки при хора не е известно.

Подобно на други макролиди, телитромицин предизвиква удължаване на QTc 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 ефекти 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 карциногенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза,
Повидон K25,
Кроскармелоза натрий,
Магнезиев стеарат

Таблетна обвивка:

Талк,
Макрогол 8000,
Хипромелоза 6 ср,
Титанов диоксид E171,
Железен окис, жълт E172,
Железен окис, червен E172

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Във всяко гнездо на блистера се съдържат по две таблетки.

Налични са опаковки от 10, 14, 20 и 100 таблетки.
Непрозрачни PVC/Алуминий блистери.

Налични са опаковки от 5 x 2 таблетки.
Непрозрачни PVC/Алуминий перфорирани блистери за единична доза.

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специфични предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 9 Юли 2001

Дата на последно подновяване: 9 Юли 2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО,
ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя отговорен за освобождаване на партидите

Aventis Pharma S.p.A.
Strada Statale No 17, km22
67019 Scoppito (L'Aquila)
Италия

B. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарствен продукт, отпускан по лекарско предписание.

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Притежателят на това разрешение за употреба трябва да подава ПДБ на всеки 6 месеца.

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
Картонена кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levviaх 400 mg филмирани таблетки
Telithromycin

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg телитромицин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки
14 филмирани таблетки
20 филмирани таблетки
100 филмирани таблетки
5 x 2 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/01/192/001 10 таблетки
EU/1/01/192/002 14 таблетки
EU/1/01/192/003 20 таблетки
EU/1/01/192/004 100 таблетки
EU/1/01/192/005 5x2 таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Levviax

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Levviax 400 mg филмирани таблетки
Telithromycin

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Aventis Pharma S.A.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

Лекарствен продукт, който вече не е разрешен за употреба

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Levviax 400 mg филмирани таблетки Telithromycin (Телитромицин)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Levviax и за какво се използва
2. Преди да приемете Levviax
3. Как да приемате Levviax
4. Възможни нежелани реакции
5. Съхранение на Levviax
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА LEVVIAx И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Levviax принадлежи към група лекарства, наречени кетолиди, нов клас антибиотици производни на макролидите. Антибиотиците спират растежа на бактериите, които причиняват инфекции.

Levviax се използва от възрастни и юноши на 12 и повече години за лечение на инфекции причинени от бактерии, спрямо които лекарството е активно. При юноши на 12 и повече години Levviax може да се използва за лечение на: инфекции на гърлото. При възрастни Levviax може да се използва за лечение на инфекции на гърлото, инфекции на синусите, гръдни инфекции при пациенти с продължителни затруднения в дишането и пневмония.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ LEVVIAx

Не приемайте Levviax:

- ако страдате от миастения гравис, рядко заболяване, което причинява мускулна слабост.
- ако сте алергични (свръхчувствителни) към телитромицин, към каквито и да е макролидни антибиотици, или към някоя от другите съставки на Levviax. Ако имате съмнения, говорете с Вашия лекар или фармацевт.
- ако сте имали хепатит и/или жълтеница, докато сте приемали Levviax в миналото.
- ако приемате определени лекарствени продукти за контрол на кръвното ниво на холестерол или други липиди.
- ако вие или друг във Вашето семейство има в електрокардиограмата си (ЕКГ) изменение, наречено "синдром на удължения QT интервал"
- докато приемате лекарства, съдържащи някое от следните активни вещества:
 - ерготамин или дихидроерготамин (таблетки или инхалатор за мигрена)
 - терфенадин или астемизол (алергични проблеми)
 - цизаприд (храносмилателни проблеми)
 - пимозид (психиатрични проблеми)

- ако имате тежко нарушение на бъбречната функция и/или тежко нарушение на чернодробната функция, не приемайте Levviaх, докато взимате други лекарства, съдържащи някое от следните активни вещества:
 - кетоконазол (противогъбично лечение)
 - лекарство, наречено протеазен инхибитор (лечение за СПИН)

Прочетете също точка “Прием на други лекарства”.

Обърнете специално внимание при употребата на Levviaх

- ако имате сърдечно заболяване, като например коронарна болест на сърцето, камерни аритмии, брадикардия, или ако имате абнормни кръвни изследвания поради медицински състояния, като например хипокалиемия, хипомагнезиемия.
- ако получите тежка, продължителна или кървава диария по време на, или след приемане на таблетките Levviaх, незабавно се посъветвайте със своя лекар, тъй като може да се наложи да прекратите лечението. Това може да бъде признак на чревно възпаление (*псевдомембранозен колит*), което би могло да възникне след лечение с антибиотици.
- ако имате чернодробно заболяване.
- ако имате зрителни нарушения (замъглено виждане, затруднено фокусиране, двойно виждане)
- ако имате преходна загуба на съзнание (припадък).
- Levviaх таблетки не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 12 години.

Прочетете също точки „Не приемайте Levviaх”, “Прием на други лекарства” и „Шофиране и работа с машини”.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар ако приемате или наскоро се приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта, тъй като някои от тях могат да имат взаимодействие с Levviaх.

Не трябва да приемате Levviaх с лекарства, съдържащи ерготамин или дихидроерготаминови таблетки или ерготамин инхалатори за мигрена, терфенадин или астемизол при алергични проблеми, цизаприд за храносмилателни проблеми и пимозид за психиатрични проблеми. Не трябва да използвате Levviaх ако приемате определени лекарствени продукти за контрол на кръвното ниво на холестерола или други липиди като симвастатин. Прочетете също точка „Не приемайте Levviaх”

Особено важно за Вашия лекар е да знае ако приемате лекарства, съдържащи фенитоин и карбамазепин (за епилепсия), рифампицин (антибиотик), фенобарбитал или жълт кантарион, лекарства като такролимус, циклоспорин и сиролимус (за органна трансплантация) или метопролол (при сърдечни нарушения) или анти-СПИН лекарството ритонавир.

Прием на Levviaх с храни и напитки

Levviaх може да се приема с или без храна.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна не приемайте Levviaх таблетки, тъй като безопасността на Levviaх при бременност не е достатъчно установена. Ако сте кърмачка, не приемайте Levviaх таблетки.

Шофиране и работа с машини

Ограничете шофирането или други рискови дейности по време на употребата на Levviaх. Ако имате зрителни проблеми или припадък докато приемате Levviaх, не шофирайте, не работете с машини, или не се ангажирайте с опасни дейности.

Приемането на Levviaх може да предизвика нежелани лекарствени реакции, като зрителни нарушения, които могат да понижат способността за извършване на определени дейности.

Съобщава за редки случаи на преходна загуба на съзнанието (припадък), които могат да бъдат предшествани от вагусова симптоматика (неразположение, стомашно-чревен дискомфорт). Тези симптоми могат да се появят още след прием на първата доза Levviax. Трябва да бъдете наясно за възможните ефекти от тези симптоми върху способността за шофиране или работа с машини.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ LEVVIAХ

Вашият лекар ще Ви каже по колко таблетки Levviax да вземате, по кое време и за какъв срок.

Обикновено продължителността на лечение е 5 дни при инфекции на гърлото, инфекции на синусите, гръдни инфекции при пациенти с продължителни затруднения в дишането и 7 до 10 дни при пневмония.

Препоръчаната доза Levviax за възрастни и деца над 12 години е две таблетки от 400 mg веднъж дневно (800 mg веднъж дневно).

Ако страдате от тежка бъбречна недостатъчност, трябва да приемате редуващи се дневни дози от 800 mg (две таблетки от 400 mg) и 400 mg (една таблетка от 400 mg), като започнете с доза от 800 mg.

Поглъщайте таблетките цели с чаша вода.

Най-добре е таблетките да се приемат по едно и също време всеки ден. Ако е възможно взимайте таблетките преди лягане, за да се намали потенциалното въздействие върху зрителните нарушения и загубата на съзнание.

Ако сте приели повече от необходимата доза Levviax

Ако случайно приемете една таблетка повече, няма да се случи нищо. Ако обаче вземете няколко таблетки повече, свържете се със своя лекар или фармацевт. Ако е възможно, носете таблетките или кутията със себе си, за да ги покажете на лекаря или фармацевта.

Ако сте пропуснали да приемете Levviax

Ако забравите да вземете една доза, изпийте я колкото е възможно по-скоро. Ако обаче почти е дошло време за следващата Ви доза, пропуснете забравената доза и изпийте следващите таблетки в обичайното време.

Ако сте спрели приема на Levviax

Вземете пълния курс таблетки, предписани от Вашия лекар, дори и ако започнете да се чувствате по-добре преди да сте ги привършили всички. Ако спрете приема на таблетките прекалено скоро, инфекцията може да се възобнови, или състоянието ви да се влоши.

Ако спрете приема на таблетките прекалено скоро, можете също да създадете бактериална резистентност към лекарството.

Ако почувствате, че страдате от нежелана реакция, кажете незабавно на Вашия лекар, за да получите съвет преди приема на следващата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Levviax може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето от тях са леки и преходни, но са съобщавани много редки случаи на сериозни чернодробни реакции и чернодробна недостатъчност, включително случаи с фатален изход. Ето защо, ако се случи някое от по-долу изброените неща, престанете да приемате Levviax и незабавно уведомете Вашия лекар:

- Алергични или кожни реакции, като например оток на лицето, общи алергични реакции, включително алергичен шок или кожни изменения свързани с червени петна, мехури.
- Тежка, упорита или кървава диария, свързана с коремни болки или повишена температура, която може да представлява признак за сериозно чревно възпаление – състояние, което възниква рядко след лечение с антибиотици.
- Признаци и симптоми на хепатит (чернодробно заболяване) като пожълтяване на кожата и очите, потъмняване на урината, сърбеж, загуба на апетит и болка в корема.

Влошаване на състоянието, наречено миастения гравис, рядка болест, която предизвиква мускулна слабост.

Гореспоменатите сериозни нежелани лекарствени реакции са нечести (1 на всеки 1000 до по-малко от 1 на всеки 100 пациента) редки (1 на всеки 10 000 до по-малко от 1 на всеки 1 000 пациенти) или много редки (по-малко от 1/10 000 пациенти, включително отделни съобщения), но могат да наложат спешна медицинска помощ.

Другите нежелани лекарствени реакции, изредени по-долу са подредени според честотата, с която е възможно да възникнат.

Най-често нежеланата лекарствена реакция, (10 или повече на всеки 100 пациенти) която може да възникне при Levviaх е диария, която обикновено е лека и временна.

Други нежелани лекарствени реакции, които се срещат често (1 до 10 на всеки 100 пациенти) при Levviaх са:

Гадене, повръщане, коремни болки, флатуленция (прекомерно отделяне на газове), замайване, главоболие, промени във вкуса, влагилишна *Candida* инфекция (гъбна инфекция свързана с локален сърбеж, чувство на парене и изтичане на бял секрет), повишение на чернодробните ензими (което се открива при изследване на кръвта).

Нечести или редки нежелани реакции (1 на всеки 10 000 до по-малко от 1 на всеки 1 000 пациенти), които могат да възникнат при Levviaх са:

Констипация (запек), анорексия (загуба на апетит), стоматит (възпаление в устата), *Candida* инфекция на устата (гъбна инфекция), хепатит, обрив, уртикария, сърбеж, екзема, сънливост, безсъние, нервност, парестезии (чувство за лазене на мравки по дланите и ходилата), зрителни нарушения (замъглено виждане, затруднено фокусиране, двойно виждане), горещи вълни, преходна загуба на съзнанието (припадък) аритмия, брадикардия или “прескачане” на сърцето (промени в сърдечната честота или ЕКГ), хипотония (ниско кръвно налягане), еозинофилия (увеличаване броя на определени бели кръвни клетки, което се открива при изследване на кръвта).

Много редки нежелани реакции (по-малко от 1 един на всеки 10,000 пациенти), които могат да възникнат при Levviaх са:

Нарушение в обонянието, мускулни спазми.

Допълнителни нежелани реакции, които могат да възникнат при Levviaх са:

промяна в електрокардиограмата (ЕКГ), наречена удължаване на QT интервала и възпаление на панкреаса (панкреатит).

След пускане на пазара са докладвани случаи на чернодробна недостатъчност (неизвестна честота).

Ако някоя от тези нежелани лекарствени реакции е тревожна, тежка или не изчезва в хода на лечението, съобщете на своя лекар.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. СЪХРАНЕНИЕ НА LEVVIAX

Съхранявайте на място недостъпно за деца.

Не използвайте Levviaх след срока на годност отбелязан върху опаковката.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Levviaх

- Активната съставка е телитромицин
- Другите съставки са микрокристална целулоза, повидон K25, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат в ядрото на таблетката, също и талк, макрогол 8000, хипромелоза 6 ср, титаниев двуокис E171, железен окис, жълт E172, железен окис, червен E172 във филмовото покритие.

Как изглежда Levviaх и какво съдържа опаковката

Levviaх 400 mg таблетки са леко оранжеви, продълговати, двойно-изпъкнали филмирани таблетки, с надпис H3647 на едната страна и 400 на другата.

Таблетките Levviaх се предлагат в блистерни опаковки. Във всяко гнездо на блистера се съдържат по две таблетки.

Те са налични в опаковки от 10, 5 x 2, 14, 20 и 100 таблетки. Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба на Levviaх е:

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

Производител на Levviaх е:

Aventis Pharma S.p.A.
Strada Statale No 17, km 22
I-67019 Scoppito (L'Aquila), Италия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

sanofi-aventis Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel: +372 627 34 88

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ.: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.U.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis france
Tél : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Ireland

sanofi-aventis Ltd.
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel.: +371 7 33 24 51

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

Malta

sanofi-aventis Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 (0)182 557 755

Norge

Aventis Pharma AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel: +48 22 541 46 00

Portugal

sanofi-aventis - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 35 89 400

România

sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 48 00

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 103 777

Suomi/Finland

sanofi-aventis Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

sanofi-aventis AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

sanofi-aventis
Tel: +44 (0) 1483 505 515

Дата на последно одобрение на листовката