

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Levviac 400 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 400 mg telithromycinum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Světle oranžová, podlouhlá tableta, na jedné straně vyraženo „H3647“, na druhé „400“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Při předepisování Levviacu je nutno brát v úvahu oficiální doporučení pro vhodné použití antibiotik a lokální prevalenci rezistence (viz také body 4.4 a 5.1).

Levviac je indikován pro léčbu následujících infekcí:

U pacientů ve věku 18 let a starších:

- Získaná komunitní pneumonie, mírné až střední závažnosti (viz bod 4.4)
- Při léčbě infekcí způsobených kmeny se známou nebo předpokládanou rezistencí na beta-laktamová a/nebo makrolidová antibiotika (podle anamnézy pacienta nebo národních a/nebo regionálních údajů o rezistenci) spadajícími do antibakteriálního spektra telithromycinu (viz body 4.4 a 5.1)
 - Akutní exacerbace chronické bronchitidy
 - Akutní sinusitida

U pacientů ve věku 12 let a starších:

- Tonsilitida/faryngitida vyvolaná *Streptococcus pyogenes* jako alternativa, pokud beta-laktamová antibiotika nejsou vhodná v zemích/regionech s jednoznačnou prevalencí rezistence *S. pyogenes* k makrolidům, a pokud je rezistence zprostředkována erm geny nebo mefA geny (viz body 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučená dávka je 800 mg jednou denně, tj. dvě 400 mg tablety jednou denně. Tablety se polykají celé s dostatečným množstvím vody. Tablety se mohou brát s jídlem nebo bez jídla. Mělo by se vzít v úvahu podání Levviacu před spaním, aby se snížil potenciální dopad zrakových poruch a ztráty vědomí (viz bod 4.4).

U pacientů ve věku 18 let a více bude podle indikace tento léčebný režim:

- Získaná komunitní pneumonie: 800 mg jednou denně po dobu 7 až 10 dnů,
- Akutní exacerbace chronické bronchitidy: 800 mg jednou denně po dobu 5 dní,
- Akutní sinusitida: 800 mg jednou denně po dobu 5 dní,
- Tonsilitida/faryngitida vyvolaná *Streptococcus pyogenes*: 800 mg jednou denně po dobu 5 dní.

U pacientů ve věku 12 až 18 let bude tento léčebný režim:

- Tonsilitida/faryngitida vyvolaná *Streptococcus pyogenes*: 800 mg jednou denně po dobu 5 dní.

U starších pacientů:

Pouze z důvodů samotného věku není u starších pacientů nutná úprava dávkování.

U dětí:

Kvůli nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti se užívání Levviaxu u dětí mladších 12 let nedoporučuje (viz bod 5.2).

Zhoršení renálních funkcí:

U pacientů s mírnou nebo středně závažnou renální poruchou není nutná žádná úprava dávkování. Levvixax není u pacientů s vážným zhoršením renálních funkcí (clearance kreatininu < 30 ml/min.) nebo s vážným zhoršením renálních funkcí a se současně existující poruchou jaterních funkcí doporučen jako lék první volby, protože není dostupná optimální dávka (600 mg). Pokud je léčba telitromycinem nutná, mohou být tyto pacienti léčeni střídavě denními dávkami 800 mg nebo 400 mg, počínaje dávkou 800 mg.

U haemodialyzovaných pacientů musí být dávkování upraveno tak, aby byl Levvixax 800 mg podáván až po ukončení dialýzy (viz také bod 5.2).

Zhoršená funkce jater:

U pacientů s mírným, středním nebo vážným zhoršením funkce jater není úprava dávkování nutná, pokud není vážně poškozena funkce ledvin. Zkušenosti u pacientů s poškozením jater jsou omezené, proto by měl být Levvixax užíván opatrně (viz také bod 4.4 a 5.2).

4.3 Kontraindikace

Levvixax je kontraindikován u pacientů trpících myastenii gravis (viz bod 4.4).

Hypersensitivita na účinnou látku, na jakékoliv makrolidové antibiotikum nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Levvixax nesmí být užíván pacienty s hepatitidou a/nebo žloutenkou spojenou s užíváním telitromycinu v anamnéze.

Současné podávání přípravku Levvixax a následujících látek je kontraindikováno: cisaprid, ergotaminové alkaloidy (jako ergotamin a dihydroergotamin), pimozid, astemizol a terfenadin (viz bod 4.5).

Levvixax nesmí být podáván současně se simvastatinem, atorvastatinem a lovastatinem. Léčba těmito látkami musí být v průběhu léčby Levvixaxem přerušena (viz bod 4.5).

Levvixax je kontraindikován u pacientů s vrozeným syndromem prodlouženého QT a nebo s rodinnou anamnézou tohoto syndromu (pokud není vyloučen měřením EKG) a u pacientů se známým získaným prodloužením QT intervalu.

U pacientů s vážným poškozením renálních a/nebo jaterních funkcí je kontraindikováno současné podávání Levviaxu a silných CYP3A4 inhibitorů, jako jsou proteázové inhibitory nebo ketokonazol.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Jako u makrolidů, vzhledem k potenciálu prodloužit QT interval, by měl být Levvixax užíván s opatrností u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, s anamnézou komorové arytmiie, nekorigované hypokalémie a nebo hypomagnezémie, bradykardie (< 50 p/min.), nebo během současného podávání Levviaxu a látek prodlužujících QT interval nebo silných inhibitorů CYP3A4, jako jsou inhibitory proteázy a ketokonazol.

Jako u téměř všech antibiotik, průjem, zejména těžký, přetrvávající a/nebo s příměsí krve v průběhu nebo po ukončení léčby Levvixaxem může být projevem *pseudomembranózní kolitidy*. Je-li podezření

na *pseudomembranózní kolitidu*, je nutné léčbu ihned přerušit a pacientovi poskytnout podpůrnou léčbu a/nebo specifickou terapii.

U pacientů s myasthenia gravis, léčených telithromycinem bylo hlášeno akutní vzplanutí této choroby, ke kterému došlo během několika hodin od požití první dávky.

Zprávy zahrnovaly úmrtí a život ohrožující respirační selhání s rychlým nástupem (viz bod 4.8)

V klinických studiích s telithromycinem byly běžně pozorovány alterace jaterních enzymů. Byly hlášeny post-marketingové případy těžké hepatitidy a selhání jater, včetně smrtelných případů (které byly většinou spojeny se závažným základním onemocněním nebo současným podáváním jiných léků) (viz bod 4.8). Tyto jaterní reakce byly pozorovány během nebo ihned po léčbě a ve většině případů se po přerušení léčby telithromycinem upravily.

Pacienti mají být poučeni, aby ukončili léčbu a vyhledali svého lékaře, pokud se u nich vyskytnou známky a příznaky jaterního onemocnění, jako jsou anorexie, žloutenka, tmavá moč, svědění nebo bolestivost břicha.

U pacientů s poškozením jater by měl být Levviax užíván s opatrností (viz bod 5.2).

Levviax může způsobovat zrakové poruchy, zvláště pak zpomalování schopnosti akomodace a schopnosti uvolňování akomodačního stahu. Zrakové poruchy zahrnovaly rozmazané vidění, potíže při zaostřování a diplopii. Přestože většina případů byla mírné až střední závažnosti, byly popsány i závažné případy (viz body 4.7 a 4.8)

V post-marketingovém sledování byly hlášeny případy přechodné ztráty vědomí včetně několika případů spojených s vagovým syndromem (viz body 4.7 a 4.8).

Mělo by se vzít v úvahu podání Levviaxu před spaním, aby se snížil potenciální dopad zrakových poruch a ztráty vědomí.

Je nutné vyhnout se podávání Levviaxu v průběhu léčby a 2 týdny po ukončení léčby látkami indukujícími CYP3A4 (jako jsou rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, třezalka tečkovaná). Současná léčba těmito léčivými přípravky by mohla vést k nedosažení terapeutické hladiny telithromycinu a riziku selhání léčby (viz bod 4.5).

Levviax je inhibítor CYP3A4 a během léčby jinými léčivými přípravky, které jsou metabolizovány CYP3A4 by měl být užíván pouze za specifických okolností.

V oblastech s vysokým výskytem rezistence k erythromycinu A, je zvláště důležité brát v úvahu vývoj charakteru citlivosti k telithromycinu a ostatním antibiotikům.

U získané komunitní pneumonie byla účinnost demonstrována u limitovaného počtu pacientů s rizikovými faktory jako je *pneumokoková bakteriémie* nebo věk vyšší než 65 let.

Zkušenosti s léčbou infekcí vyvolaných penicilin/nebo erythromycin rezistentních *S. pneumoniae* jsou omezené, ale klinická účinnost a rychlost eradikace je srovnatelná s léčbou infekcí vyvolaných citlivými *S. pneumoniae*. Opatrnosti je třeba pokud je předpokládaným patogenem *S. aureus* a existuje pravděpodobnost erythromycinové rezistence založené na lokální epidemiologické situaci.

L. pneumophila je vysoce citlivá k telithromycinu *in vitro*, avšak klinické zkušenosti léčby pneumonie vyvolané *legionellou* jsou omezené.

Jako pro makrolidy, *H. influenzae* je klasifikován jako středně citlivý. To je nutné brát v úvahu při léčbě infekcí vyvolaných *H. influenzae*.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

- **Účinek Levvixu na ostatní léčivé přípravky**

Telithromycin je inhibitorem CYP3A4 a slabým inhibitorem CYP2D6. In vivo studie se simvastatinem, midazolamem a cisapridem demonstrovaly silnou inhibici intestinálního CYP3A4 a mírnou inhibici hepatálního CYP3A4. Stupeň inhibice různých CYP3A4 substrátů je obtížné předpovědět. Proto by Levvix neměl být užíván v průběhu léčby přípravky, které využívají CYP3A4, pokud nelze zajistit pečlivé monitorování plazmatických koncentrací těchto látek, účinnost a nežádoucí účinky. Alternativně, může být během léčby Levvixem přerušena léčba těmito látkami.

Léčivé přípravky s potenciálem prodloužit QT interval

Očekává se, že Levvix zvýší plazmatické hladiny cisapridu, pimozidu, astemizolu a terfenadinu. To může mít za následek prodloužení QT interval a srdeční arytmie včetně komorové tachykardie, komorové fibrilace a arytmie typu „torsades de pointes“. Současné podávání Levvixu a kteréhokoli z těchto přípravků je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Opatrnost je vyžadována pokud je Levvix podáván pacientům užívajícím jiné léčivé přípravky, které mohou prodloužit QT intervalu (viz bod 4.4).

Ergotaminové alkaloidy (jako ergotamin a dihydroergotamin)

Podle dosavadních zkušeností z podávání erythromycinu A a josamycinu, by mohla současná medikace Levvixu a těchto alkaloidů vést k vážné vazokonstrikci („ergotismus“) s možnou nekrotizací končetin. Kombinace je kontraindikována. (viz bod 4.3).

Statiny

Pokud byl simvastatin podáván současně s Levvixem, došlo k 5,3násobnému zvýšení C_{max} simvastatinu, 8,9násobnému zvýšení AUC simvastatinu, 15násobnému zvýšení C_{max} kyseliny simvastatinové a 11násobnému zvýšení AUC simvastatinové kyseliny. In vivo interakční studie s ostatními statiny nebyly prováděny, ale Levvix může vyvolávat podobné interakce s lovastatinem a atorvastatinem, slabší interakce s cerivastatinem a nevýznamné nebo žádné interakce s pravastatinem a fluvastatinem. Levvix by neměl být podáván současně se simvastatinem, atorvastatinem a lovastatinem. Léčba těmito látkami by měla být přerušena v průběhu léčby Levvixem. Cerivastatin by měl být používán s opatrností a u pacientů by měly být monitorovány známky a příznaky myopatie.

Benzodiazepiny

Při současném podávání midazolamu s Levvixem, došlo ke 2,2násobnému zvýšení AUC midazolamu po intravenózním podání a k 6,1násobnému zvýšení po perorálním podání. Poločas midazolamu se zvýšil asi 2,5násobně. Je nutné vyhnout se současnému perorálnímu podání midazolamu a Levvixu. Intravenózní dávkování midazolamu by mělo být upraveno podle potřeby a mělo by být prováděno monitorování pacienta. Stejná opatrnost je vyžadována také u ostatních benzodiazepinů, které jsou metabolizovány CYP3A4 (zvláště triazolamu, ale také u méně rozšířeného alprazolamu). U ostatních benzodiazepinů, které nejsou metabolizovány CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam) je interakce s Levvixem nepravděpodobná.

Cyclosporiny, takrolimus, sirolimus

Vzhledem ke svému potenciálu inhibovat CYP3A4, může telithromycin zvýšit v krvi koncentraci látek využívajících CYP3A4. Proto je při zahájení léčby telithromycinem nutné u pacientů již užívajících jakákoliv tato immunosupresiva pečlivé monitorování hladin cyklosporinu, takrolimu nebo sirolimu, a dávky těchto léků musí být sníženy podle potřeby. Pokud je podávání telithromycinu přerušeno, hladiny cyklosporinu, takrolimu nebo sirolimu musí být opět pečlivě monitorovány a jejich dávka podle potřeby zvýšena.

Metoprolol

Při současném podání metoprololu (substrát CYP2D6) a Levvixu došlo ke zvýšení C_{max} a AUC metoprololu o přibližně o 38 %, avšak bez ovlivnění eliminačního poločasu metoprololu. Zvýšení účinku metoprololu může být klinicky významné u pacientů užívajících metoprolol při léčbě srdeční nedostatečnosti. U těchto pacientů by mělo být současné podání Levvixu a metoprololu (substrát CYP2D6) pečlivě uváženo.

Digoxin

Ukázalo se, že Levvixax zvyšuje plazmatickou koncentraci digoxinu. U zdravých dobrovolníků došlo ke zvýšení minimálních plazmatických hladin, C_{max} , AUC a renální clearance o 20 %, 73 %, 37 % a 27 %. Nebyly pozorovány žádné signifikantní změny v EKG parametrech a žádné známky toxicity digoxinu. Nicméně během současného podávání digoxinu a Levvixaxu by mělo být zvažováno sledování sérových hladin digoxinu.

Theofylin

Nejsou žádné klinicky relevantní farmakokinetické interakce Levvixaxu a teofylinu podávaného v lékové formě s postupným uvolňováním účinné látky. Mezi podáním těchto přípravků je však třeba dodržet interval 1 hodiny, aby se tak předešlo nežádoucím účinkům na zažívací ústrojí jako jsou nauzea a zvracení.

Perorální antikoagulancia

Bylo popsáno zvýšení antikoagulační aktivity u pacientů současně léčených antikoagulancii a antibiotiky, včetně telithromycinu. Mechanismus není úplně známý. Přestože Levvixax nevyvolává po jednorázovém podání žádné klinicky relevantní farmakokinetické nebo farmakodynamické interakce s warfarinem, při současné léčbě by měl být častěji monitorován protrombinový čas - INR.

Perorální kontraceptiva

Neexistují farmakodynamické nebo klinicky relevantní farmakokinetické interakce s nízkými dávkami třífázové perorální antikoncepce u zdravých žen.

• Účinek jiných léků na Levvixax

Během současného podání rifampicinu a telithromycinu v opakovaných dávkách se snižuje C_{max} v průměru o 79 % a AUC o 86 %. Tudíž současné podávání látek indukujících CYP3A4 (jako jsou rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, třezalka tečkovaná) by mohlo mít za následek výraznou redukci plazmatických koncentrací telithromycinu a ztrátu účinnosti. Tento efekt se postupně snižuje během 2 týdnů po ukončení léčby látkou indukující CYP3A4. Levvixax by neměl být podán v průběhu léčby a 2 týdny po ukončení léčby látkou indukující CYP3A4.

Interakční studie s itraconazolem a ketokonazolem, dvěma inhibitory CYP3A4, ukázala, že maximální plazmatické koncentrace telithromycinu se zvýšily 1,22násobně resp. 1,51násobně a hodnoty AUC 1,54násobně resp. 2,0násobně. Tyto změny ve farmakokinetice telithromycinu nevyžadují nutně úpravu dávky, protože expozice telithromycinu zůstává v pásmu dobré tolerance. Účinek ritonaviru na telithromycin nebyl studován, a mohl by vést ke zvýšené expozici telithromycinu. Kombinace by měla být použita s opatrností.

Ranitidin (užívaný 1 hodinu před Levvixaxem) a antacidum obsahující hydroxidy aluminia a magnezia nemají klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku telithromycinu.

4.6 Těhotenství a kojení

Adekvátní údaje o podávání Levvixaxu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech ukázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Levvixax by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné.

Telithromycin se vylučuje do mléka kojících zvířat asi v pětinasobných koncentracích než jsou jeho plazmatické koncentrace u matky. Odpovídající data u lidí nejsou dostupná. Kojícím ženám by Levvixax neměl být podáván.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Levvixax může vyvolat nežádoucí účinky jako jsou poruchy zraku, které mohou snížit schopnosti pro vykonávání některých činností. Navíc byly zaznamenány řídké případy přechodné ztráty vědomí

(mdlob), kterým mohou předcházet vagové symptomy (viz bod 4.8). Kvůli potenciálním zrakovým potížím nebo ztrátě vědomí by se pacienti měli během léčby Levviagem pokusit omezit činnosti jako je řízení motorových vozidel, obsluhování těžké techniky nebo zapojení se do jiných rizikových aktivit. Pokud pacienti během léčby Levviagem prodělají zrakové potíže nebo ztrátu vědomí, neměli by řídit motorová vozidla, obsluhovat těžkou techniku nebo se účastnit jiných rizikových aktivit (viz body 4.4 a 4.8).

Pacienti by měli být informováni, že tyto nežádoucí účinky se mohou objevit již po první dávce léčiva. Pacienti by měli být upozorněni na potenciální vliv těchto příhod na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

U 2461 pacienta léčeného Levviagem v klinických studiích III. fáze, byly hlášeny následující nežádoucí účinky možná nebo pravděpodobně související s podáváním telithromycinu. Jsou uvedeny níže v tabulce.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Orgánové systémy	Velmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1,000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10,000 až <1/1,000)	Velmi vzácné (< 1/10,000)
Poruchy krve a lymfatického systému			Eozinofilie		
Poruchy nervového systému		Závrať, bolesti hlavy, porucha chuti	Vertigo somnolence, nervozita, insomnie	Přechodná ztráta vědomí, Parestzie	Parosmie
Oční poruchy			Neostře vidění	Diplopie	
Srdeční poruchy			Návaly horka Palpitace	Síňová arytmie, hypotenze, bradykardie	
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Náuzea, zvracení, gastrointestinální bolest, flatulence	Orální kandidové infekce, stomatitida, anorexie, zácpa, ,		Pseudomembranózní kolitida
Poruchy jater a žlučových cest		Zvýšení hladin enzymů (AST, ALT, alkalické fosfatázy)	Hepatitis	Cholestatická žloutenka	
Poruchy kůže a podkoží			Vyrážka, kopřivka, svědění	Ekzém	Erythema multiforme
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně					Svalové křeče
Poruchy reprodukčního systému		Vaginální kandidové infekce			

Poruchy zraku (<1 %) při použití LEVVIAXU zahrnující neostře vidění, obtížné zaostření a dvojité vidění byly většinou mírného až středního stupně. Typicky se objevily do několika hodin po první nebo druhé dávce, opakovaly se po následné dávce, trvaly několik hodin a byly plně reverzibilní buď

během léčby nebo po skončení léčby. Tyto účinky nebyly spojeny s příznaky oční vady (viz body 4.4 a 4.7).

V klinických studiích byl účinek na QTc malý (v průměru přibližně 1 msec). Ve srovnávacích studiích s clarithromycinem byly podobné účinky na QTc s $\Delta QTc > 30$ msec pozorovány v 7,6 % případů u Levviaxu a v 7,0 % případů u clarithromycinu. U žádného pacienta v žádné skupině nebyla zjištěna $\Delta QTc > 60$ msec. Nebyly žádné zprávy o výskytu arytmií „torsades de pointes“ nebo vážných komorových arytmií nebo k tomu se vyskytujících synkop v klinickém programu a žádná riziková podskupina nebyla identifikována.

Během post-marketingového sledování byly hlášeny následující nežádoucí účinky (četnost není známa):

- Poruchy imunitního systému: Angioneurotický edém, anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku
- Srdeční poruchy: prodloužení QT/QTc intervalu
- Gastrointestinální poruchy: Pankreatitis
- Poruchy jater a žlučových cest: těžká hepatitis a selhání jater (viz bod 4.4)
- Poruchy nervového systému: Byly hlášeny případy rychlého nástupu exacerbace myasthenia gravis (viz body 4.3 a 4.4)

4.9 Předávkování

V případě akutního předávkování by měl být proveden výplach žaludku. Pacienti by měli být pečlivě sledováni a měla by jim být poskytnuta symptomatická a podpůrná léčba. Měla by se udržovat adekvátní hydratace. Je nezbytná kontrola krevních minerálů (zvláště draslíku). Vzhledem k potenciálu prodloužení QT intervalu a zvýšenému riziku arytmií, je nutné provádět monitorování EKG.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: makrolidy, linkosamidy a streptograminy, ATC kód: J01FA15

Telithromycin je semisyntetický derivát erythromycinu A, patřící mezi ketolidy, skupinu antibiotik příbuzných makrolidům.

Mechanismus účinku

Telithromycin inhibuje proteosyntézu na úrovni ribosomů.

Afinita telithromycinu k 50S bakteriální subjednotce ribosomu je 10násobně vyšší, než afinita erythromycinu A, pokud je kmen citlivý na erythromycin A. U kmenů rezistentních k erythromycinu A následkem rezistence typu MLS_B , vykazuje telithromycin více než 20násobně vyšší afinitu k 50S bakteriální subjednotce než s erythromycinem A.

Telithromycin interferuje s ribosomálním přepisem na úrovni 23S ribosomální RNA, kde interaguje s doménou V a II. Kromě toho je telithromycin schopen (za)blokovat vznik 50S a 30S ribosomální subjednotky.

Break points (přelomové hodnoty)

Doporučené MIC break points pro telithromycin, rozlišující citlivé od středně citlivých mikroorganismů a středně citlivé od rezistentních mikroorganismů jsou:
citlivý $\leq 0,5$ mg/l, rezistentní > 2 mg/l

Antibakteriální spektrum

Prevalence rezistence se pro vybrané kmeny může lišit v závislosti na geografickém území a v průběhu času. Je žádoucí shromažďovat lokální informace týkající se rezistence, zvláště při léčbě vážných infekcí. Je-li místní prevalence rezistence taková, že použití přípravku je alespoň u některých typů infekcí sporné, měla by být v případě nutnosti vyžádána rada odborníka. Uvedené informace jsou pouze přibližným vodítkem o pravděpodobnosti citlivosti mikroorganismů k telithromycinu.

Běžně citlivé mikroorganismy
Aerobní Gram-pozitivní mikroorganismy <i>Staphylococcus aureus</i> citlivý k meticilinu (MSSA)* Skupina <i>Streptococci</i> C a G (<i>β</i> haemolyticus) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * Skupina <i>Streptococci</i> Viridans
Aerobní Gram-negativní mikroorganismy <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> *
Jiné <i>Chlamydophila pneumoniae</i> * <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Druhy, u kterých může získaná rezistence působit problémy
Aerobní Gram-pozitivní mikroorganismy <i>Staphylococcus aureus</i> odolný proti meticilinu (MRSA)+ <i>Streptococcus pyogenes</i> * Aerobní Gram-negativní mikroorganismy <i>Haemophilus influenzae</i> \$* <i>Haemophilus parainfluenzae</i> \$
Úplně rezistentní mikroorganismy
Aerobní Gram-negativní mikroorganismy <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i>

* Klinická účinnost byla prokázána na citlivých druzích ve schválených klinických indikacích.

\$ Přirozeně střední citlivost

+* * Mezi MRSA (Methicilin rezistentní *Staphylococcus Aureus*) je podíl MLS_{Bc} (Macrolid Lincosamid Streptogramin B konstitutivní typ rezistence) rezistentních kmenů více než 80 %, telithromycin není aktivní proti MLS_{Bc}.

Rezistence

Telithromycin nevyvolává MLS_B rezistenci in vitro k *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, a *Streptococcus pyogenes*, díky svým 3 keto skupinám. Vznik in vitro rezistence na telithromycin, způsobený spontánní mutací je vzácný. Většina MRSA je rezistentní na erythromycin A základním mechanismem MLS_B.

Výsledky in vitro ukazují, že rezistence k telithromycinu je podobná erythromycinové rezistenci typu ermB nebo mefA, ale je nižší. Použití telithromycinu u pneumokoků vede k selekci mutantů vyžadujících vyšší MIC. Tyto MIC však ještě zůstávají v předpokládaném rozmezí citlivosti.

U *Streptococcus pneumoniae*, není zkřížená rezistence nebo co-rezistence mezi telithromycinem a ostatními antibiotiky včetně erythromycinu A a /nebo penicilínové rezistence.

U *Streptococcus pyogenes*, se objevuje zkřížená rezistence u kmenů vysoce rezistentních na erythromycin A.

Účinky na ústní a střevní floru.

Srovnávací studie na zdravých dobrovolnících prokázala podobnou a reverzibilní redukci ústní a střevní flory jak při použití telithromycinu v dávce 800 mg 1x denně, tak při použití clarithromycinu v dávce 500 mg 2xdenně, při 10denní aplikaci v obou případech. Ale na rozdíl od clarithromycinu se při léčbě telithromycinem neobjevily ve slinách žádné rezistentní kmeny streptokoku A.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po podání per os je telithromycin rychle absorbován. Průměrné hodnoty C_{max} v plazmě asi 2 mg/l je dosaženo během 1-3 hodin po podání dávky při dávkovém režimu 800 mg 1x denně. Absolutní biologická dostupnost po jednorázové dávce 800 mg je okolo 57 %. Rychlost a míra absorpce není ovlivněna příjmem potravy, tudíž mohou být tablety Levviaxu užívány bez ohledu na stravu.

Průměrných hodnot minimálních plazmatických koncentrací v rovnovážném stavu v rozmezí 0,04 a 0,07 mg/l je dosaženo během 3- 4 dnů při dávkovém režimu 800 mg 1x denně. Při rovnovážném stavu je AUC přibližně 1,5xvětší ve srovnání s jednorázovou dávkou.

Průměrné maximální a minimální plazmatické koncentrace v rovnovážném stavu byly $2,9 \pm 1,6$ mg/l (rozmezí 0,02-7,6 mg/l) a $0,2 \pm 0,2$ mg/l (rozmezí 0,010 to 1,29 mg/l), během léčebného režimu 800 mg 1 x denně.

Distribuce

Vazba na bílkoviny *in vitro* je přibližně 60 až 70 %. Telithromycin se v organismu dobře distribuuje. Distribuční objem je $2,9 \pm 1,0$ l/kg. Rychlá distribuce telithromycinu do tkání má za následek významně vyšší koncentrace ve většině cílových tkáních než v plazmě. Maximální tkáňové koncentrace v tekutině epitelální výstelky, v alveolárních makrofázích, v bronchiální sliznici a v tonsilách byly $14,9 \pm 11,4$ mg/l, $318,1 \pm 231$ mg/l, $3,88 \pm 1,87$ mg/kg a $3,95 \pm 0,53$ mg/kg a $6,96 \pm 1,58$ mg/kg. Tkáňové koncentrace 24 hodin po podání dávky v tekutině epitelální výstelky, alveolárních makrofázích, v bronchiální sliznici a v tonsilách byly $0,84 \pm 0,65$ mg/l, 162 ± 96 mg/l, $0,78 \pm 0,39$ mg/kg a $0,72 \pm 0,29$ mg/kg a $1,58 \pm 1,68$ mg/kg. Průměrná nejvyšší koncentrace telithromycinu v bílých krvinkách byla 83 ± 25 mg/l.

Metabolismus

Telithromycin je primárně metabolizován játry. Po perorálním podání se dvě třetiny dávky vylučují jako metabolity a jedna třetina je vylučována beze změny. Hlavní cirkulující složkou v plazmě je telithromycin. Jeho hlavní cirkulující metabolit představuje přibližně 13 % AUC telithromycinu, a má malou antimikrobiální aktivitu ve srovnání s původní účinnou látkou. Ostatní metabolity byly detekovány v plazmě, moči a stolici a tvořily méně nebo nejvýše 3 % AUC.

Telithromycin je metabolizován jak izoenzymy CYP450, tak i jinými enzymy. Hlavním enzymem CYP450 zapojeným do metabolismu telithromycinu je CYP3A4. Telithromycin inhibuje aktivitu CYP3A4 a CYP2D6, ale nemá žádný nebo jen omezený účinek na CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 a 2E1.

Eliminace

Po perorálním podání značeného telithromycinu bylo 76 % radioaktivity zachyceno ve stolici a 17 % v moči. Přibližně jedna třetina telithromycinu byla vyloučena beze změny, 20 % ve stolici a 12 % v moči. Telithromycin vykazuje mírně nelineární farmakokinetiku. Nerenální clearance se snižuje se stoupající dávkou. Celková clearance (průměr $\pm$ SD) je přibližně 58 ± 5 l/h po intravenózním podání s podílem renální clearance kolem 22 %. Telithromycin vykazuje tri-exponenciální úbytek z plazmy s

rychlým distribučním poločasem 0,17 h. Hlavní eliminační poločas telithromycinu je 2-3 h a méně významný terminální poločas je asi 10 h při dávce 800 mg 1x denně.

Zvláštní skupiny pacientů

Renální poškození

Ve studii s více dávkami bylo u 36 nemocných s různým stupněm renálního poškození pozorováno 1,4násobné zvýšení $C_{max,ss}$ a 2násobné zvýšení $AUC(0-24)_{ss}$ při dávkách 800 mg ve skupině pacientů s těžkým renálním poškozením ($CLCR < 30$ ml/min) v porovnání se zdravými dobrovolníky a je doporučeno snížení dávkování Levviaxu (viz bod 4.2). Na základě získaných údajů je denní dávka 600 mg přibližně ekvivalentní konečné expozici pozorované u zdravých dobrovolníků.

Na základě simulovaných údajů u pacientů s těžkým renálním poškozením střídavý denní dávkovací režim 800 mg a 400 mg přibližně odpovídá $AUC(0-48h)$ u zdravých dobrovolníků dostávajících dávku 800 mg denně.

Vliv dialýzy na eliminaci telithromycinu nebyl zhodnocen.

Hepatální poškození

Ve studii s jednorázovým podáním (800 mg) s 12-ti pacienty a ve studii s opakovaným podáním (800 mg) se 13-ti pacienty s mírnou až těžkou jaterní nedostatečností (Dětská Pugh třída A, B a C) byly C_{max} , AUC a $t_{1/2}$ telithromycinu stejné v porovnání s hodnotami obdrženými u zdravých subjektů stejného pohlaví a věku. V obou studiích bylo u pacientů s poruchou jater zaznamenáno vyšší renální vylučování. Vzhledem k omezeným zkušenostem s pacienty se sníženou metabolickou kapacitou jater by měl být Levviax užívat opatrně (viz také bod 4.4).

Starší pacienti:

U pacientů starších 65 let (medián 75 let) se hodnoty maximální plazmatické koncentrace a AUC telithromycinu ve srovnání s mladými zdravými dospělými zvýšily přibližně dvojnásobně. Tyto změny farmakokinetiky nevyžadují úpravu dávkování.

Pediatrickí pacienti:

Farmakokinetika telithromycinu u dětí mladších 12 let nebyla dosud zkoumána. Omezené údaje, získané u pacientů ve věku 13-17 let ukázaly, že hodnoty koncentrací telithromycinu v této věkové skupině jsou podobné jako u pacientů ve věku 18-40 let.

Pohlaví

Farmakokinetika je stejná u mužů i žen.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Provedené studie toxicity opakovaných dávek v trvání 1, 3 a 6 měsíců u potkanů, psů a opic ukázaly, že hlavním cílovým orgánem toxicity jsou játra. Došlo k elevaci jaterních enzymů, a histologicky prokázanému poškození jater. Tyto účinky ukázaly tendenci k regresi po přerušení léčby. Plazmatická hladina volné frakce léčivé látky, kdy nebyly pozorovány nežádoucí účinky se pohybovala v rozmezí 1,6 až 13 násobku předpokládané klinické expozice.

Phospholipidosa (nitrobuněčná kumulace fosfolipidů) postihující řadu orgánů a tkání (např. játra, ledviny, plíce, thymus, slezinu, žlučník, mesenterální lymfatické uzliny, GI trakt), byla sledována u potkanů a psů po opakovaných dávkách telithromycinu 150 mg/kg/den nebo více po dobu 1 měsíce a 20 mg/kg/den nebo více po dobu 3 až 6 měsíců. Tyto dávky odpovídají hladinám systémové koncentrace volné frakce léčivé látky přesahujících alespoň 9 krát předpokládané hladiny u člověka po 1 měsíci respektive méně než 1krát předpokládané hladiny u člověka po 6 měsících. Byla patrna reverzibilita po skončení léčby. Význam těchto zjištění pro člověka není znám.

Podobně jako některé makrolidy způsobuje telithromycin prodloužení QT_c intervalu u psů a prodloužuje trvání akčního potenciálu na Purkyňových vlákních myokardu králíka *in vitro*. Účinky

byly evidentní při plazmatických hladinách volné látky 8-13x vyšších než jsou předpokládány klinické hladiny. Zesilující účinek měla hypokalémie a chinidin, potenciace účinku byla evidentní při podání sotalolu. Telithromycin, ale ne jeho hlavní metabolity, inhibuje aktivitu kanálů HERG a Kv1.5.

Studie reprodukční toxicity ukázaly snížené zrání pohlavních buněk a menší plodnost u potkanů. Při podávání vysokých dávek byla zřejmá embryotoxicita a byly patrné osifikační změny a skeletální anomálie. Studie na potkanech a králících nebyly přesvědčivé z hlediska teratogenity, důkazy poruch vývoje plodu při vysokých dávkách byly nejasné.

Telithromycin a jeho hlavní metabolity prokázaly negativní výsledky testů na genotoxicitu *in vitro* a *in vivo*. Studie kancerogenity nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tabletová hmota:

Mikrokrystalická celulóza
Polyvidon 25
Sodná sůl kroskarmelosy
Magnesium-stearát

Filmový potah tablet:

Mastek
Makrogol 8000,
Hypromelosa 2910/6,
Oxid titaničitý E171,
Žlutý oxid železitý E172,
Červený oxid železitý E172

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Žádná zvláštní opatření pro uchovávání nejsou nutná

6.5 Druh obalu a velikost balení

V jedné přihrádce blistru jsou obsaženy dvě tablety.

Dostupná balení s 10, 14, 20 a 100 tabletami.
Neprůhledný PVC/Al blistr.

Dostupné balení 5 x 2 tablety
Neprůhledný PVC/Al perforovaný dávkovací blistr

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/192/001-005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 09/07/2001
Datum prvního prodloužení: 09/07/2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY REGISTRACE**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY REGISTRACE

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ, KLADENÉ NA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

- **PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Neuplatňuje se.

- **DALŠÍ PODMÍNKY**

Držitel tohoto rozhodnutí o registraci bude povinen předkládat PSURy každých 6 měsíců.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Levviac 400 mg potahované tablety
Telithromycinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 400 mg telitromycinu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

10 potahovaných tablet
14 potahovaných tablet
20 potahovaných tablet
100 potahovaných tablet
5 x 2 potahované tablety

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

Použitelné do: {MM/RRRR}

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/01/192/001	10 tablet
EU/1/01/192/002	14 tablet
EU/1/01/192/003	20 tablet
EU/1/01/192/004	100 tablet
EU/1/01/192/005	5 x 2 tablety

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Levviac

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Levviac 400 mg potahované tablety
Telithromycinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

Aventis Pharma S.A.

3. POUŽITELNOST

EXP {měsíc/rok}

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

PŘÍBALOVÁ INFORMACE – INFORMACE PRO UŽIVATELE

Levviac 400 mg, potahované tablety Telithromycin

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li případně další otázky, zeptejte se, svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je Levviac a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Levviac užívat
3. Jak se Levviac užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Levviac uchovávat
6. Další Informace

1. CO JE LEVVIAC A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Levviac patří do jedné ze skupin léků nazývaných ketolidy, to je nová třída antibiotik příbuzná makrolidům. Antibiotika zastavují růst mikroorganismů, které vyvolávají infekce.

Levviac se užívá k léčbě infekcí vyvolaných mikroorganismy, proti kterým je lék účinný. Lék je určen pro podání dospělým a mladistvým ve věku 12 let a starším. U mladistvých ve věku 12 let a starších se Levviac může užívat k léčbě: infekcí v krku. U dospělých se Levviac může užívat k léčbě infekcí v krku, infekcí dutin, plicních infekcí u pacientů s dlouhotrvajícími dýchacími obtížemi a zánětem plic.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE LEVVIAC UŽÍVAT

Levviac neužívejte:

- jestliže trpíte myastenii gravis, vzácným onemocněním, které způsobuje svalovou slabost
- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na telithromycin, na jakékoli makrolidové antibiotikum nebo na kteroukoli další složku Levviacu. Pokud si nejste jisti, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka.
- pokud jste již v minulosti měl/a hepatitidu a/nebo žloutenku během užívání Levviacu
- pokud užíváte určité léky na snížení hladiny cholesterolu nebo jiných tuků v krvi.
- pokud byl u vás nebo u někoho z Vaší rodiny při měření elektrokardiogramu (EKG) potvrzen „syndrom dlouhého QT“.
- pokud užíváte jiné léky obsahující jakoukoli z následujících účinných látek:
 - ergotamin nebo dihydroergotamin (tablety nebo inhalátor na migrénu)
 - terfenadin nebo astemizol (problémy s alergií)
 - cisaprid (zažívací potíže)
 - pimozid (psychiatrické problémy)
- pokud máte vážnou poruchu funkce ledvin a/nebo vážnou poruchu funkce jater, neužívejte Levviac současně s jinými léky obsahujícími jakoukoli z následujících účinných látek:
 - ketokonazol (léčba houbových onemocnění)
 - léky nazývané inhibitory proteáz (léčba HIV)

Viz také bod „Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky“.

Zvláštní opatření při použití Levviaxu je zapotřebí:

- Jestliže jste měli nějaké problémy se srdcem jako jsou ischemická choroba srdeční, komorová arytmie (porucha srdečního rytmu), bradykardie (pomalá srdeční činnost) nebo pokud u vás byla při kontrole krevního testu zjištěna hypokalémie (nízká hladina draslíku v krvi) a/nebo hypomagnezémie (nízká hladina hořčíku v krvi).
- Jestliže máte v průběhu léčby nebo po ukončení léčby Levviagem průjem, zejména těžký nebo přetrvávající nebo s příměsí krve. Kontaktujte lékaře okamžitě, protože může být nezbytné přerušit léčbu. Průjem může být známkou střevního zánětu (*pseudomembranózní kolitidy*), který se v průběhu léčby antibiotiky může objevit.
- Jestliže trpíte jaterním onemocněním.
- Jestliže se u Vás vyskytne porucha vidění (rozmazané vidění, potíže se zaostřováním, dvojité vidění)
- Jestliže se u Vás vyskytne přechodná ztráta vědomí (mdloba)
- Není doporučeno užívání tablet Levviaxu u dětí a mladistvých mladších než 12 let.

Viz také body „Levviu neužívejte“, „Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky“ a „Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů“.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky:

Prosím, informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, neboť některé z nich by se mohly s Levviagem ve svých účincích navzájem ovlivňovat.

Nesmíte Levviu používat společně s léčivými přípravky obsahujícími ergotaminové nebo dihydroergotaminové tablety nebo ergotaminové inhalátory na migrénu, terfenadin nebo astemizol na alergické problémy, cisaprid na zažívací problémy a pimozid na psychické problémy. Neměli byste užívat Levviu, jestliže užíváte určité léčivé přípravky na kontrolu hladiny cholesterolu nebo jiných lipidů v krvi, jako je simvastatin. Viz také odstavec „Levviu neužívejte“.

Pro Vašeho lékaře je zvlášť důležité vědět, jestli užíváte léčivé přípravky obsahující fenytoin a karbamazepin (léčba epilepsie), rifampicin (antibiotikum), fenobarbital nebo třezalku tečkovanou, léčivé přípravky jako takrolimus, cyklosporin a sirolimus (při transplantaci orgánů) nebo metoprolol (proti srdečním poruchám) nebo léčivý přípravek proti HIV ritonavir.

Užívání Levviaxu s jídlem a pitím

Levviu může být užíván s jídlem i bez jídla.

Těhotenství a kojení

Jestliže jste těhotná, neužívejte Levviu, neboť bezpečnost Levviaxu v těhotenství není dostatečně stanovena. Tablety Levviaxu neužívejte, pokud kojíte.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů:

Během užívání Keteku omezte řízení a jiné rizikové činnosti. Jestliže máte během užívání Levviaxu zrakové problémy nebo mdloby, neřid'te, neobsluhujte těžkou techniku a neúčastněte se nebezpečných činností.

Užívání tablet Levviu může způsobit nežádoucí účinky jako jsou poruchy zraku, které mohou snížit schopnost vykonávat určité činnosti. Byly zaznamenány řídké případy přechodné ztráty vědomí (mdlob), kterým mohou předcházet vagové symptomy (nevolnost, gastrointestinální obtíže). Tyto příznaky se mohou objevit již po první dávce přípravku Levviu.

3. JAK SE LEVVIAX UŽÍVÁ

Váš lékař vám sdělí kolik tablet Levviaxu brát, v jakou dobu a jak dlouho.

Obvyklá délka trvání léčby je u infekcí krku, infekcí dutin a infekcí dýchacích cest u pacientů s dlouhotrvajícími dýchacími obtížemi 5 dnů a 7-10 dnů u zápalu plic.

U dospělých a dětí ve věku 12 let a více je doporučena dávka dvě tablety po 400 mg jednou denně (800 mg jednou denně).

Pokud máte vážnou poruchu funkce ledvin, měl(a) byste užívat střídavě denní dávku 800 mg (dvě tablety po 400 mg) a 400 mg (jedna tableta po 400 mg), počínaje dávkou 800 mg.

Tablety polykejte celé a zapijte sklenicí vody.

Nejlépe je brát tablety každý den ve stejnou dobu. Pokud je to možné, užívejte tablety před spaním, aby se snížil potenciální dopad zrakových problémů a ztráty vědomí.

Jestliže jste užil(a) více Levviaxu, než jste měl(a):

Jestliže jste náhodně užili tabletu navíc, pravděpodobně se nic nestane. Pokud jste náhodně užili několik tablet navíc, kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka. Pokud je to možné, vezměte s sebou své tablety nebo krabičku lékárníka nebo lékárníkovi ukázat.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Levviax:

Jestliže jste si zapomněli vzít dávku, vezměte si ji co nejdříve, jak je to možné. Avšak je-li téměř čas pro užití další dávky, vynechejte zapomenutou dávku a vezměte další tabletu v obvyklou dobu.

Jestliže jste přestal(a) užívat Levviax:

Využívejte celou dávku tablet, kterou Vám lékař předepsal i v případě, že se začínáte cítit lépe již před využíváním všech tablet. Pokud ukončíte užívání tablet příliš brzy, infekce se může vrátit, nebo se váš stav může zhoršit.

Jestliže přestanete užívat tablety příliš brzy, můžete tak způsobit vznik odolnosti mikroorganismů k léku.

Máte-li pocit, že se u vás vyskytly nežádoucí účinky, oznamte to ihned lékaři, aby vám poradil před užitím další dávky.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky může mít i Levviax nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Většina z nich je mírná a přechodná, ale ve velmi vzácných případech byly hlášeny závažné jaterní nežádoucí účinky a selhání jater včetně smrtelných případů. Pokud se u vás objeví kterýkoliv z následujících nežádoucích účinků, okamžitě to sdělte lékaři:

- Alergické nebo kožní reakce jako je otok v obličeji celkové alergické reakce včetně anafylaktického šoku nebo vážné kožní projevy spojené s červenými skvrnami, puchýři.
- Průjem těžký, přetrvávající nebo s příměsí krve doprovázený bolestí břicha a horečkou. Průjem může být známkou vážného střevního zánětu, který se může velmi vzácně objevit při léčbě antibiotiky.
- Známky a příznaky hepatitidy (jaterní onemocnění) jako jsou zažloutnutí kůže a očí, tmavá moč, svědění, ztráta chuti k jídlu nebo bolest břicha.
- Zhoršení průběhu vzácně se vyskytující choroby zvané myasthenia gravis, způsobující svalovou slabost.

Výše uvedené závažné nežádoucí účinky jsou méně časté (od 1 z 1000 do méně než 1 z 100 pacientů), vzácné (od 1 z 10 000 do méně než 1 z 1 000 pacientů) nebo velmi vzácné (od méně než 1/10 000 pacientů včetně izolovaných případů), ale mohou vyžadovat naléhavou lékařskou péči.

Ostatní nežádoucí účinky uvedené níže jsou řazeny s odhadem četnosti s jakou se mohou vyskytnout.

Nejčastějším nežádoucím účinkem (u 10 nebo více ze 100 pacientů), který se může při užívání Levviaxu objevit je průjem, obvykle mírný a přechodný.

Další nežádoucí účinky, které se mohou často (u 1 až 10 ze 100 pacientů) při užívání Levviaxu vyskytnout jsou:

- Nevolnost, zvracení, bolesti břicha, flatulence (nadměrné nadýmání), závrať, bolesti hlavy, poruchy chuti, vaginální kandidové infekce (kvasinková infekce doprovázená lokálním svěděním, pálením a bílým výtokem), zvýšení hladin jaterních enzymů (stanovuje se krevním testem).

Méně časté nebo vzácné (u 1 z 10 000 pacientů až u méně než 1 ze 100 pacientů) nežádoucí účinky, které se při užívání Levviaxu mohou objevit jsou:

- zácpa, anorexie (ztráta chuti k jídlu), stomatitida (zánět v ústech), ústní kandidové infekce (kvasinková infekce), hepatitis, vyrážka, kopřivka, svědění, ekzém, somnolence (spavost), insomnie (nespavost), nervozita, vertigo (závrať), parestezie (mravenčení v rukách a nohách), poruchy zraku (rozmazané vidění, potíže se zaostřováním, dvojité vidění), zrudnutí kůže, přechodná ztráta vědomí (mdloby), arytmie, bradykardie nebo palpitace (změny v srdečním rytmu nebo v EKG), hypotenze (nízký krevní tlak), eozinofilie (zvýšení počtu některých bílých krvinek, stanovuje se z krevního testu).

Velmi vzácné nežádoucí účinky (u méně než 1 ze 10000 pacientů), které se při užívání Levviaxu mohou objevit jsou:

Poruchy čichu, svalové křeče.

Další nežádoucí účinky, které se při užívání Levviaxu mohou objevit jsou:

Nepravidelnosti elektrokardiogramu (EKG) nazývané prodloužení intervalu QT a zánět slinivky břišní (pankreatitis).

Během post-marketingového vývoje bylo hlášeno selhání jater (četnost neznámá).

Informujte svého lékaře, jestliže uvedené nežádoucí účinky jsou znepokojující nebo závažné nebo během léčby neustupují.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK LEVVIA X UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Levvi ax nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na obalu.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co Levvi ax obsahuje

- Léčivou látkou je telithromycin
- Pomocnými látkami jsou mikrokrystická celulóza, povidon K25, sodná sůl kroskarmelosy, magnesium-stearát v jádru tablety a dále mastek, makrogol 8000, hypromelosa 2910/6, oxid titaničitý E171, žlutý oxid železitý E172, červený oxid železitý E172 v potahu tablety.

Jak Levviax vypadá a co obsahuje toto balení

Tablety Levviax 400 mg jsou světle oranžové podlouhlé, bikonvexní, potahované tablety, na kterých je vyraženo „H3647“ na jedné straně a „400“ na druhé straně.

Tablety Levviax jsou baleny do blistrů. V každé přihrádce blistru jsou uloženy dvě tablety. Dodávají se balení s 10, 5x2, 14, 20 a 100 tabletami. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci přípravku Levviax je:

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

Výrobce přípravku Levviax je:

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

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

Malta

sanofi-aventis Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Aventis Pharma AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

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

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

Tato příbalová informance byla naposledy schválena {MM/RRRR}