

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levviax 400 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 400 mg Telithromycin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Hell-orangefarbene, längliche, bikonvexe Tabletten mit der Prägung "H3647" auf der einen Seite und "400" auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bei der Verschreibung von Levviax sollten die offiziellen Richtlinien zur angemessenen Anwendung von Antibiotika und die lokalen Resistenzdaten beachtet werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.1).

Levviax ist angezeigt zur Behandlung folgender Infektionen:

Bei Patienten ab 18 Jahren:

- Leichte bis mittelschwere ambulant erworbene Pneumonie (siehe Abschnitt 4.4)
- Zur Behandlung von Infektionen durch Erreger, bei denen auf Grund der Anamnese des Patienten oder nationaler und/oder regionaler Resistenzdaten eine Resistenz gegen Betalaktame und/oder Makrolide bekannt ist oder vermutet werden kann, und die durch das antibakterielle Spektrum von Telithromycin (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) erfasst werden:
 - Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis
 - Akute Sinusitis

Bei Patienten ab 12 Jahren:

- Tonsillitis/Pharyngitis, verursacht durch *Streptococcus pyogenes*, alternativ zu Betalaktam-Antibiotika, wenn diese nicht geeignet sind in Ländern/Regionen mit signifikant hoher Makrolid-Resistenz bei *S. pyogenes*, vermittelt durch *ermTR* oder *mefA* (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Dosis beträgt 800 mg einmal täglich, d.h. einmal täglich zwei Tabletten zu je 400 mg. Die Tabletten werden unzerkaut mit ausreichend Wasser geschluckt. Die Tabletten können zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden. Es ist empfehlenswert, Levviax vor der Nachtruhe einzunehmen, um die möglichen Folgen von Sehstörungen und Bewusstseinsverlust zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.4).

Je nach Indikation gilt folgendes Behandlungsschema bei Patienten ab 18 Jahren:

- Ambulant erworbene Pneumonie: einmal täglich 800 mg über 7 bis 10 Tage.
- Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis: einmal täglich 800 mg über 5 Tage.
- Akute Sinusitis: einmal täglich 800 mg über 5 Tage.
- Tonsillitis/Pharyngitis, verursacht durch *Streptococcus pyogenes*: einmal täglich 800 mg über 5 Tage.

Bei Patienten von 12 bis 18 Jahren gilt folgendes Behandlungsschema:

- Tonsillitis/Pharyngitis, verursacht durch *Streptococcus pyogenes*: einmal täglich 800 mg über 5 Tage.

Bei älteren Patienten:

Bei älteren Patienten ist allein auf Grund des Alters keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Kindern:

Levviac wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion:

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich. Levviac wird nicht als Mittel der ersten Wahl empfohlen bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder bei Patienten, die sowohl eine stark eingeschränkte Nierenfunktion als auch eine gleichzeitige Leberfunktionseinschränkung haben, da eine optimale Darreichungsform (600 mg) nicht verfügbar ist. Falls eine Behandlung mit Telithromycin erforderlich erscheint, sollten diese Patienten mit alternierenden Tagesdosen von 800 mg und 400 mg behandelt werden, beginnend mit 800 mg.

Bei Hämodialysepatienten ist die Dosierung so anzupassen, dass 800 mg Levviac nach der Dialyse-Behandlung eingenommen werden (s. auch Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion:

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leicht, mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion erforderlich, sofern nicht die Nierenfunktion stark eingeschränkt ist. Die Erfahrung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist jedoch begrenzt. Deshalb sollte Levviac vorsichtig angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Levviac ist kontraindiziert bei Patienten mit Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4).

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Makrolid-Antibiotika oder einen der sonstigen Bestandteile.

Levviac darf nicht bei Patienten eingesetzt werden, bei denen bereits in der Vergangenheit eine Hepatitis und/oder Gelbsucht in Verbindung mit der Anwendung von Telithromycin aufgetreten ist.

Die gleichzeitige Anwendung von Levviac und einem der folgenden Arzneistoffe ist kontraindiziert: Cisaprid, Mutterkornalkaloide (wie Ergotamin und Dihydroergotamin), Pimozid, Astemizol und Terfenadin (siehe Abschnitt 4.5).

Levviac darf nicht gleichzeitig mit Simvastatin, Atorvastatin und Lovastatin eingenommen werden. Die Behandlung mit diesen Arzneimitteln muss während der Einnahme von Levviac unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Levviac ist kontraindiziert bei Patienten mit angeborenem QT-Syndrom in der Anamnese oder Familienanamnese (sofern nicht durch EKG ausgeschlossen) und bei Patienten mit bekannter, erworbener QT-Intervallverlängerung.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion ist die gleichzeitige Gabe von Levviac und starken CYP3A4-Inhibitoren wie z. B. Proteasehemmern oder Ketoconazol kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da Levviac, wie die Makrolide, ein Potenzial für eine Verlängerung des QT-Intervalls besitzt, muss es vorsichtig angewendet werden bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, bekannten ventrikulären

Arrhythmien, nicht ausgeglichener Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie, Bradykardie (< 50 Schläge/min) oder bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Substanzen, die das QT-Intervall verlängern, oder starken CYP3A4-Inhibitoren wie z. B. Protease-Hemmern und Ketoconazol.

Wie bei nahezu allen Antibiotika kann das Auftreten von Durchfall, besonders wenn er schwer, anhaltend und/oder blutig ist, während oder nach der Behandlung mit Levviax, durch eine pseudomembranöse Kolitis verursacht sein. Bei Verdacht auf eine pseudomembranöse Kolitis muss die Behandlung mit Levviax sofort beendet werden, und die Patienten sind symptomorientiert und/oder spezifisch zu behandeln.

Bei mit Telithromycin behandelten Patienten wurde über Exazerbationen einer bestehenden Myasthenia gravis berichtet, die manchmal innerhalb weniger Stunden nach der ersten Dosis auftraten. Darunter waren auch Berichte über Todesfälle und Fälle von schnell einsetzender, lebensbedrohlicher, akuter Ateminsuffizienz (siehe Abschnitt 4.8).

In klinischen Studien mit Telithromycin wurden häufig Veränderungen der Leberenzymwerte beobachtet. Nach Markteinführung wurden Fälle von schwerer Hepatitis und Leberversagen gemeldet (siehe Abschnitt 4.8), darunter auch Todesfälle (diese wurden in der Regel in Verbindung mit schweren Grunderkrankungen oder Begleitmedikation berichtet). Diese Leberreaktionen wurden während oder kurz nach der Behandlung beobachtet und waren in den meisten Fällen nach Beendigung der Therapie mit Telithromycin reversibel.

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, die Behandlung abzubrechen und ärztlichen Rat einzuholen, wenn sich Anzeichen und Symptome einer Lebererkrankung wie Inappetenz, Gelbsucht, Dunkelfärbung des Urins, Juckreiz oder Druckempfindlichkeit des Bauches entwickeln.

Aufgrund der beschränkten Erfahrung muss Levviax bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vorsichtig angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Levviax kann Sehstörungen verursachen, insbesondere durch eine Verlangsamung der Fähigkeit, die Brechkraft der Linse zu erhöhen oder zu verringern. Die Sehstörungen umfassten verschwommenes Sehen, Akkommodationsstörungen und Doppelsehen. Meist waren sie gering- bis mittelgradig, aber auch schwerwiegende Fälle wurden berichtet (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8).

Nach Markteinführung wurden Fälle von vorübergehendem Bewusstseinsverlust berichtet, in manchen Fällen verbunden mit einem vagalen Syndrom, (siehe Abschnitte 4.7 und 4.8).

Es ist empfehlenswert, Levviax vor der Nachtruhe einzunehmen, um die möglichen Folgen von Sehstörungen und Bewusstseinsverlust zu begrenzen.

Während und bis zu 2 Wochen nach der Behandlung mit CYP3A4-Induktoren (wie z. B. Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) sollte Levviax nicht angewendet werden. Die gleichzeitige Behandlung mit diesen Arzneimitteln führt wahrscheinlich zu subtherapeutischen Wirkspiegeln von Levviax und kann zum Therapieversagen führen (siehe Abschnitt 4.5).

Levviax ist ein CYP3A4-Inhibitor und darf während einer Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, nur unter besonderen Umständen angewendet werden.

In Regionen mit hoher Inzidenz von Erythromycin A-resistenten Erregern ist es besonders wichtig, die Entwicklung des Empfindlichkeitsmusters gegen Telithromycin und andere Antibiotika zu berücksichtigen.

Bei ambulant erworbener Pneumonie konnte die Wirksamkeit bei einer begrenzten Anzahl von Patienten mit Risikofaktoren wie Pneumokokken-Bakteriämie oder Alter über 65 Jahre gezeigt werden.

Die Erfahrungen bei der Behandlung von Infektionen, die durch Penicillin- oder Erythromycin-resistente *S. pneumoniae* verursacht wurden, sind begrenzt, aber die klinische Wirksamkeit und die

Eradikationsraten sind bislang vergleichbar denen bei der Behandlung von empfindlichen *S. pneumoniae*. Vorsicht ist geboten, wenn es sich bei dem vermuteten Erreger um *S. aureus* handelt und auf Grund von lokalen epidemiologischen Daten eine Erythromycin-Resistenz wahrscheinlich ist.

L. pneumophila ist *in vitro* hoch empfindlich gegen Telithromycin, aber die klinische Erfahrung mit der Behandlung von Legionellen-Pneumonien ist begrenzt.

Wie bei Makroliden wird *H. influenzae* als intermediär sensibel eingeordnet. Dies muss bei der Behandlung von Infektionen, verursacht durch *H. influenzae*, beachtet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

- Wirkung von Levviac auf andere Arzneimittel

Telithromycin ist ein Inhibitor von CYP3A4 und ein schwacher Inhibitor von CYP2D6. *In-vivo*-Studien mit Simvastatin, Midazolam und Cisaprid haben im Darm eine starke und in der Leber eine mäßige Hemmwirkung auf CYP3A4 gezeigt. Das Ausmaß der Hemmung ist für verschiedene CYP3A4-Substrate schwer einzuschätzen. Deshalb sollte Levviac während einer Behandlung mit diesen CYP3A4-Substraten nicht angewendet werden, es sei denn, die Plasmakonzentrationen dieser CYP3A4-Substrate, ihre Wirkung oder ihre Nebenwirkungen können eng überwacht werden. Alternativ sollte während der Anwendung von Levviac die Behandlung mit den CYP3A4-Substraten unterbrochen werden.

Arzneimittel mit einem Potenzial für eine Verlängerung des QT-Intervalls

Levviac erhöht vermutlich die Plasmaspiegel von Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin. Dies könnte zu QT-Intervallverlängerung und kardialen Arrhythmien, einschließlich ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern und Torsades de Pointes, führen. Deshalb ist die gleichzeitige Gabe von Levviac und einer dieser Substanzen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Vorsicht ist geboten, wenn Levviac an Patienten verabreicht wird, die andere Arzneimittel anwenden, die möglicherweise das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.4).

Mutterkornalkaloid-Derivate (wie Ergotamin und Dihydroergotamin)

Abgeleitet aus Erfahrungen mit Erythromycin A und Josamycin könnte die gleichzeitige Anwendung von Levviac und Mutterkornalkaloid-Derivaten zu starken Vasokonstriktionen („Ergotismus“) mit möglichen Nekrosen der Extremitäten führen. Die gleichzeitige Gabe ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Statine

Wenn Simvastatin zusammen mit Levviac verabreicht wurde, stieg die C_{max} von Simvastatin um das 5,3fache, die AUC um das 8,9fache, die C_{max} von Simvastatinsäure um das 15fache und die AUC um das 11fache an. *In-vivo*-Studien zu Interaktionen mit anderen Statinen wurden nicht durchgeführt. Levviac kann aber möglicherweise ähnliche Wechselwirkungen mit Lovastatin und Atorvastatin, in geringerem Maße mit Cerivastatin und wenig oder keine mit Pravastatin und Fluvastatin zeigen. Levviac darf nicht gleichzeitig mit Simvastatin, Atorvastatin oder Lovastatin angewendet werden. Die Behandlung mit diesen Substanzen sollte während der Anwendung von Levviac unterbrochen werden. Cerivastatin muss vorsichtig angewendet werden und die Patienten müssen sorgfältig überwacht werden, ob Anzeichen oder Symptome einer Myopathie auftreten.

Benzodiazepine

Wenn Midazolam und Levviac gleichzeitig angewendet wurden, stieg die AUC von Midazolam nach intravenöser Gabe von Midazolam um das 2,2fache an und nach oraler Gabe um das 6,1fache. Die Halbwertszeit von Midazolam verlängerte sich um etwa das 2,5fache. Die gleichzeitige orale Anwendung von Midazolam und Levviac sollte vermieden werden. Die Dosis von Midazolam bei intravenöser Gabe sollte nötigenfalls angepasst und der Patient überwacht werden. Die gleichen

Vorsichtsmaßnahmen gelten auch für andere Benzodiazepine, die durch CYP3A4 metabolisiert werden (besonders Triazolam und in eingeschränktem Maße Alprazolam). Bei jenen Benzodiazepinen, die nicht durch CYP3A4 metabolisiert werden (Temazepam, Nitrazepam, Lorazepam), ist eine Interaktion mit Levviax unwahrscheinlich.

Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus

Wegen seiner Hemmwirkung auf CYP3A4 kann Telithromycin die Blutspiegel dieser CYP3A4-Substrate erhöhen. Wenn eine Behandlung mit Telithromycin bei Patienten begonnen wird, die bereits eine dieser immunsuppressiven Substanzen erhalten, müssen deshalb die Spiegel von Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus sorgfältig überwacht und nötigenfalls deren Dosis erniedrigt werden. Nach Absetzen der Telithromycin-Behandlung müssen die Spiegel von Ciclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus erneut sorgfältig überwacht und deren Dosis nötigenfalls erhöht werden.

Metoprolol

Bei gleichzeitiger Gabe von Metoprolol (einem CYP2D6-Substrat) und Levviax kam es zu einem Anstieg der C_{max} und der AUC von Metoprolol um ca. 38 %. Es gab jedoch keinen Einfluss auf die Eliminationshalbwertszeit von Metoprolol. Die erhöhte Exposition gegenüber Metoprolol könnte bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit Metoprolol behandelt werden, klinisch bedeutsam sein. Bei diesen Patienten sollte die gleichzeitige Gabe von Levviax und Metoprolol (einem CYP2D6-Substrat) sorgfältig überdacht werden.

Digoxin

Es wurde gezeigt, dass Levviax die Plasmakonzentrationen von Digoxin erhöht. Die Plasmatalspiegel, C_{max} , AUC und renale Clearance waren bei Probanden um 20 %, 73 %, 37 % bzw. 27 % erhöht. Es gab keine signifikanten Veränderungen der EKG-Werte, und es wurde keine Digoxintoxizität beobachtet. Dennoch sollte eine Überwachung der Digoxin-Serumspiegel bei gleichzeitiger Anwendung von Digoxin und Levviax erwogen werden.

Theophyllin

Es gibt keine klinisch relevante pharmakokinetische Interaktion von Levviax mit Theophyllin in retardierter Form. Um jedoch gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen zu vermeiden, sollte die Gabe beider Arzneimittel mit einem Abstand von einer Stunde erfolgen.

Orale Antikoagulanzen

Es wurde über eine verstärkte antikoagulatorische Wirkung bei Patienten berichtet, die gleichzeitig mit Antikoagulanzen und Antibiotika, einschließlich Telithromycin, behandelt wurden. Die Wirkmechanismen sind nur unvollständig bekannt. Obwohl Levviax nach Einmalgabe keine klinisch relevante pharmakokinetische oder pharmakodynamische Interaktion mit Warfarin zeigt, sollte während der Komedikation eine häufigere Überwachung der Prothrombinzeit/INR (International Normalised Ratio) in Betracht gezogen werden.

Orale Kontrazeptiva

Es gab bei Probanden keine pharmakodynamische oder klinisch relevante pharmakokinetische Interaktion mit niedrig dosierten, dreiphasigen oralen Kontrazeptiva.

• Wirkungen anderer Arzneimittel auf Levviax

Unter gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin und Telithromycin in wiederholter Dosierung waren die C_{max} und die AUC durchschnittlich um 79 % bzw. 86 % herabgesetzt. Die gleichzeitige Gabe von CYP3A4-Induktoren (wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut) führt deshalb wahrscheinlich zu subtherapeutischen Plasmaspiegeln von Telithromycin und zu einem Wirkungsverlust. Die Induktion bildet sich kontinuierlich innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen der Behandlung mit CYP3A4-Induktoren zurück. Während und bis zu 2 Wochen nach der Behandlung mit CYP3A4-Induktoren sollte Levviax nicht angewendet werden.

Interaktionsstudien mit Itraconazol und Ketoconazol, zwei CYP3A4-Inhibitoren, zeigten einen Anstieg der maximalen Plasmakonzentrationen von Telithromycin um das 1,22fache bzw. 1,51fache

sowie der AUC um das 1,54fache bzw. 2,0fache. Diese Veränderungen der Pharmakokinetik von Telithromycin erfordern keine Dosisanpassung, da die Telithromycin-Konzentration im gut verträglichen Bereich bleibt. Der Effekt von Ritonavir auf Telithromycin wurde nicht untersucht und könnte zu einer höheren Telithromycin-Exposition führen. Diese Kombination sollte mit Vorsicht erfolgen.

Ranitidin (1 Stunde vor Levviax eingenommen) und Antazida, die Aluminium- und Magnesiumhydroxid enthalten, haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Telithromycin.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Levviax bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Levviax darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Bei Tieren tritt Telithromycin in die Muttermilch über. Die Konzentrationen liegen etwa 5mal höher als im mütterlichen Plasma. Entsprechende Daten für Menschen liegen nicht vor. Levviax darf deshalb von stillenden Müttern nicht eingenommen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Levviax kann Nebenwirkungen wie z. B. Sehstörungen hervorrufen, die die Fähigkeit zur Ausführung bestimmter Tätigkeiten beeinträchtigen können. Außerdem wurden seltene Fälle von vorübergehendem Bewusstseinsverlust, dem vagale Symptome vorausgehen können, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wegen der Möglichkeit von Sehstörungen oder Bewusstseinsverlust, sollten die Patienten während der Behandlung mit Levviax Tätigkeiten wie das Führen von Fahrzeugen, das Bedienen von schweren Maschinen oder andere gefährliche Tätigkeiten möglichst vermeiden. Wenn Patienten während der Behandlung mit Levviax von Sehstörungen oder Bewusstseinsverlust betroffen sind, sollten sie kein Fahrzeug führen, keine schweren Maschinen bedienen oder andere gefährliche Tätigkeiten ausführen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Die Patienten sind darüber aufzuklären, dass diese Nebenwirkungen bereits nach Einnahme der ersten Dosis auftreten können. Die Patienten sollten gewarnt werden dass durch diese Nebenwirkungen ihre Fähigkeit, Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen, möglicherweise beeinträchtigt wird.

4.8 Nebenwirkungen

Bei 2461 Patienten, die in klinischen Prüfungen der Phase III mit Levviax behandelt wurden, traten folgende Nebenwirkungen auf, die möglicherweise oder wahrscheinlich durch Levviax bedingt waren.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorgan- klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)
Erkrankungen des Blutes und des Lymph- systems			Eosinophilie		
Erkrankungen des Nerven- systems		Benommenheit, Kopfschmerzen, Geschmacks- störungen	Schwindel, Schläfrigkeit, Nervosität, Schlaflosigkeit	vorübergehender Bewusstseinsverlust, Parästhesien	Geruchs- täuschung
Augenerkran- kungen			Verschwom- menes Sehen	Doppeltsehen	
Herz- und Gefäßerkran- kungen			Flush, Palpitationen	Vorhoffarrhythmie, Hypotonie, Bradykardie	
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Diarrhö	Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Blähungen	orale Candida- Infektionen, Stomatitis, Appetitlosigkeit, Verstopfung		Pseudomem- branöse Kolitis
Leber- und Gallenerkran- kungen		Anstieg der Leberenzyme (AST, ALT, alkalische Phosphatase)	Hepatitis	cholestatischer Ikterus	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes			Hautausschlag, Urtikaria, Juckreiz	Ekzeme	Erythema multiforme
Skelettmusku- latur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen					Muskel- krämpfe
Erkrankungen der Geschlechts- organe		vaginale Candida-Mykose			

Sehstörungen (< 1 %) im Zusammenhang mit der Einnahme von Levviax, einschließlich verschwommenen Sehens, Akkommodationsstörungen und Doppeltsehen waren zumeist leicht bis mäßig. Sie traten typischerweise innerhalb weniger Stunden nach der ersten oder zweiten Dosis auf, traten bei nachfolgenden Gaben erneut auf, dauerten wenige Stunden und waren noch während der Behandlung oder nach Behandlungsende voll reversibel. Diese Nebenwirkungen waren nicht mit Anzeichen für pathologische Veränderungen am Auge verbunden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.7). In den klinischen Studien war der Effekt auf das QTc-Intervall gering (im Mittel 1 ms). In Vergleichsstudien wurden ähnliche Effekte gesehen wie bei Clarithromycin; unter der Therapie wurde ein $\Delta\text{QTc} > 30$ ms in 7,6 % bzw. 7,0 % der Fälle beobachtet. Kein Patient in einer der Gruppen entwickelte eine $\Delta\text{QTc} > 60$ ms. In den klinischen Studien gab es keine Berichte über Torsades de Pointes oder andere schwerwiegende ventrikuläre Arrhythmien oder kausal zusammenhängende Synkopen und es wurden keine Untergruppen mit erhöhtem Risiko identifiziert. Nach Markteinführung wurden folgende Reaktionen (Häufigkeit unbekannt) berichtet:

- Erkrankungen des Immunsystems: angioneurotisches Ödem, anaphylaktische Reaktionen, einschließlich anaphylaktischem Schock.
- Herzerkrankungen: Verlängerung des QT/QTc-Intervalls.
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Pankreatitis.
- Leber- und Gallenerkrankungen: Schwere Hepatitis und Leberversagen (siehe Abschnitt 4.4).
- Erkrankungen des Nervensystems: Es wurden Fälle von schnell einsetzender Exacerbation der Myasthenia gravis berichtet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.9 Überdosierung

Im Falle einer akuten Überdosierung sollte der Magen entleert werden. Die Patienten sollten sorgfältig überwacht sowie symptomorientiert und unterstützend behandelt werden. Eine ausreichende Hydratation ist zu gewährleisten. Die Serum-Elektrolyte (insbesondere Kalium) müssen kontrolliert werden. Wegen der Möglichkeit der Verlängerung des QT-Intervalls und des erhöhten Risikos einer Arrhythmie muss ein EKG-Monitoring durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Makrolide, Lincosamide und Streptogramine, ATC-Code: J01FA15.

Telithromycin ist ein semisynthetisches Erythromycin A-Derivat und gehört zu den Ketoliden, einer Antibiotika-Klasse, die mit den Makroliden verwandt ist.

Wirkungsmechanismus

Telithromycin hemmt die Proteinsynthese durch Wirkung auf die Ribosomen.

Die Affinität von Telithromycin zur 50S-Untereinheit der bakteriellen Ribosomen ist 10mal höher als die von Erythromycin A, sofern der Stamm gegen Erythromycin A empfindlich ist. Bei Stämmen, die auf Grund eines MLS_B-Resistenzmechanismus unempfindlich gegen Erythromycin A sind, zeigt Telithromycin im Vergleich zu Erythromycin A eine mehr als 20fach stärkere Affinität zur bakteriellen 50S-Untereinheit.

Telithromycin interferiert mit der ribosomalen Translation auf der Ebene der ribosomalen 23S-RNA. Dort interagiert es mit der Domäne V und II. Darüber hinaus kann Telithromycin die Bildung der ribosomalen 50S- und 30S-Untereinheiten blockieren.

Grenzwerte

Die vorgeschlagenen MHK-Grenzwerte für Telithromycin, durch welche empfindliche von mäßig empfindlichen und mäßig empfindliche von resistenten Erregern unterschieden werden, lauten: empfindlich $\leq 0,5$ mg/l, resistent > 2 mg/l.

Antibakterielles Spektrum

Die Häufigkeit einer Resistenz kann für bestimmte Spezies geographisch und zeitlich variieren. Deshalb sind lokale Informationen zur Resistenzlage wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung von schweren Infektionen. Falls erforderlich, sollte der Rat eines Experten eingeholt werden, wenn das lokale Vorkommen von Resistenzen den Einsatz des Mittels zumindest bei einigen Arten von Infektionen fraglich erscheinen lässt.

Die unten angegebenen Informationen enthalten nur ungefähre Angaben zur Wahrscheinlichkeit, ob ein Erreger gegen Telithromycin empfindlich ist.

<u>Üblicherweise empfindliche Spezies</u> <u>Aerobe Gram-positive Bakterien</u> <i>Staphylococcus aureus</i> , Methicillin-empfindlich (MSSA)* Streptokokken der Lancefield-Gruppen C and G (β -haemolysierend) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * Streptokokken der Viridans-Gruppe
<u>Aerobe Gram-negative Bakterien</u> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> *
<u>Sonstige</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> * <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<u>Spezies, für die erworbene Resistenz ein Problem sein könnte</u> <u>Aerobe Gram-positive Bakterien</u> <i>Staphylococcus aureus</i> , Methicillin resistent (MRSA)+ <i>Streptococcus pyogenes</i> * <u>Aerobe Gram-negative Bakterien</u> <i>Haemophilus influenzae</i> \$* <i>Haemophilus parainfluenzae</i> \$
<u>Natürlicherweise resistente Organismen</u> <u>Aerobe Gram-negative Bakterien</u> <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i>

* Für empfindliche Isolate konnte in den zugelassenen Indikationen die klinische Wirksamkeit nachgewiesen werden.

\$ Natürlicherweise intermediäre Empfindlichkeit

+ Bei MRSA beträgt die Rate von konstitutiv MLS_B-resistenten Stämmen 80 %. Telithromycin ist nicht wirksam gegen konstitutiv MLS_B-resistente (MLS_{Bc}) Stämme.

Resistenz

Telithromycin induziert *in vitro* keine MLS_B-Resistenz bei *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* und *Streptococcus pyogenes*, eine Eigenschaft, die mit der 3-Keto-Gruppe zusammenhängt. *In-vitro*-Resistenz gegen Telithromycin aufgrund einer Spontanmutation ist selten. Die Mehrzahl der MRSA sind auf Grund eines konstitutiven MLS_B-Mechanismus gegen Erythromycin A resistent.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Telithromycin durch den auf Erythromycin bezogenen ermB- oder mefA-Resistenzmechanismus beeinflusst wird, aber in einem geringeren Maße als Erythromycin. Durch Telithromycin-Exposition können Mutanten von Pneumokokken mit erhöhten MHK-Werten selektiert werden. Die MHK-Werte bleiben jedoch innerhalb des vorgeschlagenen Empfindlichkeitsbereiches.

Bei *Streptococcus pneumoniae* besteht keine Kreuz- oder Parallelresistenz zwischen Telithromycin und anderen Antibiotika-Klassen, dies gilt auch bei bestehender Erythromycin A- und/oder Penicillinresistenz.

Bei *Streptococcus pyogenes* gibt es eine Kreuzresistenz bei hochgradig Erythromycin A-resistenten Stämmen.

Wirkung auf die Mund- und Darmflora

In einer Vergleichsstudie an Probanden zeigten 800 mg Telithromycin pro Tag und 500 mg Clarithromycin zweimal täglich über 10 Tage eine ähnliche und reversible Reduktion der Mund- und Darmflora. Im Gegensatz zu Clarithromycin traten unter der Behandlung mit Levviax keine resistenten A-Streptokokken in der Mundflora auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe wird Telithromycin ziemlich schnell resorbiert. Eine mittlere maximale Plasmakonzentration von ca. 2 mg/l wird innerhalb von 1 – 3 Stunden nach einmal täglicher Gabe von 800 mg Telithromycin erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt nach einer Einzelgabe von 800 mg 57 %. Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption werden durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst, so dass Levviax Tabletten unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden können.

Mittlere Plasma-Talspiegel im Steady state, die zwischen 0,04 und 0,07 mg/l liegen, werden nach 800 mg Telithromycin einmal täglich innerhalb von 3 bis 4 Tagen erreicht. Im Steady state ist die AUC im Vergleich zur Einzeldosis um etwa das 1,5fache erhöht.

Bei einer therapeutischen Dosis von 800 mg einmal täglich betrugen bei Patienten die mittleren Spitzen- und Talspiegel im Plasma im Steady state $2,9 \pm 1,6$ mg/l (Bereich 0,02 - 7,6 mg/l) und $0,2 \pm 0,2$ mg/l (Bereich 0,01 - 1,29 mg/l).

Verteilung

Die Proteinbindung beträgt *in vitro* etwa 60 % bis 70 %. Telithromycin wird im gesamten Körper gut verteilt. Das Verteilungsvolumen beträgt $2,9 \pm 1,0$ l/kg. Die rasche Verteilung von Telithromycin in die Gewebe führt in den meisten relevanten Geweben zu signifikant höheren Konzentrationen als im Plasma. Die maximalen Gewebekonzentrationen (Gesamtkonzentrationen) in Alveolarfilm (epithelial lining fluid), Alveolarmakrophagen, Bronchialmukosa, Tonsillen bzw. Sinusgewebe betrugen $14,9 \pm 11,4$ mg/l, $318,1 \pm 231$ mg/l, $3,88 \pm 1,87$ mg/kg, $3,95 \pm 0,53$ mg/kg bzw. $6,96 \pm 1,58$ mg/kg. 24 Stunden nach Gabe betrug die Gewebekonzentration (Gesamtkonzentrationen) in Alveolarfilm (epithelial lining fluid), Alveolarmakrophagen, Bronchialmukosa, Tonsillen bzw. Sinusgewebe $0,84 \pm 0,65$ mg/l, 162 ± 96 mg/l, $0,78 \pm 0,39$ mg/kg, $0,72 \pm 0,29$ mg/kg bzw. $1,58 \pm 1,68$ mg/kg. Die mittlere Spitzenkonzentration von Telithromycin in weißen Blutkörperchen betrug 83 ± 25 mg/l.

Metabolismus

Telithromycin wird vorwiegend in der Leber metabolisiert. Nach oraler Gabe werden zwei Drittel einer Dosis als Metaboliten und ein Drittel unverändert ausgeschieden. Die hauptsächlich im Plasma zirkulierende Verbindung ist Telithromycin. Sein zirkulierender Hauptmetabolit repräsentiert etwa 13 % der AUC von Telithromycin und zeigt im Vergleich zur Muttersubstanz nur geringe antimikrobielle Aktivität. Die anderen in Plasma, Urin und Fäzes nachgewiesenen Metaboliten repräsentieren etwa 3 % der Plasma-AUC oder weniger.

Telithromycin wird sowohl durch CYP450-Isoenzyme als auch durch Nicht-CYP-Enzyme metabolisiert. Das hauptsächlich am Metabolismus von Telithromycin beteiligte CYP450-Isoenzym ist CYP3A4. Telithromycin ist ein Inhibitor von CYP3A4 und CYP2D6, hat aber nur begrenzte Wirkung auf CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 und 2E1.

Elimination

Nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem Telithromycin werden 76 % der Radioaktivität in den Fäzes und 17 % im Urin wiedergefunden. Ungefähr ein Drittel von Telithromycin wird unverändert ausgeschieden; 20 % in den Fäzes und 12 % im Urin. Telithromycin zeigt eine moderat nicht-lineare Pharmakokinetik. Mit steigender Dosis nimmt die nicht-renale Clearance ab. Die totale Clearance (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) beträgt annähernd 58 ± 5 l/h nach intravenöser Gabe, wovon 22 % auf die renale Clearance entfallen. Telithromycin zeigt eine exponentielle Elimination in drei Phasen mit einer raschen Verteilungshalbwertszeit von 0,17 h. Die vorherrschende Halbwertszeit von Telithromycin bei einer Dosis von 800 mg einmal täglich beträgt 2 - 3 h und die terminale, weniger bedeutende Halbwertszeit liegt bei ca. 10 h.

Spezielle Populationen

- Niereninsuffizienz

In einer Mehrfachdosis-Studie an 36 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unterschiedlichen Schweregrades wurde, verglichen mit gesunden Probanden, nach Mehrfachgabe von 800 mg in der Gruppe mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ($CLCR < 30$ ml/min) eine Erhöhung der $C_{max,ss}$ auf das 1,4-fache und ein Anstieg der $AUC(0-24)_{ss}$ auf das 2-fache beobachtet. Daher wird eine Dosisreduktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Basierend auf den Beobachtungsdaten ist eine Tagesdosis von 600 mg etwa äquivalent zur Zielexposition, die bei gesunden Probanden gefunden wird.

Unter Verwendung von Simulationsdaten kann ein alternierendes Dosisregime mit 800 mg und 400 mg bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ähnliche $AUC(0-48\text{ h})$ -Werte erzielen wie eine Gabe von 800 mg einmal täglich bei gesunden Probanden.

Der Effekt einer Dialyse auf die Elimination von Telithromycin wurde nicht untersucht.

- Leberinsuffizienz

In einer Einzeldosis-Studie (800 mg) an 12 Patienten und einer Mehrfachdosis-Studie (800 mg) an 13 Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A, B und C) waren die C_{max} , AUC und $t_{1/2}$ von Telithromycin ähnlich wie von Gesunden entsprechenden Alters und Geschlechts. In beiden Studien wurde bei den Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion eine erhöhte renale Ausscheidung beobachtet. Aufgrund der begrenzten Erfahrung bei Patienten mit verminderter metabolischer Kapazität der Leber sollte Levviac bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vorsichtig angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

- Gesunde ältere Probanden

Bei älteren Menschen über 65 Jahre (im Median 75 Jahre) waren die maximalen Plasmakonzentrationen und die AUC von Telithromycin im Vergleich zu jungen erwachsenen Probanden etwa 2fach erhöht. Diese pharmakokinetischen Veränderungen erfordern jedoch keine Dosisanpassung.

- Kinder

Die Pharmakokinetik von Telithromycin bei pädiatrischen Patienten unter 12 Jahre wurde bisher noch nicht untersucht. Begrenzte Daten von pädiatrischen Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren zeigten, dass die Telithromycin-Konzentrationen in dieser Altersgruppe vergleichbar mit den Konzentrationen bei 18- bis 40-jährigen waren.

- Geschlecht

Die Pharmakokinetik von Telithromycin ist bei Männern und Frauen ähnlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter Anwendung an Ratte, Hund und Affe über 1 Monat, 3 Monate und 6 Monate erwies sich die Leber als primäres Zielorgan der Toxizität mit Erhöhungen der Leberenzyme und histologischen Hinweisen auf eine Leberschädigung. Die Effekte

zeigten nach Beendigung der Behandlung eine Tendenz zur Rückbildung. Bezogen auf die freie Wirkstoff-Fraktion betrug die Plasma-Exposition bei den „No observed adverse effect levels“ (Spiegel, bei denen keine Nebenwirkungen beobachtet wurden) das 1,6fache bis 13fache der erwarteten klinischen Exposition.

Eine Phospholipidose (intrazelluläre Kumulation von Phospholipiden), die eine Reihe von Organen und Geweben (wie Leber, Niere, Lunge, Thymus, Milz, Gallenblase, Mesenteriallymphknoten, Gastrointestinaltrakt) betraf, wurde bei Ratten und Hunden beobachtet, die wiederholt Telithromycin in Dosen von 150 mg/kg/Tag oder mehr über 1 Monat oder 20 mg/kg/Tag oder mehr über 3-6 Monate, erhielten. Diese Dosen entsprechen einer systemischen Exposition gegenüber dem ungebundenen Anteil des Wirkstoffs von mindestens dem 9fachen jener, die beim Menschen nach 1 Monat bzw. von weniger als der Exposition, die beim Menschen nach 6 Monaten Therapie zu erwarten wäre. Es gab Hinweise auf eine Reversibilität nach Ende der Behandlung. Die Bedeutung dieser Befunde für Menschen ist unbekannt.

Ähnlich wie einige Makrolide verursacht Telithromycin bei Hunden eine Verlängerung der QTc-Zeit und *in vitro* eine Verlängerung des Aktionspotentials an Purkinje-Fasern von Kaninchen. Die Effekte traten bei Plasmaspiegeln des freien Arzneimittels auf, die die erwarteten klinischen Spiegel um das 8- bis 13fache übertrafen. Eine Hypokaliämie und Quinidin führten *in vitro* zu additiven/überadditiven Effekten, während unter Sotalol eine Potenzierung beobachtet wurde. Telithromycin, aber nicht sein Hauptmetabolit, hatte inhibitorische Wirkung auf HERG und Kv1,5-Kanäle.

Studien zur Reproduktion zeigten eine verminderte Gameten-Reifung bei Ratten und unerwünschte Effekte auf die Fertilisation. Bei hohen Dosen kam es zu Embryotoxizität und vermehrt zu unvollständiger Ossifikation sowie zu Skelettanomalien. Im Hinblick auf eine mögliche Teratogenität ließen die Untersuchungen an Ratten und Kaninchen keine klaren Schlüsse zu. Bei hohen Dosen gab es keine eindeutigen Befunde hinsichtlich Nebenwirkungen auf die fetale Entwicklung.

In entsprechenden Tests zeigten Telithromycin und sein Hauptmetabolit *in vitro* und *in vivo* kein genotoxisches Potential. Studien zur Kanzerogenität wurden mit Telithromycin nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Povidon K25
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Talkum
Macrogol 8000
Hypromellose 6 cp
Titandioxid, E 171
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O, E 172
Eisen(III)-oxid, E 172

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen an die Lagerung

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

In jeder Blistermulde sind 2 Tabletten enthalten.

Packungsgrößen: 10, 14, 20 und 100 Tabletten.
Blisterpackung aus opaker PVC/Aluminiumfolie

Packungsgröße: 5x2 Tabletten.
Perforierter Blister zur Abgabe von Einzeldosen aus opaker PVC/Aluminiumfolie.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/192/001-005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 09.07.2001
Datum der ersten Verlängerung: 09.07.2006

10. STAND DER INFORMATION

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

A INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist.

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

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

- **SONSTIGE BEDINGUNGEN**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat PSURs alle 6 Monate einzureichen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levviac 400 mg Filmtabletten
Telithromycin

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 400 mg Telithromycin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Filmtabletten
14 Filmtabletten
20 Filmtabletten
100 Filmtabletten
5x2 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis {Monat/Jahr}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

Levviac

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levviac 400 mg Filmtabletten
Telithromycin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

Aventis Pharma S.A.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis {Monat/Jahr}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Levviax 400 mg Filmtabletten Telithromycin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Levviax und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Levviax beachten?
3. Wie ist Levviax einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Levviax aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST LEVVIAX UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Levviax gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Ketolide genannt werden und eine neue, mit Makroliden verwandte Klasse von Antibiotika darstellen. Antibiotika hemmen das Wachstum von bakteriellen Krankheitserregern.

Levviax wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren eingesetzt zur Behandlung von Infektionen durch Bakterien, gegen die dieses Arzneimittel wirksam ist. Bei Jugendlichen ab 12 Jahren kann Levviax eingesetzt werden zur Behandlung von Racheninfektionen. Bei Erwachsenen kann Levviax eingesetzt werden zur Behandlung von Racheninfektionen, Infektionen der Nasennebenhöhlen, akuter Verschlechterung einer chronischen Entzündung der Bronchien (Bronchitis) sowie Lungenentzündung.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON LEVVIAX BEACHTEN?

Levviax darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie an Myasthenia gravis leiden, einer seltenen Erkrankung, die Muskelschwäche hervorruft.
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Telithromycin oder ein Makrolid-Antibiotikum oder einen der sonstigen Bestandteile von Levviax sind. Im Zweifelsfalle fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.
- wenn Sie in der Vergangenheit bereits eine Leberentzündung und/oder Gelbsucht unter der Behandlung mit Levviax hatten.
- wenn Sie bestimmte Arzneimittel zur Senkung Ihrer Blutspiegel von Cholesterin oder anderen Lipiden einnehmen.
- wenn bei Ihnen oder einem Mitglied Ihrer Familie eine selten vorkommende Veränderung des Elektrokardiogramms, ein so genanntes "QT-Syndrom", bekannt ist.
- wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:

- Ergotamin oder Dihydroergotamin (Tabletten oder Inhalationsspray zur Behandlung von Migräne)
 - Terfenadin oder Astemizol (zur Behandlung von Allergien)
 - Cisaprid (zur Behandlung von Magenproblemen)
 - Pimozid (zur Behandlung seelischer Störungen)
- wenn Sie eine stark eingeschränkte Nieren- und/oder Leberfunktion haben, dürfen Sie Levviax nicht einnehmen, während Sie Arzneimittel verwenden, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:
- Ketoconazol (zur Behandlung von Pilzinfektionen)
 - Stoffe, die als Proteasehemmer bezeichnet werden (zur Behandlung von HIV-Infektionen)

Beachten Sie auch den Abschnitt “Bei Anwendung von anderen Arzneimitteln”.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Levviax ist erforderlich,

- wenn Sie in der Vergangenheit Herzprobleme hatten wie koronare Herzkrankheit, Kammerarrhythmien, verlangsamer Herzschlag oder wenn Sie abnorme Blutwerte wie verringerte Kalium- oder Magnesiumspiegel haben.
- wenn Sie während oder nach der Einnahme von Levviax einen schweren oder lang anhaltenden und/oder blutigen Durchfall bekommen. Fragen Sie umgehend Ihren Arzt um Rat, da möglicherweise die Behandlung abgebrochen werden muss. Durchfall kann ein Anzeichen einer Darmentzündung (pseudomembranöse Kolitis) sein, die in Folge einer Behandlung mit Antibiotika auftreten kann.
- wenn Sie an einer Lebererkrankung leiden.
- wenn bei Ihnen Sehstörungen (verschwommenes Sehen, gestörte Entfernungseinstellung des Auges, Doppeltsehen) auftreten.
- wenn es bei Ihnen zu einem vorübergehenden Bewusstseinsverlust (Ohnmachtsanfall) kam.
- Die Anwendung von Levviax bei Kindern und Jugendlichen unter 12 Jahren wird nicht empfohlen.

Beachten Sie auch die Abschnitte “Levviax darf nicht eingenommen werden”, “Bei Anwendung von anderen Arzneimitteln” und “Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen”.

Bei Einnahme von anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, da einige davon Wechselwirkungen mit Levviax haben könnten.

Sie dürfen Levviax nicht einnehmen, wenn Sie Arzneimittel anwenden, die Ergotamin oder Dihydroergotamin (Tabletten oder Inhalationssprays) zur Behandlung von Migräne, Terfenadin oder Astemizol zur Behandlung von Allergien, Cisaprid zur Behandlung von Magenproblemen oder Pimozid zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen enthalten. Sie dürfen Levviax nicht einnehmen, wenn Sie bestimmte Arzneimittel zur Senkung Ihres Cholesterinspiegels oder Ihrer Blutfettwerte anwenden, z. B. Simvastatin.

Beachten Sie auch den Abschnitt “Levviax darf nicht eingenommen werden”.

Für Ihren Arzt ist es besonders wichtig zu wissen, wenn Sie Arzneimittel anwenden, die Phenytoin oder Carbamazepin (bei Epilepsie), Rifampicin (ein Antibiotikum), Phenobarbital oder Johanniskraut enthalten, oder Wirkstoffe wie Tacrolimus, Cyclosporin und Sirolimus (bei Organtransplantation) oder Metoprolol (gegen Herzbeschwerden) oder Ritonavir (gegen HIV-Infektionen).

Bei Einnahme von Levviax zusammen mit Nahrungsmitteln oder Getränken

Levviax kann zu den Mahlzeiten oder unabhängig davon eingenommen werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie Levvix nicht einnehmen, da die Unbedenklichkeit von Levvix bei Schwangeren nicht ausreichend belegt ist. Wenn Sie stillen, dürfen Sie Levvix nicht einnehmen.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Schränken Sie das Autofahren oder andere gefährliche Tätigkeiten ein, solange Sie Levvix einnehmen. Wenn es unter der Behandlung mit Levvix zu Sehstörungen oder Ohnmachtsanfällen kommt, so fahren Sie nicht mehr Auto, bedienen Sie keine schweren Maschinen und führen Sie keine gefährlichen Tätigkeiten aus.

Die Einnahme von Levvix kann Nebenwirkungen wie z. B. Sehstörungen hervorrufen, die die Fähigkeit zur Ausführung bestimmter Tätigkeiten beeinträchtigen können. Seltene Fälle von vorübergehendem Bewusstseinsverlust (Ohnmacht), dem vagale Symptome (Unwohlsein, Magen-Darm-Beschwerden) vorausgehen können, wurden berichtet. Diese Nebenwirkungen können bereits nach Einnahme der ersten Dosis von Levvix auftreten.

3. WIE IST LEVVIX EINZUNEHMEN?

Ihr Arzt wird Sie darüber informieren, wie viele Tabletten Sie nehmen sollen, zu welcher Tageszeit und wie lange.

Die übliche Behandlungsdauer beträgt 5 Tage bei Racheninfektionen, Infektionen der Nasennebenhöhlen und akuter Verschlechterung einer chronischen Entzündung der Bronchien (Bronchitis) sowie 7 bis 10 Tage bei Lungenentzündung.

Die empfohlene Dosis für Levvix beträgt für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren zwei Tabletten zu 400 mg einmal pro Tag (800 mg einmal täglich).

Wenn Sie eine stark eingeschränkte Nierenfunktion haben, nehmen Sie abwechselnd Tagesdosen von 800 mg (2 Tabletten zu 400 mg) und 400 mg (1 Tablette zu 400 mg), beginnend mit der 800 mg-Dosis.

Nehmen Sie die Tabletten unzerkaut mit einem Glas Wasser ein.

Am besten nehmen Sie die Tabletten immer zu derselben Tageszeit ein. Wenn möglich, sollten Sie Levvix einnehmen, bevor Sie zu Bett gehen, um die möglichen Folgen von Sehstörungen und Bewusstseinsverlust zu begrenzen.

Wenn Sie eine größere Menge von Levvix eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich eine Tablette zu viel eingenommen haben, wird dies wahrscheinlich keine nachteilige Wirkung haben. Wenn Sie versehentlich mehrere Tabletten zu viel eingenommen haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker. Wenn möglich, sollten Sie Ihre Tabletten oder die Schachtel mitbringen, um sie dem Arzt oder Apotheker zu zeigen.

Wenn Sie die Einnahme von Levvix vergessen haben

Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben, holen Sie diese schnellstmöglich nach. Sollte jedoch schon bald Zeit für die nächste Dosis sein, lassen Sie die vergessenen Tabletten aus und nehmen die nächsten zur richtigen Zeit.

Wenn Sie die Einnahme von Levvix abbrechen

Nehmen Sie die Tabletten so lange ein, wie von Ihrem Arzt verordnet, auch wenn Sie sich schon besser fühlen, bevor Sie alle Tabletten aufgebraucht haben. Wenn Sie die Einnahme zu früh beenden, kann die Infektion wieder aufflammen, oder Ihr Zustand kann sich verschlechtern.

Wenn Sie die Einnahme zu früh beenden, können Sie dem Auftreten von bakteriellen Resistenzen gegen das Arzneimittel Vorschub leisten.

Wenn Sie vermuten, dass bei Ihnen eine Nebenwirkung aufgetreten ist, informieren Sie umgehend einen Arzt, um vor Einnahme der nächsten Dosis seinen Rat einzuholen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Levviac Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die meisten sind leicht und vorübergehend, aber sehr seltene Fälle von schwerwiegenden Leberreaktionen und Leberversagen, einschließlich Todesfälle, wurden berichtet. Deshalb müssen Sie bei folgenden Erscheinungen die Einnahme beenden und sofort Ihren Arzt informieren:

- Überempfindlichkeitsreaktionen oder Hautreaktionen wie Gesichtsschwellung, generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Schock, oder eine schwerwiegende Veränderung der Haut mit roten Flecken und Blasen.
- Schwerer, anhaltender oder blutiger Durchfall mit Bauchschmerzen oder Fieber, der ein Zeichen für eine schwere Darmentzündung sein kann und sehr selten bei einer Behandlung mit Antibiotika auftreten kann.
- Anzeichen und Symptome einer Hepatitis (Erkrankung der Leber) wie Gelbfärbung der Haut und Augen, Dunkelfärbung des Urins, Juckreiz, Appetitlosigkeit oder Bauchschmerzen.
- Verstärkung des Krankheitsbildes der so genannten Myasthenia gravis, einer seltenen Erkrankung, die eine Muskelschwäche verursacht.

Die oben genannten schwerwiegenden Nebenwirkungen treten zwar nur gelegentlich (1 von 1.000 bis weniger als 1 von 100 Patienten), selten (1 von 10.000 bis weniger als 1 von 1.000 Patienten) oder sehr selten (weniger als 1 von 10.000 Patienten, einschließlich Einzelfällen) auf, können aber dringende medizinische Behandlung erfordern.

Die anderen, unten genannten Nebenwirkungen werden mit der Häufigkeit aufgeführt, mit der sie schätzungsweise auftreten können. Dafür wurden folgende Häufigkeitsangaben verwendet:

Die häufigste Nebenwirkung (bei 10 oder mehr von 100 Patienten), die unter Levviac auftreten kann, ist Durchfall; gewöhnlich ist er leicht und vorübergehend.

Andere häufige Nebenwirkungen (bei 1 bis 10 von 100 Patienten) von Levviac sind: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Blähungen, Benommenheit, Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen, Pilzinfektionen (Candida) der Scheide mit Juckreiz, Brennen und weißem Ausfluss, Anstieg der Leberenzyme (erkennbar durch eine Blutuntersuchung).

Gelegentliche oder seltene Nebenwirkungen (bei 1 von 10.000 bis 1 von 100 Patienten) von Levviac sind:

Verstopfung, Appetitlosigkeit, Entzündung der Mundschleimhaut, Pilzinfektion (Candida) im Mund, Leberentzündung, Hautrötung, Nesselsucht, Juckreiz, Hautausschlag, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Nervosität, Schwindel, Missempfindungen (Kribbeln an Händen oder Füßen), Sehstörungen (verschommenes Sehen, gestörte Entfernungseinstellung des Auges, Doppelsehen), Hitzewallung, vorübergehender Bewusstseinsverlust (Ohnmacht), Herzrhythmusstörungen, langsamer Puls oder Herzasen (Veränderungen des Pulsschlages oder im EKG), Blutdruckabfall, Eosinophilie (Anstieg bestimmter weißer Blutkörperchen, erkennbar durch eine Blutuntersuchung).

Sehr seltene Nebenwirkungen von Levviac (bei weniger als 1 von 10.000 Patienten) sind: Geruchstäuschung, Muskelkrämpfe.

Weitere Nebenwirkungen, die bei Levviac auftreten können, sind:

als QT-Intervallverlängerung bezeichnete Veränderungen der Herzstromkurve (EKG) sowie Entzündungen der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis).

Nach Markteinführung wurde Leberversagen berichtet (Häufigkeit unbekannt).

Wenn eine der Nebenwirkungen für Sie stark belastend oder schwerwiegend ist, oder wenn eine Nebenwirkung im Laufe der Behandlung nicht besser wird, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST LEVVIAX AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Arzneimittel sollten nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Levviax enthält

- Der Wirkstoff ist Telithromycin.
- Die sonstigen Bestandteile sind im Tablettenkern mikrokristalline Cellulose, Povidon K25, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat und im Filmüberzug Talkum, Macrogol 8000, Hypromellose 6 cp, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172) und Eisen(III)-oxid (E 172).

Wie Levviax aussieht und Inhalt der Packung

Levviax 400 mg Tabletten sind hell-orangefarbene, längliche, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung "H3647" auf der einen und "400" auf der anderen Seite.

Die Tabletten sind in Blisterstreifen verpackt. In jeder Blistermulde sind 2 Tabletten enthalten. Es sind Packungen mit 10, 5x2, 14, 20 und 100 Tabletten erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

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

Hersteller:

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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-aventisBulgaria EOOD
Тел: +359 (0)2 970 53 00

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

Magyarország

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

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 3589 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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im

Arzneimittel nicht länger zugelassen