

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Levniac 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg τελιθρομυκίνη.  
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο  
Επίμηκες, αμφίκυρτο δισκίο χρώματος ανοιχτού πορτοκαλί με τυπωμένα τα στοιχεία H3647 στη μια πλευρά και το 400 στην άλλη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Κατά τη συνταγογράφηση του Levniac θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η επίσημη οδηγία σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιμικροβιακών παραγόντων και τον τοπικό επιπολασμό της αντοχής (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.1).

Το Levniac ενδείκνυται για τη θεραπεία των ακόλουθων λοιμώξεων:

*Σε ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω:*

- Ήπιας έως μέτριας μορφής πνευμονία της κοινότητας (βλ. παράγραφο 4.4),
- Κατά την αντιμετώπιση λοιμώξεων που προκαλούνται από γνωστά ή από πιθανώς ανθεκτικά στις β-λακτάμες ή/και τα μακρολίδια στελέχη (σύμφωνα με το ιστορικό των ασθενών ή τα εθνικά ή/και τα τοπικά δεδομένα αντοχής), οι οποίες καλύπτονται από το αντιβακτηριδιακό φάσμα της τελιθρομυκίνης (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1):
  - Οξεία έξαρση χρόνιας βρογχίτιδας,
  - Οξεία παραρρινοκολπίτιδα,

*Σε ασθενείς ηλικίας 12 ετών και άνω:*

- Αμυγδαλίτιδα/φαρυγγίτιδα, που προκαλείται από *Streptococcus pyogenes*, ως εναλλακτικό όταν τα αντιβιοτικά β-λακτάμες δεν είναι κατάλληλα για χρήση σε χώρες/περιοχές με έναν σημαντικό επιπολασμό του ανθεκτικού στις μακρολίδες *S. pyogenes*, όταν μεσολαβείται από τα γονίδια *ermTR* ή *mefA* (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη δόση είναι 800 mg εφάπαξ ημερησίως, ήτοι δύο δισκία των 400 mg εφάπαξ την ημέρα. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με επαρκή ποσότητα υγρών. Τα δισκία μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς την τροφή. Θα μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο λήψης του Levniac κατά την κατάκλιση, για τη μείωση του δυνητικού αντικτύπου των οπτικών διαταραχών και της απώλειας των αισθήσεων (βλ. παράγραφο 4.4)

*Σε ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω, ανάλογα με την ένδειξη, το δοσολογικό σχήμα της θεραπείας θα είναι:*

- Πνευμονία της κοινότητας: 800 mg εφάπαξ ημερησίως για 7-10 ημέρες.
- Οξεία έξαρση χρόνιας βρογχίτιδας: 800 mg εφάπαξ ημερησίως για 5 ημέρες.

- Οξεία παραρρινοκολπίτιδα: 800 mg εφάπαξ ημερησίως για 5 ημέρες.
- Αμυγδαλίτιδα/φαρυγγίτιδα που προκαλείται από *Streptococcus pyogenes*: 800 mg εφάπαξ ημερησίως για 5 ημέρες.

Σε ασθενείς ηλικίας 12-18 ετών το δοσολογικό σχήμα της θεραπείας θα είναι:

- Αμυγδαλίτιδα/φαρυγγίτιδα που προκαλείται από *Streptococcus pyogenes*: 800 mg εφάπαξ ημερησίως για 5 ημέρες.

Σε ηλικιωμένους:

Βασιζόμενοι μόνο στην ηλικία δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Σε παιδιά:

Το Levniach δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών λόγω έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 5.2).

Διαταραχή νεφρικής λειτουργίας:

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Το Levniach δεν συνιστάται ως πρώτη επιλογή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/λεπτό) ή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και συνυπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, εφόσον δεν διατίθεται βέλτιστο δοσολογικό σχήμα (600 mg). Εάν η θεραπεία με τελιθρομυκίνη κρίνεται απαραίτητη, θα πρέπει σε αυτούς τους ασθενείς να χορηγούνται εναλλασσόμενες ημερήσιες δόσεις των 800 mg και 400 mg, ξεκινώντας από τη δόση των 800 mg. Σε ασθενείς υπό αιμοδιύλιση η δοσολογία θα πρέπει να προσαρμόζεται έτσι ώστε το Levniach 800 mg να χορηγείται μετά από τη συνεδρία διύλισης (βλ. επίσης παράγραφο 5.2).

Διαταραχή ηπατικής λειτουργίας:

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία εκτός εάν έχει επηρεασθεί σοβαρά η νεφρική λειτουργία, ωστόσο η εμπειρία από ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία είναι περιορισμένη. Επομένως, το Levniach θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλ. επίσης παραγράφους 4.4 και 5.2).

### 4.3 Αντενδείξεις

Το Levniach αντενδείκνυται σε ασθενείς με μυασθένεια gravis (βλ. παράγραφο 4.4).

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε οποιονδήποτε από τους αντιμικροβιακούς παράγοντες που ανήκουν στα μακρολίδια ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Το Levniach δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ηπατίτιδας ή/και ίκτερου που σχετίζεται με τη χρήση τελιθρομυκίνης.

Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση του Levniach με κάποια από τις ακόλουθες ουσίες: σισαπρίδη, αλκαλοειδή της ερυσιβώδους ολύρας (όπως εργοταμίνη και διϋδροεργοταμίνη), πιμοζίδη, αστεμιζόλη και τερφεναδίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Levniach δεν πρέπει να συγχωρηγείται με σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη και λοβαστατίνη. Κατά τη θεραπεία με Levniach θα πρέπει να διακόπτεται η αγωγή με αυτούς τους παράγοντες (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Levniach αντενδείκνυται σε ασθενείς με συγγενές ή οικογενειακό ιστορικό συνδρόμου επιμήκυνσης του QT (εφόσον δεν έχει αποκλεισθεί με ΗΚΓ) όπως και σε ασθενείς με γνωστή επίκτητη επιμήκυνση του διαστήματος QT.

Σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της νεφρικής ή/και ηπατικής λειτουργίας, αντενδείκνυται η συγχωρήγηση Levniach και ισχυρών αναστολέων του CYP3A4, όπως αναστολείς πρωτεάσης ή κετοκοναζόλη.

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όπως ισχύει για τα μακρολίδια, λόγω του ενδεχόμενου αύξησης του διαστήματος QT, το Levniach πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νοσήματα των στεφανιαίων, με ιστορικό κοιλιακών αρρυθμιών, με μη διορθωθείσα υποκαλιαιμία ή/και υπομαγνησιαίμια, με βραδυκαρδία (<50 bpm) ή κατά την ταυτόχρονη χορήγηση του Levniach με παράγοντες επιμήκυνσης του διαστήματος QT ή δυνητικούς αναστολείς του CYP3A4 όπως είναι οι αναστολείς της πρωτεάσης και της κετοκοναζόλης.

Όπως ισχύει για όλους σχεδόν τους αντιμικροβιακούς παράγοντες, η διάρροια, ιδιαίτερα αν είναι σοβαρή, εμμένουσα ή/και αιμορραγική κατά τη διάρκεια ή μετά την αγωγή με Levniach μπορεί να προκληθεί από την *ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα*. Αν υπάρχει υποψία *ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας*, πρέπει να διακόπτεται αμέσως η θεραπεία και να χορηγούνται στους ασθενείς υποστηρικτικά μέτρα ή/και ειδική θεραπεία.

Εξάρσεις μυασθένειας gravis έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με τελιθρομυκίνη και ορισμένες φορές εμφανίστηκαν εντός λίγων ωρών από τη λήψη της πρώτης δόσης. Στις αναφορές συμπεριλαμβάνονται θάνατος και απειλητική για τη ζωή οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια ταχείας έναρξης (βλ. παράγραφο 4.8).

Μεταβολές στα ηπατικά ένζυμα έχουν παρατηρηθεί συχνά σε κλινικές μελέτες με τελιθρομυκίνη. Έχουν αναφερθεί περιστατικά σοβαρής ηπατίτιδας και ηπατικής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών (τα οποία γενικά συσχετίστηκαν με σοβαρές υποκείμενες νόσους ή συγχορηγούμενες αγωγές), μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτές οι ηπατικές αντιδράσεις παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά τη θεραπεία, και στις περισσότερες περιπτώσεις ήταν αντιστρεπτές με τη διακοπή της τελιθρομυκίνης.

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να διακόπτουν την αγωγή και να επικοινωνούν με το γιατρό τους εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα ηπατικής ασθένειας όπως ανορεξία, ίκτερος, σκούρα ούρα, κνησμός ή κοιλιακή ευαισθησία.

Λόγω περιορισμένης εμπειρίας, το Levniach θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική διαταραχή (βλ. παράγραφο 5.2).

Το Levniach μπορεί να προκαλέσει οπτικές διαταραχές, ιδιαιτέρως ως προς την επιβράδυνση της ικανότητας προσαρμογής του οφθαλμού και την ικανότητα επανόδου της προσαρμογής. Στις διαταραχές της όρασης περιλαμβάνονται το θάμβος όρασης, η δυσκολία εστίασης και η διπλωπία. Τα περισσότερα επεισόδια ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί και σοβαρά περιστατικά (βλ. παραγράφους 4.7 και 4.8).

Έχουν υπάρξει, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών παροδικής απώλειας της συνείδησης, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων περιστατικών που σχετίζονται με παρασυμπαθητικοτονικά επεισόδια (βλ. παραγράφους 4.7 και 4.8).

Θα μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο λήψης του Levniach κατά την κατάκλιση, για τη μείωση του δυνητικού αντικτύπου των διαταραχών όρασης και της απώλειας της συνείδησης.

Το Levniach δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της αγωγής με επαγωγείς του CYP3A4 (όπως ριφαμικίνη, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, βότανο St. John/βαλσαμόχορτο/ υπερικό) και για 2 εβδομάδες μετά τη χορήγηση. Η ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων είναι δυνατόν να έχει ως αποτέλεσμα την επίτευξη υποθεραπευτικών επιπέδων τελιθρομυκίνης και γι' αυτό να υπάρχει κίνδυνος θεραπευτικής αποτυχίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Levniach είναι ένας αναστολέας του CYP3A4 και θα πρέπει να χορηγείται μόνο κάτω από ειδικές περιστάσεις κατά τη θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP3A4.

Σε περιοχές με υψηλή συχνότητα ανθεκτικότητας στην ερυθρομυκίνη A, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ληφθεί υπόψη η εξέλιξη του είδους της ευαισθησίας στην τελιθρομυκίνη και στα άλλα αντιβιοτικά.

Στην πνευμονία της κοινότητας, η αποτελεσματικότητα αποδείχθηκε σε ένα περιορισμένο αριθμό ασθενών με παράγοντες κινδύνου όπως πνευμονιοκοκκική μικροβιαμία ή ηλικία μεγαλύτερη των 65 ετών.

Η εμπειρία από τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από *S. pneumoniae* ανθεκτικούς στην πενικιλίνη ή στην ερυθρομυκίνη είναι περιορισμένη, όμως μέχρι τώρα ο ρυθμός κλινικής αποτελεσματικότητας και εκρίζωσης ήταν ο ίδιος συγκρινόμενος με αυτόν της θεραπείας του ευαίσθητου *S. pneumoniae*. Απαιτείται προσοχή όταν ο *S. aureus* είναι το ύποπτο παθογόνο και υπάρχει η πιθανότητα ανθεκτικότητας στην ερυθρομυκίνη που βασίζεται στην τοπική επιδημιολογία.

Η *L. pneumophila* είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στην τελιθρομυκίνη *in vitro*, παρ' όλα αυτά η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη όσον αφορά στη θεραπεία της πνευμονίας που προκαλείται από τη *Legionella*.

Όπως ισχύει για τα μακρολίδια, ο *H. influenzae* ταξινομείται ως ενδιάμεσης ευαισθησίας. Αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη όταν αντιμετωπίζονται θεραπευτικά λοιμώξεις που προκαλούνται από τον *H. influenzae*.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

- Επίδραση του Levniacx επί άλλων φαρμακευτικών προϊόντων**

Η τελιθρομυκίνη είναι ένας αναστολέας του CYP3A4 και ένας ήπιος αναστολέας του CYP2D6. Μελέτες *in vivo* με σιμβαστατίνη, μιδαζολάμη και σισαπρίδη έδειξαν ισχυρή αναστολή του CYP3A4 μέσω του εντέρου και μέτρια αναστολή του CYP3A4 μέσω του ήπατος. Είναι δύσκολο να προβλεφθεί ο βαθμός αναστολής με τα διαφορετικά υποστρώματα του CYP3A4. Γι' αυτό, το Levniacx δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα του CYP3A4, εκτός και αν είναι δυνατή η στενή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του υποστρώματος CYP3A4 στο πλάσμα, η αποτελεσματικότητα ή τα ανεπιθύμητα συμβάματα. Εναλλακτικά, κατά τη θεραπεία με το Levniacx θα πρέπει να διακοπεί η αγωγή με το υπόστρωμα CYP3A4.

#### Φαρμακευτικά προϊόντα με δυνατότητα επιμήκυνσης του διαστήματος QT

Αναμένεται ότι το Levniacx αυξάνει τα επίπεδα της σισαπρίδης, πιμοζίδης, αστεμιζόλης και τερφεναδίνης στο πλάσμα. Αυτό μπορεί να προκαλέσει επιμήκυνση του διαστήματος QT και καρδιακές αρρυθμίες συμπεριλαμβανόμενης της κοιλιακής ταχυκαρδίας, της κοιλιακής μαρμαρυγής και της ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes). Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγηση του Levniacx με κάποιο από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.3).

Απαιτείται προσοχή όταν το Levniacx χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα με δυνατότητα επιμήκυνσης του διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Αλκαλοειδή της ερυσιβάδους ολύρας (όπως εργοταμίνη και διυδροεργοταμίνη)

Έχοντας υπόψη την ερυθρομυκίνη A και την ισαμυκίνη, όταν συγχωρηγείται το Levniacx με αλκαλοειδή μπορεί να προκληθεί βαριάς μορφής αγγειοσυστολή ("εργοτισμός") με πιθανή νέκρωση των άκρων.

Αντενδείκνυται ο συνδυασμός (βλ. παράγραφο 4.3).

#### Στατίνες

Κατά τη συγχωρήγηση σιμβαστατίνης με Levniacx, παρατηρήθηκε αύξηση της  $C_{max}$  της σιμβαστατίνης κατά 5,3 φορές, αύξηση της AUC της σιμβαστατίνης κατά 8,9 φορές, αύξηση της  $C_{max}$  του σιμβαστατινικού οξέος κατά 15 φορές και αύξηση της AUC του σιμβαστατινικού οξέος κατά 11 φορές. Μελέτες αλληλεπίδρασης με άλλες στατίνες *in vivo* δεν διεξήχθησαν, ωστόσο το Levniacx μπορεί να προκαλέσει παρόμοια αλληλεπίδραση με τη λοβαστατίνη και την ατορβαστατίνη, μικρότερη αλληλεπίδραση με τη σεριβαστατίνη και ακόμη μικρότερη ή καμιά αλληλεπίδραση με την

πραβαστατίνη και φλουβαστατίνη. Το Levniax δεν θα πρέπει να συγχωρηγείται με σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη και λοβαστατίνη. Κατά τη θεραπεία με Levniax θα πρέπει να διακόπτεται η αγωγή με αυτά τα φάρμακα. Η σεριβαστατίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα μυοπάθειας.

#### Βενζοδιαζεπίνες

Κατά τη συγχωρήγηση μιδαζολάμης με Levniax αυξήθηκε η AUC της μιδαζολάμης κατά 2,2 φορές μετά την ενδοφλέβια χορήγηση της μιδαζολάμης και κατά 6,1 φορές μετά την από του στόματος χορήγηση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της μιδαζολάμης αυξήθηκε κατά 2,5 φορές. Θα πρέπει να αποφεύγεται η από του στόματος χορήγηση μιδαζολάμης ταυτόχρονα με το Levniax. Εφόσον είναι αναγκαίο θα πρέπει να προσαρμόζεται η ενδοφλέβια δόση μιδαζολάμης και να παρακολουθείται ο ασθενής. Οι ίδιες προφυλάξεις θα πρέπει επίσης να εφαρμοσθούν και για τις άλλες βενζοδιαζεπίνες οι οποίες μεταβολίζονται από το CYP3A4 (ιδιαίτερα η τριαζολάμη αλλά επίσης σε μικρότερη έκταση η αλπραζολάμη). Για τις βενζοδιαζεπίνες εκείνες οι οποίες δεν μεταβολίζονται από το CYP3A4 (τεμαζεπάμη, νιτραζεπάμη, λοραζεπάμη) δεν είναι πιθανή η αλληλεπίδραση με Levniax.

#### Κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους

Η τελιθρομυκίνη λόγω της δυνατότητάς της να αναστέλλει το CYP3A4, δυνατόν να αυξήσει τις συγκεντρώσεις αυτών των υποστρωμάτων CYP3A4 στον ορό. Γι' αυτό, όταν αρχίζει η χορήγηση τελιθρομυκίνης σε ασθενείς οι οποίοι ήδη λαμβάνουν κάποιο από αυτούς τους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης, του τακρόλιμου ή του σιρόλιμου και εφόσον είναι αναγκαίο να μειώνονται οι δόσεις τους. Στην περίπτωση που διακοπεί η τελιθρομυκίνη, τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης, του τακρόλιμου ή του σιρόλιμου θα πρέπει και πάλι να παρακολουθούνται προσεκτικά και εφόσον είναι αναγκαίο να αυξάνεται η δόση τους.

#### Μετοπρολόλη

Κατά τη συγχωρήγηση της μετοπρολόλης (ενός υποστρώματος του CYP2D6) με το Levniax, υπήρξε μια αύξηση, της τάξης του 38% περίπου, της  $C_{max}$  και της AUC της μετοπρολόλης. Ωστόσο, δεν υπήρξε καμία επίδραση στο χρόνο ημίσειας ζωής της απομάκρυνσης της μετοπρολόλης. Η αυξημένη έκθεση της μετοπρολόλης μπορεί να είναι κλινικής σημασίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια στους οποίους χορηγήθηκε μετοπρολόλη. Σε αυτούς τους ασθενείς, η συγχωρήγηση του Levniax με μετοπρολόλη, ένα υπόστρωμα του CYP2D6, θα πρέπει να εξετάζεται με προσοχή.

#### Διγοξίνη

Φάνηκε ότι το Levniax αυξάνει τις συγκεντρώσεις διγοξίνης στο πλάσμα. Σε υγιείς εθελοντές τα ελάχιστα επίπεδα στο πλάσμα, η  $C_{max}$ , η AUC και η νεφρική κάθαρση αυξήθηκαν κατά 20%, 73%, 37% και 27% αντίστοιχα. Δεν υπήρξαν σημαντικές αλλαγές στις παραμέτρους του ΗΚΓ ούτε παρατηρήθηκαν σημεία τοξικότητας από τη διγοξίνη. Παρ' όλα αυτά κατά τη συγχωρήγηση διγοξίνης με Levniax θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η παρακολούθηση των επιπέδων διγοξίνης στον ορό.

#### Θεοφυλλίνη

Δεν υπάρχει κάποια κλινικά σχετική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση του Levniax με θεοφυλλίνη χορηγούμενη υπό τη μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης. Παρ' όλα αυτά η συγχωρήγηση αυτών των φαρμάκων θα πρέπει να απέχει κατά μια ώρα προκειμένου ν' αποφευχθούν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες από το πεπτικό, όπως ναυτία και έμετος.

#### Από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά

Αυξημένη αντιπηκτική δραστηριότητα αναφέρθηκε σε ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν ταυτόχρονα με αντιπηκτικά και αντιβιοτικά, συμπεριλαμβανομένης της τελιθρομυκίνης. Οι μηχανισμοί δεν είναι εντελώς γνωστοί. Μολονότι δεν υπάρχει κάποια κλινικά σχετική φαρμακοκινητική ή φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση του Levniax με βαρφαρίνη μετά από εφάπαξ χορήγηση της δόσης, κατά τη συγχωρήγηση συνιστάται συχνή παρακολούθηση του χρόνου προθρομβίνης/INR (διεθνής ομαλοποιημένη σχέση).

#### Από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά

Σε υγιή άτομα δεν υπήρξε φαρμακοδυναμική ή κλινικά σχετική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με από του στόματος χορηγούμενα σε χαμηλή δόση τριφασικά αντισυλληπτικά.

- **Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων επί του Levnix**

Κατά τη συγχορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων ριφαμπικίνης με τελιθρομυκίνη η  $C_{max}$  και η AUC της τελιθρομυκίνης μειώθηκαν κατά μέσο όρο κατά 79% και 86% αντίστοιχα. Γι' αυτό, η συγχορήγηση επαγωγέων του CYP3A4 (όπως ριφαμπικίνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, βότανο St John/βαλσαμόχορτο/ υπερικό) ενδεχομένως να έχει ως επακόλουθο υποθεραπευτικές συγκεντρώσεις της τελιθρομυκίνης και απώλεια της δράσης. Σταδιακά η επαγωγή μειώνεται κατά τη διάρκεια των 2 εβδομάδων μετά τη διακοπή της αγωγής με επαγωγείς του CYP3A4. Το Levnix δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της αγωγής με επαγωγείς του CYP3A4 και για 2 εβδομάδες μετά από αυτή.

Σε μελέτες αλληλεπίδρασης με ιτρακοναζόλη και κετοκοναζόλη, δύο ανασταλτές του CYP3A4, εντοπίστηκε ότι αυξήθηκαν οι μέγιστες συγκεντρώσεις της τελιθρομυκίνης στο πλάσμα κατά 1,22 και 1,51 φορές αντίστοιχα και η AUC κατά 1,54 και 2,0 φορές αντίστοιχα. Οι αλλαγές αυτές στη φαρμακοκινητική της τελιθρομυκίνης δεν απαιτούν προσαρμογή της δοσολογίας αφού η έκθεση της τελιθρομυκίνης παραμένει εντός του καλά ανεκτού εύρους. Δεν μελετήθηκε η επίδραση της ριτοναβίρης επί της τελιθρομυκίνης και ενδεχομένως να προκληθεί μεγαλύτερη αύξηση στην έκθεση της τελιθρομυκίνης. Ο συνδυασμός θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

Η ρανιτιδίνη (λαμβάνομενη 1 ώρα πριν από το Levnix) και τα αντιόξινα τα οποία περιέχουν υδροξείδιο του αργιλίου και υδροξείδιο του μαγνησίου δεν έχουν κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της τελιθρομυκίνης.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του Levnix σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το Levnix δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Η τελιθρομυκίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα των ζώων σε συγκεντρώσεις πενταπλάσιες από εκείνες στο πλάσμα των μητέρων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τους ανθρώπους. Το Levnix δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από τις θηλάζουσες μητέρες.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Levnix δυνατόν να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως διαταραχές της όρασης, οι οποίες μπορεί να μειώσουν την ικανότητα ολοκλήρωσης συγκεκριμένων εργασιών. Επιπλέον, σπανίως έχουν αναφερθεί περιστατικά παροδικής απώλειας συνείδησης, στα οποία μπορεί να έχουν προηγηθεί πνευμονογαστρικά συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.8). Εξαιτίας του ενδεχομένου εμφάνισης διαταραχών όρασης ή απώλειας της συνείδησης, οι ασθενείς θα πρέπει να προσπαθούν να ελαχιστοποιούν δραστηριότητες όπως η οδήγηση αυτοκινήτου οχήματος, ο χειρισμός βαρέων μηχανημάτων ή η ενασχόληση με άλλες επικίνδυνες δραστηριότητες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Levnix. Εάν οι ασθενείς εμφανίσουν διαταραχές όρασης ή απώλεια της συνείδησης ενώ λαμβάνουν το Levnix, τότε οι ασθενείς δεν θα πρέπει να οδηγούν, να χειρίζονται βαρέα μηχανήματα ή να επιδίδονται σε άλλες επικίνδυνες δραστηριότητες (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να παρουσιαστούν μετά την πρώτη δόση του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για τις πιθανές επιδράσεις αυτών των συμπτωμάτων στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Σε 2.461 ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με το Lenviah σε κλινικές μελέτες φάσης ΙΙΙ αναφέρθηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες είναι λιγότερο ή περισσότερο πιθανόν να σχετίζονται με την τελιθρομυκίνη όπως φαίνεται παρακάτω. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

| Κατηγορία οργάνου συστήματος                                     | Πολύ συχνές (≥ 1/10) | Συχνές (≥1/100 έως <1/10)                                  | Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)                           | Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)         | Πολύ σπάνιες (<1/10.000)  |
|------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος         |                      |                                                            | Ηωσινοφιλία                                                |                                          |                           |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                               |                      | Ζάλη, κεφαλαλγία, διαταραχές γεύσης                        | Ίλιγγος, υπνηλία, νευρική κατάσταση, αϋπνία                | Παροδική απώλεια συνείδησης, παραισθησία | Παροσμία                  |
| Οφθαλμικές διαταραχές                                            |                      |                                                            | Θολή όραση                                                 | Διπλωπία                                 |                           |
| Καρδιαγγειακές διαταραχές                                        |                      |                                                            | Έξαψη, αίσθημα παλμών                                      | Κολπική αρρυθμία, υπόταση, βραδυκαρδία   |                           |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος                         | Διάρροια             | Ναυτία, έμετος, γαστρεντερικός άλγος, μετεωρισμός          | Καντιντίαση στόματος, στοματίτιδα, ανορεξία, δυσκοιλιότητα |                                          | Ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων                          |                      | Αύξηση των ηπατικών ενζύμων (AST, ALT, αλκαλική φωσφατάση) | Ηπατίτιδα                                                  | Χολοστατικός ίκτερος                     |                           |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού                  |                      |                                                            | Εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός                                 | Έκζεμα                                   | Πολύμορφο ερύθημα         |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού |                      |                                                            |                                                            |                                          | Μυϊκές κράμπες            |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος                         |                      | Κολπική καντιντίαση                                        |                                                            |                                          |                           |

Οι διαταραχές της όρασης (< 1%) που συνδέονται με τη χρήση του Ketek, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η θολή όραση, η δυσκολία εστίασης και η διπλωπία, ήταν ως επί το πλείστον ήπιες ως μέτριες. Τυπικά, εμφανίστηκαν εντός ολίγων ωρών μετά την πρώτη ή τη δεύτερη δόση, επανήλθαν στις επόμενες δόσεις, διήρκεσαν κάποιες ώρες και ήταν πλήρως αναστρέψιμες είτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά το τέλος της αγωγής. Τα συμβάματα αυτά δεν έχουν συνδεθεί με σημεία οφθαλμικής διαταραχής (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.7).

Σε κλινικές μελέτες η επίδραση στο QTc ήταν μικρή (κατά μέσον όρο περίπου 1 msec). Σε συγκριτικές μελέτες, φάνηκαν παρόμοιες δράσεις με εκείνες που παρατηρήθηκαν με την κλαριθρομυκίνη σε θεραπεία ΔQTc >30 msec σε 7,6% και 7% των περιπτώσεων, αντίστοιχα. Κανένας ασθενής σε καμία από τις ομάδες δεν παρουσίασε ΔQTc >60 msec. Στο κλινικό πρόγραμμα δεν υπήρξε κάποια αναφορά για TdP ή άλλες σοβαρές κοιλιακές αρρυθμίες ή σχετιζόμενη ανακοπή και δεν εντοπίστηκαν υποομάδες σε κίνδυνο.

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί οι παρακάτω αντιδράσεις (άγνωστης συχνότητας):

- Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος: Αγγειονευρωτικό οίδημα, αναφυλακτικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής καταπληξίας.
- Καρδιακές διαταραχές: επιμήκυνση του διαστήματος QT/QTc.
- Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος: Παγκρεατίτιδα.
- Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων: Σοβαρή ηπατίτιδα και ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4).
- Διαταραχές του νευρικού συστήματος: Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ταχείας έναρξης της έξαρσης της μυασθένειας gravis (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση οξείας υπερδοσολογίας πρέπει να κενωθεί ο στόμαχος. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να χορηγείται συμπτωματική και υποστηρικτική αγωγή. Θα πρέπει να εφαρμόζεται επαρκής ενυδάτωση. Θα πρέπει να ελέγχονται οι ηλεκτρολύτες (ιδιαίτερα το ασβέστιο) στο αίμα. Επειδή υπάρχει το ενδεχόμενο επιμήκυνσης του διαστήματος QT και υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αρρυθμιών, θα πρέπει να παρακολουθείται το ΗΚΓ.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: macrolides, lincosamides & streptogramins, κωδικός ATC: J01FA15.

Η τελθιρομυκίνη είναι ένα ημισυνθετικό παράγωγο της ερυθρομυκίνης Α η οποία ανήκει στις κετολίδες, μια ομάδα αντιμικροβιακών παραγόντων που έχουν σχέση με τα μακρολίδια.

#### Τρόπος δράσης

Η τελθιρομυκίνη αναστέλλει την πρωτεϊνική σύνθεση δρώντας στο επίπεδο των ριβοσωμάτων.

Η συγγένεια της τελθιρομυκίνης με τη βακτηριακή υποομάδα 50S του ριβοσώματος είναι 10 φορές μεγαλύτερη από εκείνη της ερυθρομυκίνης Α όταν το στέλεχος είναι ευαίσθητο στην ερυθρομυκίνη Α. Αντίθετα προς τα ανθεκτικά στην ερυθρομυκίνη Α στελέχη, λόγω του μηχανισμού ανθεκτικότητας σε μια MLS<sub>B</sub>, η τελθιρομυκίνη παρουσιάζει μεγαλύτερη από 20 φορές συγγένεια έναντι της ερυθρομυκίνης Α στη βακτηριακή υποομάδα 50S.

Η τελθιρομυκίνη παρεμβαίνει στη μεταγραφή του ριβοσώματος στο επίπεδο του 23S ριβοσωματικού RNA, όπου αλληλεπιδρά με τις περιοχές V και II. Επιπλέον η τελθιρομυκίνη είναι σε θέση να αναστείλει το σχηματισμό των ριβοσωματικών υποομάδων 50S και 30S.

#### Όρια ευαισθησίας

Τα συνιστώμενα MIC όρια ευαισθησίας για την τελθιρομυκίνη χωρίζουν τους ευαίσθητους από τους ενδιάμεσης ευαισθησίας οργανισμούς και τους ενδιάμεσης ευαισθησίας από τους ανθεκτικούς οργανισμούς και είναι: ευαίσθητοι ≤0,5 mg/l, ανθεκτικοί >2 mg/l.

## Αντιβακτηριακό φάσμα

Η συχνότητα της ανθεκτικότητας για ορισμένα είδη μπορεί να ποικίλλει γεωγραφικά και χρονικά και είναι επιθυμητές οι τοπικές πληροφορίες για την ανθεκτικότητα, ιδιαίτερα όταν αντιμετωπίζονται θεραπευτικά σοβαρές λοιμώξεις. Όταν χρειάζεται, θα πρέπει να αναζητείται η γνώμη των ειδικών όταν η τοπική συχνότητα εμφάνισης της ανθεκτικότητας είναι τέτοια ώστε η χρησιμότητα του φαρμάκου, τουλάχιστον σε κάποιους τύπους λοίμωξης, είναι αμφίβολη.

Οι πληροφορίες παρέχουν μόνο κατά προσέγγιση οδηγίες ως προς την πιθανότητα να είναι ένας μικροοργανισμός ευαίσθητος στην τελλιθρομυκίνη.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><u>Συχνά ευαίσθητα είδη</u></b><br><u>Αερόβια Gram-θετικά βακτήρια</u><br><i>Staphylococcus aureus</i> methicillin susceptible (MSSA)*<br>Lancefield group C and G (β haemolytic) streptococci<br><i>Streptococcus agalactiae</i><br><i>Streptococcus pneumoniae</i> *<br>Viridans group streptococci                                        |
| <u>Αερόβια Gram-αρνητικά βακτήρια</u><br><i>Legionella pneumophila</i><br><i>Moraxella catarrhalis</i> *                                                                                                                                                                                                                                        |
| <u>Άλλα</u><br><i>Chlamydophila pneumoniae</i> *<br><i>Chlamydia psittaci</i><br><i>Mycoplasma pneumoniae</i> *                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b><u>Είδη για τα οποία η επίκτητη ανθεκτικότητα μπορεί να είναι πρόβλημα</u></b><br><u>Αερόβια Gram-θετικά βακτήρια</u><br><i>Staphylococcus aureus</i> methicillin resistant (MRSA)+<br><i>Streptococcus pyogenes</i> *<br><u>Αερόβια Gram-αρνητικά βακτήρια</u><br><i>Haemophilus influenzae</i> \$*<br><i>Haemophilus parainfluenzae</i> \$ |
| <b><u>Οργανισμοί με έμφυτη ανθεκτικότητα</u></b><br><u>Αερόβια Gram-αρνητικά βακτήρια</u><br><i>Acinetobacter</i><br><i>Enterobacteriaceae</i><br><i>Pseudomonas</i>                                                                                                                                                                            |

\* Η κλινική αποτελεσματικότητα για τους ευαίσθητους μικροοργανισμούς έχει αποδειχθεί στις εγκεκριμένες κλινικές ενδείξεις.

\$ φυσική ενδιάμεση ευαισθησία

+ Μεταξύ των MRSA ο ρυθμός των ανθεκτικών στους MLS<sub>Bc</sub> στελεχών είναι μεγαλύτερος από 80%, η τελλιθρομυκίνη δεν είναι δραστική έναντι των MLS<sub>Bc</sub>.

## **Ανθεκτικότητα**

*In vitro* οι MLS<sub>B</sub> δεν επάγουν την ανθεκτικότητα της τελλιθρομυκίνης στους *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* και *Streptococcus pyogenes*, ένα χαρακτηριστικό που έχει σχέση με τη λειτουργία του στα 3 keto. *In vitro* η ανάπτυξη ανθεκτικότητας στην τελλιθρομυκίνη λόγω αυτόματης μετάλλαξης εμφανίζεται σπάνια. Η πλειονότητα των ανθεκτικών στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA) είναι ανθεκτικοί στην ερυθρομυκίνη Α μέσω του επίκτητου μηχανισμού MLS<sub>B</sub>.

Τα αποτελέσματα *in vitro* έδειξαν ότι η τελιθρομυκίνη επηρεάζεται από τους μηχανισμούς ανθεκτικότητας της ερυθρομυκίνης *ermB* ή *mefA*, ωστόσο σε μικρότερη έκταση από ότι η ερυθρομυκίνη. Μολονότι για την έκθεση στην τελιθρομυκίνη επελέγησαν μεταλλαγμένοι πνευμονιόκοκκοι με αυξημένες MIC, οι MIC παρέμειναν εντός του προτεινόμενου εύρους ευαισθησίας.

Για τον *Streptococcus pneumoniae* δεν υπάρχει διασταυρούμενη ή συν-ανθεκτικότητα μεταξύ της τελιθρομυκίνης και των άλλων αντιμικροβιακών ομάδων, συμπεριλαμβανομένης της ανθεκτικότητας στην ερυθρομυκίνη A και/ή στην πενικιλίνη.

Για τον *Streptococcus pyogenes* διασταυρούμενη ανθεκτικότητα παρουσιάζεται σε υψηλού βαθμού ανθεκτικά στελέχη στην ερυθρομυκίνη A.

#### Δράση στη χλωρίδα του στόματος και των κοπράνων

Σε μια συγκριτική μελέτη σε υγιείς εθελοντές, 800 mg τελιθρομυκίνης ημερησίως και 500 mg κλαριθρομυκίνης δύο φορές ημερησίως για 10 ημέρες εμφάνισαν παρόμοια και αντιστρεπτή μείωση της χλωρίδας του στόματος και των κοπράνων. Παρ' όλα αυτά, κατά τη θεραπεία με τελιθρομυκίνη σε αντίθεση με την κλαριθρομυκίνη δεν προέκυψαν ανθεκτικά στελέχη άλφα-στρεπτόκοκκων στο σίελο.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η τελιθρομυκίνη απορροφείται σχεδόν ταχέως. Μετά από μια εφάπαξ ημερήσια δόση 800 mg τελιθρομυκίνης μια μέση μέγιστη συγκέντρωση περίπου 2 mg/l επιτεύχθηκε στο πλάσμα εντός 1-3 ωρών μετά τη δόση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 57% μετά από μια εφάπαξ δόση 800 mg. Ο ρυθμός και η έκταση της απορρόφησης δεν επηρεάζονται από τη λήψη τροφής και γι' αυτό τα δισκία *Levniac* μπορούν να χορηγηθούν ανεξάρτητα της τροφής.

Οι μέσες ελάχιστες συγκεντρώσεις των 0,04-0,07 mg/l του πλάσματος σε σταθερή κατάσταση επιτυγχάνονται μέσα σε 3 έως 4 ημέρες μετά από μια εφάπαξ ημερήσια δόση τελιθρομυκίνης των 800 mg. Η AUC σε σταθερή κατάσταση αυξάνεται κατά 1,5 φορές περίπου σε σύγκριση με την εφάπαξ δόση.

Σε ασθενείς οι μέσες μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση ήταν  $2,9 \pm 1,6$  mg/l (εύρος 0,02-7,6 mg/l) και  $0,2 \pm 0,2$  mg/l (εύρος 0,010-1,29 mg/l) κατά τη διάρκεια ενός θεραπευτικού δοσολογικού σχήματος 800 mg εφάπαξ ημερησίως.

### Κατανομή

Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες *in vitro* είναι περίπου 60%-70%. Η τελιθρομυκίνη κατανέμεται ευρέως σε όλο το σώμα. Ο όγκος κατανομής είναι  $2,9 \pm 1,0$  l/kg. Η ταχεία κατανομή της τελιθρομυκίνης στους ιστούς έχει σαν αποτέλεσμα σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις τελιθρομυκίνης στους περισσότερους ιστούς-στόχους από ότι στο πλάσμα. Οι μέγιστες ολικές ιστικές συγκεντρώσεις του υπερκείμενου υγρού του επιθηλίου, των κυψελιδικών μακροφάγων, των βρογχικών βλεννογόνων, των αμυγδαλών και των ιστών των παραρρίνιων κόλπων ήταν  $14,9 \pm 11,4$  mg/l,  $318,1 \pm 231$  mg/l,  $3,88 \pm 1,87$  mg/kg,  $3,95 \pm 0,53$  mg/kg και  $6,96 \pm 1,58$  mg/kg αντίστοιχα. Η ολική ιστική συγκέντρωση του υπερκείμενου υγρού του επιθηλίου, των κυψελιδικών μακροφάγων, των βρογχικών βλεννογόνων, των αμυγδαλών και των ιστών των παραρρίνιων κόλπων ήταν  $0,84 \pm 0,65$  mg/l,  $162 \pm 96$  mg/l,  $0,78 \pm 0,39$  mg/kg,  $0,72 \pm 0,29$  mg/kg και  $1,58 \pm 1,68$  mg/kg αντίστοιχα 24 ώρες μετά τη δόση. Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις της τελιθρομυκίνης στα λευκοκύτταρα ήταν  $83 \pm 25$  mg/l.

### Μεταβολισμός

Η τελιθρομυκίνη μεταβολίζεται πρωταρχικά από το ήπαρ. Μετά την από του στόματος χορήγηση τα 2/3 της δόσης αποβάλλονται ως μεταβολίτες και το 1/3 αναλλοίωτο. Το βασικό κυκλοφορούν συστατικό στο πλάσμα είναι η τελιθρομυκίνη. Ο κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης της αντιπροσωπεύει το 13% περίπου της AUC της τελιθρομυκίνης και έχει μικρή αντιμικροβιακή δραστηριότητα σε σύγκριση με το αρχικό φάρμακο. Άλλοι μεταβολίτες ανιχνεύθηκαν στο πλάσμα, στα ούρα και τα κόπρανα και αντιπροσωπεύουν ποσοστό ίσο ή μικρότερο από το 3% της AUC στο πλάσμα.

Η τελιθρομυκίνη μεταβολίζεται τόσο από τα ισοένζυμα CYP450 όσο και από τα μη CYP ένζυμα. Το μεγαλύτερο ένζυμο CYP450 που ενέχεται στο μεταβολισμό της τελιθρομυκίνης είναι το CYP3A4. Η τελιθρομυκίνη είναι ένας αναστολέας του CYP3A4 και του CYP2D6 αλλά έχει περιορισμένη ή καμιά δράση στο CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 και 2E1.

### Απέκκριση

Μετά την από του στόματος χορήγηση επισημασμένης τελιθρομυκίνης, 76% της ραδιενέργειας αποβάλλεται από τα κόπρανα και 17% αποβάλλεται από τα ούρα. Περίπου το 1/3 της τελιθρομυκίνης απεκκρίνεται αναλλοίωτο 20% από τα κόπρανα και 12% από τα ούρα. Η τελιθρομυκίνη επιδεικνύει μέτρια, μη γραμμική φαρμακοκινητική. Η μη νεφρική κάθαρση μειώνεται καθώς αυξάνεται η δόση. Η ολική κάθαρση (μέση±σταθερά απόκλιση) είναι περίπου 58±5 l/ώρα μετά την ενδοφλέβια χορήγηση με νεφρική κάθαρση υπεύθυνη σε ποσοστό 22% περίπου από αυτό. Η τελιθρομυκίνη εμφανίζει μια εκθετική απομάκρυνση από το πλάσμα με ταχύ χρόνο ημιζωής της κατανομής που ανέρχεται σε 0,17 ώρες. Ο κύριος χρόνος ημιζωής της τελιθρομυκίνης είναι 2-3 ώρες και ο τελικός, λιγότερο σημαντικός, χρόνος ημιζωής είναι περίπου 10 ώρες σε δόση των 800 mg εφάπαξ ημερησίως.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### - Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη πολλαπλών δόσεων, 36 άτομα με διάφορους βαθμούς νεφρικής δυσλειτουργίας, παρατηρήθηκε αύξηση κατά 1,4 φορές στη  $C_{max,ss}$  και αύξηση κατά 2 φορές στην AUC (0-24)<sub>ss</sub> σε πολλαπλές δόσεις των 800 mg στην ομάδα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CLCR < 30 mL/min) σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές και συστήνεται μειωμένη δοσολογία Lenviax (βλ. παράγραφο 4.2.). Βάσει στοιχείων παρατήρησης, η ημερήσια δόση των 600 mg είναι περίπου ισοδύναμη με την ζητούμενη έκθεση που παρατηρείται σε υγιή άτομα. Βάσει στοιχείων προσομοίωσης, ένα εναλλασσόμενο ημερήσιο δοσολογικό σχήμα των 800 mg και 400 mg σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία μπορεί να προσεγγίσει την AUC (0-48h) των υγιών ατόμων που λαμβάνουν 800 mg άπαξ ημερησίως.

Δεν αξιολογήθηκε η επίδραση της αιμοδιύλισης ως προς την απέκκριση της τελιθρομυκίνης.

#### - Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη μιας εφ'άπαξ δόσης (800 mg) σε 12 ασθενείς και σε μία μελέτη πολλαπλών δόσεων (800 mg) σε 13 ασθενείς με ήπια έως σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child Pugh Class A, B, & C), η  $C_{max}$ , AUC και  $t_{1/2}$  της τελιθρομυκίνης ήταν παρόμοιες συγκριτικά με αυτές που ελήφθησαν από υγιή άτομα συγκρινόμενα με βάση την ηλικία και το φύλλο. Και στις δύο μελέτες, παρατηρήθηκε υψηλότερη νεφρική απέκκριση στους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Λόγω περιορισμένης εμπειρίας σε ασθενείς με μειωμένη μεταβολική ικανότητα του ήπατος, το Lenviax θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

#### - Ηλικιωμένα άτομα

Σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών (κατά μέσον όρο 75 έτη) αυξήθηκε κατά 2 φορές περίπου η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα και η AUC της τελιθρομυκίνης σε σύγκριση με εκείνες που επιτεύχθηκαν στους νεαρούς υγιείς ενήλικες. Αυτές οι αλλαγές στη φαρμακοκινητική δεν απαιτούν προσαρμογή της δοσολογίας.

#### - Παιδιατρικοί ασθενείς

Δεν έχει μελετηθεί ακόμη η φαρμακοκινητική της τελιθρομυκίνης στον παιδιατρικό πληθυσμό ηλικίας μικρότερης των 12 ετών. Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 13-17 ετών, τα ελλιπή στοιχεία που επιτεύχθηκαν έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις της τελιθρομυκίνης σε αυτή την ομάδα ηλικίας ήταν παρόμοιες με τις συγκεντρώσεις ασθενών ηλικίας 18-40 ετών.

#### - Γένος

Οι φαρμακοκινητικές της τελιθρομυκίνης μεταξύ αρρένων και θηλέων είναι παρόμοιες.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Διεξήχθησαν μελέτες τοξικότητας μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις τελιθρομυκίνης σε αρουραίους, σκύλους και πιθήκους διάρκειας 1, 3 και 6 μηνών και έδειξαν ότι το ήπαρ ήταν ο κύριος στόχος τοξικότητας με αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων και ιστολογική ένδειξη βλάβης. Οι επιδράσεις αυτές παρουσίασαν τάση υποστροφής μετά τη διακοπή της θεραπείας. Οι εκθέσεις στο πλάσμα που βασίζονται στο ελεύθερο κλάσμα του δραστικού συστατικού, στα επίπεδα στα οποία δεν παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες κυμάνθηκαν από 1,6 έως 13 φορές της αναμενόμενης κλινικής έκθεσης.

Σε αρουραίους και σκύλους στους οποίους χορηγήθηκε τελιθρομυκίνη για ένα μήνα σε επαναλαμβανόμενες δόσεις των 150 mg/Kg/day ή μεγαλύτερες και για 3-6 μήνες σε επαναλαμβανόμενες δόσεις των 20 mg/Kg/day ή μεγαλύτερες έχει παρατηρηθεί φωσφολιπίδωση (ενδοκυτταρική συσσώρευση φωσφολιπιδίων) η οποία επηρεάζει αρκετά όργανα και ιστούς (π.χ. ήπαρ, νεφρά, πνεύμονα, θύμο αδένες, σπλήνα, χοληδόχο κύστη, λεμφαδένες του μεσεντερίου, γαστρεντερικό σωλήνα). Η χορήγηση αυτή αντιστοιχεί σε επίπεδα συστηματικής έκθεσης στο ελεύθερο δραστικό συστατικό τουλάχιστον 9 φορές μεγαλύτερα από τα αναμενόμενα επίπεδα στον άνθρωπο μετά από 1 μήνα και μικρότερα από τα αναμενόμενα επίπεδα στον άνθρωπο μετά από 6 μήνες, αντίστοιχα. Υπήρξαν αποδείξεις για αναστρεψιμότητα με τη διακοπή της θεραπείας. Η σημασία των ευρημάτων αυτών για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

Όπως ισχύει με ορισμένα μακρολίδια, η τελιθρομυκίνη προκάλεσε τόσο επιμήκυνση του διαστήματος QTc στους σκύλους όσο και στη διάρκεια του δυναμικού ενέργειας στις ίνες Purkinje των κουνελιών *in vitro*. Οι επιπτώσεις ήταν εμφανείς σε επίπεδα του ελεύθερου φαρμάκου στο πλάσμα κατά 8-13 φορές εκείνων που αναμένονται σε κλινικό επίπεδο. Η υποκαλιαιμία και η κινιδίνη είχαν αθροιστικές/υπεραθροιστικές δράσεις *in vitro* ενώ ενίσχυση παρουσιάστηκε με τη σοταλόλη. Η τελιθρομυκίνη, όχι όμως και οι μεγαλύτεροι μεταβολίτες της για τον άνθρωπο, εμφανίζει ανασταλτική δραστηριότητα στους διαύλους HERG και Kv1.5.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα έδειξαν μειωμένη ωρίμανση των γαμετών σε αρουραίο και ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη γονιμοποίηση. Σε υψηλές δόσεις παρουσιάστηκε εμβρυοτοξικότητα και εμφανίστηκε κάποια αύξηση στη μη πλήρη οστεοποίηση και σε ανωμαλία του σκελετού. Οι μελέτες σε αρουραίους και κουνέλια δεν ήταν πειστικές όσον αφορά στο ενδεχόμενο τερατογένεσης ενώ σε υψηλές δόσεις υπήρξε διφορούμενη μαρτυρία ανεπιθυμητών ενεργειών ως προς την ανάπτυξη του εμβρύου.

Η τελιθρομυκίνη και οι κύριοι μεταβολίτες της στον άνθρωπο ήταν αρνητικοί στις δοκιμασίες ως προς το ενδεχόμενο γονοτοξικότητας *in vitro* και *in vivo*. Δεν διεξήχθησαν μελέτες καρκινογένεσης με την τελιθρομυκίνη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας δισκίου:

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική

Ποβιδόνη K25

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου:

Τάλκη

Πολυαιθυλενογλυκόλη 8000

Υπρομελλόζη 6 cp

Τιτανίου διοξείδιο E171

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο E172

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό E172

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κάθε κοιλότητα της κυψέλης περιέχει δύο δισκία.

Οι συσκευασίες διατίθενται σε 10, 14, 20 και 100 δισκία.

Αδιαφανείς κυψέλες από PVC/αλουμίνιο.

Η συσκευασία διατίθεται σε 5 κοιλότητες των δύο δισκίων (5 x 2) η καθεμιά.

Αδιαφανείς κυψέλες μιας δόσης, από PVC/αλουμίνιο, με διάτρηση.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμιά ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Aventis Pharma S.A.

20, Avenue Raymond Aron

F-92160 ANTONY

Γαλλία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/01/192/001-005

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 9 Ιουλίου 2001

Ημερομηνία πρώτης ανανέωσης: 9 Ιουλίου 2006

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Η**

- A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**A. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

**B. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **ΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

- **ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ**

Δεν εφαρμόζεται.

- **ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ**

Ο κάτοχος αυτής της άδειας κυκλοφορίας θα πρέπει να υποβάλλει ΕΠΠΑ κάθε 6 μήνες.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

#### **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ  
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Levniac 400 mg  
Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
telithromycin

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg τελιθρομυκίνη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
5 x 2 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ  
ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ  
ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ {μήνας/χρόνος}

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα {αριθμός}

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Levviac

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ  
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Levniac 400 mg  
επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
telithromycin

**2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Aventis Pharma S.A.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ {μήνας/χρόνος}

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα {αριθμός}

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ

### Levniac 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Telithromycin

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους.  
Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας

#### Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:

1. Τι είναι το Levniac και ποια είναι η χρήση του.
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Levniac.
3. Πώς να πάρετε το Levniac.
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.
5. Πώς να φυλάσσεται το Levniac.
6. Λοιπές πληροφορίες.

## 1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ LEVNIAC ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το Levniac ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται κετολίδες, μια νέα κατηγορία αντιβιοτικών που έχουν σχέση με τα μακρολίδια. Τα αντιβιοτικά σταματούν την ανάπτυξη των μικροβίων που προκαλούν λοιμώξεις.

Το Levniac χρησιμοποιείται σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω για τη θεραπεία λοιμώξεων λόγω μικροβίων ενάντια των οποίων δρα το φάρμακο. Σε εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω το Levniac μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία λοιμώξεων του λαιμού. Σε ενήλικες το Levniac μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία λοιμώξεων του λαιμού, λοιμώξεων των ιγμορείων, αναπνευστικών λοιμώξεων σε ασθενείς με χρόνια δυσχέρεια στην αναπνοή και της πνευμονίας.

## 2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ LEVNIAC

#### Μην πάρετε το Levniac

- εάν πάσχετε από μυασθένεια gravis, μία σπάνια νόσο που προκαλεί μυϊκή αδυναμία
- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην τελιθρομυκίνη, σε οποιοδήποτε από τα αντιβιοτικά της ομάδας των μακρολιδίων ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Levniac. Σε περίπτωση αμφιβολίας, μιλήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- σε περίπτωση που στο παρελθόν παρουσιάσατε ηπατίτιδα ή/και ίκτερο ενώ λαμβάνατε το Levniac.
- σε περίπτωση που παίρνετε συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα για τον έλεγχο των επιπέδων χοληστερόλης ή των άλλων λιπιδίων στο αίμα.
- σε περίπτωση που γνωρίζετε ότι εσείς ή κάποιος από το οικογενειακό σας περιβάλλον έχει μια ανωμαλία στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ), η οποία ονομάζεται “σύνδρομο επιμήκυνσης του QT”.
- ενώ παίρνετε άλλα φάρμακα που περιέχουν κάποια από τις ακόλουθες δραστικές ουσίες:
  - εργοταμίνη ή διυδροεργοταμίνη (δισκία ή εισπνεόμενη για την ημικρανία)
  - τερφεναδίνη ή αστεμιζόλη (αλλεργικά προβλήματα)
  - σισαπρίδη (πεπτικά προβλήματα)

- πιμοζίδη (ψυχιατρικά προβλήματα)
- σε περίπτωση που έχετε σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας ή/και σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας, μην πάρετε το Levniach ενώ παίρνετε άλλα φάρμακα που περιέχουν κάποια από τις ακόλουθες δραστικές ουσίες:
  - κετοконаζόλη (αντιμυκητιασική αγωγή)
  - ένα φάρμακο που ονομάζεται αναστολέας της πρωτεάσης (HIV αγωγή)

Ανατρέξτε επίσης στην παράγραφο “Λήψη άλλων φαρμάκων”.

### **Προσέξτε ιδιαίτερα με το Levniach**

- εάν είχατε συγκεκριμένα καρδιακά προβλήματα όπως νόσημα των στεφανιαίων της καρδιάς, κοιλιακές αρρυθμίες, βραδυκαρδία ή αν είχατε συγκεκριμένες μη φυσιολογικές εξετάσεις αίματος που οφείλονται σε ιατρικές καταστάσεις όπως υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία.
- εάν εκδηλώσετε σοβαρή ή παρατεταμένη ή αιμορραγική διάρροια κατά τη διάρκεια ή μετά τη λήψη των δισκίων Levniach, συμβουλευτείτε αμέσως το γιατρό σας επειδή μπορεί να χρειαστεί διακοπή της αγωγής. Αυτό πιθανόν να είναι ένα σημείο φλεγμονής του εντέρου (*ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα*) που μπορεί να παρουσιασθεί μετά από θεραπεία με αντιβιοτικά.
- εάν έχετε ηπατική νόσο.
- εάν εμφανίζετε διαταραχές της όρασης (θολή όραση, δυσκολία εστίασης, διπλή όραση)
- εάν εμφανίσετε παροδική απώλεια των αισθήσεων (λιποθυμία).
- Τα δισκία Levniach δεν συνιστώνται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 12 ετών.

Ανατρέξτε επίσης στις παραγράφους «Μην πάρετε το Levniach», «Λήψη άλλων φαρμάκων» και «Οδήγηση και Χειρισμός Μηχανών».

### **Λήψη άλλων φαρμάκων**

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή, επειδή ορισμένα από αυτά μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το Levniach.

Δεν θα πρέπει να πάρετε το Levniach μαζί με φάρμακα που περιέχουν εργοταμίνη ή δισκία διυδροεργοταμίνης ή εισπνεόμενα εργοταμίνης για την ημικρανία, τερφεναδίνη ή αστεμιζόλη για αλλεργικά προβλήματα, σισαπρίδη για πεπτικά προβλήματα και πιμοζίδη για ψυχιατρικές παθήσεις. Δεν θα πρέπει να πάρετε το Levniach εάν παίρνετε συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα για τον έλεγχο των επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα ή των άλλων λιπιδίων, όπως η σιμβαστατίνη.

Ανατρέξτε επίσης στην παράγραφο «Μην πάρετε το Levniach».

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό για το γιατρό σας να γνωρίζει εάν παίρνετε φάρμακα που περιέχουν φαινοτοΐνη και καρβαμαζεπίνη (για την επιληψία), ριφαμπικίνη (αντιβιοτικό), φαινοβαρβιτάλη ή βότανο St John (υπερικό/βαλσαμόχορτο), φάρμακα όπως το τακρόλιμους, η κυκλοσπορίνη και το σιρόλιμους (για μεταμόσχευση οργάνου), ή μετοπρολόλη (κατά των καρδιακών παθήσεων) ή το αντι-HIV φάρμακο ριτοναβίρη.

### **Λήψη του Levniach με τροφές και ποτά**

Το Levniach μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς φαγητό.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος, να μην πάρετε τα δισκία Levniach επειδή δεν έχει εδραιωθεί επαρκώς η ασφάλεια του Levniach στην εγκυμοσύνη.

Εάν θηλάζετε, να μην πάρετε τα δισκία Levniach.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Περιορίστε την οδήγηση ή άλλες επικίνδυνες δραστηριότητες ενώ παίρνετε το Levniach. Εάν παρουσιάζετε προβλήματα όρασης ή λιποθυμικές τάσεις ενώ παίρνετε το Levniach, μην οδηγείτε, μη χειρίζεστε βαρέα μηχανήματα και μην επιδίδεστε σε επικίνδυνες δραστηριότητες. Η λήψη των δισκίων Levniach μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως διαταραχές της όρασης, οι οποίες μπορεί να μειώσουν την ικανότητα ολοκλήρωσης συγκεκριμένων εργασιών. Σπάνια έχουν αναφερθεί περιστατικά παροδικής απώλειας συνείδησης (λιποθυμίας) στα οποία μπορεί να έχουν

προηγηθεί πνευμονογαστρικά συμπτώματα (αίσθημα κακουχίας, γαστρεντερική δυσχέρεια). Τα συμπτώματα αυτά μπορεί εμφανιστούν μετά την πρώτη δόση του Levniach.

### 3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ LEVNIAH

Ο γιατρός σας θα σας πει πόσα δισκία Levniach να παίρνετε, σε ποια ώρα και για πόσο διάστημα.

Συνήθως η διάρκεια της θεραπείας είναι 5 ημέρες για λοιμώξεις του λαιμού, λοιμώξεις των ιγμορείων, αναπνευστικών λοιμώξεων σε ασθενείς με χρόνια δυσχέρεια στην αναπνοή και 7 έως 10 ημέρες για πνευμονία.

Η συνιστώμενη δόση του Levniach για ενήλικες και παιδιά ηλικίας 12 ετών και άνω είναι δύο δισκία των 400 mg μια φορά την ημέρα (800 mg εφάπαξ ημερησίως).

Αν έχετε σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, θα πρέπει να πάρετε εναλλασσόμενες ημερήσιες δόσεις των 800 mg (δύο δισκία των 400 mg) και των 400 mg (ένα δισκίο των 400 mg), ξεκινώντας από τη δόση των 800 mg.

Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό.

Καλύτερα να παίρνετε τα δισκία την ίδια ώρα κάθε ημέρας. Εάν είναι δυνατόν, πάρτε τα δισκία πριν τον βραδινό ύπνο, προκειμένου να μειωθεί ο πιθανός αντίκτυπος των διαταραχών της όρασης και της απώλειας των αισθήσεων.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Levniach από την κανονική**

Αν από λάθος πάρετε περισσότερα από ένα δισκία, πιθανόν να μη συμβεί τίποτα. Αν από λάθος πάρετε αρκετά δισκία περισσότερες φορές, επικοινωνήστε με το γιατρό σας ή το φαρμακοποιό σας. Αν είναι δυνατό, να έχετε μαζί σας τα δισκία ή το κουτί για να τα δείξετε στο γιατρό ή στο φαρμακοποιό.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Levniach**

Αν ξεχάσετε να πάρετε μια δόση, αναπληρώστε την το συντομότερο δυνατό. Εντούτοις, αν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και πάρτε το επόμενο δισκίο στη σωστή ώρα.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Levniach**

Να πάρετε όλη τη σειρά των δισκίων που σας χορήγησε ο γιατρός σας ακόμη και όταν αρχίσετε να νοιώθετε καλύτερα προτού τα τελειώσετε. Αν διακόψετε πολύ σύντομα να παίρνετε τα δισκία, η λοίμωξη μπορεί να επανέλθει ή να επιδεινωθεί η κατάστασή σας.

Αν διακόψετε πολύ σύντομα να παίρνετε τα δισκία, μπορεί να συμβάλλετε επίσης στην εμφάνιση μικροβιακής ανθεκτικότητας στο φάρμακο.

Αν νοιώσετε ότι σας έχει εμφανιστεί κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε αμέσως ένα γιατρό για να σας συμβουλέψει πριν πάρετε την επόμενη δόση.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του προϊόντος ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### 4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Levniach μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι περισσότερες από αυτές είναι ήπιες και παροδικές ενώ πολύ σπάνιες περιπτώσεις σοβαρών ανεπιθύμητων ηπατικών αντιδράσεων και ηπατικής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, έχουν αναφερθεί. Γι' αυτό, αν συμβεί κάποια από τις ακόλουθες, διακόψτε τη λήψη του Levniach και μιλήστε αμέσως με το γιατρό σας:

- Αλλεργικές ή δερματικές αντιδράσεις όπως οίδημα του προσώπου, γενικές αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της αλλεργικής καταπληξίας ή σοβαρό νόσημα του δέρματος που συνοδεύεται από κόκκινες κηλίδες, φυσαλίδες.

- Σοβαρή, επιμένουσα ή αιμορραγική διάρροια συνοδευόμενη από κοιλιακό άλγος ή πυρετό, που μπορεί να είναι σημείο σοβαρής φλεγμονής του εντέρου η οποία δυνατόν να παρουσιασθεί πολύ σπάνια μετά από τη θεραπεία με αντιβιοτικά.
- Σημεία και συμπτώματα ηπατίτιδας (νόσημα του ήπατος) όπως κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών, σκούρα ούρα, φαγούρα, απώλεια της όρεξης ή πόνος στην κοιλιά.
- Επιδείνωση μιας κατάστασης η οποία καλείται μυασθένεια gravis, μια σπάνια ασθένεια η οποία προκαλεί μυϊκή αδυναμία.

Οι παραπάνω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι όχι συχνές (1 στους 1000 έως λιγότερο από 1 στους 100 ασθενείς), σπάνιες (1 στους 10.000 έως λιγότερο από 1 στους 1000 ασθενείς) ή πολύ σπάνιες (λιγότερο από 1 στους 10.000 ασθενείς συμπεριλαμβανομένων των μεμονομένων αναφορών) αλλά μπορεί να απαιτήσουν επείγουσα ιατρική προσοχή.

Οι άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, που καταγράφονται παρακάτω, αναφέρονται μαζί με την εκτίμηση της συχνότητας που μπορεί να παρουσιαστούν.

Η πλέον συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια (ποσοστό 10% των ασθενών ή και μεγαλύτερο) που μπορεί να παρουσιασθεί με το Levniac είναι η διάρροια, συνήθως ήπια και παροδική.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρουσιασθούν συχνά (ποσοστό 1-10% των ασθενών) με το Levniac είναι:

- Ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, τυμπανισμός (υπερβολικά αέρια), ζάλη, κεφαλαλγίες, διαταραχές γεύσης, κοιλιακή καντιντίαση (λοίμωξη από μύκητα που συνοδεύεται από τοπική φαγούρα, κάψιμο και λευκόρροια), αύξηση των ηπατικών ενζύμων (ανιχνεύεται με εξέταση αίματος).

Όχι συχνές ή σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (1 στους 10.000 έως λιγότερο από 1 στους 100 ασθενείς) που μπορεί να εμφανισθούν με το Levniac είναι:

Δυσκοιλιότητα, ανορεξία, στοματίτιδα (φλεγμονή στο στόμα), καντιντίαση στόματος (μυκητίαση), ηπατίτιδα, εξάνθημα, κνίδωση, κνησμός (φαγούρα), έκζεμα, υπνηλία, αϋπνία, νευρικότητα, ίλιγγος, παραισθησίες (μυρμήγκιασμα των χεριών ή των ποδιών), διαταραχές της όρασης (θολή όραση, δυσκολία εστίασης, διπλωπία), εξάψεις, παροδική απώλεια συνείδησης (λιποθυμία), αρρυθμία, βραδυκαρδία ή αίσθημα παλμών (μεταβολές στο ρυθμό της καρδιάς ή στο ΗΚΓ), υπόταση (χαμηλή πίεση του αίματος), ηωσινοφιλία (αύξηση συγκεκριμένων λευκοκυττάρων που ανιχνεύονται με εξέταση αίματος).

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (λιγότερο από 1 στους 10000 ασθενείς) που μπορεί να εμφανισθούν με το Levniac είναι:

Διαταραχές της όσφρησης, μυϊκές κράμπες.

Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανισθούν με το Levniac είναι:

Ανωμαλία του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) που ονομάζεται επιμήκυνση του διαστήματος QT και φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα).

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, έχει αναφερθεί ηπατική ανεπάρκεια (άγνωστης συχνότητας).

Ενημερώστε το γιατρό σας στην περίπτωση που κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ενοχλητική, σοβαρή ή δεν υποχωρεί καθώς συνεχίζει η θεραπεία.

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή φαρμακοποιό σας.

## 5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ LEVNIAx

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείται το Levniac μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στη συσκευασία.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτείστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### Τι περιέχει το Levniax

- Η δραστική ουσία είναι η τελιθρομυκίνη.
- Τα άλλα συστατικά είναι κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, ποβιδόνη K25, καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη, και μαγνήσιο στεατικό στον πυρήνα του δισκίου και τάλκη, πολυαιθυλενογλυκόλη 8000, υπρομελλόζη 6 cp, τιτανίου διοξείδιο E171, σιδήρου οξείδιο κίτρινο E172, και σιδήρου οξείδιο ερυθρό E172 στην επικάλυψη με λεπτό υμένιο.

### Εμφάνιση του Levniax και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα δισκία Levniax 400 mg παρουσιάζονται ως επιμήκη, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, χρώματος ανοιχτού πορτοκαλί με τυπωμένα τα στοιχεία “H3647” στη μια πλευρά και το “400” στην άλλη.

Τα δισκία Levniax φέρονται σε συσκευασία κυψελών. Κάθε κοιλότητα της κυψέλης περιέχει δύο δισκία.

Διατίθενται σε συσκευασίες των 10, 5 x 2, 14, 20 και 100 δισκίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

*Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας του Levniax είναι:*

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

*Ο παραγωγός του Levniax είναι:*

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

### **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

**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

**Nederland**

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

**Norge**

Aventis Pharma AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {ημερομηνία}