

**ANEXO I**

**RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

Medicamento con autorización anulada

## 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Levviax 400 mg comprimidos recubiertos con película.

## 2. COMPOSICIÓN CUANTITATIVA Y CUALITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de telitromicina.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido biconvexo, oblongo, de color naranja pálido, grabado con H3647 por una cara y con 400 por la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Al prescribir Levviax, deberán tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales referentes al uso adecuado de los agentes antibacterianos y la prevalencia local de resistencias (ver secciones 4.4 y 5.1). Levviax está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones:

*En pacientes mayores de 18 años:*

- Neumonía adquirida en la comunidad, leve o moderada (ver sección 4.4).
- Tratamiento de las siguientes infecciones, cuando están causadas por cepas que se conoce o sospecha que son resistentes a beta-lactámicos y/o macrólidos (de acuerdo a la historia del paciente y a los datos de resistencia nacionales y/o regionales) englobadas en el espectro antibacteriano de telitromicina (ver secciones 4.4 y 5.1):
  - Exacerbación aguda de la bronquitis crónica.
  - Sinusitis aguda.

*En pacientes mayores de 12 años:*

- Amigdalitis/Faringitis, producidas por *Streptococcus pyogenes*, como alternativa cuando los antibióticos betalactámicos no son adecuados en países/regiones con prevalencia significativa de *S. pyogenes* resistente a macrólidos, mediado por ermTR o mefA (ver secciones 4.4 y 5.1).

### 4.2 Posología y forma de administración

La dosis recomendada es de 800 mg una vez al día, es decir, dos comprimidos de 400 mg una vez al día. Los comprimidos deberán tragarse con una cantidad suficiente de agua. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos. Debe considerarse la toma de Levviax a la hora de acostarse, para reducir el impacto potencial de trastornos visuales y pérdida de conciencia (ver sección 4.4).

*En pacientes mayores de 18 años, dependiendo de la indicación, la pauta de tratamiento será:*

- Neumonía adquirida en la comunidad: 800 mg una vez al día durante 7 a 10 días.
- Exacerbación aguda de bronquitis crónica: 800 mg una vez al día durante 5 días.
- Sinusitis aguda: 800 mg una vez al día durante 5 días.
- Amigdalitis/Faringitis producidas por *Streptococcus pyogenes*: 800mg una vez al día durante 5 días.

*En pacientes de 12 a 18 años, la pauta de tratamiento será:*

- Amigdalitis/Faringitis producidas por *Streptococcus pyogenes*: 800mg una vez al día durante 5 días.

#### En ancianos:

No se precisan ajustes de dosis debidos únicamente a la edad, en pacientes de edad avanzada.

#### En niños:

No se recomienda el uso de Levviax en niños menores de 12 años debido a la ausencia de datos de seguridad y eficacia (ver sección 5.2.).

#### Insuficiencia renal:

No se precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se recomienda Levviax como tratamiento de primera elección en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) ni tampoco, en pacientes con insuficiencia renal grave junto con insuficiencia hepática co-existente, ya que no se dispone del formato de dosis óptimo (600 mg). Si el tratamiento con telitromicina se considera necesario, estos pacientes beberán tratarse alternando dosis diarias de 800 mg y de 400 mg, empezando con una dosis de 800 mg.

En los pacientes sometidos a hemodiálisis, debe ajustarse la posología de forma que se administren 800 mg de Levviax después de cada sesión de diálisis (ver también sección 5.2).

#### Insuficiencia hepática:

No se precisa ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, a menos que la función renal esté gravemente alterada. Sin embargo, debido a la limitada experiencia en pacientes con insuficiencia hepática, Levviax debe usarse con precaución (ver también secciones 4.4 y 5.2).

### **4.3 Contraindicaciones**

Levviax está contraindicado en pacientes con miastenia gravis (ver sección 4.4).

Hipersensibilidad al principio activo, a cualquiera de los agentes antibacterianos de la familia de los macrólidos o a cualquiera de los excipientes.

Levviax no debe usarse en pacientes con historia previa de hepatitis y/o ictericia asociada al uso de telitromicina.

Está contraindicada la administración concomitante de Levviax con cualquiera de las siguientes sustancias: cisaprida, alcaloides derivados del cornezuelo de centeno (como la ergotamina y la dihidroergotamina), pimocida, astemizol y terfenadina (ver sección 4.5).

Levviax no debe administrarse concomitantemente con simvastatina, atorvastatina y lovastatina. El tratamiento con estos medicamentos deberá interrumpirse durante el tratamiento con Levviax (ver sección 4.5).

Levviax está contraindicado en pacientes con historia de síndrome de alargamiento del intervalo QT congénito o historia familiar de síndrome de alargamiento del intervalo QT (si no se ha excluido por ECG) y en pacientes con alargamiento del intervalo QT adquirido.

En pacientes con la función renal y/o hepática gravemente deteriorada, está contraindicada la administración concomitante de Levviax con fármacos que sean inhibidores potentes del CYP3A4, tales como inhibidores de la proteasa y el ketoconazol,

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Al igual que los macrólidos, debido al potencial de incrementar el intervalo QT, Levviax deberá administrarse con precaución en pacientes con trastornos cardíacos coronarios, historia de arritmias ventriculares, hipopotasemia y/o hipomagnesemia no corregidas, bradicardia (<50 bpm), o durante la administración concomitante de Levviax con fármacos prolongadores del intervalo QT o inhibidores potentes del CYP 3A4 tales como los inhibidores de la proteasa y el ketoconazol.

Como ocurre con casi todos los agentes antibacterianos, la aparición de diarrea, particularmente si es severa, persistente y/o sanguinolenta, durante o después del tratamiento con telitromicina puede ser manifestación de colitis pseudomembranosa. Si existe sospecha de colitis pseudomembranosa, la toma de Levviax comprimidos debe interrumpirse inmediatamente y los pacientes deben ser tratados con medidas soporte y/o terapia específica.

En pacientes en tratamiento con telitromicina se han notificado casos de exacerbaciones de la miastenia gravis y en ocasiones se produjo en las primeras horas tras la toma de la primera dosis. Estas notificaciones incluyeron casos motales y cuadros de insuficiencia respiratoria aguda de rápida aparición (ver sección 4.8).

En estudios clínicos con telitromicina se han descrito con frecuencia alteraciones en enzimas hepáticas. Así mismo, en estudios post comercialización, se han detectado casos de hepatitis severa y fallo hepático, incluyendo casos mortales (generalmente asociados a enfermedades graves subyacentes o medicación concomitante) (ver sección 4.8).

Estas reacciones hepáticas se observaron durante o inmediatamente después del tratamiento, y en la mayoría de los casos fueron reversibles después de interrumpir el tratamiento.

Se debe aconsejar a los pacientes la interrupción del tratamiento y que contacten con su doctor si aparecen signos y síntomas de enfermedad hepática tal como anorexia, ictericia, orina oscura, aparición de picores o desarrollo de abdomen doloroso a la palpación.

Debido a la limitada experiencia que se tiene, Levviax deberá administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Levviax puede causar trastornos visuales especialmente enlenteciendo la capacidad de relajar y estimular la acomodación visual. Los trastornos visuales incluyen visión borrosa, dificultad para enfocar y diplopía. La mayoría de los efectos son de gravedad media a moderada. No obstante, se han notificado casos graves (ver secciones 4.7 y 4.8).

Se han notificado casos de efectos adversos post-comercialización de pérdida de conciencia incluyendo algunos casos asociados al síndrome vagal (ver secciones 4.7 y 4.8).

Debe considerarse la toma de Levviax a la hora de acostarse, para reducir el impacto potencial de trastornos visuales y la pérdida de conciencia.

No debe administrarse Levviax ni durante ni hasta 2 semanas después del tratamiento con inductores del CYP3A4 (como rifampicina, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital, hierba de San Juan). El tratamiento concomitante con estas sustancias medicinales es probable que produzca niveles de telitromicina subterapéuticos con el consiguiente riesgo de fracaso del tratamiento (ver sección 4.5).

Levviax es un inhibidor del CYP3A4 y únicamente bajo circunstancias especiales se administrará durante el tratamiento con otros medicamentos que se metabolicen por CYP3A4.

En áreas con una elevada incidencia de resistencias a la Eritromicina A, es especialmente importante tener en consideración la evolución del modelo de sensibilidad a la telitromicina y a otros antibióticos.

Se ha demostrado la eficacia en neumonía adquirida en la comunidad en un número limitado de pacientes con factores de riesgo tales como bacteriemia neumocócica o edad superior a 65 años.

La experiencia en el tratamiento de infecciones producidas por *S. pneumoniae* resistente a penicilina o eritromicina es limitada, pero hasta aquí la eficacia clínica y las tasas de erradicación han sido similares comparadas con el tratamiento de *S. pneumoniae* susceptible. Se deberá tener precaución cuando el microorganismo sospechoso es *S. aureus* y hay una probabilidad de resistencia a eritromicina basada en la epidemiología local.

*L. pneumophila* es muy sensible a la telitromicina *in vitro* no obstante la experiencia clínica en el tratamiento de la neumonía producida por *legionella* es limitado.

Al igual que para los macrólidos, *H. influenzae* esta clasificado como de sensibilidad intermedia. Esto deberá ser tenido en cuenta al tratar infecciones producidas por *H. influenzae*.

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Únicamente se han realizado estudios de interacción en adultos.

##### Efecto de Levviax sobre otras sustancias medicinales

La telitromicina es un inhibidor del CYP3A4 y del CYP2D6. Estudios *in vivo* con simvastatina, midazolam y cisaprida han demostrado un potente efecto inhibitorio sobre el CYP3A4 intestinal y una inhibición moderada del CYP3A4 hepático. Es difícil predecir el grado de inhibición sobre los distintos sustratos del CYP3A4. En consecuencia, no se debe utilizar Levviax durante el tratamiento con medicamentos que sean sustratos del CYP3A4, a menos que las concentraciones plasmáticas del sustrato del CYP3A4, la eficacia o los acontecimientos adversos puedan ser vigilados estrechamente. Por otra parte, durante el tratamiento con Levviax, debe interrumpirse el tratamiento con el sustrato del CYP3A4.

##### Sustancias medicinales con capacidad para alargar el intervalo QT

Levviax puede aumentar los niveles plasmáticos de cisaprida, pimozida, astemizol y terfenadina. Ello podría dar como resultado un alargamiento del intervalo QT y arritmias cardíacas, incluida taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsades de pointes. La administración concomitante de Levviax y cualquiera de estos fármacos está contraindicada (ver sección 4.3).

Se debe tener precaución cuando se administra Levviax a pacientes que estén tomando otros fármacos con capacidad de alargar el intervalo QT (ver sección 4.4).

##### Alcaloides derivados del cornezuelo de centeno (como ergotamina y dihidroergotamina)

Por extrapolación de eritromicina A y josamicina, la administración concomitante de Levviax con alcaloides derivados del cornezuelo de centeno podría llevar a una vasoconstricción grave (“ergotismo”), con posibilidad de necrosis de las extremidades. La combinación está contraindicada (ver sección 4.3).

##### Estatinas

Cuando se ha administrado simvastatina de forma conjunta con Levviax, se produjo un aumento de 5,3 veces en la  $C_{max}$  de simvastatina y de 8,9 veces en el AUC de simvastatina, un incremento de 15 veces en la  $C_{max}$  del ácido simvastatínico y un aumento de 11 veces en el AUC del ácido simvastatínico. No se han realizado estudios *in vivo* de interacción con otras estatinas, pero Levviax podría producir una interacción similar con lovastatina y atorvastatina, una interacción menor con cerivastatina y poca o nula interacción con pravastatina y fluvastatina. Levviax no debe utilizarse de forma concomitante con simvastatina, atorvastatina y lovastatina. Durante el tratamiento con Levviax, debe interrumpirse el tratamiento con estos fármacos. Cerivastatina debe utilizarse con precaución y los pacientes deberán ser monitorizados estrechamente por la aparición de signos y síntomas de miopatía.

##### Benzodiacepinas

En la administración concomitante de midazolam con Levviax, se observó un aumento de 2,2 veces en el AUC de midazolam después de la administración intravenosa de midazolam y de 6,1 veces después de la administración oral. La semivida de midazolam se incrementó unas 2,5 veces. Debe evitarse la administración oral de midazolam de forma concomitante con Levviax. La dosis de midazolam intravenoso debe ajustarse según sea necesario y el paciente debe estar monitorizado. Deberán tenerse idénticas precauciones con otras benzodiacepinas que sean metabolizadas por el CYP3A4, (especialmente triazolam y también, aunque en menor medida, alprazolam). No es probable que interaccionen con Levviax otras benzodiacepinas que no se metabolizan por el CYP3A4 (temacepam, nitracepam, loracepam).

### Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus

Debido a su capacidad inhibitoria sobre el CYP3A4, la telitromicina puede aumentar la concentración plasmática de estos sustratos del CYP3A4. Así, cuando se inicia el tratamiento con telitromicina en pacientes que ya reciben cualquiera de estos agentes inmunosupresores, deberán vigilarse estrechamente los niveles de ciclosporina, tacrolimus o sirolimus y deberá reducirse su dosis según sea necesario. Cuando se interrumpe el tratamiento con telitromicina, deberán controlarse estrechamente, de nuevo, los niveles de ciclosporina, tacrolimus o sirolimus y deberá incrementarse su dosis según sea necesario.

### Metoprolol

Cuando se administró metoprolol (substrato del CYP2D6) concomitantemente con Levviax, hubo un ligero aumento, de aproximadamente el 38%, en la Cmax y el AUC de metoprolol, no obstante esto no tuvo efecto sobre la semivida de eliminación de metoprolol. La exposición aumentada a metoprolol puede ser de importancia clínica en pacientes con insuficiencia cardíaca tratada con metoprolol. En estos pacientes, la administración concomitante de Levviax y metoprolol (substrato del CYP2D6), debe considerarse con precaución.

### Digoxina

Se ha demostrado que Levviax incrementa las concentraciones plasmáticas de la digoxina. En voluntarios sanos, los niveles plasmáticos valle, Cmax, AUC y el aclaramiento renal de digoxina aumentaron un 20%, 73%, 37% y 27%, respectivamente. No se observaron cambios significativos en los parámetros electrocardiográficos, ni signos de toxicidad por digoxina. Sin embargo, durante la administración concomitante de digoxina y Levviax deberá considerarse la monitorización de los niveles séricos de digoxina.

### Teofilina

No existen interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes entre Levviax y la teofilina administrada como formulación de liberación prolongada. No obstante, con el objeto de evitar posibles efectos secundarios digestivos, tales como náuseas y vómitos, la administración de ambos fármacos deberá estar separada por un intervalo de una hora.

### Anticoagulantes orales

En pacientes tratados simultáneamente con anticoagulantes y antibióticos, incluyendo telitromicina, se ha notificado un aumento de la actividad anticoagulante. Los mecanismos no se conocen completamente. Aunque no existen interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas de Levviax con la warfarina tras la administración de una única dosis, durante el tratamiento concomitante debería considerarse controlar más frecuentemente el tiempo de protrombina/valores INR (Índice Internacional Normalizado).

### Anticonceptivos orales

En individuos sanos, no hay interacción farmacodinámica o farmacocinética clínicamente relevante con anticonceptivos orales trifásicos de dosis baja.

### **Efecto de otras sustancias medicinales sobre Levviax**

Durante la administración concomitante de rifampicina y telitromicina en dosis repetidas, la Cmax y el AUC de telitromicina descendieron una media del 79 % y 86 % respectivamente. Por lo tanto, la administración concomitante de inductores del CYP3A4 (como rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan) es probable que produzca niveles subterapéuticos de telitromicina y una pérdida de efecto. La inducción disminuye de forma gradual durante las 2 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento con inductores del CYP3A4. Levviax no debe ser administrado en las 2 semanas posteriores al tratamiento con inductores del CYP3A4.

Estudios de interacción con itraconazol y ketoconazol, dos inhibidores del CYP3A4, mostraron que las concentraciones máximas de telitromicina en plasma se incrementaron en 1,22 y 1,51 veces respectivamente, y el AUC en 1,54 y 2,0 veces respectivamente. Estas modificaciones en la farmacocinética de la telitromicina no requieren ajuste de dosis, ya que la telitromicina se mantiene dentro de un rango bien tolerado. El efecto de ritonavir sobre la telitromicina no ha sido estudiado y

podría llevar a un incremento mayor de la exposición a telitromicina. Debe emplearse dicha combinación con precaución.

Ranitidina (administrada 1 hora antes de Levviax) y otros antiácidos que contienen hidróxido de aluminio y magnesio no influyen de forma clínicamente relevante sobre la farmacocinética de la telitromicina.

#### 4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes sobre la utilización de Levviax en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. Levviax no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

La telitromicina se excreta en la leche de los animales, a concentraciones de aproximadamente 5 veces las del plasma materno. No se dispone de datos al respecto en humanos. Levviax no debe administrarse a mujeres en periodo de lactancia.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Levviax puede producir efectos secundarios tales como trastornos visuales que podrían reducir las habilidades para la realización de ciertas tareas. También se han comunicado casos raros de pérdida de conciencia transitoria, que pueden ser precedidos de síntomas vagos (ver sección 4.8). Los pacientes deben intentar reducir al mínimo la realización de actividades tales como conducir vehículos con motor, trabajar con maquinaria pesada o realizar otras actividades arriesgadas durante el tratamiento con Levviax, debido a posibles trastornos visuales o pérdida de conciencia. Si el paciente experimenta trastornos visuales o pérdida de conciencia mientras está tomando Levviax, no debe conducir vehículos a motor, maquinaria pesada o realizar otras actividades arriesgadas (ver secciones 4.4 y 4.8).

Los pacientes deben ser informados que estos efectos adversos pueden aparecer después de la primera toma del medicamento. Debido a estos posibles efectos, los pacientes deberán tener precaución a la hora de conducir y utilizar maquinaria.

#### 4.8 Reacciones adversas

En los 2461 pacientes tratados con Levviax en ensayos clínicos de fase III, se han notificado las siguientes reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con telitromicina. Esto se muestra a continuación.

En cada uno de los grupos de frecuencia presentados, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

Sistema organo-clase	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ -<1/10)	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ -<1/100)	Raras ( $\geq 1/10.000$ -<1/1000)	Muy raras (<1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Eosinofilia		
Trastornos del sistema nervioso		Mareo, dolor de cabeza, alteración del gusto.	Vértigo, somnolencia, nerviosismo, insomnio	Pérdida transitoria de la conciencia, parestesia	Parosmia
Trastornos oculares			Visión borrosa	Diplopía	

Trastornos cardiovasculares			Sofocos Palpitaciones	Arritmia auricular, hipotensión, bradicardia	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Nauseas, vómitos, dolor gastrointestinal, flatulencia.	Candidiasis oral, estomatitis, anorexia, estreñimiento.		Colitis pseudomembranosa
Trastornos hepatobiliares		Incremento de las enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatasa alcalina).	Hepatitis	Ictericia colestásica	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Rash, urticaria, prurito	Eczema	Eritema multiforme
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo					Calambres musculares
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Candidiasis vaginal			

Los trastornos visuales (<1%) asociados con el uso de Levvix, incluyendo visión borrosa, dificultades para enfocar y diplopia, fueron en su mayor parte leves a moderados. Estos aparecieron normalmente a las pocas horas de la primera o segunda toma, y volvieron a aparecer con las siguientes dosis, se prolongaron varias horas y remitieron por completo, bien durante el tratamiento, o tras finalizar el mismo. Estas reacciones no se han asociado con signos de anormalidad ocular (ver secciones 4.4 y 4.7).

En ensayos clínicos el efecto sobre el QTc fue pequeño (media de aproximadamente 1 mseg). En ensayos comparativos se vieron efectos similares a los observados con claritromicina con un  $\Delta QTc > 30$  mseg en tratamiento en el 7,6 % y en el 7,0 % de los casos respectivamente. Ningún paciente de ningún grupo desarrolló un  $\Delta QTc > 60$  mseg. No hubo informes de TdP u otras arritmias ventriculares graves o síncope relacionado, en el programa clínico, y no se identificaron subgrupos de riesgo.

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado las siguientes reacciones (frecuencia desconocida):

- Trastornos cardíacos: Prolongación del intervalo QT/QTc.
- Trastornos del sistema inmunológico: Edema angioneurótico, reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico.
- Trastornos gastrointestinales: Pancreatitis.
- Trastornos hepato-biliares: Hepatitis severa y fallo hepático (ver sección 4.4).
- Trastornos del sistema nervioso: Se han notificado casos de aparición rápida de exacerbación de miastenia gravis (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### 4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis aguda oral, deberá practicarse el vaciado gástrico. El paciente deberá ser sometido a observación estrecha y se le administrará el tratamiento sintomático y de apoyo preciso. Deberá mantenerse una hidratación adecuada. Deberán controlarse los electrolitos en sangre,

(especialmente el potasio). Debido a la posibilidad de prolongación del intervalo QT y al aumento del riesgo de arritmia, se deberá realizar una monitorización ECG.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Macrólidos, Lincosamidas y Estreptograminas, código ATC: J01FA15. La telitromicina es un derivado semisintético de la eritromicina A que pertenece a la familia de los ketólidos, una clase de agentes antibacterianos relacionados con los macrólidos.

#### Mecanismo de acción

La telitromicina inhibe la síntesis de proteínas actuando a nivel del ribosoma.

Cuando la cepa es sensible a la eritromicina A, la afinidad de la telitromicina por la subunidad 50S del ribosoma bacteriano es 10 veces mayor que la de la eritromicina A. Frente a cepas resistentes a la eritromicina A, debido a un mecanismo de resistencia  $MLS_B$ , la telitromicina muestra una afinidad 20 veces mayor que la eritromicina A en la subunidad 50 S bacteriana.

La telitromicina interfiere en la transcripción del ribosoma, al nivel 23S del RNA ribosomal. A este nivel, la telitromicina interacciona con el dominio V y II. Por lo tanto, la telitromicina es capaz de bloquear la formación de las subunidades ribosomales 50S y 30S.

#### Puntos de corte de la sensibilidad

Los valores de CMI recomendados para la telitromicina que separan los gérmenes sensibles de los gérmenes de sensibilidad intermedia, y los gérmenes de sensibilidad intermedia de los gérmenes resistentes, son: Sensible  $\leq 0,5$  mg/L, Resistente  $> 2$  mg/L.

#### Espectro antibacteriano

En determinadas especies, la prevalencia de resistencia puede variar geográficamente y a lo largo del tiempo, por lo que es deseable disponer de la información local al respecto, en especial en el caso del tratamiento de las infecciones severas. Así mismo, se debe buscar consejo de expertos cuando la prevalencia local de resistencias sea tal que la utilización de agentes en, al menos, algunos tipos de infecciones sea cuestionable.

Por tanto, la información que aquí se presenta constituye solamente una guía aproximada acerca de las probabilidades de que determinados microorganismos sean sensibles a la telitromicina.

## **Especies comúnmente susceptibles**

### Bacterias Gram-positivas aerobias

*Staphylococcus aureus* methicillin sensible (MSSA)\*

Estreptococos de los grupos C y G ( $\beta$  hemolíticos) de Lancefield

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*\*

Estreptococos del grupo Viridans

### Bacterias Gram-negativas aerobias

*Legionella pneumophila*

*Moraxella catarrhalis*\*

### Otros

*Chlamydia pneumoniae*\*

*Chlamydia psittaci*

*Mycoplasma pneumoniae*\*

## **Especies para las cuales las resistencias adquiridas pueden ser un problema**

### Bacterias Gram-positivas aerobias

*Staphylococcus aureus* methicillin resistentes (MRSA)+

*Streptococcus pyogenes*\*

### Bacterias Gram-negativas aerobias

*Haemophilus influenzae* \$\*

*Haemophilus parainfluenzae* \$

## **Organismos inherentemente resistentes**

### Bacterias Gram-negativas aerobias

*Acinetobacter*

*Enterobacteriaceae*

*Pseudomonas*

\*La eficacia clínica ha sido demostrada en los aislamientos sensibles de estos gérmenes, en las indicaciones clínicas aprobadas.

\$ Susceptibilidad natural intermedia.

+Entre MRSA la tasa de cepas resistentes MLS<sub>Bc</sub> es mas del 80%, la telitromicina no es activo frente a MLS<sub>Bc</sub>.

## Resistencias

*In vitro*, la telitromicina no induce resistencias de tipo MLS<sub>B</sub> al *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y ni al *Streptococcus pyogenes*, característica que se atribuye a su función 3-ceto. El desarrollo *in vitro* de resistencias a la telitromicina por mutación espontánea es raro. La mayoría de los MRSA son resistentes a la eritromicina A por un mecanismo constitutivo MLS<sub>B</sub>.

Los resultados *in vitro* han mostrado que la telitromicina es afectada por mecanismos de resistencia relacionados de eritromicina ermB o mefA, pero en menor grado que la eritromicina. Mientras la exposición a la telitromicina fue selectiva para mutantes neumocócicos con unas CMIs aumentadas, estas CMIs permanecieron dentro de los límites de sensibilidad aceptados.

Para *Streptococcus pneumoniae*, no hay resistencias cruzadas o co-resistencias entre telitromicina y otras clases de antibacterianos incluyendo eritromicina A y/o penicilina resistente.

Para *Streptococcus piogenes*, aparecen resistencias cruzadas para cepas de alto nivel resistentes a Eritromicina A.

## Efecto sobre la flora oral y fecal

En un estudio comparativo en voluntarios sanos, la administración por vía oral de telitromicina a una dosis de 800 mg al día y claritromicina 500 mg durante 10 días mostraron una reducción similar y reversible de la flora oral y fecal.

No obstante, a diferencia de lo ocurrido con claritromicina, en el tratamiento con telitromicina no aparecieron cepas resistentes de estreptococos alfa en la saliva.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Tras su administración oral, la telitromicina se absorbe completa y rápidamente. La concentración plasmática máxima de unos 2 mg/l se alcanza dentro de 1-3 horas tras la administración de la dosis diaria de 800 mg de telitromicina. La biodisponibilidad absoluta es del 57% tras una dosis única de 800 mg. La tasa y el grado de absorción no se ven afectados por la ingesta de alimentos, por lo que los comprimidos de Levviax pueden tomarse sin tener en cuenta los alimentos.

La media de las concentraciones plasmáticas valle en estado de equilibrio de 0,07 mg/l se alcanzan dentro de los 2 - 3 días con la administración de una dosis diaria de 800 mg de telitromicina. En estado de equilibrio, el AUC es aproximadamente 1,5 veces mayor que su valor tras una dosis única.

La media de las concentraciones plasmáticas pico y valle en estado de equilibrio en pacientes fue de  $2,9 \pm 1,6$  mg/l (rango  $0,02 \pm 7,6$  mg/l) y de  $0,2 \pm 0,2$  mg/l (rango  $0,010 \pm 1,29$  mg/l), durante un régimen terapéutico de 800 mg una vez al día.

### Distribución

La unión a proteínas *in vitro* es de aproximadamente del 60% al 70%. La telitromicina se distribuye ampliamente por el organismo. El volumen de distribución es de  $2,9 \pm 1,01$  l/kg. La rápida distribución de la telitromicina a los tejidos resulta en unas concentraciones de telitromicina significativamente más elevadas en la mayoría de los tejidos diana que en el plasma. Las máximas concentraciones tisulares totales en el fluido de recubrimiento epitelial, macrófagos alveolares, mucosa bronquial, amígdalas y tejido sinusal fueron  $14,9 \pm 11,4$  mg/l,  $318,1 \pm 231$  mg/l,  $3,88 \pm 1,87$  mg/kg,  $3,95 \pm 0,53$  mg/kg y  $6,96 \pm 1,58$  mg/kg respectivamente. Las concentraciones tisulares totales 24 horas después de la dosis en el fluido de recubrimiento epitelial, macrófagos alveolares, mucosa bronquial, amígdalas y tejido sinusal fueron  $0,84 \pm 0,65$  mg/l,  $162 \pm 96$  mg/l,  $0,78 \pm 0,39$  mg/kg,  $0,72 \pm 0,29$  mg/kg y  $1,58 \pm 1,68$  mg/kg, respectivamente. La media de las concentraciones máximas de telitromicina en glóbulos blancos fue de  $83 \pm 25$  mg/l.

### Metabolismo

La telitromicina se metaboliza fundamentalmente en el hígado. Tras su administración oral, dos terceras partes de la dosis se eliminan en forma de metabolitos, y una tercera parte se elimina inalterada. El principal compuesto circulante en plasma es la telitromicina. Su principal metabolito circulante representa en torno al 13% del AUC de la telitromicina y posee una escasa actividad antimicrobiana en comparación con el fármaco original. Se detectaron otros metabolitos en plasma, orina y heces y representan el 3% o menos del AUC plasmático.

La telitromicina se metaboliza principalmente por isoenzimas CYP450, y por enzimas no-CYP. El principal enzima CYP450 involucrado en el metabolismo de la telitromicina es CYP3A4. La telitromicina es un inhibidor de CYP3A4 y CYP2D6, pero no tiene efecto o tiene un efecto limitado sobre CYP1A y 2C9.

### Eliminación

Tras la administración oral de telitromicina radiomarcada, se recuperó en heces el 76% de la radioactividad, y un 17% en orina. En torno a una tercera parte de la telitromicina se eliminó

inalterada: el 20% en heces, y el 12%, en orina. La telitromicina muestra una farmacocinética no lineal moderada. El aclaramiento no renal desciende al aumentar la dosis. El aclaramiento total (media±SD) es de aproximadamente  $58\pm 5$  l/h tras una administración intravenosa, con un aclaramiento renal del 22% de este valor. La telitromicina muestra una disminución tri-exponencial en el plasma con una rápida vida media de distribución de 0,17 h. La vida media de eliminación principal de la telitromicina es 2-3 horas y la vida media terminal, menos importante, es de unas 10 horas con la dosis de 800 mg una vez al día.

### Poblaciones especiales

#### - Insuficiencia renal

En un estudio a dosis múltiples, en el que se compararon voluntarios sanos con 36 sujetos con distintos grados de insuficiencia renal, se observó un aumento del 1,4 veces en la  $C_{max,ss}$ , y un aumento de 2 veces en el AUC (0-24)ss, con dosis múltiples de 800 mg en un grupo de pacientes con función renal gravemente dañada ( $CLCR < 30\text{mL/min}$ ), y se recomendó reducir la dosis de Levviax (ver apartado 4.2). En base a datos observados, una dosis diaria de 600 mg es aproximadamente equivalente a la exposición diana observada en pacientes sanos.

En base a datos simulados, un régimen de dosificación diario alternante de 800 mg y 400 mg en pacientes con insuficiencia renal grave puede aproximarse al AUC (0-48h) de sujetos sanos que reciben una dosis diaria de 800 mg.

El efecto de la diálisis sobre la eliminación de la telitromicina no se ha evaluado.

#### - Insuficiencia hepática

Los valores de  $C_{max}$ , AUC y  $t_{1/2}$  de telitromicina fueron similares al comparar pacientes sanos de la misma edad y sexo, con 12 pacientes de un estudio de dosis únicas (800 mg) y 13 pacientes de un estudio de dosis múltiples (800 mg), todos ellos con insuficiencia hepática de moderada a grave (Child Pugh Class A, B and C). En ambos estudios se observó que los pacientes con insuficiencia hepática presentaron una eliminación renal superior. Debido a la limitada experiencia en pacientes con actividad metabólica hepática reducida, Levviax deberá usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver también sección 4.4).

#### - Sujetos de edad avanzada

En sujetos mayores de 65 años (mediana, 75 años), la concentración plasmática máxima y el AUC de la telitromicina mostraron valores mayores que en adultos jóvenes sanos. Estos cambios en la farmacocinética no precisan ajuste de dosis.

#### - Pacientes pediátricos

Aún no se ha estudiado la farmacocinética de la telitromicina en la población pediátrica menor de 12 años de edad. En la población de ensayos clínicos, los análisis de farmacocinética incluyen datos limitados, obtenidos en los pacientes pediátricos de 13 a 17 años, que mostraron que las concentraciones de telitromicina en este grupo fueron similares a las concentraciones en pacientes de 18 a 40 años.

#### - Sexo

La farmacocinética de la telitromicina entre hombres y mujeres es similar.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios de toxicidad repetida con una duración de 1, 3 y 6 meses con telitromicina, llevados a cabo en rata, perro y mono mostraron que el hígado es el principal objetivo para la toxicidad, con elevaciones de los enzimas hepáticos, y evidencia histológica de daño. Estos efectos mostraron una tendencia a remitir tras la suspensión del tratamiento. Las exposiciones plasmáticas basadas en la fracción libre de principio activo, en niveles sin efectos adversos observados fueron de 1,6 a 13 veces la exposición clínica esperada.

En ratas y en perros a los que se les administró telitromicina a dosis repetidas de 150 mg/kg/día o más, durante 1 mes y 20 mg/kg/día o más, durante 3 – 6 meses, se observó fosfolipidosis (acumulación intramuscular de fosfolípidos) afectando a un número de órganos y tejidos (por ejemplo, hígado, riñón, timo, bazo, vesícula biliar, nódulos linfáticos mesentéricos, tracto gastrointestinal). Esta administración corresponde a niveles sistémicos de exposición al principio activo libre de al menos 9 veces los niveles esperados en humanos tras 1 mes y menos del nivel esperado en humanos tras seis meses respectivamente. Se ha demostrado la reversibilidad tras detener el tratamiento. Se desconoce el significado de estos resultados en humanos.

Al igual que otros macrólidos, la telitromicina produjo una prolongación del intervalo QTc en perros y en la duración del potencial de acción en fibras de Purkinje de conejo *in vitro*. Los efectos se observaron cuando los niveles plasmáticos del fármaco libre fueron de 8 a 13 veces el nivel clínico esperado. La hipopotasemia y la quinidina provocaron efectos aditivos/supra-aditivos *in vitro*, mientras que con sotalol se observó potenciación. La telitromicina mostró actividad inhibitoria sobre los canales HERG y Kv1,5, aunque no sus metabolitos principales en el hombre.

Los estudios de toxicidad reproductiva mostraron una maduración de gametos disminuida en la rata y efectos adversos sobre la fertilización. A dosis altas, apareció embriotoxicidad y un aumento de la osificación incompleta y se observaron anomalías esqueléticas. Los estudios en ratas y conejos no fueron concluyentes en cuanto a los efectos adversos sobre el desarrollo fetal a dosis elevadas.

La telitromicina y sus principales metabolitos humanos dieron resultados negativos en las pruebas de potencial genotóxico *in vitro* e *in vivo*. No se han llevado a cabo estudios carcinogenéticos con telitromicina.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina  
Povidona K25  
Crocarmelosa de sodio  
Esterato magnésico

#### Recubrimiento del comprimido:

Talco  
Macrogol 8.000  
Hipromelosa 6 cp  
Dióxido de titanio E171  
Óxido de hierro amarillo E172  
Óxido de hierro rojo E172

### **6.2 Incompatibilidades**

Ninguna conocida.

### **6.3 Periodo de validez**

Tres años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Ninguna en especial.

## **6.5 Naturaleza y contenido del recipiente**

Cada alvéolo del blister contiene dos comprimidos.

Se presenta en envases de 10, 14, 20 y 100 comprimidos  
Tiras de blister opacos de PVC /aluminio.

Se presenta en envase de 5x2 comprimidos  
Tiras de blíster opacos de PVC /aluminio perforadas unidosis.

No todos los tamaños de envase están comercializados.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna en especial.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Aventis Pharma, S.A.  
20 Avenue Raymond Aron  
F-92160 Antony  
Francia

## **8. NÚMERO(S) DEL REGISTRO COMUNITARIO DE MEDICAMENTOS**

EU/1/01/192/001-005

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 9 Julio 2001  
Fecha de la primera revalidación: 9 Julio 2006

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

**ANEXO II**

- A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN  
RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE  
COMERCIALIZACIÓN**

**A. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes:

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

**B CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a receta médica

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

• **OTRAS CONDICIONES**

El titular de la autorización de comercialización deberá presentar cada seis meses el Informe Periódico de Seguridad (IPSS).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

**A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**  
**Cartonaje**

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

Levviax 400 mg comprimidos recubiertos con película  
Telitromicina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de telitromicina

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

10 comprimidos recubiertos con película  
14 comprimidos recubiertos con película  
20 comprimidos recubiertos con película  
100 comprimidos recubiertos con película  
5 x 2 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {mes/año}

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (SI PROcede)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE  
COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO DE REGISTRO COMUNITARIO**

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

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote: {número}

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Levviax

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO**

Levviax 400 mg comprimidos recubiertos con película  
Telitromicina

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Aventis Pharma S.A.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD {mes/año}

**4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE**

Lote {número}

**B. PROSPECTO**

Medicamento con autorización anulada

## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### Levviax 400 mg comprimidos recubiertos con película Telitromicina

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Levviax y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Levviax
3. Cómo tomar Levviax
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Levviax
6. Información adicional

## **1. QUÉ ES LEVVIAX Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Levviax pertenece a una familia de medicamentos denominados ketólidos, un nuevo grupo de antibióticos relacionados con los macrólidos. Los antibióticos detienen el crecimiento de las bacterias que provocan infecciones.

Levviax se utiliza en adultos y en adolescentes de edad igual o superior a 12 años para el tratamiento de infecciones debidas a bacterias frente a las que es activo este medicamento. En adolescentes de edad igual o superior a 12 años, Levviax puede usarse para el tratamiento de: infecciones de garganta. En adultos Levviax puede usarse para el tratamiento de: infecciones de garganta, sinusitis e infecciones pulmonares en pacientes con problemas respiratorios de larga duración y neumonías.

## **2. ANTES DE TOMAR LEVVIAX**

#### **No tome Levviax:**

- si tiene miastenia gravis, una enfermedad rara que causa debilidad muscular.
- si es alérgico (hipersensible) a la telitromicina, a cualquiera de los antibióticos macrólidos o a cualquiera de los demás componentes de Levviax. En caso de duda, consulte con su médico o farmacéutico.
- si ha tenido hepatitis y/o ictericia mientras tomaba Levviax en el pasado.
- si está tomando ciertos medicamentos para controlar los niveles sanguíneos de colesterol u otros lípidos
- si sabe que usted o alguien de su familia padece un trastorno en el electrocardiograma llamado “síndrome congénito de prolongación del intervalo QT”.
- si está utilizando otro medicamento con alguno de los siguientes principios activos:
  - ergotamina o dihidroergotamina (en comprimidos o en inhaladores para la jaqueca),
  - terfenadina o astemizol (por problemas alérgicos),
  - cisaprida (por problemas digestivos),
  - pimozida (por problemas psiquiátricos).
- Si usted tiene la función hepática y/o renal gravemente deteriorada, no tome Levviax si está utilizando otro medicamento con alguno de los siguientes principios activos:
  - ketoconazol (en tratamiento para hongos),
  - medicamento llamado inhibidor de la proteasa (en tratamientos para el SIDA).

Ver también la sección de “Uso de otros medicamentos”.

#### **Tenga especial cuidado con Levviax:**

- si ha padecido ciertos problemas cardíacos como enfermedad cardíaca coronaria, arritmias ventriculares, bradicardias o si ha tenido ciertos análisis sanguíneos anormales debido a condiciones clínicas tales como hipokalemia, hipomagnesemia.
- si usted presenta una diarrea importante o prolongada o hemorrágica durante o después del tratamiento con Levviax comprimidos, consulte con su médico inmediatamente, ya que podría ser preciso interrumpir el tratamiento. La diarrea podría ser signo de una inflamación intestinal (colitis pseudomembranosa) que puede producirse tras el tratamiento con antibióticos.
- si usted tiene fallo hepático.
- si sufre alteraciones visuales (visión borrosa, dificultad para enfocar, visión doble).
- si sufre pérdida de conciencia temporal (desmayos).
- No se recomienda tomar Levviax comprimidos a niños o adolescentes menores de 12 años.

Ver también la sección de “No tome Levviax”, “Uso de otros medicamentos” y “Conducción y uso de máquinas”.

#### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos con receta, como aquellos que pudieran interaccionar con Levviax.

No debe usar Levviax junto con medicamentos que contengan ergotamina o dihidroergotamina, tanto comprimidos como inhaladores para jaquecas, tampoco con terfenadina o astemizol para problemas alérgicos, ni con cisaprida para problemas digestivos ni con pimozida para problemas psiquiátricos. No debe usar Levviax si usted está tomando ciertos medicamentos para el control del nivel de colesterol u otros lípidos en sangre, como la simvastatina.

Ver también la sección “No tome Levviax”.

Es muy importante que su doctor conozca si usted está tomando medicamentos que contengan fenitoína y carbamacepina (para epilepsia), rifampicina (antibiótico), fenobarbital o hierba de San Juan (hipérico), medicamentos como tacrolimus, ciclosporina y sirolimus (utilizados en transplantes de órganos), metoprolol (para problemas del corazón) o medicamentos anti HIV ritonavir.

#### **Toma de Levviax con alimentos y bebidas**

Levviax puede tomarse con o sin alimentos.

#### **Embarazo y Lactancia**

Si está usted embarazada no tome Levviax comprimidos, ya que la seguridad de Levviax en embarazo no está suficientemente establecida.

No tome Levviax comprimidos si está usted amamantando.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Se debe limitar la conducción u otras actividades arriesgadas mientras se toma Levviax. Si usted tiene problemas visuales o desmayos mientras toma Levviax, no debe conducir, trabajar con maquinaria pesada o realizar otras actividades arriesgadas. Tomar Levviax comprimidos puede producir reacciones adversas tales como trastornos visuales los cuales pueden reducir la capacidad para la realización de ciertas tareas. También se han comunicado casos raros de pérdida de conciencia (desmayo), que pueden ser precedidos de síntomas vagos (malestar, dolor gastrointestinal). Estos síntomas pueden aparecer después de tomar la primera dosis de Levviax.

### **3. CÓMO TOMAR LEVVIAX**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Levviax de su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La duración normal del tratamiento es de 5 días para infecciones de garganta, sinusitis e infecciones pulmonares en pacientes con problemas respiratorios de larga duración y de 7 a 10 días para neumonías.

La dosis normal para adultos y niños a partir de 12 años es de dos comprimidos de 400 mg una vez al día (800 mg una vez al día).

Si usted padece insuficiencia renal grave debe alternar dosis diarias de 800 mg (dos comprimidos de 400 mg) y de 400 mg (un único comprimido de 400 mg), empezando con la dosis de 800 mg.

Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua.

Se recomienda tomar los comprimidos a la misma hora cada día. Si es posible, tóme los comprimidos antes de acostarse para así reducir las posibles alteraciones visuales y la pérdida de conciencia.

#### **Si toma más Levviax del que debiera**

Si accidentalmente tomara un comprimido de más, lo más probable es que no ocurra nada. Si accidentalmente tomara varios comprimidos de más, contacte con su médico o farmacéutico. Si es posible, lleve consigo los comprimidos o la caja para enseñárselos al médico.

#### **Si olvidó tomar Levviax**

Si olvida tomar una dosis, tómela lo antes posible. Sin embargo si estuviera ya cerca la hora de la siguiente dosis, sáltese la dosis olvidada y tome los comprimidos siguientes a la hora adecuada.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Levviax**

Tome todos los comprimidos que le haya prescrito su médico, incluso aunque comenzara a sentirse mejor antes de terminarlos. Si dejara de tomar los comprimidos demasiado pronto, podría reaparecer la infección o empeorar su estado.

Si deja de tomar los comprimidos demasiado pronto, también podría contribuir a la aparición de resistencias bacterianas al medicamento.

Si considerara que debe suspender el tratamiento por un efecto adverso consulte inmediatamente a su médico para que le aconseje antes de la siguiente dosis.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

## **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Levviax puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. La mayoría de ellos son leves y transitorios pero se han encontrado casos muy raros de efectos adversos graves de reacciones hepáticas y fallo hepático, incluyendo casos mortales. Por tanto, si cualquiera de los siguientes efectos adversos apareciera, deje de tomar Levviax y consulte con su médico inmediatamente:

- Reacciones alérgicas de la piel como hinchazón de la cara, reacciones alérgicas generales incluyendo shock alérgico, o situación cutánea grave asociada con manchas rojas, ampollas
- Diarrea grave, persistente o hemorrágica asociada, con dolor abdominal o fiebre que puede ser un signo de grave inflamación intestinal, la cual puede aparecer, muy raramente, tras un tratamiento con antibióticos.
- Signos y síntomas de hepatitis (enfermedad del hígado) tal como aparición de coloración amarillenta en la piel y en los ojos, orina oscura, picor, pérdida de apetito o dolor abdominal.
- Empeoramiento de una enfermedad denominada miastenia gravis, una enfermedad poco frecuente que causa debilidad muscular.

Los anteriores efectos adversos graves son poco frecuentes (al menos 1 de cada 1.000 pacientes y menos de 1 de cada 100), raros (al menos 1 de cada 10.000 pacientes y menos de 1 de cada 1.000) o muy raros (menos de 1 paciente de cada 10.000), pero pueden necesitar de una atención médica urgente.

El resto de los efectos adversos indicados a continuación, se muestran con una estimación de la frecuencia con la que podrían producirse.

El efecto adverso más frecuente (al menos 10 de cada 100 pacientes) que puede aparecer con Levviax es diarrea, normalmente moderada y transitoria.

Otros efectos adversos que pueden producirse frecuentemente (al menos 1 de cada 100 pacientes) con Levviax son:

- Nauseas, vómitos, dolor abdominal, flatulencia (exceso de gases), mareo, dolor de cabeza, trastornos del sabor, candidiasis vaginal (infección por hongos asociada con picor en la vagina, ardor y flujo blanco), aumento de las enzimas hepáticas (detectado mediante análisis de sangre).

Los efectos adversos poco frecuentes o raros (al menos 1 de cada 10.000 pacientes y menos de 1 de cada 100) que pueden ocurrir con Levviax son:

- Estreñimiento, anorexia (pérdida de apetito), estomatitis (inflamación en la boca), candidiasis oral (infección por hongos), hepatitis, erupción cutánea, urticaria (ronchas), prurito (picor), eczema, somnolencia, insomnio, nerviosismo, vértigo, parestesia (hormigueo en manos o pies), trastornos visuales (visión borrosa, dificultad para enfocar, visión doble), sofocos, pérdida transitoria de la conciencia (desmayo), arritmia, bradicardia o palpitaciones (cambios en el ritmo cardíaco o en el ECG), hipotensión (baja presión sanguínea), eosinofilia (aumento de un determinado grupo de glóbulos blancos, detectado en los análisis de sangre).

Los efectos adversos muy raros (menos de 1 de cada 10.000 pacientes) que pueden ocurrir con Levviax son:

- Calambres musculares y trastornos del olfato.

Otros efectos adversos que pueden ocurrir con Levviax son:

- Una anomalía en el electrocardiograma (ECG) denominada prolongación del intervalo QT e inflamación del páncreas (pancreatitis).
- Durante la experiencia post-comercialización se han comunicado casos de fallo hepático (frecuencia desconocida).

Si alguno de estos efectos secundarios fuera molesto, fuera importante o no desapareciera según avanza el tratamiento, consulte con su médico lo antes posible.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## 5. CONSERVACIÓN DE LEVVIAX

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Levviax después de la fecha de caducidad que aparece en el cartón.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico como deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Levviax

- El principio activo es telitromicina.
- Los demás componentes son: celulosa microcristalina, povidona K25, croscarmelosa de sodio, estearato magnésico en el núcleo del comprimido, y talco, macrogol 8000, hipromelosa 6 cp, dióxido de titanio E171, óxido amarillo de hierro E172 y óxido rojo de hierro E172 en el recubrimiento.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Levviax, comprimidos de 400 mg, son comprimidos recubiertos con película, biconvexos, oblongos, de color naranja pálido, grabados con H3647 por una cara y con 400 por la otra.

Levviax se presenta en tiras de blister. Cada alvéolo del blister contiene 2 comprimidos. Se dispone de envases con 10, 5x2, 14, 20 y 100 comprimidos. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

*El titular de la autorización de comercialización de Levviax es:*

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

*El responsable de la fabricación de Levviax es:*

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **България**

sanofi-aventis Bulgaria EOOD  
Tel: +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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **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

**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

Este prospecto fue aprobado en

**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