

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levviac, 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab toimeainena 400 mg telitromütsiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Heleoranž piklik kaksikkumer tablett, mille ühel küljel on sissepressitud kiri H3647 ja teisel küljel 400.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Levviac'i ordineerimisel tuleb arvesse võtta antibiootikumide otstarbeka kasutamise ametlikke juhiseid ja kohalikult esinevat resistentsust (vt ka lõik 4.4 ja 5.1).

Levviac on näidustatud järgmiste infektsioonide raviks:

18-aastased ja vanemad patsiendid:

- keskkonnatekkene pneumoonia, kerge või keskmise raskusega (vt lõik 4.4),
- infektsioonide ravi, mille põhjustajaks on telitromütsiini antibakteriaalse spektri poolt kaetud teadaolevalt või arvatavalt (patsiendi haigusloo ning rahvuslike ja/või piirkondlike resistentsusandmete alusel) beetalaktaam- ja/või makroliidresistentsed mikroobitüved (vt lõik 4.4 ja 5.1):
 - kroonilise bronhiidi ägenemine,
 - äge sinusiit,

12- aastased ja vanemad patsiendid:

- *Streptococcus pyogenes*'e poolt põhjustatud tonsilliit/farüngiit, alternatiivina, kui beetalaktaamantibiootikumid ei sobi riikides/aladel, kus esineb makroliididele märkimisväärne resistentsus *S.pyogenes*'e poolt, mis kaudselt põhjustatud ermTR või mefA poolt (vt lõik 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Soovitav annus on 800 mg üks kord päevas, s.o. kaks 400 mg tabletti üks kord päevas. Tabletid tuleb katki närimata alla neelata koos piisava koguse veega. Tablette võib võtta koos toiduga või ilma. Vähendamaks võimalikku nägemishäiretest ja teadvusekaost tulenevat mõju (vt lõik 4.4), võib soovitada Levviac'i manustamist enne magamaminekut.

18- aastastel ja vanematel patsientidel on raviskeem vastavalt näidustusele järgmine:

- keskkonnatekkene pneumoonia: 800 mg üks kord päevas 7....10 päeva jooksul;
- kroonilise bronhiidi ägenemine: 800 mg üks kord päevas 5 päeva jooksul;
- äge sinusiit: 800 mg üks kord päevas 5 päeva jooksul;
- *Streptococcus pyogenes*'e poolt põhjustatud tonsilliit/farüngiit: 800 mg üks kord päevas 5 päeva jooksul.

12...18- aastastel patsientidel on raviskeem järgmine:

- *Streptococcus pyogenes*'e poolt põhjustatud tonsilliit/farüngiit: 800 mg üks kord päevas 5 päeva jooksul.

Eakad:

Ainult vanuse tõttu ei ole vaja eakatel patsientidel annust kohandada.

Lapsed:

Levviax'i ei soovitata alla 12-aastaste laste raviks, sest andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta puuduvad (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus:

Kerge või mõõduka neerukahjustuse korral ei ole vaja annust kohandada. Levviax'i ei soovitata esmavaliku ravimina tõsise neerukahjustusega patsientidele (kreatiniinikliirens <30 ml/min) või patsientidele, kellel on tõsine neerukahjustus koos kaasneva maksakahjustusega, kuna optimaalset annust sisaldav ravimvorm (600 mg) puudub. Kui ravi telitromütsiiniga on vajalik, võib neid patsiente ravida vahelduvate annustega 800 mg ja 400 mg päevas, alustades annusega 800 mg.

Hemodialüüsi saavatele patsientidele tuleb annustamist muuta nii, et 800 mg Levviax'i manustatakse pärast dialüüsiprotseduuri (vt ka lõik 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus:

Kerge, mõõduka või tõsise maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada, välja arvatud juhul, kui neerufunktsioon on tõsiselt kahjustunud, kuid kogemus kahjustunud maksatalitlusega patsientide osas on piiratud. Seetõttu peab Levviax'it kasutama ettevaatlikult (vt ka lõigud 4.4 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Levviax on vastunäidustatud *myastenia gravis*'ega patsientidele (vt lõik 4.4).

Ülitundlikkus toimeaine, makroliidantibiootikumide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Levviax'i ei tohi kasutada patsientidel, kelle anamneesis on telitromütsiini kasutamisega seotud hepatiit ja/või kollatõbi.

Levviax'i manustamine koos järgnevate ravimitega ei ole lubatud: tsisapriid, tungaltera alkaloidide derivaadid (nt ergotamiin ja dihidroergotamiin), pimosiid, astemisool ja terfenadiin (vt lõik 4.5).

Levviax'i ei tohi kasutada samaaegselt simvastatiini, atorvastatiini ja lovastatiiniga. Ravi ajaks Levviax'iga tuleb nende ravimite manustamine katkestada (vt lõik 4.5).

Levviax on vastunäidustatud patsientidel, kelle anamneesis või perekondlikus anamneesis on kaasasündinud pika QT sündroom (kui pole EKG abil välistatud), samuti patsientidel teadaoleva omandatud QT intervalli pikenedamisega.

Tõsiselt kahjustatud neeru- ja maksatalitlusega patsientidel on vastunäidustatud Levviax'i ja tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitorite, nt proteaasi inhibiitorite või ketokonasooli samaaegne manustamine.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

QT intervalli pikenedamise ohu tõttu peab Levviax'i nagu makroliidantibiootikumegi kasutama ettevaatusega patsientidel, kellel on südame isheemiatõbi, anamneesis ventrikulaarne arütmia, korrigeerimata hüpokaleemia ja/või hüpomagneseemia, bradükardia (löögisagedus < 50 /min) või Levviax'i samaaegsel manustamisel QT intervalli pikendavate ravimitega ning CYP 3A4 inhibiitoritega nagu proteaasi inhibiitorid ja ketokonasool.

Nagu peaaegu kõikide antibiootikumide korral, võib Levvix'i manustamise ajal või pärast manustamist tekkinud diarröa, mis on eriti raskekujuline, püsiv ja/või verine, viidata pseudomembranoossele koliidile. Kui kahtlustatakse pseudomembranooset koliiti, tuleb ravi kohe lõpetada ja alustada toetava ja/või spetsiifilise raviga.

Teatatud on *myasthenia gravis*'e ägenemise juhtudest telitromütsiini saavatel *myasthenia gravis*'ega patsientidel ja mõnikord on see tekkinud mõne tunni jooksul peale esimese annuse manustamist. On teatatud surmast ja kiire tekkega eluohtlikest ägedatest respiratoorsetest häiretest (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes telitromütsiiniga on sageli täheldatud maksaensüümide aktiivsuse muutusi. Turustamisjärgsel on teatatud tõsise hepatiidi ja maksapuudulikkuse juhtudest, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest (mis on tavaliselt seotud tõsise olemasoleva haiguse või teiste samaaegselt manustatavate ravimitega) (vt lõik 4.8). Neid maksa reaktsioone täheldati ravi ajal või vahetult pärast seda ja enamus juhtumeid olid pöörduvad pärast telitromütsiini manustamise katkestamist. Patsiente peab nõustama ravi katkestama ja arstiga ühendust võtma, kui ilmnevad maksakahjustuse nähud nagu anoreksia, ikterus, tume uriin, nahasügelus ja kõhu valulikkus.

Maksapuudulikkusega patsientide ravimisel Levvix'iga peab olema ettevaatlik kogemuste piiratud tõttu (vt lõik 5.2).

Levvix võib põhjustada nägemishäireid, eriti aeglustades ja mõjutades akommodatsiooni võimet. Nägemishäirete hulgas võivad olla ähmane nägemine, raskused teravustamisel ja diploopia. Enamus juhtudest olid kerged kuni mõõdukad, on täheldatud tõsiseid (vt lõik 4.7 ja 4.8).

Turustamisjärgsete kõrvaltoimetena on täheldatud transitoorset teadvusekadu, sealhulgas mõnedel juhtudel koos vaagussündroomiga (vt lõik 4.7 ja 4.8).

Vähendamaks võimalikku nägemishäiretest ja teadvusekaost tulenevat mõju, võib soovitada Levvix'i manustamist enne magamaminekut.

Levvix'i ei tohi manustada ravi ajal ja 2 nädalat pärast ravi CYP3A4 indutseerijatega (nt rifampitsiin, fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, naistepunaürt). Nende ravimite samaaegse manustamise tulemuseks on tõenäoliselt telitromütsiini subterapeutiline kontsentratsioon ja ravi ebaõnnestumine (vt lõik 4.5).

Levvix on CYP3A4 inhibeerija ja seda tohib kasutada üksnes erijuhtudel samaaegselt teiste ravimitega, mis metaboliseeruvad CYP3A4 vahendusel.

Erütromütsiin A resistentsuse kõrge esinemissagedusega piirkondades on eriti oluline arvestada mikroobide tundlikkusega telitromütsiinile ja teistele antibiootikumidele.

Keskkonnatekkese pneumoonia korral on ravimi efektiivsust demonstreeritud piiratud arvu patsientide puhul, kelle riskifaktoriteks olid pneumokokist põhjustatud baktereemia või vanus üle 65 aasta.

Kogemused penitsilliinile või erütromütsiinile resistentse *S. pneumoniae* poolt põhjustatud infektsioonide ravi osas on piiratud, siiski on kliiniline ja mikrobioloogiline efektiivsus sarnased tundliku *S. pneumoniae* ravi omaga. Ettevaatlik peab olema juhul, kui kahtlustatakse *S. aureus*'e põhjustatud infektsiooni ja kohalike epidemioloogiliste andmete alusel on erütromütsiiniresistentsus tõenäoline.

L. pneumophila on *in vitro* telitromütsiinile väga tundlik, kuid *legionella* poolt põhjustatud kopsupõletiku ravi kliiniline kogemus on piiratud.

H. influenzae on klassifitseeritud telitromütsiini nagu teistegi makroliidide suhtes keskmiselt tundlikuks. Seda peab arvesse võtma *H. influenzae* poolt põhjustatud infektsioonide ravimisel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid on uuritud ainult täiskasvanutel

- **Levviax'i mõju teistele ravimitele**

Telitromütsiin on CYP3A4 ja vähem ka CYP2D6 inhibiitor. *In vivo* uuringud simvastatiini, midasolaami ja tsisapriidiga on näidanud soolestiku CYP3A4 olulist ja maksa CYP3A4 mõõdukat inhibeerimist. Erinevate CYP3A4 substraatide inhibeerimise astet on raske ennustada. Seega ei tohiks Levviax'i kasutada samaaegselt ravimitega, mis on CYP3A4 substraadid, välja arvatud juhul, kui CYP3A4 substraatide plasmakontsentratsiooni, ravi efektiivsust ja kõrvaltoimete esinemist saab hoolikalt jälgida. Alternatiivseks võimaluseks on katkestada ravi ajaks Levviax'iga CYP3A4 substraatide manustamine.

Ravimid, mis võivad pikendada QT intervalli

Levviax tõstab eeldatavasti tsisapriidi, pimosiidi, astemisooli ja terfenadiini plasmakontsentratsiooni. See võib viia QT intervalli pikenemiseni ja südame rütmihäirete, s.h. ventrikulaarse tahhükardia, ventrikulaarse fibrillatsiooni ja *torsades de pointes* tekkeni. Levviax'i samaaegne manustamine loetletud ravimitega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Ettevaatlik peab olema Levviax'i manustamisel samaaegselt mõne teise ravimiga, mis võib pikendada QT intervalli (vt lõik 4.4).

Tungaltera alkaloidide derivaadid (nt ergotamiin, dihidroergotamiin)

Analoogselt erütromütsiin A ja josamütsiiniga võib Levviax'i ja alkaloidide derivaatide koosmanustamine põhjustada tugevat vasokonstriksiooni („ergotism”) koos võimaliku jäsemete nekroosiga. Selline kombinatsioon on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Statiinid

Levviax'i ja simvastatiini koosmanustamisel tõusis simvastatiini C_{max} 5,3 korda ja AUC 8,9 korda; simvastatiinhappe C_{max} 15 korda ja AUC 11 korda. *In vivo* koostoimete uuringuid teiste statiinidega ei ole tehtud, kuid Levviax võib põhjustada sarnast efekti ka koosmanustamisel lovastatiini ja atorvastatiiniga, vähem tserivastatiiniga ning väga vähe või üldse mitte pravastatiini ja fluvastatiiniga. Levviax'i ei tohi kasutada samaaegselt simvastatiini, atorvastatiini ja lovastatiiniga. Ravi ajaks Levviax'iga peab nende ravimite manustamise katkestama. Tserivastatiini peab kasutama ettevaatusega ning patsiente peab hoolikalt jälgima müopaatia sümptomite tekke suhtes.

Bensodiasepiinid

Koosmanustamisel Levviax'iga tõusis midasolaami AUC 2,2 korda pärast midasolaami intravenooset ning 6,1 korda pärast suukaudset manustamist. Midasolaami poolväärtusaeg tõusis ligikaudu 2,5 korda. Midasolaami suukaudset manustamist samaaegselt Levviax'iga peab vältima. Midasolaami intravenoosel manustamisel tuleb annust vajadusel kohandada ja patsienti peab hoolikalt jälgima. Samu meetmeid peab tarvitama ka teiste bensodiasepiinide korral, mida metaboliseeritakse CYP3A4 poolt (eriti triasolaam, aga samuti vähemal määral alprasolaam). Levviax'i koostoime nende bensodiasepiinidega, mida ei metaboliseerita CYP3A4 poolt (temasepaam, nitrasepaam, lorasepaam), on vähetõenäoline.

Tsüklosporiin, takroliimus, siroliimus

Tänu oma võimele inhibeerida CYP3A4, võib telitromütsiin tõsta nende CYP3A4 substraatide kontsentratsiooni veres. Seega peab telitromütsiini manustamisel patsientidele, kes juba saavad ravi nende immuunosupressiivsete ainetega, tsüklosporiini, takroliimuse või siroliimuse kontsentratsiooni hoolikalt jälgima ning vajadusel annuseid vähendama. Telitromütsiinravi lõpetamisel peab tsüklosporiini, takroliimuse või siroliimuse kontsentratsiooni uuesti hoolikalt jälgima ning vajadusel annust tõstma.

Metoprolool

Metoprolooli (CYP2D6 substraat) koosmanustamisel Levviax'iga tõusid metoprolooli C_{max} ja AUC ligikaudu 38%, mis ei mõjutanud siiski metoprolooli eliminatsiooni poolväärtusaega. Suurem

eksponeeritus metoproloolile võib omada kliinilist tähtsust südamepuudulikkusega patsientidel, keda ravitakse metoprolooliga. Neil patsientidel tuleks Levvix'i ja metoprolooli, CYP2D6 substraadi, koosmanustamisesse suhtuda ettevaatusega.

Digoksiin

On näidatud, et Levvix tõstab digoksiini plasmakontsentratsiooni. Minimaalne kontsentratsioon vereplasmas, C_{max} , AUC ja neerukliirens tõusid tervetel vabatahtlikel vastavalt 20%, 73% ja 37% ja 27% võrra. EKG-s ei tekkinud olulisi muutusi ja digoksiinimürgistuse nähte ei ilmnunud. Siiski tuleks Levvix'i ja digoksiini koosmanustamisel kaaluda digoksiini kontsentratsiooni jälgimist seerumis.

Teofülliin

Levvix'il ja teofüllüüni pikendatud vabanemisega ravimvormil ei ole kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid. Siiski tuleks nende manustamisel jätta ühetunnine vahe, et vältida seedetrakti kõrvaltoimeid nagu iiveldus ja oksendamine.

Suukaudsed antikoagulandid

Patsientidel, kes saavad samaaegset ravi antikoagulantide ja antibiootikumidega, sealhulgas telitromütsiiniga, on teatatud hüübimisvastase toime tugevnemisest, mille tekkemehhanism on siiani selgusetu. Ehkki Levvix'il ei ole kliiniliselt olulisi farmakodünaamilisi ega farmakokineetilisi koostoimeid varfariiniga pärast ravimi ühekordse annuse manustamist, peaks samaaegse ravi korral sagedamini mõõtma protrombiini aega/INR (*International Normalised Ratio*).

Suukaudsed kontratseptiivid

Tervetel vabatahtlikel ei mõjuta telitromütsiin väikses annuses kolmefaasiliste suukaudsete rasestumisvastaste ravimite farmakodünaamilisi ega farmakokineetilisi omadusi.

• **Teiste ravimite toime Levvix'ile**

Rifampitsiini ja telitromütsiini samaaegsel korduval manustamisel langesid telitromütsiini C_{max} ja AUC keskmiselt vastavalt 79% ja 86%. Seepärast langetab samaaegne CYP3A4 indutseerijate manustamine (nt rifampitsiin, fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal, naistepuna ürt) ilmselt telitromütsiini plasmakontsentratsiooni alla terapeutilist taset ning ravi võib ebaõnnestuda. Indutseerimine väheneb järk-järgult kahe nädala jooksul pärast ravi lõpetamist CYP3A4 indutseerijatega. Levvix'i ei tohiks kasutada CYP3A4 indutseerijatega ravi ajal ja 2 nädala jooksul pärast ravi lõppu.

Koostoime uuringud CYP3A4 inhibiitorite näitasid, et telitromütsiini maksimaalne plasmakontsentratsioon tõusis vastavalt 1,22 ja 1,51 korda ning AUC suurenes vastavalt 1,54 ja 2,0 korda. Nende muutuste tõttu telitromütsiini farmakokineetika ei ole vaja annust kohandada, kuna ravimi kontsentratsioon jääb hästi talutavatesse piiridesse. Ritonaviiri toimet telitromütsiinile ei ole uuritud ning ritonaviiri manustamine võib viia telitromütsiini kontsentratsiooni tõusule. Sellist kombinatsiooni peab kasutama ettevaatlikult.

Ranitidiinil (võetuna 1 tund enne Levvix'i) ning alumiinium- ja magneesiumhüdroksiidi sisaldavatel antatsiididel ei ole kliiniliselt olulist toimet telitromütsiini farmakokineetikale.

4.6 Rasedus ja imetamine

Levvix'i kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. Levvix'it ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Telitromütsiin eritub imetajate rinnapiima kontsentratsioonis, mis ületab kontsentratsiooni ema vereplasmas ligikaudu 5 korda. Vastavad andmed inimeste kohta puuduvad. Imetavad emad ei tohiks Levvix'i kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Levviar võib põhjustada kõrvaltoimeid, nt nägemishäireid, mis võivad vähendada teatud ülesannete sooritusvõimet. Lisaks on teatatud harva esinenud ajutisest teadvuskaotusest, millele võisid eelneva vagaalsed sümptomid (vt lõik 4.8). Võimaliku nägemisraskuse või teadvusekao tekke tõttu peavad patsiendid Levviar'ga ravi ajal minimaalselt juhtima autot, käsitsema masinaid või tegelema mõne teise tegevusega, millega kaasneb oht. Kui patsiendil esineb Levviar'ga ravi ajal nägemishäire või teadvusekadu, ei tohi patsient autot juhtida, masinaid käsitseda või tegeleda mõne teise tegevusega, millega kaasneb oht (vt lõik 4.4 ja 4.8).

Patsiente tuleb informeerida võimalikest kõrvaltoimetest, mis võivad ilmneda juba pärast ravimi esimese annuse manustamist. Patsiente peab hoiatama nimetatud nähtude võimaliku mõju kohta võimele juhtida autot või käsitseda masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

III faasi uuringutes, milles osales 2461 Levviar'iga ravitud patsienti, teatati järgmistest telitromütsiiniga võimalikult või tõenäoliselt seotud kõrvaltoimetest, mis on esitatud alljärgnevas tabelis.

Igas esinemisageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduses vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage (≥1/10)	Sage (>1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (>1/1000 kuni <1/100)	Harv (>1/10000 kuni <1/1000)	Väga harv (<1/10000)
Vere-ja lümfisüsteemi häired			Eosinofiilia		
Närvisüsteemi häired		Peapööritus, peavalu, maitse-tundlikkuse häired	Vertigo, unisus, närvilisus, unetus	Ajutine teadvuskaotus, paresteesia	Parosmia
Silma kahjustused			Ähmane nägemine	Diploopia	
Kardio-vaskulaarsed häired			Õhetamine, südame-kloppimine	Kodade arütmia, hüpotensioon, bradükardia	
Seedetrakti häired	Diarröa	Iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, flatulents	Suu <i>Candida</i> infektsioon, stomatiit, anoreksia, kõhukinnisus		Pseudo-membranoosne koliit
Maksa ja sapiteede häired		Maksa-ensüümide aktiivsuse tõus (ASAT, ALAT, alkaalne fosfataas)	Hepatiit	Kolestaatilise ikterus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Lööve, urtikaaria, sügelus	Ekseem	Multiformne erüteem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused					Lihaskrambid

Reproduktiivse süsteemi häired		Tupe <i>Candida</i> infektsioon			
--------------------------------	--	---------------------------------	--	--	--

Levviak'si kasutamisega kaasnevad nägemishäired (<1%), sh ähmane nägemine, fokuseerimisraskused ja diploopia olid enamasti kerged kuni mõõdukad. Need esinesid tüüpiliselt mõne tunni jooksul pärast esimest või teist annust, kordusid pärast järgmisi annuseid kestsid mõned tunnid ning olid täielikult pöörduvad kas ravi jooksul või pärast ravi lõppu. Neid sümptome ei seostata nägemishäiretega (vt lõik 4.4 ja 4.7).

Kliinilistes uuringutes oli mõju QTc intervallile väike (keskmiselt ligikaudu 1 ms). Võrdlevates uuringutes täheldati sarnast mõju klaritromütsiini puhul täheldatuga raviaegselt $\Delta QTc > 30ms$ vastavalt 7,6% ja 7% juhtudest. Kummaski rühmas ei tõusnud ühelgi patsiendil $\Delta QTc > 60ms$. Kliinilistes uuringutes ei ole teatatud *torsades de pointes* või teistest tõsistest ventrikulaarsetest arütmiatest või sellega seotud minestamistest ja riskigruppe ei leitud.

Registreerimisjärgse turustamiskogemuse vältel on teatatud järgmistest reaktsioonidest (esinemissagedus teadmata):

- immuunsüsteemi häired: angineurootiline ödeem, anafülaktilised reaktsioonid, k.a. anafülaktiline šokk;
- südame häired: QT/QTc intervalli pikenemine;
- seedetrakti häired: pankreatiit;
- maksa ja sapiteede häired: tõsine hepatiit ja maksapuudulikkus (vt lõik 4.4);
- närvisüsteemi häired: teatatud on myasthenia gravis'e kiire algusega ägenemise juhtudest (vt lõik 4.3 ja 4.4).

4.9 Üleannustamine

Ägeda üleannustamise korral tuleks magu tühjendada. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja rakendada sümptomaatilist ja toetavat ravi. Tuleb tagada adekvaatne hüdratatsioon. Tuleb kontrollida vere elektrolüüte (eriti kaaliumi). Võimaliku QT intervalli pikenemise ja arütmia tekkimise riski tõttu on vajalik EKG-monitooring.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: makroliidid, linkosamiidid ja streptogramiinid. ATC kood: J01FA15.

Telitromütsiin on erütromütsiini A poolsünteetiline derivaat, kuuludes ketoliidide hulka, mis on makroliididele lähedane antibiootikumide klass.

Toimemehhanism

Telitromütsiin pärsib valgusünteesi ribosoomi tasemel.

Erütromütsiini A-le tundlike bakteritüvede puhul on telitromütsiini afiinsus ribosoomi 50S alaühiku suhtes 10 korda suurem kui erütromütsiini A-l. Erütromütsiini A-le resistentsete tüvede puhul on telitromütsiini afiinsus 50S alaühiku suhtes 20 korda suurem kui erütromütsiini A-l tänu MLS_B resistentsusmehhanismile.

Telitromütsiin sekkub ribosoomi translatsiooni ribosoomi RNA 23S tasemel, kus ta mõjutab V ja II domeeni. Lisaks on telitromütsiin võimeline blokeerima ka 50S ja 30S ribosoomi alaühiku moodustumist.

Piirväärtused

Soovitavad telitromütsiini MIC piirväärtused, mis eristavad tundlikke mikroorganisme mõõdukalt tundlikest ning mõõdukalt tundlike resistentsetest tüvedest, on järgnevad: tundlikud $\leq 0,5$ mg/l, resistentsed > 2 mg/l.

Antibakteriaalne spekter

Valitud tüvede resistentsuse esinemine võib varieeruda geograafiliselt ja ajast sõltuvalt, seetõttu on soovitatav arvesse võtta kohalikku informatsiooni resistentsuse kohta, eriti raskete infektsioonide ravis. Kui kohaliku resistentsuse esinemise tõttu on ravimi kasutatavus mõnede infektsioonitüüpide puhul küsitav, peab vajadusel küsima nõu asjatundjalt.

Käesolev informatsioon annab ainult viitelist nõu, millised patogeendid võiksid olla tundlikud telitromütsiini suhtes.

Tavaliselt tundlikud tüved
<u>Aeroobsed Gram-positiivsed bakterid</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> metitsilliintundlik (MSSA)* Lancefield grupi C ja G (β -hemolüütilised) streptokokid <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * Viridans grupi streptokokid
<u>Aeroobsed Gram-negatiivsed bakterid</u>
<i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> *
<u>Muud</u>
<i>Chlamydia pneumoniae</i> * <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Tüved, mille korral omandatud resistentsus võib olla probleemiks
Aeroobsed Gram-positiivsed bakterid <i>Staphylococcus aureus</i> metitsilliinresistentne (MRSA)+ <i>Streptococcus pyogenes</i> *
Aeroobsed Gram-negatiivsed bakterid <i>Haemophilus influenzae</i> \$* <i>Haemophilus parainfluenzae</i> \$
Loomulikult resistentsed mikroobid
Aeroobsed Gram-negatiivsed bakterid <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i>

* kliiniline efektiivsus on tõestatud tundlike tüvedega registreeritud kliiniliste näidustuste korral.

\$ loomulikult vahelduv tundlikkus

+ MRSA hulgas on MLS_{Bc} resistentseid tüvesid enam kui 80%; telitromütsiin ei toimi MLS_{Bc} vastu.

Resistentsus

Telitromütsiin ei indutseeri MLS_B resistentsust *in vitro* *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ja *Streptococcus pyogenes* korral, mis on seotud 3 keto funktsiooniga. *In vitro* on näidatud, et telitromütsiini resistentsus spontaansete mutatsioonide tõttu tekib harva. Enamus MRSA-dest on resistentsed erütromütsiini A suhtes konstitutiivse MLS_B mehhanismi kaudu.

In vitro tulemused on näidanud, et erütromütsiini ermB või mefA resistentsusmehhanism mõjutab telitromütsiini, kuid vähemal määral kui erütromütsiini. Kuigi telitromütsiini kasutamine selekteeris välja muteerunud pneumokokid kõrgeenenud MIC-ga, jäi MIC soovitud tundlikkuse piiridesse.

Streptococcus pneumoniae ei ole rist- või kaasresistentsust telitromütsiini ja teistesse ravimklassidesse kuuluvate antibiootikumidega, k.a. erütromütsiini A ja/või penitsilliiniresistentsust.

Streptococcus pyogenese väga resistentsete tüvede puhul esineb ristresistentsust erütromütsiini A-ga.

Toime suuõõne ja soole mikrofloorale

Võrdlervas uuringus tervetele vabatahtlikele 10 päeva jooksul manustatud telitromütsiini 800 mg päevas ja klaritromütsiini 500 mg kaks korda päevas põhjustasid sarnase ja pöörduva suu ning väljaheite floora pärssimise. Erinevalt klaritromütsiinist ei tekkinud telitromütsiiniga ravimisel sülgresistentsid alfa streptokoki tüvesid..

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Telitromütsiini imendub suhteliselt kiiresti pärast suukaudset manustamist. 800 mg telitromütsiini manustamisel üks kord päevas saavutatakse keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon ligikaudu 2 mg/l 1...3 tunni jooksul. Ühekordse 800 mg annuse järgselt on absoluutne biosaadavus 57%. Toit ei mõjuta imendumise kiirust ega ulatust, seega võib Levviax'i tablette võtta sõltumata söögist.

Telitromütsiini manustamisel 800 mg üks kord päevas saavutatakse keskmine tasakaaluseisundi madalaim plasmakontsentratsioon 0,04...0,07 mg/l 3...4 päevaga. Tasakaaluseisundi AUC on umbes 1,5 korda suurem kui ühekordse annuse manustamise korral.

Manustatuna terapeutilises annuses 800 mg üks kord päevas on keskmine kõrgeim ja madalaim plasmakontsentratsioon tasakaaluseisundis vastavalt $2,9 \pm 1,6$ mg/l (vahemik 0,02...7,6 mg/l) ja $0,2 \pm 0,2$ mg/l (vahemik 0,010...1,29 mg/l).

Jaotumine

In vitro on seonduvus valkudega 60...70%. Telitromütsiini jaotub laialdaselt kogu kehas. Jaotusruumala on $2,9 \pm 1,0$ l/kg. Telitromütsiini kiire jaotumine kudesse tagab enamuses sihtmärk-kudedes oluliselt suurema kontsentratsiooni kui plasmas. Maksimaalne kontsentratsioon on epiteelialektoodilises vedelikus $14,9 \pm 11,4$ mg/l, alveolaarsetes makrofaagides $318,1 \pm 231$ mg/l, bronhi limaskestas $3,88 \pm 1,87$ mg/kg, tonsillides $3,95 \pm 0,53$ mg/kg ja siinuste koes $6,96 \pm 1,58$ mg/kg. 24 tundi pärast manustamist on ravimi kontsentratsioon epiteelialektoodilises vedelikus $0,84 \pm 0,65$ mg/l, alveolaarsetes makrofaagides 162 ± 96 mg/l, bronhi limaskestas $0,78 \pm 0,39$ mg/kg, tonsillides $0,72 \pm 0,29$ mg/kg ja siinuste koes $1,58 \pm 1,68$ mg/kg. Telitromütsiini maksimaalne kontsentratsioon leukotsüütides on keskmiselt 83 ± 25 mg/l.

Metabolism

Telitromütsiini metaboliseeritakse peamiselt maksas. Pärast suukaudset manustamist eritub kaks kolmandikku annusest metaboliitidena ja üks kolmandik muutumatul kujul. Peamine vereplasmas tsirkuleeriv aine on telitromütsiini. Põhiline tsirkuleeriv metaboliit moodustab vereplasmas 13% telitromütsiini AUC-st ja omab vähest antibakteriaalset toimet võrreldes telitromütsiiniga. Teiste plasmas, uriinis ja väljaheites olevate metaboliitide AUC on $\leq 3\%$ telitromütsiini omast.

Telitromütsiini metaboliseerivad nii CYP450 isoensüüm kui ka mitte-CYP ensüümid. Peamine telitromütsiini metabolismis osalev CYP450 ensüüm on CYP3A4. Telitromütsiini inhibeerib ensüüme CYP3A4 ja CYP2D6, kuid ei mõjuta või mõjutab vähesel määral CYP1A, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19 ja 2E1 ensüüme.

Eritumine

Pärast radioaktiivse telitromütsiini manustamist eritus 76% radioaktiivsest aineist väljaheitega ja 17% uriiniga. Umbes üks kolmandik telitromütsiinist eritus muutumatul kujul, sellest 20% väljaheite ja

12% uriiniga. Telitromütsiini on mõõdukalt mittelineaarne farmakokineetika. Mitterenaalne kliirens väheneb annuse suurendamisel. Pärast intravenooset manustamist on kogukliirens (keskmine $\pm$ DS) ligikaudu 58 $\pm$ 5 l/h, millest renaalne kliirens moodustab ligikaudu 22%. Telitromütsiini plasmakontsentratsioon langeb kolmeastmeliselt, distributsiooni poolväärtusaeg on kiire, 0,17 tundi. Telitromütsiini manustamisel 800 mg üks kord päevas on peamise eliminatsiooni poolväärtusaeg 2...3 tundi ja terminaalse vähem tähtsa eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 10 tundi.

Eripopulatsioonid

- neerukahjustus

Uuringus mitme annuse manustamisega 36 patsiendile, kellel oli erineva raskusastmega neerukahjustus, täheldati tõsise neerukahjustusega grupis (CRCL <30 ml/min) pärast 800 mg manustamist $C_{max,ss}$ 1,4-kordset tõusu ja AUC (0-24)_{ss} 2-kordset tõusu, võrreldes tervete vabatahtlikega, mistõttu soovitatakse Levviax'i annust vähendada (vt lõik 4.2). Jälgimisandmete põhjal on päevane annus 600 mg ligikaudu samaväärne süsteemse saadavuse sihtväärtusega tervetel vabatahtlikel.

Simulatsiooniandmete põhjal saavutatakse tõsise neerukahjustusega patsientidel 800 mg ja 400 mg vahelduva päevase manustamisega AUC (0...48 h), mis on ligikaudu samaväärne tervete isikute omaga pärast manustamist 800 mg päevas.

- maksakahjustus

Ühekordse annuse (800 mg) uuringus 12 patsiendiga ja korduvmanustamise uuringus (800 mg) 13 patsiendiga, kellel oli kerge kuni tõsine maksapuulikkus (Child Pugh klassid A, B ja C), olid telitromütsiini C_{max} , AUC ja $t_{1/2}$ sarnased ealt ja soolt vastavatel tervetel isikutel täheldatutega. Mõlemas uuringus täheldati renaalse eliminatsiooni suurenemist kahjustunud maksatalitlusega isikutel. Kogemuste piiratus tõttu patsientidel, kelle maksa metaboolne suutlikkus on langenud, peab Levviax'it kahjustunud maksatalitlusega patsientidel kasutama ettevaatlikult (vt ka lõik 4.4).

- eakad

Üle 65 aasta vanustel isikutel (keskmiselt 75 aastased) tõusis telitromütsiini maksimaalne plasmakontsentratsioon ja AUC võrreldes tervete noorte täiskasvanud isikutega ligikaudu 2 korda. Need farmakokineetilised muutused ei nõua annuse kohandamist.

- pediaatrilised patsiendid

Alla 12 aasta vanustel patsientidel ei ole telitromütsiini farmakokineetikat veel uuritud. Piiratud andmete põhjal 13...17 aasta vanuste laste kohta on telitromütsiini kontsentratsioonid selles vanusegrupis on sarnased 18...40 aastaste patsientide kontsentratsioonidega.

- sugu

Telitromütsiini farmakokineetika on meestel ja naistel sarnane.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

1-, 3- ja 6-kuulise kestusega korduvmanustamise toksilisusuuringud rottide, koerte ja ahvidega näitasid, et peamiseks toksilisuse sihtmärgiks oli maks, mida tõendasid maksaensüümide aktiivsuse tõus ja histoloogiliselt kinnitatud maksarakkude kahjustus. Manustamise lõpetamisel täheldati toksiliste toimete taandumistendentsi. Toimeaine kõrvaltoimevaba kontsentratsioon vereplasmas vaba fraktsiooni alusel kõikus piirides 1,6...13 korda üle arvatava kliinilise koormuse.

Telitromütsiini korduval manustamisel rottidele ja koertele annustes vähemalt 150 mg/kg/päevas 1 kuu jooksul ja vähemalt 20 mg/kg/päevas 3...6 kuu jooksul, täheldati fosfolipidoosi (rakusisene fosfolipiidide kogunemine), mis haaras mitmeid organeid ja kudesid (nt maks, neerud, kopsud, tüümus, põrn, sapipõis, mesenteriaalsed lümfisõlmed, seedetrakt). Sellise manustamisega saavutatud toimeaine vabal fraktsioonil baseeruv süsteemne koormus on vähemalt 9 korda suurem kui inimestel pärast 1-kuulist manustamist ja väiksem kui pärast 6-kuulist manustamist. On tõendeid protsessi pöörduvusest ravi lõpetamisel. Nende leidude olulisus inimestele ei ole teada.

Sarnaselt mõnele makroliididele põhjustas telitromütsiin QTc intervalli pikenemist koertel ja toimepotentsiaali kestuse pikenemist küüliku Purkinje kiududes *in vitro*. Need toimed avaldusid vaba fraktsiooni plasmakontsentratsioonide puhul, mis on 8...13 korda kõrgemad kliinilises praktikas eeldatavast. Hüpokaleemia ja kinidiinil oli *in vitro* aditiivne /supra-aditiivne toime, samas kui sotalool võimendas toimet. Telitromütsiin, aga mitte tema peamised metaboliidid inimestel, inhibeerisid HERG aktiivsust ja Kv1,5 kanaleid.

Reproduktiivsustoksilisuse uuringud näitasid sugurakkude küpsemise vähenemist rottidel ja viljastumisvõime vähenemist. Suurte annuste korral ilmnas embrüotoksilisus ja täheldati puudulikku luustumist ning skeleti arenguhäired. Uuringud rottide ja küülikutega ei kinnitanud teratogeenset toimet, ravimi suurte annuste korral täheldati küsitavaid kõrvaltoimeid loote arengule.

Telitromütsiin ja tema peamised metaboliidid inimestel ei oma *in vitro* ja *in vivo* genotoksilist toimet. Telitromütsiiniga ei ole tehtud kartsinogeensuuringuid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalne tselluloos
Povidoon K25
Kroskarmelloosnaatrium
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Talk
Makrogool 8000
Hüpromelloos 6 cp
Titaandioksiid E171
Kollane raudoksiid E172
Punane raudoksiid E172

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Igas blistri süvendis asub kaks tabletti.

Saadaval on pakendid 10, 14, 20 ja 100 tabletiga.
Läbipaistmatud PVC/alumiinium blisterpakendid.

Saadaval on pakendid 5 x 2 tabletti.
Läbipaistmatud PVC/alumiinium annuste kaupa perforeeritud blisterpakend.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/01/192/001-005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 09/07/2001
Müügiloa uuendamise kuupäev: 09/07/2006

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

LISA II

- A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE/ EEST**
- B. MÜÜGILOA TINGIMUSED**

A. TOOTMISLOA HOIDJA, KES VASTUTAB RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. MÜÜGILOA TINGIMUSED

- **MÜÜGILOA HOIDJALE ESITATUD HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED JA -PIIRANGUD**

Retseptiravim

- **TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD, MIS PUUDUTAVAD RAVIMI OHUTUT JA TÕHUSAT KASUTAMIST**

Ei ole kohaldatav.

- **MUUD TINGIMUSED**

Selle müügiloa hoidja peab esitama perioodilise ohutusaruande iga 6 kuu järel.

LISA III
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
Karp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levviax 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Telitromütsiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 400 mg telitromütsiini

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 õhukese polümeerikattega tabletti
14 õhukese polümeerikattega tabletti
20 õhukese polümeerikattega tabletti
100 õhukese polümeerikattega tabletti
5 x 2 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIK KUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE
ESITATUD NÕUETELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND

16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Levviax

MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
--

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Levviax 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Telitromütsiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Aventis Pharma S.A.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP: {KK/AAAA}

4. PARTII NUMBER

Lot:

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

Levvix 400 mg õhukese polümeerikattega tabletid Telitromütsiin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on Levvix ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Levvix'i võtmist
3. Kuidas Levvix'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Levvix'i säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON LEVVIX JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

Levvix kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse ketoliidideks. See on uus antibiootikumide rühm, mis on lähedane makroliididele. Antibiootikumid peatavad infektsioone põhjustavate bakterite kasvu.

Levvix'i tablette kasutatakse täiskasvanutel ning 12 aastastel ja vanematel noorukitel antud ravimile tundlike bakterite põhjustatud infektsioonide raviks. 12 aastastel ning vanematel noorukitel võib Levvix'iga neelupõletikke ravida. Täiskasvanutel ravitakse Levvix'iga neelu, ninakõrvalkoobaste ja rindkere infektsioone pikaajaliste hingamisraskustega patsientidel ning kopsupõletikku.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE LEVVIX'I VÕTMIST

Ärge võtke Levvix'i:

- kui teil on *myastenia gravis*, harva esinev haigus, mis põhjustab lihasnõrkust
- kui te olete allergiline (ülitundlik) telitromütsiini, mõne makroliidantibiootikumi või Levvix'i mõne koostisosa suhtes. Kahtluse korral pidage nõu oma arsti või apteekriga;
- kui teil on varem olnud Levvix'i võtmise ajal hepatiiti ja/või kollatõbi;
- kui te võtate teatud ravimeid vere kolesterooli- või muude lipiidide sisalduse reguleerimiseks;
- kui teil või kellelgi teie perekonnas on elektrokardiogrammis (EKG) esinenud kõrvalekaldeid, mida nimetatakse „pika QT sündroomiks”.
- kui võtate teisi ravimeid, mis sisaldavad mistahes alljärgnevat toimeainet:
 - ergotamiin või dihidroergotamiin (tabletid või inhalaator migreeni raviks),
 - terfenadiin või astemisool (allergilised probleemid),
 - tsisapriid (seedeäired),
 - pimosiidi (psühhiaatrilised probleemid);
- kui teil on tõsiselt kahjustatud neerutalitlus ja/või tõsiselt kahjustatud maksatalitlus, ei või te Levvix'i võtta, kui võtate teisi ravimeid, mis sisaldavad mistahes alljärgnevat toimeainet:
 - ketokonasool (seenevastane ravim),
 - proteaasi inhibiitoriks nimetatud ravimeid (HIV raviks),

Lugege lõiku „Võtmine koos teiste ravimitega”.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Levvix:

- kui teil on teatud probleeme südamega nagu südame isheemiatõbi, ventrikulaarsed (südamevatsakese) rütmihäired, bradükardia (aeglane südame löögisagedus) või kui teie laboratoorsed vereanalüüsid ei ole normis teatud haiguslike seisundite nagu hüpokaleemia ja hüpomagneseemia tõttu.
- kui teil tekib kas äge või pikaajaline või verine kõhulahtisus Levvix'i võtmise ajal või pärast seda. Pidage koheselt nõu oma arstiga, kuna võib osutuda vajalikuks ravi katkestamine. See võib olla soolepõletiku (*pseudomembranoosne koliit*) tunnus, mis võib järgneda antibiootikumikuurile.
- kui teil on maksahaigus
- kui teil esinevad nägemishäired (ähmane nägemine, raskused teravustamisel, topelnägemine).
- kui teil esineb mööduv teadvusekadu (minestamine).
- Levvix'i tablette ei soovitata kasutada alla 12-aastaste laste raviks

Lugege lõike „Ärge võtke Levvix'i", „Võtmine koos teiste ravimitega" ja „Autojuhtimine ja masinatega töötamine”.

Võtmine koos teiste ravimitega:

Palun informeerige oma arsti, kui te võtate mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimid, sest mõnel ravimil võib olla koostoime Levvix'iga.

Tei ei tohi võtta Levvix'i koos migreeni raviks kasutatavate ergotamiini sisaldavate ravimite või dihidroergotamiini tablettide või ergotamiini inhalaatoritega, allergiliste probleemide raviks kasutatavate terfenadiini või astemisooliga, seedeprobleemide raviks kasutatava tsisapriidiga ja psühhiaatriliste probleemide raviks kasutatava pimosiidiga. Te ei tohi võtta Levvix'i kui te kasutate teatud ravimeid vere kolesterooli või lipiidide sisalduse kontrolli all hoidmiseks, näiteks simvastatiini. Lugege lõiku „Ärge võtke Levvix'i".

Teie arstil on väga oluline teada, kas te kasutate ravimeid, mis sisaldavad fenütoiini ja karbamasepiini (epilepsia jaoks), rifampitsiini (antibiootikum), fenobarbitaali või naistepuna, ravimeid nagu takroliimus, tsüklosporiin ja siroliimus (organtransplantatsiooni korral kasutatav ravim), või metoprolool (südamehaiguste ravim) või HIV ravis kasutatav ritonaviir.

Levvix'i võtmine koos toidu ja joogiga

Levvix'i võib võtta koos toiduga või ilma.

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Levvix'i tablette, kui te olete rase, sest Levvix'i ohutus raseduse korral on kindlaks tegemata. Imetamise ajal ärge võtke Levvix'i tablette.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Levvix'i võtmise ajal piirake autojuhtimist või teisi tegevusi, millega võib kaasneda oht. Kui teil esineb nägemishäireid või minestamist Levvix'i võtmise ajal, ärge juhtige autot, kasutage masinaid või osalege tegevustes, millega võib kaasneda oht.

Levvix'i tablettide võtmine võib põhjustada kõrvaltoimeid nagu näiteks nägemishäired, mis võivad vähendada võimet sooritada teatud ülesandeid. Teatatud on harva esinenud ajutisest teadvuskaotusest (minestamisest), millele võivad eelneda vagaalsed sümptomid (iiveldus, ebamugavustunne kõhus). Nimetatud sümptoomid võivad tekkida juba pärast Levvix'i esimest annust.

3. KUIDAS LEVVIX'I VÕTTA

Teie arst ütleb teile, mitu Levvix'i tabletti võtta, mis ajal ja kui kaua.

Tavaline ravi keatus neelu, ninakõrvalkoobaste, pikaajaliste hingamisraskustega patsientidel rindkere infektsioonide korral on 5 päeva, kopsupõletiku korral 7 kuni 10 päeva.

Täiskasvanutel ja üle 12 aasta vanustel lastel on soovitatav annus kaks 400 mg tabletti üks kord päevas (800 mg üks kord päevas).

Kui teil on tõsine neerupuudulikkus, siis peate võtma vahelduvalt üle päeva 800 mg (kaks 400 mg tabletti) ja 400 mg (üks 400 mg tablett) päevas, alustades annusega 800 mg.

Neelake tabletid katki närimata alla koos klaasitäie veega.

Kõige parem on võtta tablette iga päev ühel ja samal ajal. Võimalusel võtke tablette enne magamaminekut, vähendamaks võimalikku nägemishäiretest ja teadvusekaost tulenevat mõju.

Kui te võtate Levvix'i rohkem, kui ette nähtud:

Kui te ekslikult võtate ühe tableti ülemäära, ei juhtu tõenäoliselt midagi. Kui te kogemata manustate mitu tabletti ülemäära, siis võtke ühendust oma arsti või apteekriga. Võimaluse korral näidake tablette või karpi arstile või apteekrile.

Kui te unustate Levvix'i võtta

Kui te unustate annuse võtmata, siis manustage see esimesel võimalusel. Kui aga järgmise annuse võtmise aeg on juba peaaegu käes, siis jätke eelmine vahele ja manustage järgmine tablett ettenähtud ajal.

Kui te lõpetate Levvix'i võtmise

Võtke lõpuni kõik teile arsti poolt ravikuuriks määratud tabletid ka siis, kui teie enesetunne paraneb juba enne kõikide ettenähtud tablettide võtmist. Kui te lõpetate ravimi võtmise enneaegselt, siis võib infektsioon taastuda või teie seisund halveneda.

Kui te lõpetate ravimi võtmise enneaegselt, siis võib teil ka välja kujuneda bakteriaalne resistentsus ravimile. Kui teil on tekkinud kõrvaltoime, teatage sellest koheselt arstile, et saada tema käest nõu enne järgmise annuse manustamist.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka Levvix põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Suurem osa neist on tavaliselt kergekujulised ja mööduvad, kuid väga üksikutel juhtudel on teatatud tõsistest maksareaktsioonidest ja maksapuudulikkusest, sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest. Kui teil peaks esinema mõni allpool loetletud nähtudest, katkestage Levvix'i võtmine ja informeerige koheselt oma arsti:

- Allergilised või nahareaktsioonid nagu näo turse, üldised allergilised reaktsioonid, sealhulgas allergiline šokk, või ägedad nahareaktsioonid nagu punased laigud, villid.
- Äge, pikaajaline või verine kõhulahtisus, millega kaasneb valu kõhus või palavik. See võib olla tõsise soolepõletiku tunnus, mis võib väga harvadel juhtudel tekkida antibiootikumikuuri tagajärjel.
- Hepatiidi (maksahaigus) nähud ja sümptomid, nt naha ja silmade kollasus, tume uriin, sügelus, isu kaotus või kõhuvalu.
- *Myasthenia gravis*'e, harva esineva lihaste nõrkust põhjustava haiguse halvenemine.

Ülalloetletud tõsised kõrvalnähud esinevad aeg-ajalt (1-l 1000-st kuni 1-l 100-st), harva (1 patsiendil 10000 kohta kuni 1 patsiendil 1000 kohta) või väga harvad (vähem kui 1 patsiendil 10000 kohta, k.a. üksikjuhud), kuid need võivad vajada kohest meditsiinilist sekkumist.

Ülejäänud allpool nimetatud kõrvaltoimed on esitatud võimaliku esinemissageduse järjekorras.

Kõige sagedasem kõrvaltoime (10 või enamal patsiendil 100-st), mis võib kaasneda Levvix'i võtmisega, on kõhulahtisus (tavaliselt kerge ja lühiajaline).

Teised sagedasemad (1...10 patsiendil 100-st) kõrvaltoimed, mis Levvix'iga kaasnevad on:

liveldus, oksendamine, kõhuvalu, flatulents (gaasid), pearinglus, peavalud, maitsetundlikkuse häired, tupe *Candida* infektsioon (seenhaigus, millega kaasneb paikne sügelus, põletustunne ja valgevoolus), maksaensüümide aktiivsuse tõus (leitakse vereprooviga).

Aeg-ajalt või harva esinevad kõrvaltoimed (1 patsiendil 10000-st kuni 1 patsiendil 100-st), mis võivad kaasneda Levviax'iga on:

Kõhukinnisus, anoreksia (isukaotus), stomatiit (suu limaskesta põletik), suu *Candida* infektsioon (seeninfektsioon), hepatiit, lööve, urtikaaria (nõgestõbi), pruritus (sügelus), ekseem, unisus, unetus, närvilisus, peapööritus, paresteesia (käte või jalgade „suremine“), nägemishäired (nägemise hägustumine, fookuseerimisraskused, topeltnägemine), õhetamine, ajutine teadvuskaotus (minestamine), arütmia, bradükardia või südamekloppimine (muutused südamerütmis või EKG-s), hüpotensioon (madal vererõhk), eosinofiilia (teatud valgete vereliblede rohkus veres, leitakse vereprooviga).

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (vähem kui 1-l patsiendil 10 000-st), mis võivad kaasneda Levviax'iga on:
maitsetundlikkuse häired, lihaskrambid.

Muud kõrvaltoimed, mis võivad Levviax'iga kaasneda on:
teatud kõrvalekalded elektrokardiogrammis (EKG), mida nimetatakse QT intervalli pikenemiseks ja põletikuline kõhunääre (pankreatiit).

Turustamisjärgse kasutamise ajal on teatatud maksapuudulikkusest (esinemissagedus teadmata).

Kui mõni ülalloetletud soovimatutest toimetest on tülikas, tõsine või püsib ravi jooksul, siis informeerige sellest oma arsti.

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS LEVVIAX'I SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage Levviax'i pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida Levviax sisaldab

- Toimeaine on telitromütsiin
- Abiained on mikrokristalne tselluloos, povidoon K25, kroskarmelloosnaatrium, magneesiumstearaat tableti koostises; samuti talk, makrogool 8000, hüpromelloos 6 cp, titaandioksiid E171, kollane raudoksiid E172 ja punane raudoksiid E172 kilekattes.

Kuidas Levviax välja näeb ja pakendi sisu

Levviax 400 mg tabletid on heleoranžid piklikud kaksikkumerad kaetud tabletid, mille ühel küljel on sissepressitud kiri H3647 ja teisel küljel 400.

Levviax'i tablette müüakse blisterpakendis. Iga blistri süvend sisaldab kahte tabletti. Tabletid on 10, 5x2, 14, 20 ja 100 kaupa pakendis. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Levviax'i müügiloa hoidja on:

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

Levviax'i tootja on:

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

sanofi-aventis Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Aventis Pharma AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

sanofi-aventis Ltd.

Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.

Simi: +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

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

Infoleht on viimati koostõlastatud