

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levviac 400 mg kalvopäällysteinen tabletti.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg telitromysiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaalean oranssi, pitkänomainen, kaksoiskupera tabletti, jossa toisella puolella merkintä H3647 ja toisella 400.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Määrättäessä Levviacia viralliset ohjeet antibioottien tarkoituksenmukaisesta käytöstä ja paikallinen resistenssin esiintyvyys tulee ottaa huomioon (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Levviac on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon:

18-vuotiailla ja sitä vanhemmilla:

- Pneumonia avohoidossa (ei sairaalainfektiio), lievä tai kohtalaisen vaikea (ks. kohta 4.4).
- Hoidettaessa infektioita, joiden aiheuttajien tiedetään tai epäillään olevan beeta-laktaami- ja/tai makrolidiresistenttejä kantoja (potilastietojen tai kansallisten ja/tai alueellisten resistenssitietojen mukaisesti) ja jotka kuuluvat telitromysiinin antibakteeriseen kirjoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):
 - Kroonisen bronkiitin äkillinen pahenemisvaihe,
 - Akuutti sinuiitti

12-vuotiailla ja sitä vanhemmilla:

- Tonsilliitti/faryngiitti, jonka aiheuttaja on *Streptococcus pyogenes*, vaihtoehtona kun betalaktaamiantibiootit eivät sovi maissa/alueilla, joissa esiintyy merkittävästi ermTR tai mefA välitteistä makrolideille resistenttiä *S. pyogenes* -kanta (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Suosittelun annos on 800 mg /vrk; eli kaksi 400 mg tablettia kerran vuorokaudessa. Levviac tabletit tulee niellä kokonaisina riittävän vesimäärän kera. Tabletit voidaan ottaa aterian yhteydessä tai aterioiden välillä. Levviacin ottamista ennen nukkumaan menoa voidaan harkita mahdollisten haittavaikutusten, kuten näköhäiriöiden ja tajunnan menetyksen vähentämiseksi (ks. kohta 4.4).

18-vuotiailla ja sitä vanhemmilla, indikaation mukainen hoidon annostelu on:

- Pneumonia avohoidossa (ei sairaalainfektiio): 800 mg kerran vuorokaudessa 7 -10 vuorokauden ajan.
- Kroonisen bronkiitin äkillinen pahenemisvaihe: 800 mg kerran vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan.
- Akuutti sinuiitti: 800 mg kerran vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan.

- Tonsilliitti/faryngiitti, jonka aiheuttaja on *Streptococcus pyogenes*: 800 mg kerran vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan.

12-18-vuotiailla hoidon annostelu:

- Tonsilliitti/faryngiitti, jonka aiheuttaja on *Streptococcus pyogenes*: 800 mg kerran vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan.

Iäkkäät potilaat:

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen iäkkäillä potilailla pelkästään iän vuoksi.

Lapset :

Levviacia ei suositella alle 12-vuotiaille lapsille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta:

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Levviacia ei suositella ensisijaiseksi hoidoksi potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniiniin puhdistuma < 30 ml/min) tai potilaille, joilla on sekä vaikea munuaisten vajaatoiminta että maksan vajaatoiminta, koska parasta mahdollista (600 mg:n) annoskokoa ei ole saatavilla. Jos telitromysiinihoito on välttämätöntä, voidaan nämä potilaat hoitaa vuoropäivin otettavilla 800 mg:n ja 400 mg:n vuorokausiannoksilla aloittaen 800 mg:n annoksella. Hemodialyysipotilaille annostelu tulee sovittaa siten, että 800 mg:n annos Levviacia otetaan dialyysin jälkeen (ks. myös kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta:

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä, kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, ellei potilaalla ole myös vaikea munuaisten vajaatoiminta. Kokemukset maksan vajaatoimintapotilaista ovat kuitenkin rajallisia, joten Levviacia tulisi käyttää varoen näille potilaille (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Levviac on vasta-aiheinen myastenia gravista sairastavilla potilailla (ks. kohta 4.4).

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, jollekin makrolidiryhmän mikrobilääkkeelle tai apuaineille. Levviacia ei saa käyttää potilaille, joilla on aiemmin ollut hepatiitti ja/tai keltaisuutta telitromysiinin käytön yhteydessä.

Levviacia ja mitään seuraavista aineista ei tule käyttää samanaikaisesti: sisapridi, ergotalkaloidijohdokset (kuten ergotamiini ja dihydroergotamiini), pimotsidi, astemitsoli ja terfenadiini (ks. kohta 4.5).

Levviacia ei tule käyttää samanaikaisesti simvastatiinin, atorvastatiinin tai lovastatiinin kanssa. Näiden lääkkeiden käyttö tulee keskeyttää Levviac hoidon ajaksi (ks. kohta 4.5).

Levviac on vasta-aiheinen potilailla, joilla on synnynnäinen tai suvussa oleva pitkän QT-ajan syndrooma (jollei sitä ole poissuljettu EKG:llä) sekä potilailla, joilla on hankittu QT välin pidentyminen.

Levviacin ja voimakkaiden CYP3A4 estäjien, kuten proteaasi-inhibiittoreiden tai ketokonatsolin, samanaikainen käyttö on vasta-aiheista potilailla, joilla on vaikea munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Johtuen potentiaalisesta QT-ajan pidentymisestä Levviacia, kuten makrolidejakin, tulee käyttää varoen potilailla, joilla on sepelvaltimotauti, aiemmin sairastettu kammiohyttymätauti, hoitamaton

hypokalemia ja/tai hypomagnesemia, bradykardia (< 50 lyöntiä /min), tai käytetään samanaikaisesti Levviacia ja QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä tai voimakkaita CYP3A4 estäjiä, kuten proteaasin estäjiä ja ketokonatsolia.

Kuten lähes kaikilla antibiooteilla saattaa erityisesti vaikea, itsepintainen ja/tai verinen ripuli telitromysiini- hoidon aikana tai sen jälkeen olla pseudomembranoottisen koliitin aiheuttama. Jos sitä epäillään, tulee hoito heti lopettaa ja potilaalle aloittaa oireenmukainen ja/tai erityishoito.

Myasthenia graviksen pahenemista on raportoitu potilailla, joita oli hoidettu telitromysiinillä ja joskus tämä ilmaantui muutaman tunnin kuluessa ensimmäisestä annoksesta.

Myös kuolemia ja äkillistä henkeä uhkaavaa hengitysvajasta on raportoitu (ks. kohta 4.8).

Maksa-arvojen muutoksia on havaittu yleisesti telitromysiinin kliinisissä tutkimuksissa. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vakavaa hepatiittia ja maksan vajaatoimintaa, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia (joihin on yleensä liittynyt vakavia perussairauksia tai samanaikaisia lääkityksiä), (ks. kohta 4.8). Nämä maksavaikutukset havaittiin hoidon aikana tai välittömästi hoidon jälkeen ja useimmissa tapauksissa ne korjaantuivat telitromysiinihoidon lopettamisen jälkeen.

Potilaita tulee neuvoa lopettamaan hoito ja ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos maksasairauden merkkejä ja oireita kehittyy. Näitä ovat ruokahaluttomuus, keltaisuus, tumma virtsa, kutina tai aristava vatsa.

Vähäisen kokemuksen vuoksi Levviacia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on heikentynyt maksan toiminta (ks. kohta 5.2).

Levviac saattaa aiheuttaa näköhäiriöitä erityisesti hidastamalla akkommodaatiokykyä ja mykiön palautumista. Näköhäiriöitä olivat näön hämärtyminen, vaikeudet näön tarkentamisessa ja kaksoiskuvat. Useimmat tapahtumat olivat vaikeudeltaan lievistä kohtalaiseen: kuitenkin vakavia tapauksia on raportoitu (ks. kohdat 4.7 ja 4.8).

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu haittavaikutuksena ohimenevää tajunnan menetystä, johon on joissakin tapauksissa liittynyt vagaalinen syndrooma (ks. kohdat 4.7 ja 4.8).

Levviacin ottamista ennen nukkumaan menoa voidaan harkita mahdollisten haittavaikutusten, kuten näköhäiriöiden ja tajunnan menetyksen vähentämiseksi.

Levviacia ei tule käyttää CYP3A4 indusojien käytön aikana eikä kahteen viikkoon niiden käytön lopettamisen jälkeen. Näitä ovat rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali ja mäkikuisma. Levviacin käyttö samanaikaisesti näiden lääkevalmisteiden kanssa johtaa todennäköisesti telitromysiinin terapeuttisten pitoisuuksien alittumiseen ja siten sisältää riskin hoidon epäonnistumisesta (ks. kohta 4.5).

Levviac on CYP3A4 estäjä jota tulee käyttää vain poikkeustapauksissa samanaikaisesti muiden CYP3A4 kautta metaboloituvien lääkkeiden kanssa.

Alueilla, joilla erytromysiini A resistenssiä esiintyy paljon, on erityisen tärkeää ottaa huomioon, että herkkyys telitromysiinille ja muille antibiooteille vaihtelee.

Teho avohoidon pneumoniassa (ei sairaalainfektio) on osoitettu vain pienellä määrällä potilaita, joilla oli sellaisia riskitekijöitä kuten pneumokokin aiheuttama bakteremia tai yli 65-vuoden ikä.

Kokemuksia penisilliinille ja/tai erytromysiinille resistenttien *S. pneumoniae* -kantojen aiheuttamien infektioiden hoidosta on rajoitetusti. Toistaiseksi kliininen teho ja eradikaationopeus ovat olleet samanlaisia kuin hoidettaessa infektiota, jotka on aiheuttanut herkkä *S. pneumoniae* -kanta. Varovaisuutta tulee noudattaa, kun on aihetta epäillä että patogeeni on *S. aerues* ja kun paikallisen epidemiologisen tilanteen perusteella erytromysiiniresistenssi on todennäköinen.

L. pneumophila on erittäin herkkä telitromysiinille *in vitro*, kuitenkin kliinistä kokemusta sen aiheuttaman pneumonian hoidossa on rajoitetusti.

H. influenzae on luokiteltu vaihtelevan herkäksi, kuten makrolideillekin. Tämä tulee ottaa huomioon hoidettaessa *H. influenzae* bakteerin aiheuttamia infektiota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

- Levviacin vaikutus muihin lääkkeisiin

Telitromysiiniin on CYP3A4 estäjä ja heikko CYP2D6 estäjä. Simvastatiinilla, midatsolaamilla ja sisapridilla *in vivo* tehdyt tutkimukset osoittivat, että suolessa CYP3A4 entsyymi estyy voimakkaasti ja maksassa vähäisemmässä määrin. Eri CYP3A4 substraattien inhibiitioastetta on vaikea ennustaa. Siten Levviacia ei tule käyttää samanaikaisesti CYP3A4 substraattia sisältävien lääkkeiden kanssa, ellei voida tarkasti seurata CYP3A4 substraatin pitoisuutta plasmassa, tehoa tai haittavaikutuksia. Vaihtoehtoisesti voidaan keskeyttää CYP3A4 substraattia sisältävän lääkkeen käyttö Levviac hoidon ajaksi.

QT-aikaa pidentävät lääkkeet

Levviacin odotetaan nostavan sisapridin, pimotsidin, astemitsolin ja terfenadiinin pitoisuutta plasmassa. Tämä voi johtaa QT-ajan pitenemiseen ja sydämen rytmihäiriöihin mukaan lukien kammiotakykardia, kammiovärinä ja kääntyvien kärkien takykardia (torsade de pointes). Näiden lääkkeiden käyttö yhdessä Levviacin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Varovaisuuteen on syytä, kun Levviacia käytetään potilailla, jotka käyttävät muita QT-aikaa mahdollisesti pidentäviä lääkkeitä (ks. kohta 4.4).

Ergotalkaloidi-johdokset (kuten ergotamiini ja dihydroergotamiini)

Erytromysiini A:sta ja josamysiinistä saatujen kokemusten perusteella, voidaan otaksua, että Levviacin ja alkaloidijohdosten samanaikainen käyttö voi johtaa vakavaan vasokonstriktioon ("ergotismi"), johon mahdollisesti liittyy perifeeristä nekroosia. Tällainen yhdistelmä on vasta-aiheinen (ks. kohta 4.3).

Statiinit

Kun simvastatiinia annettiin yhdessä Levviacin kanssa simvastatiinin C_{max} :n kasvu oli 5,3-kertainen ja simvastatiinin AUC:n kasvu oli 8,9-kertainen ja simvastatiinihapon C_{max} :n kasvu 15-kertainen ja simvastatiinihapon AUC:n kasvu oli 11-kertainen. *In vivo* yhteisvaikutustutkimuksia muiden statiinien kanssa ei ole tehty, mutta Levviac voi saada aikaan samanlaisen yhteisvaikutuksen lovastatiinin ja atorvastatiinin kanssa, vähäisemmän yhteisvaikutuksen serivastatiinin kanssa ja vähäisen yhteisvaikutuksen tai ei lainkaan yhteisvaikutusta pravastatiinin ja fluvastatiinin kanssa. Levviacia ei tule käyttää samanaikaisesti simvastatiinin, atorvastatiinin tai lovastatiinin kanssa. Näiden lääkkeiden käyttö tulee keskeyttää Levviac hoidon ajaksi. Serivastatiinia tulee käyttää varoen ja potilaita tulisi seurata erityisen huolellisesti, jotta kaikki myopatian merkit ja oireet havaittaisiin.

Bentsodiatsepiinit

Kun midatsolaamia käytettiin samanaikaisesti Levviacin kanssa, niin havaittiin laskimonsisäisen (iv) annon jälkeen midatsolaamin AUC kasvu 2,2-kertaiseksi ja oraalisen annon jälkeen 6,1-kertaiseksi. Midatsolaamin puoliintumisaika kasvoi 2,5-kertaiseksi. Oraalista midatsolaamin antoa samanaikaisesti Levviacin kanssa tulee välttää. Midatsolaamin iv annos tulee sovittaa tarpeen mukaan ja potilasta tarkkailla. Sama varotoimi koskee myös muita bentsodiatsepiineja, jotka metaboloituvat CYP3A4:n kautta (erityisesti triatsolaami, vähäisemmässä määrin alpratsolaami). Niillä bentsodiatsepiineilla, jotka eivät metaboloitu CYP3A4:n kautta (tematsepaami, nitratsepaami, loratsepaami), yhteisvaikutus Levviacin kanssa on epätodennäköinen.

Siklosporiini, takrolimuusi, sirolimuusi

Koska Levviac on CYP3A4:n estäjä, se voi nostaa yllä mainittujen CYP3A4:n substraattien pitoisuutta plasmassa. Siten aloitettaessa Levviac hoito potilaille, jotka jo saavat jotakin näistä

immunosuppressiivisista aineista, on siklosporiini-, takrolimuusi- ja sirolimuusi-tasojen seurattava huolellisesti ja annosta pienentää tarvittaessa. Kun Levvixax hoito lopetetaan, siklosporiini-, takrolimuusi- ja sirolimuusi –tasojen on taas huolellisesti seurattava ja annosta tarpeen mukaan nostettava.

Metoprololi

Annettaessa metoprololia (CYP2D6 substraatti) samanaikaisesti Levvixaxin kanssa, metoprololin $C_{\max}$ - ja AUC-arvot nousivat noin 38 %. Metoprololin eliminaation puoliintumisaika ei kuitenkaan muuttunut. Metoprololi-altistuksen lisääntymisellä saattaa olla kliinistä merkitystä hoidettaessa sydämen vajaatoimintapotilaita metoprololilla. Näiden potilaiden hoitamista samanaikaisesti Levvixaxilla ja metoprololilla, CYP2D6 substraatilla, tulee tarkoin harkita.

Digoksiini

Levvixaxin on osoitettu nostavan plasman digoksiinipitoisuutta. Digoksiinipitoisuuden alin taso nousi 20 %, $C_{\max}$ 73 %, AUC 37 % ja munuaishäiriö 27 % terveillä vapaaehtoisilla. Merkittäviä EKG muutoksia tai oireita digoksiinimyrkytyksestä ei havaittu. Silti seerumin digoksiinitason seuranta tulee huomioida digoksiinin ja Levvixaxin samanaikaisen käytön yhteydessä.

Teofylliini

Levvixaxin ja teofylliinin pitkitetyksi lääkeainetta vapauttavien lääkeainemuotojen välillä ei ole havaittu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Kuitenkin näiden lääkkeiden yhteiskäytössä tulisi lääkkeiden ottamisen välillä olla yhden tunnin ero mahdollisten ruoansulatukseen liittyvien häiritsevien vaikutusten, kuten pahoinvointi ja ripuli, välttämiseksi.

Oraaliset antikoagulantit

Antikoagulantin vaikutuksen lisääntymistä on raportoitu potilailla, joita on hoidettu samanaikaisesti antikoagulantilla ja antibiooteilla, mukaan lukien telitromysiini. Mekanismeja ei täydellisesti tiedetä. Vaikka Levvixaxilla ei ole kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä tai farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia varfariinin kanssa kerta-annoksen jälkeen, on harkittava protrombiinajan/INR arvon tiheämpää seuraamista yhteiskäytön aikana.

Oraaliset kontraseptiivit

Terveillä henkilöillä ei ole farmakodynaamisia tai kliinisesti relevantteja farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia vähähormonisten kolmivaiheisten ehkäisyvalmisteiden kanssa.

• Muiden lääkkeiden vaikutus Levvixaxiin

Kun rifampisiiniä ja telitromysiiniä käytettiin samanaikaisesti toistetuina annoksina laski telitromysiinin $C_{\max}$ -pitoisuus keskimäärin 79 % ja AUC-pitoisuus keskimäärin 86 %. Siten samanaikainen CYP3A4 indusoiden (kuten rifampisiini, fenytoiini, karbamatsiini, fenobarbitaali ja mäkikuisma) anto johtaa todennäköisesti telitromysiinin terapeuttisten pitoisuuksien alittumiseen ja siten hoitovaikutusten häviämiseen. Nämä yhteisvaikutukset häviävät vähitellen kahden viikon aikana CYP3A4 indusoiden käytön lopettamisen jälkeen. Levvixaxia ei tule käyttää CYP3A4 indusoiden käytön aikana eikä kahteen viikkoon niiden käytön lopettamisen jälkeen.

Yhteisvaikutustutkimukset itrakonatsolilla ja ketokonatsolilla, kahdella CYP3A4-entsyymien estäjällä, osoittivat, että telitromysiinin maksimaaliset pitoisuudet plasmassa kasvoivat vastaavasti 1,22- ja 1,51-kertaisesti ja AUC:t vastaavasti 1,54- ja 2,0-kertaisesti. Nämä muutokset telitromysiinin farmakokinetiikassa eivät edellytä annoksen mukauttamista koska telitromysiinin pitoisuus pysyy hyvin siedetyissä rajoissa. Ritonaviirin vaikutusta telitromysiinin ei ole tutkittu ja samanaikainen käyttö telitromysiinin kanssa voi johtaa telitromysiinin pitoisuuden huomattavaan nousuun. Tällaista yhdistelmää tulee käyttää varoen.

Ranitidiinilla (otettuna 1 tunti ennen Levvixaxia) tai aluminium- ja magnesiumhydroksidia sisältävillä antasidilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta telitromysiinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Raskaus ja imetys

Levviacin käytöstä raskaana oleville naisille on tietoa vain rajoitetusti.

Eläimillä tehdyillä tutkimuksissa on osoitettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Tämän havainnon merkitystä ihmiselle ei tunneta. Levviacia ei tule käyttää raskauden aikana ellei sen käyttö ole ehdottaman tarpeellista.

Telitromysiini erittyy maitoon eläimillä viisinkertaisina pitoisuuksina verrattuna pitoisuuksiin emän plasmassa; mutta sen erittymisestä äidinmaitoon ihmisillä ei ole vastaavaa tietoa.

Levviacia ei tule käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Levviac saattaa aiheuttaa hättävaiikutuksia, kuten näköhäiriöitä, jotka voivat heikentää eräiden toimintojen suorittamista. Lisäksi on harvoin raportoitu ohimenevää tajunnan menetystä, jota on saattanut edeltää vagealisia oireita (ks. kohta 4.8). Mahdollisten näköhaittojen tai tajunnanmenetyksen takia potilaiden tulisi minimoida aktiviteetit, kuten autolla ajo, raskaiden koneiden käyttö tai muiden vaarallisten tehtävien suorittaminen Levviac-hoidon ajaksi. Jos potilailla esiintyy näköhäiriöitä tai tajunnan menetystä Levviac-hoidon aikana, ei heidän tule ajaa autoa, käyttää raskaita koneita tai suorittaa muita vaarallisia tehtäviä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Potilaita tulee informoida siitä, että näitä hättävaiikutuksia saattaa esiintyä jo ensimmäisen lääkeannoksen jälkeen. Potilaita tulee varoittaa näiden hättävaiikutusten mahdollisesta vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Hättävaiikutukset

2461 telitromysiinillä hoidetulla potilaalla faasi III kliinisissä tutkimuksissa, raportoitiin seuraavia mahdollisesti tai todennäköisesti telitromysiiniin liittyneitä hättävaiikutuksia.

Hättävaiikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa hättävaiikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Erittäin yleiset (≥ 1/10)	Yleiset (≥1/100, <1/10)	Melko harvinaiset (≥1/1 000, <1/100)	Harvinaiset (≥1/10 000, <1/1 000)	Erittäin harvinaiset (<1/10 000)
Veren ja immunestijärjestelmän häiriöt			Eosinofilia		
Hermoston häiriöt		Huimaus, päänsärky, makuaistin häiriöt	Kiertohuimaus, raukeus, hermostuneisuus, unettomuus.	Ohimenevä tajunnan menetys, parestesia.	Parosmia
Silmäsairaudet			Näköhäiriöt	Kaksoiskuvat	
Sydän- ja verisuonisto-häiriöt			Punastelu, palpitaatio	Eteisarytmiat, hypotensio, bradykardia.	
Ruoansulatuskanavan häiriöt	Ripuli	Pahoinvointi, oksentelu, vatsakivut, ilmavaivat	Suun <i>Candida</i> -tulehdus, stomatiitti, ruokahaluttomuus, ummetus.		Pseudo-membraanoittainen koliitti
Maksa- ja sappihäiriöt		Maksaentsyymien arvojen kohoaminen	Hepatiitti	Kolestaattinen keltaisuus	

		(ASAT/ALAT, alkalinen fosfataasi)			
Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt			Ihottuma, urtikaria, kutina	Ekseema	Erythema multiforme
Tuki- ja liikuntaelinten ja sidekudosten häiriöt					Lihaskouristukset
Sukuelinten häiriöt		Emättimen <i>Candida</i> -tulehdus			

Levviaksin käyttöön liittyvät näköhäiriöt (< 1 %), mukaan lukien näön hämärtäminen, vaikeudet näön tarkentamisessa ja kaksoiskuvat, olivat vaikeudeltaan yleensä lievistä kohtalaiseen. Ne esiintyivät tyypillisesti muutama tunti ensimmäisen tai toisen annoksen ottamisesta, toistuivat seuraavien annosten yhteydessä, kestivät useita tunteja ja ne korjautuivat täysin joko hoidon aikana tai sen jälkeen. Näihin tapahtumiin ei ole liittynyt merkkejä silmän poikkeavuudesta (ks. kohdat 4.4 ja 4.7).

Kliinisissä tutkimuksissa vaikutus QTc-aikaan oli pieni (keskimäärin noin 1 millisekunti). Vertailevissa tutkimuksissa samanlaisia vaikutuksia kuin klaritromysiinillä on havaittu telitromysiinillä, kun hoidon aikana oli korjattu QT-aika > 30 millisekuntia 7,6 % ja 7,0 % vastaavasti. Kummassakaan ryhmässä korjattu QT-aika ei ollut yli 60 millisekuntia. Kliinisissä tutkimuksissa ei raportoitu kääntyvien kärkien takykardiaa tai muita vakavia kammioarytmioita, tai niihin liittyvää pyörtymistä. Muilla ryhmillä ei riskiä havaittu.

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu (yleisyyttä ei tiedetä):

- Sydänhäiriöt: QT/QTc –ajan pidentyminen.
- Immuunijärjestelmän häiriöt: Angioneuroottinen edeema, anafylaktiset reaktiot mukaan lukien anafylaktinen sokki.
- Ruoansulatuskanavan häiriöt: Pankreatiitti
- Maksa- ja sappihäiriöt: Vaikea hepatiitti ja maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).
- Hermoston häiriöt: Äkillisiä myasthenia graviksen pahenemisia on raportoitu (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.9 Yliannostus

Akuutissa yliannostustapauksessa vatsa tulee tyhjentää. Potilaiden tilaa tulisi seurata huolellisesti ja tarvittaessa antaa oireenmukaista hoitoa. Riittävää nesteytystä on ylläpidettävä. Veren elektrolyyttejä (erityisesti kalium) tulee tarkkailla. QT välin mahdollisen pidentymisen ja lisääntyneen arytmiavaaran vuoksi tulee käyttää EKG seurantaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: makrolidit, linkosamidit ja streptogramiinit, ATC-koodi J01FA15.

Telitromysiini on ketolideihin kuuluva erytromysiini A:n puolisynteettinen johdannainen, joka edustaa makrolidisukuista bakteerilääkeryhmää.

Vaikutusmekanismi

Telitromysiini estää proteiinisynteesiä ribosomitasolla. Telitromysiinin affiniteetti bakteerien ribosomaaliseen 50S alayksikköön on 10 kertaa suurempi kuin erytromysiini A:lla, kun kanta on herkkä erytromysiini A:lle. Erytromysiini A resistenttejä kantoja vastaan MLS_B resistenssi mekanismista johtuen telitromysiinin affiniteetti on yli 20ertainen verrattuna erytromysiini A:han bakteerin 50S alayksikössä.

Telitromysiini estää ribosomin translaatiota ribosomaalisen 23S RNA:n tasolla, missä se vaikuttaa alueella V ja II. Lisäksi telitromysiini pystyy salpaamaan ribosomaalisten alayksikköjen 50S ja 30S muodostumisen.

Herkkyuden raja-arvot

Seuraavat suositellut MIC -arvot telitromysiinille erottavat herkäät kannat vaihtelevan herkistä kannoista ja vaihtelevan herkäät kannat resistenteistä kannoista: herkkä ≤ 0,5 mg/l, resistentti > 2 mg/l.

Antibakteerinen kirjo

Resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajan kuluessa määrätyille lajeille ja paikallinen tieto resistenssistä on toivottavaa, erityisesti hoidettaessa vaikeita infektoita. Asiantuntijan mielipidettä on kysyttävä tarvittaessa, kun resistenssiä esiintyy paikallisesti siten, että aineen käyttö ainakin joissakin infektiotyypeissä on kyseenalaista.

Alla esitetty informaatio antaa vain arvion siitä todennäköisyydestä, jolla mikro-organismi on herkkä telitromysiinille.

<u>Yleisesti herkäät lajit</u>
<u>Aerobiset Gram-positiiviset bakteerit</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> metisilliinille herkkä (MSSA)*
Lancefield ryhmien C ja G (β-hemolyyttinen) streptokokit
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
Viridans-ryhmän streptokokit
<u>Aerobiset Gram-negatiiviset bakteerit</u>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<u>Muut</u>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> *
<i>Chlamydia psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<u>Yleisesti herkäät lajit, joilla hankittu resistenssi voi olla ongelma</u>
<u>Aerobiset Gram-positiiviset bakteerit</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> metisilliinille resistentti (MRSA)+
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
<u>Aerobiset Gram-negatiiviset bakteerit</u>
<i>Haemophilus influenzae</i> \$*
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> \$
<u>Luontaisesti resistentit organismit</u>
<u>Aerobiset Gram-negatiiviset bakteerit</u>
<i>Acinetobacter</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Pseudomonas</i>

* Kliininen teho on osoitettu herkille bakteereille hyväksytyissä indikaatioissa.

\$ Luontaisesti vaihteleva herkkyys

+MRSA-kannoista MLS_BC-resistenttien kantojen osuus on yli 80 %, telitromysiini ei tehoa MLS_BC-kantoihin.

Resistenssi

Telitromysiini ei indusoi MLS_B resistenssiä *in vitro* *Staphylococcus aureukselle*, *Streptococcus pneumoniaelle*, ja *Streptococcus pyogenesille*. Tämä ominaisuus liittyy sen 3-keto toiminnalliseen ryhmään. Spontaanin mutaation kautta kehittynyt *in vitro* telitromysiiniresistenssi on harvinaista. Suurin osa MRSA-kannoista on resistenttejä myös erytromysiini A:lle perustuen MLS_B mekanismiin.

In vitro tulokset ovat osoittaneet, että telitromysiiniin vaikuttavat ermB- tai mefA-resistenssimekanismit, mutta vaikutus on vähäisempää kuin erytromysiiniin. Vaikka telitromysiini selekoi pneumokokkikantoja, joiden MIC-arvot olivat korkeampia, ne säilyivät ehdotetulla herkkyysalueella.

Streptococcus pneumoniaella ei ole todettu risti- tai muuta resistenssiä telitromysiinin ja muiden mikrobilääkkeiden välillä, mukaan lukien erytromysiini A resistentit ja/tai penisilliiniresistentit kannat.

Mikäli erytromysiini A:n MIC-arvot ovat huomattavan korkeat *Streptococcus pyogenesillä* esiintyy resistenssiä.

Vaikutus oraaliseen ja fekaaliseen flooraan

Vertailevassa tutkimuksessa terveille vapaaehtoisille annettu telitromysiini 800 mg vuorokaudessa ja klaritromysiini 500 mg kahdesti vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan osoitti vastaavaa ja palautuvaa oraalisen ja fekaalisen flooran vähenemistä. Kuitenkin, verrattuna klaritromysiiniin alfa streptokokin resistenttejä kantoja ei löytynyt syljessä telitromysiinihoidon jälkeen.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Oraalisesti annettuna telitromysiini imeytyy kohtuullisen nopeasti. Keskimääräinen maksimipitoisuus plasmassa, noin 2 mg/l saavutetaan 1-3 tunnin kuluessa annettaessa telitromysiiniä 800 mg:n päivittäisenä kerta-annoksena. Absoluuttinen hyötyosuus on noin 57 % 800 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Ruoka ei vaikuta telitromysiinin imeytymisen nopeuteen tai määrään, ja siksi Levvixia voidaan ottaa ruoasta riippumatta.

Annoksella 800 mg kerran vuorokaudessa telitromysiinin keskimääräiset vakaan tilan alimmat pitoisuudet plasmassa, 0,04-0,07 mg/l, saavutetaan 3-4 vuorokauden kuluessa. Vakaassa tilassa AUC on noin puolitoista kertaa suurempi verrattuna kerta-annokseen.

Keskimääräinen huippupitoisuus ja alin pitoisuus plasmassa vakaassa tilassa potilailla oli $2,9 \pm 1,6$ mg/l (vaihteluväli 0,02-7,6 mg/l) ja $0,2 \pm 0,2$ mg/l (vaihteluväli 0,010-1,29 mg/l), käytettäessä hoitoannosta 800 mg /vrk.

Jakautuminen

Proteiineihin sitoutumisaste *in vitro* on noin 60 %-70 %. Telitromysiini jakautuu laajasti koko kehoon. Jakautumistilavuus on $2,9 \pm 1,0$ l/kg. Telitromysiinin nopea jakautuminen kudoksiin johtaa merkittävästi korkeampiin telitromysiinin pitoisuuksiin kohdekudoksissa kuin plasmassa. Maksimaaliset kokonaispitoisuudet olivat $14,9 \pm 11,4$ mg/l epiteeliä peittävässä nesteessä, $318,1 \pm 231$ mg/l alveolaarisessa makrofagissa, $3,88 \pm 1,87$ mg/kg keuhkoputken limakalvossa, $3,95 \pm 0,53$ mg/kg nielurisoissa ja $6,96 \pm 1,58$ mg/kg poskiontelon limakalvossa. Kokonaispitoisuudet 24 tuntia annoksesta olivat vastaavasti epiteeliä peittävässä nesteessä $0,84 \pm 0,65$ mg/l, alveolaarisissa

magrofageissa 162 ± 96 mg/l, keuhkoputken limakalvossa $0,78 \pm 0,39$ mg/kg, nielurisoissa $0,72 \pm 0,29$ mg/kg ja poskiontelon limakalvossa $1,58 \pm 1,68$ mg/kg. Telitromysiinin keskimääräinen huippupitoisuus valkosoluissa oli 83 ± 25 mg/l.

Metabolia

Telitromysiini metaboloituu pääasiallisesti maksassa. Suun kautta otetusta annoksesta 2/3 eliminoituu metaboliitteina ja 1/3 on muuttumattomana. Pääasiallinen plasmassa esiintyvä yhdiste on telitromysiini. Sen päämetaboliitti edustaa noin 13 % telitromysiinin AUC:sta ja sillä on vain vähän antimikrobista vaikutusta verrattuna alkuperäiseen lääkeaineeseen. Muita metaboliitteja todettiin plasmasta, virtsasta ja ulosteista ja ne edustivat 3 % tai vähempää plasman AUC:sta.

Telitromysiini metaboloituu sekä CYP450 isoentsyymien että ei-CYP entsyymien kautta. Tärkein CYP450 entsyymi, joka osallistuu telitromysiinin metaboliaan, on CYP3A4. Telitromysiini on CYP3A4 ja CYP2D6 estäjä, mutta se vaikuttaa vain vähän tai ei lainkaan CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ja 2E1 -entsyymeihin.

Eliminaatio

Radioaktiivisesti merkityn telitromysiinin oraalisen annostelun jälkeen 76 % radioaktiivisuudesta kertyi ulosteeseen ja 17 % virtsaan. Noin 1/3 osa telitromysiinistä erittyi muuttumattomana; 20 % ulosteeseen ja 12 % virtsaan. Telitromysiini noudattaa kohtuullisesti ei-lineaarista farmakokinetiikkaa. Ei-renaalinen puhdistuma vähenee annoksen kasvaessa. Kokonaispuhdistuma (keskimääräinen $\pm$ SD) on noin 58 ± 5 l/h suonensisäisen annostelun jälkeen ja munuaispuhdistuman osuus siitä on noin 22 %. Telitromysiini noudattaa tri-eksponentiaalista poistumista plasmasta nopean jakautumisen puoliintumisajan ollessa 0,17 tuntia. Vallitseva eliminaation puoliintumisaika telitromysiinillä on 2-3 tuntia ja terminaalinen puoliintumisaika on noin 10 tuntia 800 mg:n päivittäisellä kerta-annoksella.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Toistuvalla annostelulla tehdyssä tutkimuksessa oli mukana 36 potilasta, joiden munuaisten vajaatoiminnan vaikeusaste vaihteli. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavassa ryhmässä (kreatiniinin puhdistuma < 30 ml/min) todettiin 1.4-kertainen $C_{\max,ss}$ -arvon nousu ja kaksinkertainen AUC (0-24)_{ss}-arvon nousu 800 mg:n toistuvalla annostuksella verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin. Levviaksin annoksen alentamista suositellaan. (Ks. kohta 4.2). Havaintojen perusteella 600 mg:n päivittäinen annos vastaa suunnilleen tavoiteltua altistusta, joka havaittiin terveillä vapaaehtoisilla. Simulointitutkimusten perusteella vuoropäivin otettu 800 mg:n ja 400 mg:n vuorokausiannos potilaille, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta, vastaa suunnilleen terveiden vapaaehtoisten AUC (0-48 h) -arvoa 800 mg:n vuorokausiannoksella.

Maksan vajaatoiminta

12 potilaalle tehdyssä kerta-annostutkimuksessa (800 mg) ja 13 potilaalle tehdyssä toistuvan annostelun (800 mg) tutkimuksessa, kun potilailla oli lievä tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child Plug Class A, B ja C), telitromysiinin $C_{\max}$, AUC ja $t_{1/2}$ -arvot olivat vastaavat kuin terveillä samanikäisillä ja samaa sukupuolta olevilla verrokeilla. Molemmissa tutkimuksissa havaittiin maksan vajaatoimintapotilailla, että erittyminen munuaisten kautta lisääntyi. Levviaxia tulisi käyttää varoen maksan vajaatoimintapotilaille, koska kokemukset potilaista, joilla on heikentynyt maksan metabolointikyky, ovat rajallisia (Ks. myös kohta 4.4).

Ikäkkäät potilaat

Yli 65-vuotiailla (mediaani 75 vuotta) huippupitoisuudet plasmassa ja telitromysiinin AUC nousivat noin kaksinkertaisiksi nuorten terveiden aikuisten arvoihin verrattuna. Nämä farmakokineettiset muutokset eivät vaadi annoksen säätämistä.

Lapsipotilaat

Telitromysiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu alle 12 -vuotiailla lapsipotilailla.

Rajoitettu tieto 13 –17- vuotiaista lapsipotilaista osoitti, että telitromysiinin pitoisuudet tällä potilasryhmällä olivat samanlaisia kuin 18–40 -vuotiailla potilailla.

Sukupuolierot

Telitromysiinin farmakokinetiikka on samanlainen miehillä ja naisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Telitromysiiniä tutkittiin toistuvan oraalisen annostelun toksisuuden kokeissa rotilla, koirilla ja apinoilla 1, 3 ja 6 kk ajan. Maksa oli pääasiallinen kohde-elin. Vaikutukset olivat maksaentsyymien nousu ja histologiset maksavaurioon sopivat muutokset. Nämä vaikutukset näyttivät korjaantuvan telitromysiinin annon lopettamisen jälkeen. Plasmapitoisuudet perustuen vaikuttavan aineen vapaaseen fraktioon, olivat 1,6 –13 -kertaisia verrattuna odotettuun kliiniseen altistukseen annostasolla, jolla ei ollut havaittavissa haittavaikutuksia.

Fosfolipidoosia (solunsisäinen fosfolipidien kertyminen), joka vaikuttaa moniin elimiin ja kudoksiin (esim. maksa, munuaiset, keuhkot, kateenkorva, perna, sappirakko, suoliliepeen imusolmukkeet, ruoansulatuskanava), havaittiin rotilla ja koirilla, joille oli annettu telitromysiiniä 150 mg/kg/vrk tai enemmän toistuvina annoksina kuukauden ajan ja 20 mg/kg/vrk tai enemmän 3-6 kuukautta. Ihmisille nämä annokset vastaavat kuukauden jälkeen 9 kertaa oletettua suurempaa systeemistä vapaan vaikuttavan aineen altistusta ja oletettua pienempää altistusta 6 kuukauden jälkeen. Hoidon päättäminen näytti korjaavan tilanteen. Näiden havaintojen merkityksestä ihmisille ei ole tietoa.

Telitromysiini vaikutti QTc-ajan pitenemiseen koirilla ja aktiopotentiaalin kestoon kanin Purkinjen säikeissä *in vitro*. Tämä vaikutus ilmenee myös joillakin makrolideilla. Nämä vaikutukset olivat ilmeisiä vapaan lääkeaineen pitoisuuksilla, jotka olivat 8-13 kertaisia kliinisesti odotettuihin verrattuna. Hypokalemian ja kinidiinin vaikutus oli additiivinen, mutta sotalolin vaikutus oli potentoiva. Telitromysiinillä, mutta ei sen ihmisellä todetulla päämetaboliitilla, oli inhibitorinen vaikutus HERG ja Kv1,5 kanaviin.

Lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa rotilla havaittiin sukusolujen kypsymisen vähenemistä ja haitallisia vaikutuksia fertilisaatioon. Korkeilla annoksilla todettiin selvää sikiötoksisuutta ja epätäydellisen luutumisen ja luuston epämuodostumia lisääntymistä. Rotilla ja kaneilla tehdyt tutkimukset eivät ratkaisseet kysymystä teratogeenisesta potentiaalista, suurilla annoksilla näytetty haitallisista vaikutuksista sikiön kehitykseen oli ristiriitaista.

Telitromysiini ja sen päämetaboliitit ihmisellä eivät olleet genotoksisia *in vitro* ja *in vivo* – tutkimuksissa.

Telitromysiinillä ei ole suoritettu karsinogeenisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni K25
Kroscarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällys:

Talkki

Makrogoli 8000
Hypromelloosi 6 cp
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Ei erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Jokainen läpipainokupla sisältää kaksi tablettia.

Pakkauskoot: 10, 14, 20 ja 100 tablettia.
Läpinäkymätön läpipainopakkaus (PVC/alumiini).

Pakkauskoko: 5 x 2 tablettia.
Läpinäkymätön perforoitu kerta-annosläpipainopakkaus (PVC/alumiini).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. NUMEROT YHTEISÖN LÄÄKEVALMISTEREKISTERISSÄ

EU/1/01/192/001-005

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 9. heinäkuuta 2001
Uudistamispäivämäärä: 9. heinäkuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA**
- B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTUSLUVAN HALTIJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. MYYNTILUPAAN LIITTYVÄT EHDOT

- **MYYNTELUVAN HALTIJAA KOSKEVAT TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

- **EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT KYSEISEN LÄÄKKEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

Ei oleellinen.

- **MUUT EHDOT**

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaisten turvallisuuskatsaukset 6 kuukauden välein.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Kotelo****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Levviax 400 mg kalvopäällysteiset tabletit
Telitromysiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 400 mg telitromysiiniä.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

10 kalvopäällysteistä tablettia
14 kalvopäällysteistä tablettia
20 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia
5 x 2 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim. {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä {numero}

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Levviacx

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levviax 400 mg kalvopäällysteiset tabletit
Telitromysiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Aventis Pharma S.A.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

4. ERÄNUMERO

Lot {numero}

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Levviax 400 mg kalvopäällysteiset tabletit Telitromysiini

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain Sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin Sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus (ks. kohta 4) on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä Levviax on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Levviaxia
3. Miten Levviaxia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Levviaxin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ LEVVIAX ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Levviax kuuluu ketolidien lääkeryhmään, joka on uusi makrolidiantibiooteille sukua oleva luokka. Antibiootit estävät tulehduksia aiheuttavien bakteerien lisääntymistä.

Levviaxia käytetään tälle lääkkeelle herkkien bakteerien aiheuttamien tulehdusten hoitoon aikuisille ja yli 12 -vuotiaille nuorille. Levviaxia voidaan käyttää nielutulehdusten hoitoon yli 12-vuotiaille nuorille. Aikuisille Levviaxia voidaan käyttää nielutulehdusten ja poskiontelotulehdusten hoitoon, hengitystietulehdusten hoitoon potilaille, joilla on pitkittynyt hengitysvaikeus sekä keuhkokuumeen hoitoon.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT LEVVIAXIA

Älä käytä Levviaxia:

- jos sairastat myastenia gravista, harvinaista lihasheikoutta aiheuttavaa sairautta.
- jos olet allerginen (yliherkkä) telitromysiinille, jollekin makrolidiantibiootille tai Levviaxin jollekin muulle aineelle. Epävarmassa tilanteessa ota yhteyslääkəriin tai apteekkiin.
- jos sinulla on aiemmin ollut hepatiitti ja/tai keltaisuutta Levviaxin käytön yhteydessä.
- jos käytät tiettyjä veren kolesterolia tai muita lipidejä alentavia lääkkeitä.
- jos tiedät, että sinulla tai jollakin sukulaisellasi on harvinainen poikkeama EKG:ssä, ns. ”synnynnäinen pitkä QT-ajan syndrooma”.
- jos käytät muita lääkkeitä, jotka sisältävät jotain seuraavista vaikuttavista aineista:
 - ergotamiini tai dihydroergotamiini (tabletit tai inhaloitavat lääkkeet migreenin hoitoon)
 - terfenadimi tai astemitsoli (allergiaan)
 - sisapridi (ruoansulatusongelmiin)
 - pimotsidia (psykykkisiin ongelmiin).
- jos sinulla on vaikea munuaisten vajaatoiminta ja/tai vaikea maksan vajaatoiminta, älä ota Levviaxia, jos käytät muita lääkkeitä, jotka sisältävät jotain seuraavista vaikuttavista aineista:
 - ketokonatsoli (sienilääke)
 - proteaasi-inhibiittori –niminen lääke (HIV:n hoitoon).

Katso myös kappale: ”Muiden lääkkeiden käyttö”.

Ole erityisen varovainen Levviaxin suhteen:

- jos sinulla on aiemmin ollut sydänvaivoja kuten sepelvaltimotauti, kammioperäisiä rytmihäiriöitä, sydämen hidaslyöntisyyttä, tai jos verikokeissa on havaittu tiettyjä poikkeamia, kuten hypokalemia tai hypomagnesemia.
- jos saat vaikean tai pitkittyneen ja/tai verisen ripulin Levviaxin ottamisen yhteydessä tai sen jälkeen, sillä hoito voidaan joutua keskeyttämään. Tämä voi olla suolitulehduksen (pseudomembranoottisen koliitin) oire, joka voi ilmentyä antibioottihoidon seurauksena.
- jos sinulla on maksasairaus, jos sinulla ilmenee näköhäiriöitä (näön hämärtyminen, vaikeudet näön tarkentamisessa, kaksoiskuvat).
- jos menetät ohimenevästi tajuntasi (pyörtyminen).
- Levviax tabletteja ei suositella lapsille ja nuorille, jotka ovat alle 12-vuotiaita.

Katso myös kappaleet: ”Älä käytä Levviaxia”, ”Muiden lääkkeiden käyttö” ja ”Ajaminen ja koneiden käyttö”.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö:

Kerro lääkärillesi, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Tämä johtuu siitä, että Levviaxin ja muiden lääkkeiden välillä saattaa esiintyä yhteisvaikutuksia.

Sinun ei tule käyttää Levviaxia lääkkeiden kanssa, jotka sisältävät migreeniin tarkoitettua ergotamiinia (tabletteina tai inhalaationa) tai dihydroergotamiinia (tabletteina), terfenadiinia tai astemitsolia allergiaan, sisapridia ruoansulatusongelmiin tai pimotsidia psyykkisiin ongelmiin. Sinun ei tule ottaa Levviaxia, jos käytät tiettyjä lääkevalmisteita, jotka vaikuttavat veren kolesteroli- tai muihin lipidipitoisuuksiin, kuten simvastatiinia.

Katso myös kappale: ”Älä käytä Levviaxia”.

Lääkärillesi on erityisen tärkeää tietää, jos käytät lääkkeitä, jotka sisältävät fenytoiinia tai karbamatsepiinia (epilepsiaan), rifampisiinia (antibiootti), fenobarbitaalia tai mäkikuismaa, lääkkeitä kuten takrolimuusi, siklosporiini ja sirolimuusi (mm. elinsiirtojen jälkeen) tai metoprololia (sydänvaivoihin) tai HIV-lääkettä ritonaviiria.

Levviaxin otto ruuan ja juoman kanssa

Levviax voidaan ottaa aterian yhteydessä tai niiden välillä.

Raskaus ja imetys

Älä käytä Levviaxia raskauden aikana, sillä sen turvallisuutta ei ole riittävästi selvitetty.

Jos imetät, älä käytä Levviax-tabletteja.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Rajoita autolla ajamista tai muiden vaarallisten tehtävien suorittamista Levviax-kuurin aikana. Jos sinulla on näköhäiriöitä tai pyöräyt Levviax-kuurin aikana, älä aja autoa, käytä raskaita koneita tai suorita muita vaarallisia tehtäviä. Levviax-tablettien ottaminen saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten näköhäiriöitä, jotka voivat heikentää kykyäsi suorittaa tiettyjä tehtäviä. Harvoin on raportoitu ohimenevää tajunnan menetystä (pyörtymistä), johon on saattanut liittyä edeltäviä oireita (pahoinvointi, ruoansulatuskanavan häiriöt). Nämä oireet voivat ilmentyä jo ensimmäisen Levviax-annoksen jälkeen.

3. MITEN LEVVIAXIA KÄYTETÄÄN

Lääkärisi kertoo sinulle, montako Levviax -tablettia tulee ottaa, mihin aikaan ja kuinka kauan.

Tavallinen hoidon kesto nielutulehduksissa, poskiontelotulehduksissa ja hengitystietulehduksissa potilaille, joilla on pitkittynyt hengitysvaikeus, on 5 vuorokautta ja keuhkokuumeessa 7-10 vuorokautta.

Levviacin suositeltu annos aikuisille ja yli 12-vuotiaille lapsille on kaksi 400 mg:n tablettia kerran vuorokaudessa (800 mg kerran vuorokaudessa).

Jos sinulla on vaikea munuaisten vajaatoiminta sinun tulee ottaa vuoropäivin 800 mg (kaksi 400 mg:n tablettia) ja 400 mg (yksi 400 mg:n tabletti) aloittaen 800 mg:n annoksella.

Tabletit niellään kokonaisina vesilasillisen kera.

Tabletit on parasta ottaa samaan aikaan joka päivä. Jos mahdollista, ota tabletit ennen nukkumaan menoa vähentääksesi mahdollisten haittavaikutusten, kuten näköhäiriöiden ja tajunnan menetyksen vaikutusta.

Jos otat enemmän Levviacia kuin Sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut yhden tabletin liikaa, ei todennäköisesti tapahdu mitään. Jos olet vahingossa ottanut useita tabletteja liikaa, ota yhteys lääkäriisi tai sairaalaan. Jos mahdollista, ota lääkepakkaus mukaasi ja näytä lääkärille.

Jos unohdat ottaa Levviacia

Jos unohdat annoksen, ota se heti, kun muistat. Jos kuitenkin on jo melkein seuraavan annoksen aika, hyppää unohtuneen annoksen yli ja ota seuraava oikeaan aikaan.

Jos lopetat Levviacin oton

On tärkeää, että otat koko lääkärisi määräämän kuurin loppuun, vaikka olosi paranisi ennen sitä. Jos keskeytät hoidon liian aikaisin, saattaa tulehdus uusiutua tai olosi voi huonontua.

Jos keskeytät hoidon liian aikaisin, voit myös edistää bakteerien resistenssin kehittymistä lääkelle. Mikäli sinusta tuntuu, että haittavaikutuksen takia hoito tulee keskeyttää, ota heti yhteys lääkäriisi saadaksesi neuvoja ennen seuraavaa annosta.

Jos Sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärisi tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, myös Levviac voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Useimmat niistä ovat lieviä ja ohimeneviä, mutta erittäin harvoja tapauksia vakavista maksavaikutuksista ja maksan vajaatoiminnasta, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu. Siksi, jos saat joitain alla mainituista oireista, lopeta Levviac-hoito ja ota välittömästi yhteys lääkäriisi:

- Allergiset tai ihoreaktiot kuten kasvojen turvotus, yleinen allerginen reaktio, mukaan lukien sokki, tai vakava ihotauti, johon liittyvät punaiset pilkut ja rakkulat iholla.
- Vaikea, itsepintainen tai verinen ripuli, johon liittyy vatsakipuja tai kuume. Se voi olla erittäin harvoin antibiootti-hoidon yhteydessä esiintyvän vaikean suolitulehduksen oire.
- Merkkejä tai oireita hepatiitista (maksasairaus) kuten ihon ja silmien keltaisuus, tumma virtsa, kutina, ruokahaluttomuus tai vatsakipu.
- Myasthenia graviksen, harvinaisen lihasheikkoutta aiheuttavan sairauden paheneminen.

Yllämainitut vakavat haittavaikutukset ovat melko harvinaisia (yhellä 1000 potilaasta tai harvemmalla kuin yhdellä 100 potilaasta), harvinaisia (yhellä 10 000 potilaasta tai harvemmalla kuin yhdellä 1000 potilaasta) tai hyvin harvinaisia (harvemmalla kuin yhdellä 10 000 potilaasta mukaan lukien yksittäiset raportit), mutta saattavat vaatia nopeasti lääkärin hoitoa.

Alla luetellut muut haittavaikutukset on luokiteltu niiden arvioidun esiintymistiheyden mukaisesti.

Yleisin haittavaikutus (10:llä tai useammalla 100 potilaasta), joka Levviacilla saattaa esiintyä on ripuli, tavallisesti lievä ja ohimenevä.

Muita yleisesti (1-10:llä 100 potilaasta) Levviacilla esiintyviä haittavaikutuksia ovat:

- Pahoinvointi, oksentelu, vatsakivut, ilmavaivat, huimaus, päänsärky, makuaistin häiriöt, emättimen *Candida*-tulehdus (sienitulehdus, johon liittyy paikallista kutinaa, kirvelyä sekä valkovuotoa), maksa-arvojen kohoaminen (todetaan verikokeella).

Levviaxilla esiintyviä melko harvinaisia tai harvinaisia (yhdellä 10 000 potilaasta tai harvemmallakin yhdellä 100 potilaasta) haittavaikutuksia ovat:

- Ummetus, ruokahaluttomuus, stomatiitti (suutulehdus), suun *Candida*-tulehdus (sienitulehdus), hepatiitti, ihottuma, nokkosrokko, kutina, rokahtuma, raukeus, unettomuus, hermostuneisuus, kiertohuimaus, parestesia (käsien tai jalkojen pistely), näköhäiriöt (näön hämärtyminen, vaikeudet näön tarkentamisessa ja kaksoiskuvat), punastelu, ohimenevä tajunnan menetys (pyörtäminen), rytmihäiriöt, sydämen harvavyöntisyys tai sydämen tykyttely (sydämen lyöntitiheyden muutokset, muutokset EKG:ssä), verenpaineen lasku, eosinofilia (tiettyjen valkosolujen määrän kasvu, joka on todettavissa verikokeella).

Erittäin harvinaisia haittavaikutuksia (harvemmallakin yhdellä 10 000 potilaasta), joita Levviaxilla saattaa esiintyä ovat:

Hajuaistin häiriöt, lihaskrampit.

Haittavaikutuksia, joita Levviaxilla saattaa lisäksi esiintyä:

Poikkeama EKG:ssä (ns. QT-ajan pidentyminen) ja haimatulehdus (pankreatiitti).

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu maksan vajaatoimintaa (yleisyys tuntematon).

Jos jokin näistä haittavaikutuksista vaivaa sinua, on vakava, tai ei poistu hoidon jatkuessa, kerro siitä lääkärillesi.

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärillesi tai apteekissa.

5. LEVVIAXIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Levviaxia pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä kysy apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Levviax sisältää

- Vaikuttava aine on telitromysiini
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, povidoni K25, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti tabletin ytimessä sekä talkki, makrogoli 8000, hypromelloosi 6 cp, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172) tabletin kalvopäällysteessä.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Levviax 400 mg on vaalean oranssi, pitkänomainen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä ”H3647” ja toisella ”400”.

Levviax on pakattu läpipainopakkauksiin. Jokainen läpipainokupla sisältää kaksi tablettia. Saatavilla olevat pakkauskoot ovat 10, 5x2, 14, 20 tai 100 tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Levviacin myyntiluvanhaltija on:

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

Levviacin valmistaja on:

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

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

Slovenija

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

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

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa