

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Levviax 400 mg, comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de télithromycine (D.C.I.).

Pour la liste complète des excipients, voir chapitre 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé, oblong, biconvexe, de couleur orangée, sur lequel sont gravés H3647 d'un côté et 400 de l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lors de la prescription de Levviax, il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens et de la prévalence de la résistance locale aux antibiotiques (voir également chapitres 4.4 et 5.1).

Levviax est indiqué dans le traitement des infections suivantes :

Chez les patients de 18 ans et plus :

- Pneumonies communautaires, de gravité légère ou modérée (voir chapitre 4.4),
- Exacerbations aiguës des bronchites chroniques et sinusites aiguës Lorsque les souches sont connues ou suspectées résistantes aux bêta-lactamines et/ou aux macrolides (en fonction des antécédents du patient ou des données nationales et/ou régionales de résistance), ces souches étant couvertes par l'activité de la télithromycine mentionnée dans le spectre antibactérien (voir chapitres 4.4 et 5.1) :

Chez les patients de 12 et plus :

- Angines/pharyngites dues à *Streptococcus pyogenes* en alternative au traitement par une bêta-lactamine lorsque celui-ci ne peut être utilisé, survenant dans un pays / une région avec une prévalence significative de souches de *S. pyogenes* résistantes aux macrolides et dont la résistance est médiée par les gènes *mefA* ou *ermTR* (voir chapitres 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

La posologie recommandée est de 800 mg une fois par jour, soit deux comprimés en une seule prise. Les comprimés doivent être avalés avec une quantité d'eau suffisante. Ils peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

Afin de réduire les conséquences possibles des troubles visuels ou d'une perte de connaissance, il est recommandé de prendre Levviax au moment du coucher (voir chapitre 4.4).

Chez les patients de 18 ans et plus, le schéma thérapeutique recommandé est fonction de l'indication :

- Pneumonies communautaires : 800 mg une fois par jour pendant 7 à 10 jours,
- Exacerbations aiguës des bronchites chroniques : 800 mg une fois par jour pendant 5 jours,
- Sinusites aiguës : 800 mg une fois par jour pendant 5 jours,
- Angines/pharyngites dues à *Streptococcus pyogenes*,: 800 mg une fois par jour pendant 5 jours.

Chez les patients de 12 à 18 ans, le schéma thérapeutique recommandé est :

- Angines/pharyngites dues à *Streptococcus pyogenes*,: 800 mg une fois par jour pendant 5 jours.

Chez les sujets âgés :

Pas d'adaptation posologique sur la seule notion de l'âge.

Chez les enfants :

Levviac est déconseillé chez les enfants de moins de 12 ans en raison de l'absence de données d'efficacité et de sécurité pour cette classe d'âge (voir chapitre 5.2).

Chez l'insuffisant rénal :

Pas d'adaptation posologique chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Levviac n'est pas recommandé en première intention chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) associée ou non à une insuffisance hépatique, dans la mesure où le dosage optimal de 600 mg n'est pas disponible. Si un traitement par télithromycine s'avère nécessaire chez ces patients, il est recommandé d'alterner les doses quotidiennes de 800 mg et 400 mg en commençant par la dose 800 mg

Chez les patients en hémodialyse, la posologie de Levviac est de 800 mg, à administrer après la séance de dialyse (voir chapitre 5.2).

Chez l'insuffisant hépatique :

Pas d'adaptation posologique quel que soit le degré d'atteinte hépatique, sauf en cas d'insuffisance rénale sévère associée ; cependant l'expérience clinique chez les insuffisants hépatiques étant limitée, Levviac doit être utilisé avec précaution (voir chapitres 4.4 et 5.2).

4.3 Contre-indications

Levviac est contre-indiqué chez les patients atteints de myasthénie (voir chapitre 4.4).

Hypersensibilité à la substance active, aux macrolides ou à l'un des excipients.

Levviac ne doit pas être utilisé chez des patients présentant un antécédent d'hépatite et/ou d'ictère survenu lors d'un traitement par la télithromycine

Administration concomitante de Levviac et des médicaments suivants : cisapride, dérivés alcaloïdes de l'ergot de seigle (tels que l'ergotamine et la dihydroergotamine), pimozide, astémizole et terfénaire (voir chapitre 4.5).

Administration concomitante de Levviac et de la simvastatine, de l'atorvastatine et de la lovastatine. Le traitement par ces médicaments doit être interrompu en cas de traitement par Levviac (voir chapitre 4.5).

Syndrome du QT long congénital connu ou en cas d'antécédent familial de syndrome du QT long congénital (sauf si un ECG normal a éliminé ce diagnostic) ou en cas d'allongement acquis connu de l'intervalle QT.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère et/ou une insuffisance hépatique sévère, l'administration de Levviac avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que les inhibiteurs de protéase ou le kétoconazole, est contre-indiquée.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme avec les macrolides, du fait du risque potentiel d'allongement de l'intervalle QT, Levviac doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents de maladie coronarienne, d'arythmie ventriculaire, une hypokaliémie et/ou une hypomagnésémie non corrigées, une bradycardie (< 50/min) ou lors de l'administration concomitante avec des médicaments allongeant l'intervalle QT ou des inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que les antiprotéases et le kétoconazole.

Comme avec pratiquement tous les antibiotiques, une diarrhée particulièrement si elle est sévère, persistante et/ou hémorragique, apparaissant pendant ou après le traitement par Levviax, peut être révélatrice d'une colite pseudo-membraneuse. Si ce diagnostic est évoqué, arrêter immédiatement le traitement et mettre en route un traitement symptomatique et/ou spécifique chez ces patients.

Des cas d'aggravation de myasthénie, survenant parfois quelques heures après la première prise, ont été rapportés chez des patients traités par télithromycine. Ceux-ci incluent des cas d'insuffisance respiratoire aiguë d'apparition rapide, fatals ou mettant en jeu le pronostic vital. (voir chapitre 4.8).

Des modifications des enzymes hépatiques ont été fréquemment observées dans les études cliniques menées avec la télithromycine.

Depuis la mise sur le marché, des cas d'hépatite sévère et d'insuffisance hépatique, parfois fatals (généralement associés à des maladies sous-jacentes graves ou à des traitements concomitants) ont été rapportés (voir chapitre 4.8). Ces réactions hépatiques ont été observées pendant le traitement ou immédiatement après son arrêt et dans la plupart des cas ont été réversibles après l'arrêt du traitement par télithromycine.

Les patients doivent être informés d'arrêter leur traitement et de contacter leur médecin en cas d'apparition de signes ou de symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique tels que anorexie, ictère, urines foncées, prurit ou douleur abdominale.

Levviax doit être utilisé avec précaution chez l'insuffisant hépatique, l'expérience clinique étant limitée chez ces patients (voir chapitre 5.2).

Levviax peut entraîner des troubles visuels, notamment une vision trouble, des troubles de l'accommodation et une diplopie. La plupart sont d'intensité légère à modérée, cependant des cas sévères ont été rapportés (voir chapitres 4.7 et 4.8).

Depuis la mise sur le marché, des cas de perte de connaissance transitoire ont été rapportés dont certains associés à un syndrome vagal (voir chapitres 4.7 et 4.8).

Afin de réduire les conséquences possibles des troubles visuels ou d'une perte de connaissance, il est recommandé de prendre Levviax au moment du coucher.

Levviax ne doit pas être utilisé pendant et dans les 2 semaines suivant un traitement par des inducteurs du CYP3A4 (tels que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et le millepertuis). L'administration concomitante de Levviax avec ces médicaments est susceptible d'entraîner des taux infrathérapeutiques de télithromycine et par conséquent un risque d'échec (voir chapitre 4.5).

Levviax étant un inhibiteur du cytochrome CYP3A4, il doit être utilisé sous conditions particulières avec les médicaments métabolisés par le CYP3A4.

Dans les pays ayant une incidence élevée de résistance à l'érythromycine A, il est particulièrement important de prendre en compte l'évolution de la sensibilité à la télithromycine et aux autres antibiotiques.

Dans les pneumonies communautaires, l'efficacité de Levviax a été démontrée sur un nombre limité de patients avec facteurs de risques tels que *bactériémie à pneumocoque* ou âge supérieur à 65 ans.

L'expérience de ce traitement lors d'infections à *pneumocoques* résistants à la pénicilline et/ou à l'érythromycine est limitée. Cependant, l'efficacité clinique et les taux d'éradication ont été semblables à ceux obtenus dans les infections à *pneumocoques* sensibles. Une attention particulière doit être portée lorsque le germe suspecté est *S. aureus*, notamment lorsque l'épidémiologie locale indique une résistance probable à l'érythromycine.

In vitro, *L. pneumophila* est très sensible à la télithromycine. Néanmoins, l'expérience clinique du traitement des pneumonies à *Legionelle* est limitée.

Comme pour les macrolides, *H.influenzae* est classé dans la catégorie « modérément sensible », cette information est à prendre en compte lors du traitement d'infections où ce germe peut être impliqué.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les études d'interaction ont été menées uniquement chez les adultes.

- Effet de Levviac sur d'autres médicaments

La télithromycine est un inhibiteur du CYP3A4 et un faible inhibiteur du CYP2D6. *In vivo*, les études avec la simvastatine, le midazolam et le cisapride ont montré une inhibition puissante du CYP3A4 intestinal et modérée du CYP3A4 hépatique. Le degré d'inhibition du métabolisme des différents substrats du CYP3A4 est difficile à prévoir. Par conséquent, Levviac ne doit pas être utilisé en association avec des substrats du CYP3A4, à moins que leurs concentrations plasmatiques, leur efficacité ou l'apparition d'effets indésirables puissent être étroitement surveillées. L'alternative à cette surveillance est l'arrêt du traitement par le substrat du CYP3A4 pendant le traitement par Levviac..

Médicaments ayant un potentiel à allonger l'intervalle QT

Levviac est susceptible d'augmenter les concentrations sériques du cisapride, du pimozide, de l'astémizole et de la terféndine, pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QT et des troubles du rythme cardiaque, tels que tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire et torsades de pointe. L'administration concomitante de Levviac avec ces substances est contre-indiquée (voir chapitre 4.3).

Une attention particulière est justifiée lorsque Levviac est administré à des patients traités avec d'autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT (voir chapitre 4.4).

Dérivés alcaloïdes de l'ergot de seigle (tels que l'ergotamine et la dihydroergotamine)

Par extrapolation, à partir de l'érythromycine A et de la josamycine, l'administration concomitante de Levviac et des dérivés alcaloïdes peut provoquer une vasoconstriction sévère ("ergotisme") avec possibilité de nécrose des extrémités. L'association est contre-indiquée (voir chapitre 4.3).

Statines

Lors de l'administration concomitante de Levviac avec la simvastatine, on observe une augmentation de 5,3 fois de la Cmax et 8,9 fois de l'ASC de la simvastatine, ainsi qu'une augmentation de 15 fois de la Cmax et 11 fois de l'ASC de son métabolite bêta-hydroxy-acide. Des études d'interactions *in vivo* avec d'autres statines n'ont pas été réalisées ; cependant une interaction similaire peut être attendue avec la lovastatine et l'atorvastatine, une interaction moindre avec la cerivastatine et une interaction minimale voire inexistante avec la pravastatine et la fluvastatine. Levviac ne doit pas être utilisé en association avec la simvastatine, l'atorvastatine et la lovastatine. Le traitement par ces médicaments doit être interrompu au cours du traitement par Levviac. La cerivastatine doit être utilisée avec précaution : les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme de myopathie.

Benzodiazépines

Lors de l'administration simultanée du midazolam et de Levviac, l'ASC du midazolam est augmentée de 2,2 fois après administration intraveineuse et 6,1 fois après administration orale de midazolam. La demi-vie du midazolam est augmentée d'environ 2,5 fois. L'administration orale concomitante du midazolam et de Levviac doit être évitée. En cas d'administration intraveineuse du midazolam, sa posologie doit être ajustée si nécessaire et le patient doit être surveillé. Les mêmes précautions doivent être prises avec les autres benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4 (en particulier avec le triazolam et dans une moindre mesure avec l'alprazolam). Une interaction des benzodiazépines non métabolisées par le CYP3A4 (témazépam, nitrazépam, lorazépam) avec Levviac est peu probable.

Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus

En raison de son potentiel inhibiteur du CYP3A4, la télithromycine peut augmenter la concentration sérique des substrats du CYP3A4. En conséquence, lorsqu'un traitement par la télithromycine est initié chez des patients recevant déjà un de ces agents immunosuppresseurs, ciclosporine, tacrolimus

ou sirolimus, leurs taux sériques doivent être étroitement surveillés et leur posologie doit être diminuée en conséquence. A l'arrêt de la télithromycine, le même type de surveillance est nécessaire et la posologie de la ciclosporine, du tacrolimus ou du sirolimus doit être augmentée en conséquence.

Métoprolol

Lors de l'administration concomitante de Levviac et du métoprolol (substrat du CYP 2D6), la concentration maximale et l'ASC (aire sous la courbe) ont été augmentées en moyenne de 38%, sans effet sur la demi-vie d'élimination.

Chez les patients insuffisants cardiaques traités par le métoprolol, cette augmentation des concentrations peut avoir un retentissement clinique important. Aussi, chez ces patients la co-administration de Levviac et du métoprolol doit être envisagée avec prudence.

Digoxine

Levviac augmente les concentrations plasmatiques de digoxine avec respectivement des taux résiduels, une Cmax, une ASC et une clairance rénale augmentés respectivement de 20 %, 73 %, 37 % et 27 % chez les volontaires sains. Aucun changement électrocardiographique significatif et aucun signe d'intoxication digitalique n'ont été observés. Néanmoins, une surveillance du taux sérique de digoxine doit être envisagée au cours de l'administration concomitante de digoxine et de Levviac.

Théophylline

Aucune interaction pharmacocinétique, cliniquement significative, entre Levviac et la théophylline à libération prolongée n'a été observée. Cependant, il est conseillé d'administrer ces 2 médicaments à une heure d'intervalle afin d'éviter d'éventuels effets indésirables de type digestif, tels que nausées et vomissements.

Anticoagulants oraux

Une augmentation de l'activité des anticoagulants a été rapportée chez des patients recevant des anticoagulants et des antibiotiques, dont la télithromycine. Les mécanismes ne sont pas complètement connus. Bien qu'aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique, cliniquement significative n'ait été observée après administration d'une dose unique de warfarine, un contrôle plus fréquent du temps de prothrombine/INR (International Normalised Ratio) doit être envisagé chez les patients sous anticoagulants oraux traités par télithromycine.

Contraceptifs oraux

Il n'y a pas d'interaction pharmacodynamique, ni pharmacocinétique, cliniquement significative, avec les contraceptifs oraux triphasiques minidosés chez les sujets sains.

- Effet des autres médicaments sur Levviac

Lors de l'administration concomitante de rifampicine et de télithromycine en administrations répétées, la Cmax et l'ASC de la télithromycine sont diminuées respectivement de 79 % et de 86 % en moyenne. En conséquence, l'administration concomitante de Levviac et de médicaments inducteurs du CYP3A4 (comme la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et le millepertuis) est susceptible d'entraîner des taux infrathérapeutiques de télithromycine et une perte d'efficacité. Cette induction diminue progressivement pendant les 2 semaines suivant l'arrêt des médicaments inducteurs du CYP3A4. Levviac ne doit pas être utilisé pendant et dans les 2 semaines suivant l'arrêt de médicaments inducteurs du CYP3A4.

L'étude des interactions avec l'itraconazole et le kétoconazole, deux inhibiteurs du CYP3A4, a montré que les concentrations plasmatiques maximales de la télithromycine étaient multipliées respectivement par 1,22 et 1,51, et les ASC multipliées respectivement par 1,54 et 2. Ces modifications de la pharmacocinétique de la télithromycine ne nécessitent pas d'adaptation posologique, les taux de la télithromycine restant dans un intervalle de concentrations bien tolérées. L'effet du ritonavir sur la télithromycine n'a pas été étudié, mais il pourrait conduire à une augmentation plus importante des concentrations de télithromycine. L'association doit être utilisée avec précaution.

La ranitidine (prise 1 heure avant la télithromycine) et les anti-acides contenant des hydroxydes d'aluminium et de magnésium ne présentent pas d'interaction pharmacocinétique, cliniquement significative, avec la télithromycine.

4.6 Grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Levviac chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir chapitre 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Levviac est déconseillé au cours de la grossesse.

Chez l'animal, la télithromycine est excrétée dans le lait à des concentrations 5 fois supérieures à celles du plasma maternel. Il n'y a pas de données cliniques disponibles. Levviac ne doit donc pas être utilisé pendant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Levviac peut provoquer des effets indésirables tels que des troubles visuels susceptibles de réduire les capacités nécessaires à l'exécution de certaines tâches. De plus, de rares cas de perte de connaissance transitoire pouvant être précédée de symptômes vagues ont été rapportés (voir chapitre 4.8). En raison des conséquences possibles des troubles visuels ou d'une perte de connaissance, les patients doivent essayer de réduire les activités telles que la conduite des véhicules, l'utilisation des machines ou la pratique d'activités dangereuses durant le traitement par Levviac. Si des patients présentent des troubles visuels ou une perte de connaissance lors de la prise de Levviac, ils ne doivent pas conduire de véhicule, utiliser une machine ou exercer une activité dangereuse (voir chapitres 4.4 et 4.8).

Les patients doivent être informés que ces effets indésirables peuvent survenir dès la première prise. Les patients doivent être avertis des conséquences potentielles de ces effets sur leur capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Chez les 2461 patients traités par Levviac lors des essais cliniques de Phase III, les effets indésirables suivants, possiblement ou probablement liés à la prise de télithromycine, ont été rapportés. Voir tableau ci-dessous :

Pour chaque fréquence, dans chacune des classes de système-organe, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Classe de système-organe	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 et < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000 et < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 et < 1/1000)	Très rare (< 1/10 000)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Eosinophilie		
Affections du système nerveux		Etourdissements, Céphalées, Troubles du goût	Vertiges, Somnolence, Nervosité, Insomnie,	Perte de connaissance transitoire, Paresthésie,	Parosmie
Affections oculaires			Vision trouble	Diplopie	
Affections cardio-vasculaires			Flush, Palpitations	Arythmie auriculaire, Hypotension, Bradycardie	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Nausées, Vomissements,	Candidose buccale,		Colite pseudomemb

		Douleurs gastro-intestinales, Flatulence	Stomatite Anorexie, Constipation		raneuse
Affections hépatobiliaires		Elévation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines)	Hépatite	Ictère cholestatique,	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			rash, Urticaire, Prurit	Eczéma	Erythème polymorphe
Affections musculo-squelettiques et systémiques					Crampes musculaires
Affections des organes de reproduction		Candidose vaginale			

Les troubles visuels (< 1 %) associés à la prise de Levviax, dont vision trouble, troubles d'accommodation et diplopie, sont le plus souvent d'intensité légère à modérée.

Ils surviennent habituellement dans les heures qui suivent la première ou la deuxième prise, récidivent après la ré-administration, durent quelques heures et sont complètement réversibles soit en cours de traitement, soit après son arrêt. Aucun signe d'anomalie ophtalmologique n'est associé (voir chapitres 4.4 et 4.7).

Dans les essais cliniques, l'effet sur le QTc a été minime (allongement moyen d'environ 1 msec). Dans les essais comparatifs, des effets similaires à ceux observés avec la clarithromycine ont été retrouvés avec un Δ QTc > 30 msec chez respectivement 7,6 % et 7 % des patients. Aucun patient des 2 groupes n'a présenté un Δ QTc > 60 msec. Aucune torsade de pointe ou arythmie ventriculaire grave ou syncope n'ont été rapportées au cours du développement clinique. Aucun sous-groupe de patients à risque n'a été identifié.

Depuis la mise sur le marché, les réactions suivantes ont été rapportées (fréquence inconnue) :

- Affections du système immunitaire : œdème de Quincke, réactions anaphylactiques y compris choc anaphylactique,
- Affections cardiaques : allongement de l'intervalle QT/QTc
- Affections gastrointestinales : pancréatite
- Affections hépato-biliaires : hépatite sévère et insuffisance hépatique (voir chapitre 4.4)
- Affections du système nerveux : Des cas d'aggravation de myasthénie d'apparition rapide ont été rapportés (voir chapitres 4.3 et 4.4).

4.9 Surdosage

En cas de surdosage aigu, un lavage gastrique doit être effectué. Les patients doivent être étroitement surveillés et un traitement symptomatique doit leur être administré. Une hydratation adéquate doit être maintenue. Un contrôle des électrolytes sanguins, surtout du potassium, est nécessaire. En raison du potentiel d'allongement de l'intervalle QT avec risque d'arythmie, une surveillance par ECG doit être effectuée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : macrolides, lincosamides et streptogramines, code ATC : J01FA15.

La télithromycine est un dérivé semi-synthétique de l'érythromycine A. Elle appartient à la famille des kétolides, classe d'antibactériens apparentée aux macrolides.

Mode d'action

La télithromycine inhibe la synthèse protéique bactérienne en agissant au niveau des ribosomes.

Pour les souches sensibles à l'érythromycine A, l'affinité de la télithromycine pour la sous-unité 50 S du ribosome bactérien est 10 fois plus forte que celle de l'érythromycine A. Pour les souches résistantes à l'érythromycine de type MLS_B, l'affinité de la télithromycine pour la sous-unité 50 S est plus de 20 fois supérieure à celle de l'érythromycine A.

La télithromycine agit par blocage de la traduction de l'ARN au niveau de la fraction ribosomale 23S, au niveau des domaines V et II. De plus, la télithromycine est capable de bloquer la formation des sous-unités 50 S et 30 S.

Concentrations critiques

Les concentrations critiques séparent les souches bactériennes sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

Sensible ≤ 0,5 mg/l, Résistant > 2 mg/l

Spectre antibactérien

La prévalence de la résistance peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, particulièrement pour le traitement des infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de sensibilité d'une souche bactérienne à la télithromycine.

<u>Espèces habituellement sensibles</u>
<u>Aérobies à Gram positif</u>
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline (SASM)* Streptocoques des groupes C et G de la classification de Lancefield (β hémolytiques) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * Streptocoques du groupe viridans
<u>Aérobies à Gram négatif</u>
<i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> *
<u>Autres</u>
<i>Chlamydia pneumoniae</i> * <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<u>Espèces inconstamment sensibles</u> (résistance acquise > ou = 10%)

Aérobies à Gram positif

Staphylococcus aureus résistant à la métililline (SARM)+

*Streptococcus pyogenes**

Aérobies à Gram négatif

Haemophilus influenzae\$*

Haemophilus parainfluenzae\$

Espèces naturellement résistantes

Aérobies à Gram négatif

Acinetobacter

Entérobactéries

Pseudomonas

* Efficacité clinique démontrée pour les souches sensibles dans les indications cliniques approuvées.

\$ espèce naturellement intermédiaire

+ Parmi les SARM, le taux de souches résistantes par mécanisme MLS_{Bc} est supérieur à 80 %, la télithromycine n'est pas active sur les souches MLS_{Bc}

Résistance

In vitro, la télithromycine n'induit pas de résistance de type MLS_B sur les souches de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* et *Streptococcus pyogenes* grâce à une propriété liée à sa fonction 3 keto. Le développement d'une résistance à la télithromycine *in vitro*, par mutation spontanée est rare. La majorité des SARM sont résistants à l'érythromycine A par un mécanisme MLS_B constitutif.

In vitro, des études ont montré que la télithromycine pouvait être affectée par les mécanismes de résistances à l'érythromycine de type ermB ou mefA mais à un moindre degré que l'érythromycine. Si une exposition à la télithromycine sélectionne des pneumocoques avec des CMI augmentées, celles-ci restent dans la zone de sensibilité.

Pour *Streptococcus pneumoniae*, il n'y a pas de résistance croisée ou de co-résistance entre la télithromycine et les autres classes d'antibiotiques, en particulier la télithromycine est active sur *Streptococcus pneumoniae* résistant à l'érythromycine A et/ou résistant à la pénicilline.

Pour *Streptococcus pyogenes*, une résistance croisée peut exister pour des souches de haut niveau de résistance à l'érythromycine A.

Effet sur la flore orale et fécale

Dans une étude conduite chez des volontaires sains, comparant la télithromycine administrée à une dose de 800 mg 1 fois par jour, et la clarithromycine, à une dose de 500 mg 2 fois par jour pendant 10 jours, une réduction similaire et réversible des flores orale et fécale a été observée. Cependant, à la différence de la clarithromycine, aucune souche résistante de streptocoques α hémolytique n'a été trouvée dans la salive des patients traités par télithromycine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, la télithromycine est assez rapidement absorbée. La moyenne des concentrations plasmatiques maximales d'environ 2 mg/l est atteinte en 1 à 3 heures après l'ingestion d'une dose unique journalière de 800 mg. La biodisponibilité absolue est d'environ 57 % après une dose unique de 800 mg. L'absorption reste inchangée lors de la prise simultanée d'aliments ; par conséquent, les comprimés de Levviac peuvent être pris indifféremment pendant ou en dehors des repas.

A l'état d'équilibre, la moyenne des concentrations plasmatiques résiduelles, obtenues après 3 à 4 jours d'une prise journalière de 800 mg de télithromycine, est de 0,04 à 0,07 mg/l. A l'état d'équilibre, l'ASC est approximativement 1,5 fois supérieure à celle obtenue après une dose unique.

Chez des patients, à l'état d'équilibre, les moyennes des concentrations plasmatiques au pic et en résiduelle sont de $2,9 \pm 1,6$ mg/l (0,02 - 7,6 mg/l) et de $0,2 \pm 0,2$ mg/l (0,01 - 1,29 mg/l), lors d'un traitement à la posologie recommandée de 800 mg une fois par jour.

Distribution

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques observé *in vitro* est approximativement de 60 % à 70 %. La télithromycine est largement distribuée dans l'organisme. Le volume apparent de distribution est de $2,9 \pm 1,0$ l/kg. La distribution rapide de la télithromycine dans les tissus s'accompagne de concentrations significativement plus élevées dans la plupart des tissus que dans le plasma. Les concentrations tissulaires totales maximales dans le film épithélial alvéolaire, les macrophages alvéolaires, la muqueuse bronchique, les amygdales, et les sinus sont respectivement de $14,9 \pm 11,4$ mg/l, $318,1 \pm 231$ mg/l, $3,88 \pm 1,87$ mg/kg, $3,95 \pm 0,53$ mg/kg, et $6,96 \pm 1,58$ mg/kg. Les concentrations tissulaires totales, 24 h après la prise sont respectivement dans le film épithélial alvéolaire, les macrophages alvéolaires, la muqueuse bronchique, les amygdales, et les sinus de $0,84 \pm 0,65$ mg/l, 162 ± 96 mg/l, $0,78 \pm 0,39$ mg/kg, $0,72 \pm 0,29$ mg/kg, et $1,58 \pm 1,68$ mg/kg. La moyenne des concentrations maximales de télithromycine dans les globules blancs est de 83 ± 25 mg/l.

Métabolisme

La télithromycine est essentiellement métabolisée par le foie. Après administration orale, deux tiers de la dose sont éliminés sous forme de métabolites et le tiers restant sous forme inchangée. Le principal composant circulant dans le plasma est la télithromycine. L'ASC de son principal métabolite circulant représente environ 13 % de l'ASC de la télithromycine et possède une faible activité antibactérienne comparée à celle de la molécule mère. D'autres métabolites ont été mis en évidence dans le plasma, l'urine et les fèces et représentent au maximum 3 % de l'ASC plasmatique.

La télithromycine est métabolisée à la fois par les iso-enzymes du CYP450 et par d'autres systèmes enzymatiques. La principale iso-enzyme du CYP450 impliquée dans la métabolisation de la télithromycine est le CYP3A4. La télithromycine est un inhibiteur du CYP3A4 et du CYP2D6, mais n'a que peu ou pas d'effet sur les CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 2E1.

Élimination

Après administration orale de télithromycine radiomarquée, 76 % de la radioactivité est retrouvée dans les fèces, et 17 % dans les urines. Environ un tiers de la télithromycine est éliminée sous forme inchangée : 20 % dans les fèces et 12 % dans les urines. La télithromycine n'a pas une pharmacocinétique strictement linéaire. La clairance extra-rénale diminue lorsque les doses augmentent. La clairance totale (moyenne \pm écart-type) est d'environ 58 ± 5 l/h après une administration intraveineuse avec une clairance rénale qui représente environ 22 % du total. La télithromycine possède une élimination tri-exponentielle à partir du plasma, avec une demi-vie de la phase rapide de distribution de 0,17 h ; la demi-vie d'élimination principale de la télithromycine est de 2 à 3 h, et la demi-vie terminale est d'environ 10 h à la dose de 800 mg une fois par jour.

Populations particulières

- Insuffisant rénal

Dans une étude à doses répétées (800 mg) menée chez 36 sujets ayant des degrés variables d'insuffisance rénale, la C_{max} et l'ASC (0-24 h) à l'état d'équilibre ont été augmentées respectivement de 1,4 fois et de 2 fois chez les insuffisants rénaux sévères (CLCr < 30 ml/min) comparativement aux sujets sains. Par conséquent, une diminution de la posologie de Levviax est

recommandée (voir chapitre 4.2). A partir des données observées, une dose quotidienne de 600 mg correspond approximativement à l'exposition requise observée chez les sujets sains.

A partir de données de simulation, une dose de 800 mg/jour en alternance 1 jour sur 2 avec une dose de 400 mg/jour chez les insuffisants rénaux sévères correspond approximativement à l'ASC (0-48 h) obtenue chez les sujets sains recevant une dose de 800 mg/jour.

. L'effet de la dialyse sur l'élimination de la télithromycine n'a pas été étudié.

- Insuffisant hépatique

Dans une étude en dose unique (800 mg) menée chez 12 patients et dans une étude à doses multiples (800 mg) menée chez 13 patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à sévère (score de Child Pugh classe A, B et C), la C_{max}, l'ASC et la demi-vie de la télithromycine ont été similaires à celles obtenues chez des sujets sains appariés sur l'âge et le sexe. Dans ces 2 études, une élimination rénale plus importante du produit a été observée chez les patients insuffisants hépatiques. En raison de l'expérience clinique limitée chez les patients ayant une fonction hépatique diminuée, Levviax doit être utilisé avec précaution chez les insuffisants hépatiques. (voir chapitre 4.4).

- Personnes âgées

Chez les sujets âgés de plus de 65 ans (médiane 75 ans), la concentration plasmatique maximale et l'ASC de la télithromycine ont été augmentées d'environ 2 fois par rapport à celles obtenues chez des adultes sains jeunes. Ces variations des paramètres pharmacocinétiques ne nécessitent pas d'ajustement posologique.

- Enfants

La pharmacocinétique de la télithromycine n'a pas encore été étudiée chez l'enfant de moins de 12 ans. Des données limitées obtenues chez des enfants âgés de 13 à 17 ans, ont montré des concentrations de télithromycine comparables à celles observées chez les patients âgés de 18 à 40 ans.

- Sexe

La pharmacocinétique de la télithromycine est comparable chez l'homme et la femme.

5.3 Données de sécurité précliniques

La télithromycine a été évaluée au cours d'études toxicologiques en administration répétée chez le rat, le chien et le singe d'une durée respective de 1, 3 et 6 mois : le foie est le principal organe-cible avec élévation des enzymes hépatiques et une atteinte histologique. Après arrêt de traitement, on note une réversibilité de ces effets. Les expositions mesurées sur la fraction libre de la substance active, aux doses non toxiques (NOEL), correspondent à 1,6 à 13 fois celles attendues en clinique.

Une phospholipidose (accumulation intracellulaire de phospholipides), pouvant toucher de nombreux organes et tissus (comme le foie, les reins, les poumons, le thymus, la rate, la vésicule biliaire, les ganglions mésentériques, le tube digestif), a été observée chez le rat et le chien auxquels des doses répétées de télithromycine supérieures ou égales à 150 mg/kg/j pendant 1 mois et supérieures ou égales à 20 mg/kg/j pendant 3 à 6 mois ont été administrées. Ces posologies correspondent à des concentrations plasmatiques de télithromycine libre, de plus de 9 fois celles attendues chez l'Homme après 1 mois et inférieure à celles attendues chez l'Homme après 6 mois. Une réversibilité a été observée après l'arrêt de l'administration. La signification de ces constatations est inconnue chez l'Homme.

Comme avec d'autres macrolides, un allongement de l'intervalle QTc a été observé *in vivo* chez le chien et *in vitro* sur les fibres de Purkinje du lapin. Ces effets ont pu être observés à des concentrations de la substance libre 8 à 13 fois supérieures à celles attendues en clinique. *In vitro* l'hypokaliémie et l'association à la quinidine ont un effet additif/supra-additif alors que l'association au sotalol provoque une potentialisation. La télithromycine et non ses principaux métabolites humains possède une activité inhibitrice sur les canaux HERG et Kv1.5.

Les études sur les fonctions de reproduction ont mis en évidence une réduction de la maturation des gamètes chez le rat et des effets sur la fertilité. A doses élevées, une embryotoxicité est apparue avec un retard d'ossification et des anomalies du squelette. A ces doses, le potentiel tératogène est équivoque chez le rat et le lapin, et d'interprétation ambiguë.

Aucun potentiel génotoxique n'a été observé sur la télichromycine et ses métabolites. Il n'y a pas de données de cancérogénèse.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Povidone K25
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Talc
Macrogol 8000
Hypromellose 6 cp
Dioxyde de titane E171
Oxyde de fer jaune E172
Oxyde de fer rouge E172

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précaution particulière de conservation

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Deux comprimés dans chaque alvéole du blister.

Boîtes de 10, 14, 20 et 100 comprimés.
Plaquette thermoformée opaque (PVC/Aluminium).

Boîte de 5 x 2 comprimés.
Plaquette thermoformée opaque (PVC/Aluminium) pour délivrance à l'unité.

Toutes les présentations ne sont pas commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Aventis Pharma S.A.
20, avenue Raymond Aron
F-92160 ANTONY
France

8. NUMERO(S) AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS

EU/1/01/192/001-005

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 9/07/2001
Date du premier renouvellement : 9/07/2006

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHE**

Ce médicament n'est plus autorisé

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots :

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

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale.

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

- **AUTRES CONDITIONS**

Le titulaire de cette autorisation de mise sur le marché devra soumettre des rapports périodiques de pharmacovigilance tous les 6 mois.

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Etui****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Levviac 400 mg, comprimés pelliculés
Télithromycine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de télithromycine

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 comprimés pelliculés
14 comprimés pelliculés
20 comprimés pelliculés
100 comprimés pelliculés
5 x 2 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Ne laisser ni à la portée ni à la vue des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S)**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP {mois/année}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS

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

13. NUMERO DU LOT DE FABRICATION

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATION EN BRAILLE

Levviax

**MENTIONS DEVANT FIGURER A TITRE MINIMAL SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Levviax 400 mg, comprimés pelliculés
Télithromycine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Aventis Pharma S.A.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {mois/année}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DESTINEE A L'UTILISATEUR

Levviax 400 mg comprimés pelliculés Télithromycine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous présentez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Levviax et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Levviax
3. Comment prendre Levviax
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Levviax
6. Autres informations

1. QU'EST-CE QUE LEVVIAX ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Levviax appartient à la famille des kétolides, une classe d'antibiotiques apparentée à la famille des macrolides. Les antibiotiques stoppent la croissance des bactéries qui provoquent l'infection.

Levviax est utilisé chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans pour traiter les infections dues aux bactéries contre lesquelles ce médicament est actif. Levviax peut être utilisé chez les adolescents à partir de 12 ans pour traiter les angines. Chez les adultes, Levviax peut être utilisé pour traiter les infections suivantes : angines, sinusites, bronchites chez des patients présentant des difficultés respiratoires chroniques et pneumonies.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LEVVIAX

Ne prenez jamais Levviax :

- Si vous êtes atteint d'une myasthénie, maladie rare qui entraîne une faiblesse musculaire
- Si vous êtes allergique à la télithromycine, aux macrolides ou à l'un des excipients de Levviax . En cas de doute, demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.
- Si vous avez déjà présenté une d'hépatite et/ou une jaunisse lors d'un traitement par Levviax.
- En cas de traitement avec certains médicaments destinés à diminuer votre taux sanguin de cholestérol ou de lipides.
- Si vous ou un membre de votre famille êtes atteint d'une modification de l'activité cardiaque appelé « allongement congénital de l'intervalle QT » et diagnostiquée à l'électrocardiogramme (ECG).
- En cas de traitement avec les médicaments suivants :
 - ergotamine ou dihydroergotamine en comprimés ou ergotamine en inhalation (utilisées en cas de migraine),
 - terféndine ou astémizole (utilisés en cas d'allergie),
 - cisapride (utilisé en cas de troubles digestifs),
 - pimozide (utilisé en cas de troubles psychiatriques).
- Si vous avez une insuffisance rénale sévère associée ou non à une insuffisance hépatique sévère ne prenez pas Levviax si vous êtes déjà traité avec les médicaments suivants :

- Kétoconazole (médicament antifongique).
- Un inhibiteur de protéase [médicament pour le traitement de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)]

Voir également paragraphe « Prise d'autres médicaments ».

Prenez des précautions particulières avec Levviac :

- si vous avez eu des troubles cardiaques tels qu'une maladie coronarienne, des troubles du rythme ventriculaire, une bradycardie (ralentissement du rythme cardiaque) ou si vous avez présenté des anomalies biologiques comme une baisse du potassium ou du magnésium dans le sang.
- en cas de diarrhée sévère, persistante ou sanglante, au cours ou à la suite du traitement avec Levviac. L'interruption du traitement par votre médecin peut, dès lors, être nécessaire. Cela peut être le signe d'une inflammation du côlon (colite pseudomembraneuse) qui peut survenir suite à un traitement antibiotique.
- Si vous avez une maladie du foie.
- Si vous présentez des troubles visuels (vision trouble, difficulté d'accommodation, vision double).
- Si vous présentez une perte de connaissance transitoire (évanouissement)
- Il est déconseillé d'utiliser utiliser Levviac chez l'enfant et l'adolescent de moins de 12 ans.

Voir également paragraphe « Ne prenez jamais Levviac », « Prise d'autres médicaments » et « Conduite de véhicules et utilisation de machines »

Prise d'autres médicaments

Veillez indiquer à votre médecin si vous prenez ou avez pris récemment un ou d'autre(s) médicament(s) même s'il s'agit de médicament(s) obtenu(s) sans ordonnance, certains d'entre eux pouvant avoir une interaction avec Levviac.

Vous ne devez pas utiliser Levviac. en cas de traitement avec des médicaments contenant de l'ergotamine ou de la dihydroergotamine en comprimés ou de l'ergotamine en spray (utilisé dans le traitement de la migraine), de la terfénadine ou de l'astémizole (utilisés dans le traitement de l'allergie), du cisapride (utilisé dans le traitement de troubles digestifs), du pimozide (utilisé dans le traitement de troubles psychiatriques). Vous ne devez pas utiliser Levviac. si vous prenez des médicaments destinés à diminuer votre taux de cholestérol dans le sang, ou des médicaments destinés à diminuer votre taux de lipides (graisses) dans le sang, comme la simvastatine.

Voir également paragraphe « Ne prenez jamais Levviac. ».

Il est particulièrement important d'informer votre médecin si vous prenez des médicaments contenant de la phénytoïne et la carbamazépine (traitement de l'épilepsie), de la rifampicine (antibiotique), du phénobarbital ou du millepertuis, des médicaments comme la ciclosporine, le tacrolimus et le sirolimus (utilisés en cas de transplantation d'organe), ou le metoprolol (traitement de troubles cardiaques), ou le ritonavir (médicament utilisé pour traiter l'infection par le virus de l'Immunodéficience Humaine-VIH).

Aliments et boissons

Levviac peut être pris avec ou sans aliment.

Grossesse et Allaitement

Si vous êtes enceinte, Levviac ne doit pas être utilisé en l'absence de données suffisantes sur la sécurité d'emploi de Levviac pendant la grossesse.

En cas d'allaitement, Levviac ne doit pas être utilisé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Limitez la conduite de véhicule ou les activités dangereuses lorsque vous prenez Levviax. Si vous avez des problèmes visuels ou si vous perdez connaissance lorsque vous prenez Levviax, ne conduisez pas, n'utilisez pas de machines et n'entreprenez pas d'activités dangereuses.

La prise de Levviax peut entraîner des effets indésirables tels que des troubles visuels qui peuvent réduire la capacité nécessaire à l'exécution de certaines tâches. De rares cas de perte de connaissance transitoire (évanouissement), pouvant être précédée d'un malaise vagal (avec ou sans troubles digestifs) ont été rapportés. Ces symptômes peuvent survenir dès la première prise de Levviax. Vous devez être informé des conséquences potentielles de ces effets sur votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

3. COMMENT PRENDRE LEVVIAX

Votre médecin vous indiquera le nombre de comprimés de Levviax à prendre, l'heure de la prise et la durée du traitement.

La durée habituelle de traitement est de 5 jours pour les angines, les sinusites aiguës, et les bronchites chez des patients présentant des difficultés respiratoires chroniques. Elle est de 7 à 10 jours pour les pneumonies.

La posologie recommandée de Levviax chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans est de 2 comprimés de 400 mg par jour en une prise (800 mg une fois par jour).

En cas d'insuffisance rénale sévère, prendre en alternance 1 jour sur 2 une prise quotidienne de 800 mg (2 comprimés de 400 mg) et de 400 mg (un comprimé de 400 mg) en commençant par la dose de 800 mg.

Avaler les comprimés entiers avec un verre d'eau.

Il est conseillé de prendre les comprimés à la même heure tous les jours. Il est recommandé de prendre les comprimés au moment du coucher, afin de réduire les conséquences possibles des troubles visuels ou d'une perte de connaissance.

Si vous avez pris plus de Levviax que vous n'auriez dû

En cas de prise accidentelle d'un comprimé supplémentaire, il est probable qu'aucun effet secondaire ne survienne. Si vous prenez accidentellement plusieurs comprimés supplémentaires, contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien. Si possible, emportez les comprimés ou la boîte pour la montrer à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Levviax

Si vous oubliez une prise, prenez-la dès que possible. Cependant, si l'heure de la prise suivante est proche, ne prenez pas la dose oubliée, et ne prenez que les comprimés de la dose suivante à l'heure habituelle.

Si vous arrêtez de prendre Levviax

Prendre le traitement pendant toute la durée prescrite par votre médecin, même si vous ressentez une amélioration avant la fin du traitement. Si vous arrêtez le traitement trop tôt, l'infection peut réapparaître, et votre état s'aggraver.

Arrêter votre traitement avant la fin risque également de contribuer au développement de bactéries résistantes à ce médicament.

Si vous jugez devoir arrêter le traitement en raison d'effets indésirables, consultez immédiatement votre médecin avant la prise suivante.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Levviac peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La plupart de ces effets sont légers et transitoires, mais de très rares cas d'effets indésirables graves au niveau du foie et de défaillance du foie parfois mortels ont été rapportés. En conséquence, si un des effets suivants survient, arrêtez votre traitement et prévenez immédiatement votre médecin :

- réactions allergiques ou cutanées telles que gonflement du visage, ou généralisées tel que choc allergique, ou atteinte grave de la peau avec taches rouges et cloques.
- diarrhée sévère, persistante ou sanglante associée à des douleurs abdominales ou de la fièvre, pouvant être le signe d'une grave inflammation de l'intestin, d'apparition très rare après un traitement antibiotique.
- signes et symptômes d'une hépatite (maladie du foie) tels que jaunissement de la peau et des yeux, urines foncées, démangeaisons, perte d'appétit ou douleur abdominale.
- aggravation d'une maladie appelée myasthénie, maladie rare qui entraîne une faiblesse musculaire

Les effets indésirables graves mentionnés ci-dessus sont peu fréquents (de 1 pour 1000 à moins de 1 patient pour 100), rares (de 1 pour 10 000 à moins de 1 patient sur 1000), ou très rare (moins de 1 patient sur 10 000 incluant des cas isolés), mais peuvent cependant nécessiter une prise en charge médicale urgente.

Les autres effets indésirables, listés ci-dessous, sont accompagnés d'une estimation de la fréquence de survenue.

L'effet indésirable le plus fréquent apparaissant avec Levviac (chez 10 patients ou plus sur 100) est une diarrhée, généralement d'intensité légère et transitoire.

Les autres effets indésirables fréquents (1 à 10 patients sur 100) pouvant apparaître avec Levviac sont :

Nausées, vomissements, douleurs abdominales, flatulence (gaz), étourdissements, maux de tête, troubles du goût, candidose vaginale (infection due à des champignons microscopiques associée à des démangeaisons locales, des sensations de brûlures et des écoulements blanchâtres), augmentation des enzymes hépatiques (mise en évidence par une analyse de sang).

Les effets indésirables peu fréquents ou rares (de 1 pour 10 000 à moins de 1 patient sur 100) pouvant apparaître avec Levviac sont :

Constipation, anorexie (perte d'appétit), stomatite (inflammation dans la bouche), candidose buccale (infection due à des champignons microscopiques), hépatites, éruption cutanée étendue, urticaire, prurit (démangeaisons), eczéma, somnolence, insomnie, nervosité, vertiges, paresthésie (sensations de picotements et de fourmillements des mains et des pieds), troubles visuels (vision trouble, difficulté à accommoder, vision double), rougeur brusque du visage, perte de connaissance transitoire (évanouissement), arythmie, bradycardie ou palpitations (modifications du rythme cardiaque ou modification de l'électrocardiogramme), hypotension (diminution de la pression sanguine), éosinophilie (quantité excessive de certains globules blancs dans le sang détectée par analyse sanguine).

Les effets indésirables très rares (moins de 1 pour 10 000 patients) qui peuvent apparaître avec Levviac sont : troubles de l'odorat, crampes musculaires.

Les autres effets secondaires qui peuvent apparaître avec Levviac sont : modification de l'électrocardiogramme (ECG) appelée allongement de l'intervalle QT, et inflammation du pancréas (pancréatite).

Depuis la mise sur le marché, des insuffisances hépatiques ont été rapportés (fréquence non connue).

Si n'importe lequel de ces effets indésirables se révèle gênant, sévère ou ne disparaît pas au cours du traitement, informez votre médecin.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER LEVVIAX

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Levviax après la date de péremption figurant sur la boîte.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. AUTRES INFORMATIONS

Que contient Levviax

- La substance active est la télithromycine.
- Les excipients sont, pour le noyau du comprimé, cellulose microcristalline, povidone K25, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et, pour le pelliculage, talc, macrogol 8000, hypromellose 6 cp, dioxyde de titane E171, oxyde de fer jaune E172, oxyde de fer rouge E172.

A quoi ressemble Levviax et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de Levviax 400 mg sont pelliculés, oblongs, biconvexes, de couleur orangée et sont gravés H3647 d'un côté et 400 de l'autre.

Les comprimés de Levviax sont présentés sous blister. Chaque alvéole du blister contient 2 comprimés.

Levviax est disponible en boîtes de 10, 5 x 2, 14, 20 et 100 comprimés. Toutes les présentations ne sont pas commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de Levviax est :

Aventis Pharma S.A.

20 avenue Raymond Aron

F-92160 ANTONY

France

Le fabricant de Levviax est :

Aventis Pharma S.p.A.

Strada Statale No 17, km 22

I-67019 Scoppito (L'aquila), Italie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, contactez le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

sanofi-aventis Ltd.
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

sanofi-aventis S.p.A.
Tel. +39 02 393 91

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ.: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel.: +371 7 33 24 51

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

Magyarország

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

Malta

sanofi-aventis Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

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

Norge

Aventis Pharma AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Ce médicament n'est plus autorisé