ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levviax 400 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 400 mg di telitromicina.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.
Compressa di colore arancio chiaro, oblunga, biconvessa, con inciso H3647 su un lato e 400 sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Quando si prescrive Levviax, bisogna tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'impiego appropriato degli antibatterici e la prevalenza locale di resistenza (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Levviax è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni.

In pazienti di 18 anni e più:

- polmonite contratta in comunità, di grado lieve o moderato, (vedere paragrafo 4.4)
- trattamento di infezioni causate da ceppi con resistenza nota o sospetta ai beta-lattamici e/o ai macrolidi (in base all'anamnesi del paziente o ai dati di resistenza nazionali e/o locali) compresi nello spettro antibatterico di telitromicina (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):
- esacerbazione acuta di bronchite cronica,
- sinusite acuta.

In pazienti di 12 anni e più:

- tonsillite/faringite, provocata da *Streptococcus pyogenes*, come alternativa agli antibiotici beta-lattamici, quando **questi** non siano adeguati in stati/regioni con prevalenza significativa di *S. pyogenes* con resistenza ai macrolidi mediata da ermTR o mefA (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose raccomandata è di 800 mg una volta al giorno, cioè 2 compresse da 400 mg in unica somministrazione giornaliera. Le compresse devono essere inghiottite intere con una sufficiente quantità d'acqua. Le compresse possono essere assunte a stomaco pieno o vuoto.

Al fine di ridurre il possibile impatto di disturbi visivi e della perdita di coscienza può essere presa in considerazione la possibilità di assumere Levviax la sera prima di coricarsi (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti di 18 anni e più, in rapporto all'indicazione, lo schema di trattamento sarà:

- polmonite acquisita in comunità: 800 mg una volta al giorno per 7 – 10 giorni,
- esacerbazione acuta di bronchite cronica: 800 mg una volta al giorno per 5 giorni,
- sinusite acuta: 800 mg una volta al giorno per 5 giorni,
- tonsillite/faringite causata da *Streptococcus pyogenes*: 800 mg una volta al giorno per 5 giorni.

In pazienti di 12-18 anni, il regime di trattamento sarà:

- tonsillite/faringite causata da *Streptococcus pyogenes*: 800 mg una volta al giorno per 5 giorni.

Anziani:

Non è richiesto alcun adattamento posologico del dosaggio nei pazienti anziani che si basi solo sull'età.

Bambini:

Levviax non è raccomandato per l'uso nei bambini di età inferiore ai 12 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia (vedere paragrafo 5.2).

Ridotta funzionalità renale:

Non è necessario alcun adattamento posologico nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata. Non si consiglia Levviax come prima scelta nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) o nei pazienti con insufficienza renale grave associata a coesistente insufficienza epatica, poiché non è disponibile una compressa con dosaggio ottimale (600 mg). Se si considera necessario il trattamento con telitromicina, questi pazienti possono essere trattati con dose giornaliera alternata di 800 mg e 400 mg, iniziando con la dose di 800 mg. Nei pazienti emodializzati, la posologia deve essere adattata in modo da somministrare Levviax 800 mg dopo la seduta dialitica (vedere anche paragrafo 5.2).

Ridotta funzionalità epatica:

Non è necessario alcun adattamento posologico nei pazienti con insufficienza epatica lieve, moderata o grave, a meno che la funzione renale non sia gravemente alterata, tuttavia l'esperienza nei pazienti con funzionalità epatica ridotta è limitata. Pertanto Levviax deve essere usato con cautela (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

Levviax è controindicato nei pazienti con miastenia grave (vedere paragrafo 4.4).

Ipersensibilità al principio attivo, ad un agente antibatterico macrolide o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Levviax non deve essere utilizzato in pazienti con storia pregressa di epatite e/o ittero associato all'uso di telitromicina.

È controindicata la contemporanea somministrazione di Levviax e di una delle seguenti sostanze: cisapride, alcaloidi derivati dell'ergot (ad esempio ergotamina e diidroergotamina), pimozide, astemizolo e terfenadina (vedere paragrafo 4.5).

Levviax non deve essere usato in concomitanza con simvastatina, atorvastatina e lovastatina. Il trattamento con questi farmaci deve essere interrotto durante il trattamento con Levviax (vedere paragrafo 4.5).

Levviax è controindicato in pazienti con anamnesi di sindrome congenita da QT lungo o con anamnesi familiare di sindrome da QT lungo (se non è stata esclusa dall'ECG) e in pazienti con noto prolungamento acquisito dell'intervallo QT.

Nei pazienti con funzionalità renale e/o epatica gravemente compromessa, è controindicata la somministrazione concomitante di Levviax e potenti inibitori di CYP3A4, quali gli inibitori delle proteasi o ketoconazolo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come con i macrolidi, a causa della possibilità di aumentare l'intervallo QT, Levviax deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da cardiopatia coronarica, con anamnesi di aritmia ventricolare, ipopotassiemia e/o ipomagnesiemia non trattate, bradicardia (<50 bpm) o durante la

concomitante somministrazione di Levviax con farmaci che prolungano l'intervallo QT o con potenti inibitori di CYP 3A4, come gli inibitori delle proteasi e ketoconazolo.

Come avviene con quasi tutti gli antibatterici, diarrea, specialmente se grave, persistente e/o con tracce di sangue, durante o dopo il trattamento con Levviax, può essere causata da una *colite pseudomembranosa*. Se si sospetta una *colite pseudomembranosa*, il trattamento deve essere sospeso immediatamente e i pazienti devono essere trattati con misure di sostegno e/o con una terapia specifica.

Sono state segnalate riacutizzazioni dei sintomi della miastenia grave in pazienti trattati con telitromicina e qualche volta si sono manifestate entro alcune ore dalla somministrazione della prima dose.

I casi segnalati includono decesso e insufficienza respiratoria acuta che insorge rapidamente (vedere paragrafo 4.8) e che può mettere in pericolo di vita.

Negli studi clinici con telitromicina sono state comunemente osservate alterazioni degli enzimi epatici. Dopo la commercializzazione del prodotto sono stati riportati casi di epatite grave e insufficienza epatica, che comprendono casi fatali (che sono stati generalmente associati a gravi patologie di base o terapie mediche concomitanti) (vedere paragrafo 4.8). Queste reazioni epatiche sono state osservate durante o immediatamente dopo il trattamento e, nella maggior parte dei casi, erano reversibili dopo sospensione di telitromicina.

I pazienti devono essere informati di interrompere il trattamento e di contattare il medico in caso di comparsa di segni o sintomi di patologie epatiche quali anoressia, ittero, colorazione scura delle urine, prurito o addome dolente.

A causa della limitata esperienza, Levviax deve essere usato con cautela in pazienti con alterata funzionalità epatica (vedere paragrafo 5.2).

Levviax può provocare disturbi visivi, rallentando, in particolare, la capacità di accomodazione e di adeguare correttamente l'accomodazione. I disturbi visivi includono visione offuscata, difficoltà di focalizzazione e diplopia. La maggior parte dei casi era di grado lieve o moderato; tuttavia, sono stati osservati casi gravi (vedere paragrafi 4.7 e 4.8).

Dopo la commercializzazione del prodotto sono state riportate segnalazioni di eventi avversi quali perdita transitoria di coscienza inclusi alcuni casi associati a sindrome vagale (vedere paragrafi 4.7 e 4.8).

Al fine di ridurre il possibile impatto dei disturbi visivi e della perdita di coscienza può essere presa in considerazione la possibilità di assumere Levviax la sera prima di coricarsi.

Levviax non deve essere usato durante e nelle 2 settimane successive al trattamento con induttori di CYP3A4 (ad esempio rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, erba di San Giovanni). Il trattamento concomitante con questi medicinali può causare probabilmente livelli subterapeutici di telitromicina e pertanto può comportare il rischio di insuccesso terapeutico (vedere paragrafo 4.5).

Levviax è un inibitore di CYP3A4 e deve essere usato solo in particolari circostanze durante il trattamento con altri prodotti medicinali che siano metabolizzati da CYP3A4.

In aree con elevata incidenza di resistenza all'eritromicina A, è particolarmente importante tener conto del grado di sensibilità alla telitromicina e ad altri antibiotici.

In polmonite acquisita in comunità, l'efficacia è stata dimostrata in un numero limitato di pazienti con fattori di rischio come una *batteriemia pneumococcica* o l'età superiore ai 65 anni.

L'esperienza relativa al trattamento di infezioni provocate da *S. pneumoniae* resistente alla penicillina e/o all'eritromicina è limitata, ma, finora, l'efficacia clinica e le percentuali di eradicazione sono risultate uguali rispetto al trattamento di ceppi di *S. pneumoniae* sensibili. Bisogna usare cautela

quando *S. aureus* è il patogeno sospettato e vi è la probabilità di resistenza all'eritromicina in base all'epidemiologia locale.

La *L. pneumophila* è altamente sensibile alla telitromicina in vitro, tuttavia, l'esperienza clinica nel trattamento della polmonite da legionella è limitata.

Come con i macrolidi, *H. influenzae* è classificato come mediamente sensibile. Di ciò bisogna tener conto quando si trattano infezioni provocate da *H. influenzae*.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

- Effetto di Levviax su altri prodotti medicinali

Telitromicina è un inibitore di CYP3A4 e un debole inibitore di CYP2D6. Studi *in vivo* con simvastatina, midazolam e cisapride hanno dimostrato una potente inibizione di CYP3A4 intestinale e una modesta inibizione di CYP3A4 epatico. E' difficile prevedere il grado di inibizione con substrati diversi di CYP3A4. Quindi Levviax non deve essere usato durante il trattamento con prodotti medicinali che siano substrati di CYP3A4, a meno che non si possano monitorare attentamente le concentrazioni plasmatiche del substrato di CYP3A4, l'efficacia o gli eventi avversi. Alternativamente, bisogna praticare un'interruzione del trattamento con il substrato di CYP3A4 durante la terapia con Levviax.

Prodotti medicinali che possono prolungare l'intervallo QT

Levviax può aumentare i livelli plasmatici di cisapride, pimozide, astemizolo e terfenadina. Ciò potrebbe determinare un prolungamento dell'intervallo QT e aritmie cardiache comprese la tachicardia ventricolare, la fibrillazione ventricolare e "torsades de pointes". Perciò è controindicato l'uso concomitante di Levviax e qualsiasi di questi prodotti medicinali (vedere paragrafo 4.3).

Bisogna usare cautela quando si somministra Levviax a pazienti che assumano altri prodotti medicinali che potrebbero prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4).

Alcaloidi derivati dell'ergot (come l'ergotamina e la diidroergotamina):

Sulla base dell'esperienza con eritromicina A e con josamicina, il trattamento concomitante con Levviax e derivati alcaloidi potrebbe determinare una grave vasocostrizione ("ergotismo") con possibile necrosi delle estremità. Pertanto, è controindicata tale associazione (vedere paragrafo 4.3).

Statine:

Quando la simvastatina è stata somministrata contemporaneamente con Levviax, si è verificato un aumento di 5,3 volte il C_{max} e di 8,9 volte l'AUC della simvastatina, di 15 volte del C_{max} e di 11 volte dell'AUC della simvastatina acido. Non sono stati eseguiti studi di interazione in vivo con altre statine, ma Levviax può determinare un'interazione analoga con lovastatina e atorvastatina, una minore interazione con cerivastatina e un'interazione scarsa o nulla con pravastatina e fluvastatina. Levviax non deve essere usato in concomitanza con simvastatina, atorvastatina e lovastatina. Il trattamento con questi farmaci deve essere interrotto durante la somministrazione di Levviax. Cerivastatina deve essere usata con cautela e i pazienti devono essere accuratamente tenuti sotto controllo per accertare eventuali segni e sintomi di miopatia.

Benzodiazepine:

Quando midazolam è stato somministrato con Levviax, l'AUC di midazolam è aumentato di 2,2 volte dopo somministrazione endovenosa di midazolam e di 6,1 volte dopo somministrazione orale. L'emivita di midazolam è aumentata di circa 2,5 volte. La contemporanea somministrazione orale di midazolam e Levviax deve essere evitata. La dose endovenosa di midazolam deve essere regolata se necessario e si deve eseguire il monitoraggio del paziente. Le stesse precauzioni devono essere adottate anche con le altre benzodiazepine che vengono metabolizzate da CYP3A4 (specialmente il

triazolam, ma, in misura minore, l'alprazolam). Per quelle benzodiazepine che non sono metabolizzate dal CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam) le interazioni con Levviax sono improbabili.

Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus

A causa del suo potenziale di inibizione di CYP3A4, telitromicina può aumentare le concentrazioni ematiche di questi substrati di CYP3A4. Quindi, quando si inizia la terapia con telitromicina in pazienti che già ricevano uno di questi immunosoppressori, i livelli di ciclosporina, tacrolimus o sirolimus devono essere accuratamente controllati e le loro dosi devono essere diminuite, se necessario. Quando si sospende la telitromicina, bisogna di nuovo controllare accuratamente i livelli di ciclosporina, tacrolimus o sirolimus e se ne deve aumentare la dose, se necessario.

Metoprololo

Quando metoprololo (un substrato di CYP2D6) è stato somministrato con Levviax, la C_{max} e la AUC di metoprololo sono risultate aumentate di circa il 38%, tuttavia non vi è stato alcun effetto sull'emivita di eliminazione di metoprololo. L'incremento di esposizione al metoprololo potrebbe essere clinicamente importante in pazienti trattati con metoprololo per insufficienza cardiaca. In questi pazienti deve essere usata cautela quando si somministra contemporaneamente Levviax e metoprololo.

Digossina:

È stato dimostrato che Levviax aumenta le concentrazioni plasmatiche di digossina. I livelli plasmatici di valle, la C_{max} e l'AUC e la clearance renale sono aumentati rispettivamente del 20%, del 73%, del 37% e del 27% in volontari sani. Non vi sono state significative modificazioni dei parametri ECG e non sono stati osservati segni di tossicità da digossina. Tuttavia, durante la concomitante somministrazione di digossina e telitromicina, deve essere preso in considerazione il monitoraggio dei livelli sierici di digossina e Levviax.

Teofillina:

Non vi è alcuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante tra Levviax e teofillina somministrata nella formulazione a rilascio prolungato. Tuttavia, la contemporanea somministrazione dei due farmaci deve avvenire con un intervallo di un'ora tra l'uno e l'altro, in modo da evitare possibili effetti indesiderati gastrointestinali, come nausea e vomito.

Anticoagulanti orali:

Un'aumentata attività anticoagulante è stata riportata nei pazienti trattati contemporaneamente con anticoagulanti ed antibiotici, inclusa la telitromicina. Non si conoscono completamente i meccanismi. Sebbene Levviax non abbia alcuna interazione farmacocinetica o farmacodinamica clinicamente rilevante con warfarina dopo la somministrazione di una dose singola, durante il trattamento concomitante devono essere presi in considerazione più frequenti controlli dei valori del tempo di protrombina/INR (Indice Internazionale Normalizzato).

Contraccettivi orali:

Non si verificano interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche clinicamente rilevanti con contraccettivi orali trifasici a basso dosaggio in soggetti sani.

- Effetto di altri prodotti medicinali su Levviax

Durante la concomitante somministrazione di telitromicina con rifampicina a dosi ripetute, la C_{max} e l'AUC della telitromicina sono diminuite in media rispettivamente del 79% e dell'86%. Pertanto, la concomitante somministrazione di induttori di CYP3A4 (ad esempio rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale, erba di San Giovanni) può causare probabilmente livelli subterapeutici di telitromicina e mancanza di effetto terapeutico. L'induzione diminuisce gradualmente durante le 2 settimane dopo la cessazione del trattamento con induttori di CYP3A4. Levviax non deve essere usato durante e nelle 2 settimane successive al trattamento con induttori di CYP3A4.

Studi di interazione con itraconazolo e ketoconazolo, due inibitori di CYP3A4, hanno dimostrato che le concentrazioni plasmatiche massime di telitromicina erano aumentate rispettivamente di 1,22 e 1,51 volte e l'AUC rispettivamente di 1,54 e 2,0 volte. Questi cambiamenti della farmacocinetica della

telitromicina non richiedono adattamenti della posologia in quanto la telitromicina resta ben tollerata. L'effetto di ritonavir non è stato studiato e potrebbe determinare un incremento dell'esposizione alla telitromicina. Questa associazione deve essere usata con cautela.

Ranitidina (presa 1 ora prima di Levviax) e antiacidi contenenti idrossido di alluminio e di magnesio non hanno influenza clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di Levviax.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non sono disponibili dati sufficienti derivanti dall'impiego di Levviax in donne in gravidanza. Studi eseguiti nell'animale hanno dimostrato una tossicità sul sistema riproduttivo (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo è sconosciuto. Levviax non deve essere impiegato in gravidanza, a meno che non sia indispensabile.

Telitromicina viene escreto, nel latte animale, durante l'allattamento, a concentrazioni circa 5 volte superiori a quelle del plasma materno. Non sono disponibili i dati corrispondenti per l'uomo. Levviax non deve essere usato da donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Levviax può provocare effetti indesiderati, come disturbi visivi che possono diminuire le capacità per completare alcune attività. Sono stati riportati, inoltre, rari casi di transitoria perdita di coscienza, che può essere preceduta da sintomi vagali (vedere paragrafo 4.8). I pazienti dovrebbero cercare di limitare attività quali, guidare veicoli, utilizzare macchinari pesanti o intraprendere altre attività rischiose, durante il trattamento con Levviax, a causa delle potenziali difficoltà visive e della perdita di coscienza. In caso di disturbi visivi o perdita di coscienza durante il trattamento con Levviax, i pazienti non dovrebbero guidare veicoli, utilizzare macchinari pesanti o intraprendere altre attività rischiose (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

I pazienti devono essere informati che questi effetti indesiderati possono verificarsi già dopo la prima somministrazione del farmaco. I pazienti devono essere avvertiti circa i potenziali effetti di tali eventi sulla capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati, possibilmente o probabilmente correlati, riportati qui di seguito si basano sui dati di studi clinici di Fase III condotti in 2461 pazienti trattati con Levviax, come appare più avanti.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione sistemica organica	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥1/100 a <1/10)	Non comune (≥1/1.000 a <1/100)	Raro (≥1/10.000 a <1/1.000)	Molto raro (<1/10.000)
Alterazioni del sangue e sistema linfatico			Eosinofilia		
Alterazioni del sistema nervoso		Capogiro, cefalea, disgeusia	Vertigine, sonnolenza, nervosismo, insonnia,	Transitoria perdita di coscienza, parestesia	Parosmia
Disturbi oculari			Visione offuscata	Diplopia	
Alterazioni cardiovascolari			Vampata di calore Palpitazioni	Aritmia sopraventricolare, ipotensione, bradicardia	
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	Diarrea	Nausea, vomito, dolore gastrointestinale, flatulenza	Candidiasi orale, stomatite, anoressia, stipsi.		Colite pseudomembranosa
Alterazioni del sistema epatobiliare		Enzimi epatici aumentati (SGOT, SGPT, fosfatasi alcalina)	Epatite	Ittero colestatico	
Alterazioni della cute e tessuto sottocutaneo			Dermatite, orticaria, prurito	Eczema	Eritema multiforme o polimorfo
Alterazione dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo					Spasmi muscolari
Disordini del sistema riproduttivo		Candidiasi della vagina			

Disturbi visivi (<1%) associati all'uso di Levviax, inclusi la visione offuscata, difficoltà nella messa a fuoco e diplopia, erano perlopiù lievi o moderati. Essi si sono manifestati tipicamente entro poche ore dopo la prima o la seconda dose, si sono ripetuti con le dosi successive, sono durati diverse ore ed erano reversibili sia durante la terapia che alla fine del trattamento. Questi eventi non sono stati associati con segni di anormalità oculari (vedere paragrafi 4.4 e 4.7).

In studi clinici l'effetto su QTc era modesto (media di circa 1 msec). In studi comparativi, sono stati osservati effetti clinici simili a quelli osservati con claritromicina con un Δ QTc > 30 msec rispettivamente nel 7,6% e nel 7,0% dei casi. Nessun paziente dei due gruppi ha sviluppato un Δ QTc > 60 msec. Non sono stati riportati casi di TdP o altre serie aritmie ventricolari o sincope correlata nel programma clinico e non sono stati identificati sottogruppi a rischio.

Durante l'esperienza *post-marketing* sono state riportate le seguenti reazioni (frequenza non nota):

- Alterazioni del sistema immunitario: edema angioneurotico, reazioni anafilattiche compreso shock anafilattico,
- Alterazioni cardiache: prolungamento dell'intervallo QT/QTc.
- Alterazioni dell'apparato gastrointestinale: pancreatite,

- Alterazioni del sistema epatobiliare: epatite grave e insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).
- Alterazioni del sistema nervoso: sono stati segnalati casi di esacerbazione di miastenia gravis ad insorgenza rapida (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio acuto, si deve svuotare lo stomaco. I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione e si deve instaurare una terapia sintomatica e di sostegno. Si deve mantenere un'idratazione adeguata. Devono essere controllati gli elettroliti plasmatici (specialmente il potassio). In seguito al potenziale prolungamento dell'intervallo QT e all'aumentato rischio di aritmia, deve essere effettuato un monitoraggio elettrocardiografico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: macrolidi, lincosamidi e streptogramine, codice ATC: J01FA15.

Telitromicina è un derivato semisintetico dell'eritromicina A, appartenente ai ketolidi, una classe di antibatterici affini ai macrolidi.

Meccanismo d'azione

Telitromicina inibisce la sintesi proteica agendo a livello dei ribosomi.

L'affinità della telitromicina per la subunità batterica 50S dei ribosomi è 10 volte superiore a quella dell'eritromicina A, quando il ceppo è sensibile all'eritromicina A. Contro ceppi resistenti all'eritromicina A, a causa di un meccanismo di resistenza MLS_B , telitromicina dimostra un'affinità alla subunità batterica 50S di oltre 20 volte superiore rispetto all'eritromicina A.

Telitromicina interferisce con la traslazione ribosomiale a livello del RNA ribosomiale 23 S, dove essa interferisce con il dominio V e II. Inoltre telitromicina è in grado di bloccare la formazione delle subunità ribosomiali 50S e 30S batteriche.

Breakpoints

I *breakpoints* della MIC, raccomandati per telitromicina, che distinguono i microrganismi sensibili da quelli sensibili in modo intermedio e quelli sensibili in modo intermedio da quelli resistenti, sono: sensibili $\leq 0,5$ mg/l, resistenti > 2 mg/l.

Spettro antibatterico

La prevalenza di resistenza può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate ed una informazione locale sulla resistenza è auspicabile, in particolare quando si trattino infezioni gravi. A seconda delle esigenze, si consiglia di rivolgersi ad esperti quando la prevalenza locale di resistenza sia tale da rendere incerta l'utilità del farmaco in almeno alcuni tipi di infezioni.

L'informazione riportata fornisce solo una guida approssimativa sulle probabilità che i microrganismi saranno sensibili alla telitromicina.

<p><u>Specie comunemente sensibili</u></p> <p><u>Batteri aerobi Gram-positivi</u></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> meticillino sensibile (MSSA)*</p> <p>Streptococchi gruppo C e G (β emolitici) Lancefield</p> <p><i>Streptococcus agalactiae</i></p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i> *</p> <p>Streptococchi gruppo Viridans</p>
<p><u>Batteri aerobi Gram-negativi</u></p> <p><i>Legionella pneumophila</i></p> <p><i>Moraxella catarrhalis</i>*</p>
<p><u>Altri</u></p> <p><i>Chlamydophila pneumoniae</i>*</p> <p><i>Chlamydia psittaci</i></p> <p><i>Mycoplasma pneumoniae</i>*</p>
<p>Specie per le quali la resistenza acquisita può essere un problema</p> <p>Batteri aerobi Gram-positivi</p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> meticillino resistente (MRSA)+</p> <p><i>Streptococcus pyogenes</i>*</p> <p>Batteri aerobi Gram-negativi</p> <p><i>Haemophilus influenzae</i>\$*</p> <p><i>Haemophilus parainfluenzae</i>\$</p>
<p>Organismi resistenti</p> <p>Batteri aerobi Gram-negativi</p> <p><i>Acinetobacter</i></p> <p><i>Enterobacteriaceae</i></p> <p><i>Pseudomonas</i></p>

* L'efficacia clinica è stata dimostrata per isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate.

\$ sensibilità intermedia naturale

+ Fra gli MRSA, la percentuale di ceppi resistenti a MLSBc è superiore all'80%, telitromicina non è attiva su MLSBc.

Resistenza:

Telitromicina non induce resistenza MLS_B in vitro contro lo *Staphylococcus aureus*, lo *Streptococcus pneumoniae* e lo *Streptococcus pyogenes*, una caratteristica legata alla sua funzione 3-cheto. Lo sviluppo della resistenza alla telitromicina *in vitro* dovuta ad una mutazione spontanea è un evento raro. La maggior parte dei MRSA è resistente all'eritromicina A mediante un meccanismo MLS_B costitutivo.

I risultati ottenuti in vitro hanno dimostrato che telitromicina è influenzata da meccanismi di resistenza relativi all'eritromicina ermB o mefA, ma, in misura minore, rispetto all'eritromicina. Nonostante che l'esposizione alla telitromicina selezionasse i mutanti pneumococcici con MIC più elevate, le stesse restavano entro il range di sensibilità proposto.

Per *Streptococcus pneumoniae*, non vi è resistenza crociata o co-resistenza fra telitromicina ed altre classi antibatteriche compresa la resistenza ad eritromicina A e/o penicillina.

Per lo *Streptococcus pyogenes*, si verifica una resistenza crociata per ceppi con elevata resistenza all'eritromicina A.

Effetti sulla flora del cavo orale e fecale:

In uno studio comparativo in volontari sani, telitromicina 800 mg/die e claritromicina 500 mg b.i.d. per 10 giorni hanno dimostrato una riduzione simile e reversibile della flora fecale e orale. Tuttavia, diversamente da claritromicina, il trattamento con la telitromicina non ha fatto emergere ceppi resistenti di α -*streptococchi* nella saliva.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale, telitromicina viene assorbita abbastanza rapidamente. Una C_{max} plasmatica media di circa 2 mg/l è raggiunta entro 1-3 ore dopo la somministrazione con una dose unica giornaliera di 800 mg di telitromicina. La biodisponibilità assoluta è di circa il 57% dopo una singola dose di 800 mg. La velocità e l'entità dell'assorbimento non vengono influenzate dall'introduzione di cibo, e, pertanto, le compresse di Levviacx possono essere prese sia a stomaco vuoto che a stomaco pieno.

Le concentrazioni plasmatiche di valle medie allo steady state tra 0,04 e 0,07 mg/l si raggiungono entro 3-4 giorni con una somministrazione di 800 mg di telitromicina una volta al giorno. Allo steady state l'AUC è aumentata di circa 1,5 volte rispetto alla dose singola.

Le concentrazioni plasmatiche medie di picco e di valle in steady state nei pazienti erano di $2,9 \pm 1,6$ mg/l (range 0,02-7,6 mg/l) e $0,2 \pm 0,2$ mg/l (range 0,010-1,29 mg/l) durante un regime terapeutico con 800 mg una volta al giorno.

Distribuzione

Il legame alle proteine *in vitro* è di circa il 60-70%. Telitromicina è largamente distribuita nell'organismo. Il volume di distribuzione è di $2,9 \pm 1,0$ l/kg. La rapida distribuzione della telitromicina nei tessuti determina concentrazioni di telitromicina significativamente più elevate nella maggior parte dei tessuti-bersaglio rispetto al plasma. La massima concentrazione tissutale totale nel liquido di rivestimento epiteliale, nei macrofagi alveolari, nella mucosa bronchiale, nelle tonsille e nel tessuto dei seni nasali era rispettivamente di $14,9 \pm 11,4$ mg/l, $318,1 \pm 231$ mg/l, $3,88 \pm 1,87$ mg/kg, $3,95 \pm 0,53$ mg/kg e $6,96 \pm 1,58$ mg/kg. La concentrazione tissutale totale 24 ore dopo la somministrazione nel liquido di rivestimento epiteliale, nei macrofagi alveolari, nella mucosa bronchiale, nelle tonsille e nel tessuto dei seni nasali era rispettivamente di $0,84 \pm 0,65$ mg/l, 162 ± 96 mg/l, $0,78 \pm 0,39$ mg/kg, $0,72 \pm 0,29$ mg/kg e $1,58 \pm 1,68$ mg/kg. La concentrazione massima media di telitromicina nelle cellule del sangue era di 83 ± 25 mg/l.

Metabolismo

Telitromicina viene metabolizzata soprattutto nel fegato. Dopo somministrazione orale, due terzi della dose vengono eliminati sotto forma di metaboliti ed un terzo in forma invariata. Il composto principale che circola nel plasma è la telitromicina. Il suo principale metabolita circolante rappresenta circa il 13% della AUC della telitromicina ed ha una scarsa attività antimicrobica rispetto al farmaco progenitore. Altri metaboliti sono stati rilevati nel plasma, nelle urine e nelle feci e rappresentano il 3% o meno della AUC plasmatica.

Telitromicina è metabolizzata sia da isoenzimi CYP450 che da enzimi non-CYP. Il principale enzima CYP450 che partecipa al metabolismo della telitromicina è CYP3A4. Telitromicina è un inibitore del CYP3A4 e CYP2D6, ma ha effetto limitato o nullo su CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 e 2E1.

Eliminazione

Dopo somministrazione orale di telitromicina radiomarcata, il 76% della radioattività veniva recuperato nelle feci, ed il 17% veniva recuperato nelle urine. Circa un terzo della telitromicina era

eliminato in forma invariata; il 20% nelle feci ed il 12% nelle urine. Telitromicina mostra una farmacocinetica moderatamente non lineare. La clearance non renale diminuisce con l'aumentare della dose. La clearance totale (media $\pm$ DS) è di circa 58 $\pm$ 5 l/h dopo somministrazione endovenosa e la clearance renale è responsabile del 22% di quest'ultima. Telitromicina mostra un decadimento tri-esponenziale dal plasma, con una rapida emivita di distribuzione di 0,17 h. L'emivita di eliminazione prevalente di telitromicina è di 2-3 h e l'emivita terminale, meno importante, è circa 10 h alla dose di 800 mg una volta al giorno.

Popolazioni speciali

- Alterazione della funzionalità renale

In uno studio in dose ripetuta in 36 soggetti con vari gradi di insufficienza renale, sono stati osservati, con dosi ripetute di 800 mg, un aumento di 1,4 volte della $C_{max,ss}$ ed un aumento di 2 volte della AUC (0-24)_{ss} nei pazienti con insufficienza renale grave (CLCR < 30 ml/min) rispetto ai volontari sani e si raccomanda la riduzione del dosaggio di Levviac (vedere paragrafo 4.2.). Sulla base dei dati osservati, una dose giornaliera di 600 mg è all'incirca equivalente all'esposizione ottimale osservata nei soggetti sani.

Sulla base di simulazioni, nei pazienti con grave insufficienza renale un dosaggio giornaliero alternato di 800 mg e 400 mg può avvicinarsi ai valori di AUC (0-48h) ottenuti nei soggetti sani trattati con dose giornaliera di 800 mg.

Gli effetti della dialisi sull'eliminazione di telitromicina non sono stati valutati.

- Alterazione della funzionalità epatica

In uno studio in singola dose (800 mg) condotto su 12 pazienti ed in uno studio con dosi multiple (800 mg) condotto su 13 pazienti con insufficienza epatica da lieve a grave (Child Pugh Classi A, B e C), i valori di C_{max} , AUC e $t_{1/2}$ di telitromicina sono risultati confrontabili con quelli ottenuti in soggetti sani di controllo simili per età e sesso. In entrambi gli studi, è stata osservata una maggiore escrezione renale nei pazienti con compromissione epatica. A causa della limitata esperienza nei pazienti con ridotta capacità metabolica del fegato, Levviac va usato con cautela nei pazienti con compromissione epatica (vedere anche paragrafo 4.4).

- Soggetti anziani

In soggetti di oltre 65 anni (mediana di 75 anni), la concentrazione plasmatica massima e l'AUC della telitromicina erano aumentate approssimativamente di 2 volte rispetto a quelle ottenute in adulti giovani sani. Queste variazioni della farmacocinetica non richiedono alcun aggiustamento di dosaggio.

- Bambini

La farmacocinetica della telitromicina nella popolazione pediatrica di età inferiore ai 12 anni non è stata ancora studiata. I dati limitati, ottenuti in pazienti pediatriche di 13-17 anni, hanno dimostrato che le concentrazioni di telitromicina in questo gruppo d'età erano simili alle concentrazioni in pazienti di 18-40 anni.

- Sesso

La farmacocinetica della telitromicina è simile tra pazienti di sesso maschile e femminile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dose ripetuta di telitromicina della durata di 1, 3 e 6 mesi, eseguiti nel ratto, nel cane e nella scimmia, hanno dimostrato che il fegato era il principale bersaglio per la tossicità con aumento degli enzimi epatici ed evidenze di danno istologico. Questi effetti hanno mostrato una tendenza a regredire dopo la cessazione del trattamento. La concentrazione plasmatica in base alla frazione libera del principio attivo, andava da 1,6 a 13 volte quella prevista nel normale impiego clinico senza il manifestarsi di eventi avversi.

La fosfolipidosi (un accumulo intracellulare di fosfolipidi) che colpisce un numero di organi e di tessuti (per esempio fegato, rene, polmone, timo, milza, cistifellea, linfonodi mesenterici, tratto

gastrointestinale) è stata osservata in ratti e cani che avevano ricevuto telitromicina a dosi ripetute di 150 mg/kg/die o più per la durata di 1 mese e a 20 mg/kg/die e più per la durata di 3-6 mesi. La somministrazione corrisponde a livelli di esposizione sistemica di principio attivo libero rispettivamente almeno a 9 volte i livelli attesi nell'uomo dopo 1 mese e a meno dei livelli attesi negli umani dopo 6 mesi di trattamento. E' stata evidenziata la reversibilità dopo interruzione del trattamento. L'importanza di tali evidenze negli umani è sconosciuta.

Come con alcuni macrolidi, telitromicina provocava un prolungamento dell'intervallo QTc nel cane e della durata del potenziale d'azione in fibre di Purkinje di coniglio in vitro. Gli effetti erano evidenti a livelli plasmatici del farmaco libero da 8 a 13 volte superiori al livello clinico previsto. L'ipopotassiemia e la chinidina avevano effetti additivi/sopra-additivi in vitro, mentre il potenziamento era evidente con il sotalolo. Telitromicina, ma non i suoi principali metaboliti nell'uomo, aveva un'attività inibente su HERG e sui canali Kv1,5.

Gli studi di tossicità riproduttiva hanno evidenziato una ridotta maturazione dei gameti nel ratto ed una influenza negativa sulla fecondazione. A dosi elevate, era evidente una embriotossicità e si osservava un aumento dell'ossificazione incompleta e di anomalie scheletriche. Gli studi eseguiti nei ratti e nei conigli sono risultati non definitivi in relazione al potenziale di teratogenicità; vi erano prove ambigue di effetti avversi sullo sviluppo fetale a dosi elevate.

Telitromicina e i suoi principali metaboliti nell'uomo sono risultati negativi in test sul potenziale genotossico in vitro e in vivo. Non sono stati eseguiti studi di cancerogenicità con telitromicina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina
Povidone K25
Croscarmellosa sodica
Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Talco
Macrogol 8000
Ipromellosa 6 cp
Titanio diossido E 171
Ossido di ferro giallo E 172
Ossido di ferro rosso E 172

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

In ciascun alveolo del blister sono contenute 2 compresse.

Sono disponibili confezioni da 10, 14, 20 e 100 compresse.
Blister opaco di PVC/alluminio.

E' disponibile confezione da 5 x 2 compresse.
Blister perforato per unità posologica opaco di PVC/alluminio.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna particolare istruzione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/01/192/001-005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data prima autorizzazione: 9 Luglio 2001
Data primo rinnovo: 9 Luglio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale non più autorizzato

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Aventis Pharma S.p.A.
Strada Statale n. 17, km 22
67019 Scoppito (L'Aquila)
Italia

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

- **ALTRE CONDIZIONI**

Il titolare di questa Autorizzazione all'immissione in commercio dovrà inviare le Relazioni Periodiche di Aggiornamento sulla Sicurezza (PSUR) ogni 6 mesi.

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**Astuccio****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Levviax 400 mg compresse rivestite con film
Telitromicina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 400 mg di telitromicina

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 compresse rivestite con film
14 compresse rivestite con film
20 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film
5 x 2 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.: {mese/anno}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Levviax

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI BLISTER O STRIPS

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levviax 400 mg compresse rivestite con film
Telitromicina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aventis Pharma S.A.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.: {mese/anno}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Levviax 400 mg compresse rivestite con film Telitromicina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Levviax e a che cosa serve
2. Prima di prendere Levviax
3. Come prendere Levviax
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Levviax
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È LEVVIAX E A CHE COSA SERVE

Levviax appartiene ad un gruppo di farmaci chiamato ketolidi, una nuova classe di antibiotici simile ai macrolidi. Gli antibiotici bloccano la crescita dei batteri che sono causa di infezioni.

Levviax viene utilizzato negli adulti e negli adolescenti di 12 anni e più, per trattare infezioni causate da batteri contro i quali il farmaco è attivo. Negli adolescenti di 12 anni e più, Levviax può essere usato per trattare infezioni della gola. Negli adulti, Levviax può essere usato per trattare infezioni della gola, sinusiti, infezioni respiratorie in pazienti con difficoltà respiratoria di lunga durata e polmoniti.

2. PRIMA DI PRENDERE LEVVIAX

Non prenda Levviax:

- se è affetto da miastenia grave, una malattia rara che causa debolezza muscolare.
- se è allergico (ipersensibile) alla telitromicina, ad uno qualsiasi degli antibiotici macrolidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Levviax. Se ha dubbi, si rivolga al medico o al farmacista.
- se durante l'assunzione di Levviax in passato, ha avuto epatite e/o ittero.
- se sta assumendo alcuni medicinali per controllare il livello ematico di colesterolo o di altri lipidi.
- se a lei o a qualcuno nella sua famiglia è stata diagnosticata una anomalia dell'elettrocardiogramma (ECG) chiamata "sindrome del QT lungo".
- mentre sta assumendo altri medicinali contenenti uno qualsiasi dei seguenti principi attivi:
 - ergotamina o diidroergotamina (compresse o inalatore per emicrania)
 - terfenadina o astemizolo (problemi allergici)
 - cisapride (problemi digestivi)
 - pimozide (problemi psichiatrici)
- se lei ha una funzionalità renale gravemente compromessa e/o una funzionalità epatica gravemente compromessa, non prenda Levviax mentre sta assumendo altri medicinali contenenti uno qualsiasi dei seguenti principi attivi:
 - ketoconazolo (trattamento antifungino)
 - un medicinale chiamato inibitore delle proteasi (trattamento HIV)

Vedere anche il paragrafo «Assunzione di altri medicinali».

Faccia attenzione con Levviax soprattutto:

- se ha avuto alcuni disturbi cardiaci come una malattia delle coronarie, disturbi del battito del cuore, battito del cuore rallentato oppure se ha avuto alcuni esami del sangue anormali a causa di affezioni mediche come basso livello di potassio nel sangue, basso livello di magnesio nel sangue.
- se dovesse avere una diarrea grave e/o protratta o con tracce di sangue durante o dopo l'assunzione di Levviax compresse, consulti immediatamente il medico poiché può essere necessario interrompere la terapia. Questo può essere il segnale di un'infezione intestinale (*colite pseudomembranosa*) che si può verificare in seguito a terapia antibiotica.
- se ha malattie del fegato.
- se nota disturbi visivi (visione offuscata, difficoltà di focalizzazione, vista doppia)
- se ha perdita transitoria di coscienza (svenimento).
- Le compresse di Levviax non sono raccomandate per l'uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 12 anni.

Vedere anche i paragrafi «Non prenda Levviax », «Assunzione di altri medicinali» e “Guida di veicoli e utilizzo di macchinari”.

Assunzione di Levviax con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica, poiché alcuni potrebbero interagire con Levviax.

Non deve utilizzare Levviax con farmaci che contengono ergotamina o diidroergotamina compresse o ergotamina per uso inalatorio per il mal di testa, terfenadina o astemizolo per problemi allergici, cisapride per problemi digestivi e pimozide per problemi psichiatrici. Non deve utilizzare Levviax se sta prendendo alcuni tipi di farmaci per il controllo dei livelli di colesterolo nel sangue, tipo la simvastatina. Vedere anche il paragrafo “Non prenda Levviax”.

E' particolarmente importante per il medico sapere se sta prendendo farmaci che contengono fenitoina e carbamazepina (per l'epilessia), rifampicina (antibiotico), fenobarbitale o erba di San Giovanni, farmaci come tacrolimus, ciclosporina e sirolimus (per i trapianti d'organo), o metoprololo (contro i disturbi cardiaci) o ritonavir come farmaco contro l'HIV.

Assunzione di Levviax con cibi e bevande

Levviax può essere assunto sia a stomaco pieno sia a stomaco vuoto.

Gravidanza e allattamento

Se lei aspetta un bambino, non prenda Levviax compresse poiché la sicurezza di Levviax in gravidanza non è accertata in misura sufficiente. Se lei sta allattando non prenda Levviax compresse.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari:

Limiti la guida di veicoli o altre attività rischiose durante il trattamento con Levviax. Se lei nota problemi visivi o svenimento durante l'assunzione di Levviax, non guidi, non utilizzi macchinari pesanti, o eviti di intraprendere attività rischiose.

L'assunzione di Levviax compresse può provocare effetti indesiderati come disturbi visivi che possono diminuire le capacità di svolgere alcune attività. Sono stati riportati rari casi di transitoria perdita di coscienza (svenimento), che può essere preceduta da senso di malessere e disturbi gastrointestinali. Questi sintomi possono comparire già dopo la prima somministrazione di Levviax.

3. COME PRENDERE LEVVIAX

Il medico la informerà su quante compresse di Levviax assumere, in quale momento e per quanto tempo.

Solitamente la durata del trattamento è di 5 giorni per infezioni della gola, sinusiti, infezioni respiratorie in pazienti con difficoltà respiratoria di lunga durata e di 7 – 10 giorni per la polmonite.

La dose raccomandata di Levviac per adulti e bambini di 12 anni e più è di 2 compresse da 400 mg una volta al giorno (800 mg una volta al giorno).

Se lei ha una grave insufficienza renale, deve assumere una dose giornaliera alternata di 800 mg (due compresse da 400 mg) e 400 mg (una compressa da 400 mg), iniziando con la dose da 800 mg.

Ingerisca le compresse intere con un bicchiere d'acqua.

È meglio prendere le compresse ogni giorno alla stessa ora. Se possibile, per ridurre il potenziale impatto dei disturbi visivi e della perdita di coscienza, prenda le compresse prima di coricarsi.

Se prende più Levviac di quanto deve:

Se accidentalmente dovesse prendere una compressa di troppo, probabilmente non accadrà nulla. Se accidentalmente dovesse prendere diverse compresse di troppo, contatti il medico o il farmacista. Se possibile, porti con sé le compresse o la scatola da mostrare al medico.

Se si dimentica di prendere Levviac:

Se lei si dimentica di prendere una compressa, la prenda il più presto possibile. In ogni caso, se è già vicino il momento della dose successiva, salti la dose dimenticata e prenda la compressa successiva all'orario abituale.

Se smette di prendere Levviac

Prenda l'intero ciclo di compresse che le ha prescritto il medico, anche se comincia a star meglio prima di averle finite tutte. Se lei smette di prendere le compresse troppo presto, l'infezione può ritornare o la sua condizione può peggiorare.

Se smette di prendere le compresse troppo presto, può anche contribuire alla comparsa di resistenza batterica al farmaco.

Se ritiene di avvertire un effetto indesiderato, riferisca immediatamente al medico che le darà dei consigli prima di prendere la dose successiva.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Levviac può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Per la maggior parte essi sono lievi e transitori, ma sono stati riportati casi molto rari di reazioni epatiche gravi e insufficienza epatica, inclusi casi fatali. Quindi, se dovesse manifestarsi uno dei seguenti effetti indesiderati, deve sospendere immediatamente l'assunzione di Levviac e consultare il medico:

- reazioni allergiche o cutanee, ad esempio gonfiore del viso, reazioni allergiche generali incluso lo shock allergico o serie affezioni cutanee che si manifestino con puntini rossi e bollicine.
- diarrea grave, persistente o con tracce di sangue associata a dolore addominale o febbre, che può essere un sintomo di una grave infiammazione intestinale che può insorgere molto raramente dopo trattamento con antibiotici.
- segni e sintomi di epatite (malattia del fegato) quali colore giallo della pelle e degli occhi, colorazione scura delle urine, prurito, perdita dell'appetito o dolore addominale.
- peggioramento di una malattia chiamata miastenia grave, una rara malattia che causa debolezza muscolare.

Gli effetti indesiderati seri sopra riferiti sono non comuni (da 1 paziente su 1.000 a meno di 1 paziente su 100), rari (da 1 paziente su 10.000 a meno di 1 su 1000) o molto rari (meno di 1 paziente su 10.000 compresi casi isolati), ma possono richiedere un intervento urgente del medico.

Gli altri effetti indesiderati elencati più avanti vengono presentati con una stima della frequenza con la quale essi possono verificarsi.

L'effetto indesiderato più comune (in 10 o più pazienti su 100) che può verificarsi con Levviax è la diarrea, di solito lieve e temporanea.

Altri effetti indesiderati che possono verificarsi comunemente (da 1 a 10 pazienti su 100) con Levviax sono:

- nausea, vomito, dolore addominale, flatulenza (eccesso di gas intestinale), capogiri, cefalea, disturbo del gusto, infezione vaginale da *Candida* (infezione da funghi che si manifesta con prurito e bruciore locale e perdite bianche), aumento degli enzimi epatici (riconosciuto mediante esame del sangue).

Gli effetti indesiderati non comuni o rari (da 1 paziente su 10.000 a meno di 1 paziente su 100) che possono verificarsi con Levviax sono:

- stitichezza, anoressia (perdita dell'appetito), stomatite (infiammazione nella bocca), infezione della bocca da *Candida* (infezione da funghi), epatite, eruzioni cutanee, orticaria, prurito, eczema, sonnolenza, insonnia, nervosismo, vertigini, parestesie (formicolio alle mani o ai piedi), disturbi visivi (vista offuscata, difficoltà nella messa a fuoco, visione sdoppiata), vampate di calore, transitoria perdita di coscienza (svenimento), aritmie, battito del cuore rallentato o palpitazioni (alterazioni del ritmo cardiaco o dell'ECG), ipotensione (bassa pressione sanguigna), eosinofilia (aumento di alcuni globuli bianchi identificato mediante esami del sangue).

Gli effetti indesiderati molto rari (meno di 1 paziente su 10.000) che possono verificarsi con Levviax sono: disturbi del gusto, crampi muscolari.

Altri effetti indesiderati che possono verificarsi con Levviax sono: anomalia dell'elettrocardiogramma (ECG) denominata prolungamento dell'intervallo QT e infiammazione del pancreas (pancreatite). Durante l'esperienza successiva alla commercializzazione è stata riportata l'insorgenza di insufficienza epatica (frequenza non nota).

Se qualcuno di questi effetti indesiderati dovesse risultare fastidioso, grave, o non si esaurisse al proseguire del trattamento, ne parli con il medico.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE LEVVIAX

Tenere Levviax fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non utilizzi Levviax dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Levviax

- Il principio attivo è telitromicina
- Gli eccipienti sono: cellulosa microcristallina, povidone K25, croscarmellosa sodica, magnesio stearato nel nucleo della compressa e talco, macrogol 8000, ipromellosa 6 cp, titanio diossido E 171, ossido di ferro giallo E 172, ossido di ferro rosso E 172 nel film di rivestimento.

Descrizione dell'aspetto di Levviax e contenuto della confezione

Levviax 400 mg compresse si presenta come compresse rivestite con film arancio chiaro, oblunghe, biconvesse, con impresso “H3647” su un lato e “400” sull’altro.

Levviax compresse si presenta in blister. Due compresse sono contenute in ciascun alveolo del blister. Le compresse sono disponibili in confezioni da 10, 5x2, 14, 20 e 100 compresse. E’ possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio e produttore

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio di Levviax è:

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

Il produttore di Levviax è:

Aventis Pharma S.p.A.
Strada Statale n° 17, km 22
I-67019 Scoppito (L'Aquila), Italia

Per ulteriori informazioni su Levviax, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

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 90 01 600

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel. +48 (0-22) 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 3589 400

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

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

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il