

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Levviac 400 mg plėvele dengtos tabletės.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg telitromicino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardintos 6.1 skyriuje.

## 3. VAISTO FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Tabletė yra šviesiai oranžinė, pailga, abipus išgaubta, vienoje pusėje įspaustas ženklas H3647, kitoje – 400.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Skiriant Levviac, reikia atkreipti dėmesį į oficialius antibakterinio poveikio priemonių tinkamo vartojimo nurodymus bei lokalų atsparumo dažnumą (taip pat žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Levviac gydamos toliau išvardytos infekcinės ligos:

*18 metų ir vyresni pacientai*

- Nesunki arba vidutinio sunkumo visuomenėje įgyta pneumonija (žr. 4.4 skyrių).
- Infekcinė liga, kai žinoma ar įtariama, jog sukėlėjas, priklausantis mikroorganizmams, kuriems telitromicinas sukelia antimikrobinį poveikį, yra atsparus beta laktaminiams antibiotikams ir (arba) makrolidams (atsižvelgiama į ankstesnius pacientų gydymo duomenis bei nacionalinius ir (arba) regioninius duomenis apie atsparumą) (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).
  - lėtinio bronchito paūmėjimas.
  - ūminis sinusitas.

*12 - 18 metų pacientai:*

- *Streptococcus pyogenes* sukeltas tonzilitas ir (arba) faringitas tuo atveju, jei beta laktaminiai antibiotikai netinka (šalyse ar regionuose, kur *S. pyogenes* reikšmingai dažnai būna atsparus makrolidams; atsparumas susijęs su ermTR arba mefA) (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Rekomenduojama paros dozė yra 800 mg. Tokia dozė (dvi 400 mg tabletės) geriama kartą per parą. Tabletes reikia nuryti nekramčius ir užsigerti pakankamu kiekiu vandens. Jas galima vartoti nepriklausomai nuo valgio laiko.

Reikia apsvarstyti Levviac vartojimo prieš miegą galimybę, siekiant sumažinti galimą regėjimo sutrikimo ar sąmonės praradimo poveikį (žr. 4.4 skyrių).

*18 metų ir vyresnių pacientų gydymas, atsižvelgiant į indikacijas*

- Visuomenėje įgyta pneumonija: 7 - 10 dienų vieną kartą per parą reikia gerti 800 mg dozę.
- Lėtinio bronchito paūmėjimas: 5 dienas vieną kartą per parą reikia gerti 800 mg dozę.
- Ūminis sinusitas: 5 dienas vieną kartą per parą reikia gerti 800 mg dozę.
- *Streptococcus pyogenes* sukeltas tonzilitas ir (arba) faringitas: 5 dienas vieną kartą per parą reikia gerti 800 mg dozę.

12 - 18 metų pacientų gydymas

- *Streptococcus pyogenes* sukeltas tonzilitas ir (arba) faringitas: 5 dienas vieną kartą per parą reikia gerti 800 mg dozę.

#### Senyvi žmonės

Tokiems žmonėms vien dėl amžiaus dozės koreguoti nereikia.

#### Vaikai

Levviar nerekomenduojama vartoti vaikams, jaunesniems nei 12 metų, nes nėra duomenų apie saugumą ir efektyvumą (žr. 5.2 skyrių).

#### Inkstų funkcijos sutrikimas

Jei inkstų funkcijos sutrikimas nesunkus arba vidutinio sunkumo, dozavimo koreguoti nebūtina. Levviar nerekomenduojamas kaip pirmiausia pasirenkamas vaistinis preparatas, jei yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.) ar kartu yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ir sutrikusi kepenų funkcija, kadangi optimalaus stiprumo (600 mg) vaistinio preparato netiekama. Jei manoma, kad telitromicinu gydyti būtina, galima pakaitomis gerti 800 mg ir 400 mg paros dozes (pirmąją dieną reikia gerti 800 mg dozę). Hemodializuojamiems ligoniams vaistinio preparato dozavimą reikia sureguliuoti taip, kad Levviar 800 mg būtų geriamas po dializės procedūros (dar žr. 5.2 skyrių).

#### Kepenų funkcijos sutrikimas

Jei ligonis serga bet kokio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, dozės koreguoti nebūtina, nebent būtų sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Vis dėlto vartojimo patirtis pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, ribota. Tokius ligonius Levviar reikia gydyti atsargiai (taip pat žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

### **4.3 Kontraindikacijos**

Levviar draudžiama vartoti sunkiaja miastenija sergantiems pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, bet kuriam makrolidų grupės antibiotikui arba bet kuriai pagalbinei Levviar medžiagai.

Levviar draudžiama vartoti pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė su telitromicino vartojimu susijęs hepatitas ir (arba) gelta.

Levviar draudžiama vartoti kartu su cisapridu, skalsių alkaloidų dariniais (pvz., ergotaminu ir dihidroergotaminu), pimozidu, astemizolu ir terfenadinu (žr. 4.5 skyrių).

Levviar draudžiama vartoti kartu su simvastatinu, atorvastatinu ir lovastatinu. Gydantis Levviar šių preparatų vartojimą būtina pertraukti (žr. 4.5 skyrių).

Levviar negalima vartoti, jei pacientas sirgo įgimtu QT intervalo pailgėjimo sindromu arba jei juo sirgo kraujo giminaičiai (išskyrus atvejį, kai šio sindromo nebuvimas patvirtinta EKG). Vaistinis preparatas netinka ir tiems žmonėms, kuriems QT intervalo pailgėjimas yra įgytas.

Pacientams, sergantiems sunkiu kepenų ir (arba) inkstų funkcijos sutrikimu, kartu vartoti Levviar ir stiprių CYP3A4 inhibitorių, pvz., proteazės inhibitorių ar ketokonazolo, draudžiama.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Kadangi vartojant makrolidų gali pailgėti QT intervalas, Levviar reikia atsargiai vartoti ligoniams, kurie serga išemine širdies liga, kuriems buvo skilvelinė aritmija, yra nekoreguota hipokaliemija ir (arba) hipomagnezemia, bradikardija (širdis per minutę susitraukia mažiau kaip 50 kartų) arba kurie vartoja QT intervalą ilginančių vaistinių preparatų ar stipraus poveikio CYP3A4 inhibitorių, pvz., proteazės inhibitorių ar ketokonazolo.

Levviar, kaip ir beveik visų antibakterinio poveikio vaistinių preparatų, vartojimo laikotarpiu arba po jo, gali prasidėti viduriavimas. Jei jis labai sunkus, nenutrūkstamas ir (arba) išmatose yra kraujo, gali būti, kad pasireiškė pseudomembraninis kolitas. Jei įtariama, kad jis prasidėjo, gydymą Levviar reikia nedelsiant nutraukti ir pacientą gydyti palaikomosiomis priemonėmis ir (arba) specifiniais vaistiniais preparatais.

Pastebėta, kad ligonių, sergančių sunkiaja miastenija ir vartojančių telitromicino, būklė pasunkėja. Paprastai liga pasunkėja per 1 – 3 valandas po pirmos vaistinio preparato dozės pavartojimo.

Nuo kvėpavimo takų infekcinės ligos telitromicinu gydant miasteniją sergančius ligonius, pasitaikė ūminio gyvybei pavojingo kvėpavimo nepakankamumo ir mirties atvejų. Žmonėms, sergantiems sunkiaja miastenija, telitromicino vartoti nerekomenduojama, nebent kitokių vaistinių preparatų vartojimas neįmanomas.

Ligoniams, vartojusiems telitromicino, buvo sunkiosios miastenijos paūmėjimo atvejų, o kartais toks poveikis pasireiškėdavo per kelias valandas po pirmos vaistinio preparato dozės pavartojimo. Pasitaikė mirties ir ūminio gyvybei pavojingo staiga prasidėjusio kvėpavimo nepakankamumo atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu pacientams, vartojusiems telitromicino, dažnai pakisdavo kepenų fermentų koncentracija. Po preparato pasirodymo rinkoje buvo sunkaus hepatito bei kepenų funkcijos nepakankamumo, įskaitant mirtiną (daugelis pacientų sirgo sunkia gretutine liga ar tuo pat metu vartojo kitokių vaistinių preparatų), atvejų (žr. 4.8 skyrių). Šios kepenų reakcijos atsiradavo gydymo metu arba iškart po jo ir, nutraukus telitromicino vartojimą, dažniausiai praeidavo. Pacientus reikia informuoti, kad jei atsiranda kepenų ligos simptomų ar požymių, pvz., anoreksija, gelta, šlapimo patamsėjimas, niežulys ar pilvo skausmas, būtina nutraukti gydymą bei kreiptis į gydytoją.

Kadangi trūksta gydymo patirties, kepenų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams Levviar būtina vartoti atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Levviar gali sukelti regos sutrikimų, ypač akomodacijos pasireiškimo ir atsipalaidavimo sulėtėjimą. Kiti regėjimo sutrikimai buvo neryškus matomas vaizdas, fokusavimo pasunkėjimas ir diplopija. Dauguma sutrikimų buvo lengvi arba vidutinio sunkumo; tačiau buvo ir sunkių atvejų (žr. 4.7 ir 4.8 skyrius).

Po preparato pasirodymo rinkoje gauta pranešimų apie nepageidaujamą reiškinį laikiną sąmonės netekimą, kai kada kartu pasireiškėdavo nervo klajoklio sindromas (žr. 4.7 ir 4.8 skyrius).

Reikia apsvarstyti Levviar vartojimo prieš miegą galimybę, siekiant sumažinti galimą regėjimo sutrikimo ar sąmonės praradimo poveikį.

CYP3A4 induktorių (pvz., rifampicino, fenitoino, karbamazepino, jonažolės preparatų) vartojimo laikotarpiu ir 2 savaites po jų vartojimo nutraukimo Levviar vartoti negalima. Levviar vartojant kartu su šiais vaistiniais preparatais, telitromicino koncentracija plazmoje gali tapti mažesnė nei gydomoji ir dėl to terapinis poveikis gali nepasireikšti (žr. 4.5 skyrių).

Kadangi Levviar slopina CYP3A4, jo kartu su kitais vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP3A4, būtina vartoti tik ypatingomis aplinkybėmis.

Tose vietovėse, kuriose mikroorganizmų atsparumas eritromicino A poveikiui pasireiškia labai dažnai, būtina atsižvelgti į jų jautrumo telitromicinui ir kitiems antibiotikams nustatymo rezultatus.

Rizikos grupės pacientams (pvz., sergantiems pneumokokų sukelta bakteriemija arba vyresniems kaip 65 metų), sergantiems visuomenėje įgyta pneumonija, vaistinis preparatas buvo veiksmingas retai.

Infekcinių ligų, sukeltų penicilino ir (arba) eritromicino poveikiui atsparių *S. pneumoniae* mikroorganizmų, gydymo patirtis yra nedidelė, tačiau iki šiol gydymo efektyvumas ir mikroorganizmų

išnaikinimo greitis buvo tokie patys, kaip ir gydant infekcinę ligą, sukeltą jautrių *S.pneumoniae* padermių. Jei įtariama, kad sukėlėjas yra *S.aureus*, preparato reikia vartoti atsargiai, nes jis gali būti atsparus eritromicino poveikiui (atsižvelgiama į vietinių epidemiologinių tyrimų rezultatus).

*L.pneumophila* yra labai jautrus telitromicino poveikiui *in vitro*, tačiau legionelių sukeltos pneumonijos gydymo klinikinė patirtis nedidelė.

Laikoma, kad *H.influenzae* makrolidų poveikiui yra vidutiniškai jautri. Tai reikia turėti omenyje, gydant *H.influenzae* sukeltą infekcinę ligą.

#### 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveika tirta tik suaugusiems.

- Levviar poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Telitromicinas yra CYP3A4 inhibitorius, *in vitro* jis silpnai slopina CYP2D6. Tyrimų *in vivo* su simvastatinu, midazolamu ir cisapridu rezultatai parodė, kad žarnyno CYP3A4 slopinamas labai stipriai, o kepenų CYP3A4 slopinamas vidutiniškai. Kiek įvairūs CYP3A4 substratai gali būti slopinami, numatyti sunku. Vadinas, jei vartojama vaistinių preparatų - CYP3A4 substratų, Levviar gydyti negalima, nebent galima atidžiai stebėti CYP3A4 substratų koncentraciją plazmoje, veiksmingumą ir nepageidaujamą poveikį. Priešingu atveju, vartojant Levviar, gydymą vaistiniais preparatais, kuriuos metabolizuoja CYP3A4 reikia nutraukti.

Vaistiniai preparatai, dėl kurių poveikio gali pailgėti QT intervalas

Tikėtina, kad Levviar didina cisaprido, pimozido, astemizolo ir terfenadino koncentraciją plazmoje. Tai gali sukelti QT intervalo pailgėjimą ir širdies aritmiją, įskaitant skilvelių tachikardiją, skilvelių virpėjimą ir polimorfinę skilvelinę paroksizminę tachikardiją. Levviar ir bet kurio minėto vaistinio preparato kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Kitų vaistinių preparatų, galinčių pailginti QT intervalą, ir Levviar kartu reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Skalsių alkaloidų dariniai (pvz., ergotaminas ir dihidroergotaminas)

Remiantis duomenų apie eritromicino A ir josamicino ekstrapoliaciją, Levviar ir skalsių alkaloidų darinių vartojant kartu, gali pasireikšti sunkus kraujagyslių spazmas (ergotizmas) bei galūnių nekrozė. Šių vaistinių preparatų kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Statinai

Jei simvastatino vartojama kartu su Levviar, didžiausia simvastatino koncentracija  $C_{max}$  plazmoje padidėja 5,3 karto, AUC - 8,9 karto, 15 kartų padidėja simvastatino rūgšties  $C_{max}$  ir 11 kartų AUC. Kitų statinų sąveikos tyrimai *in vivo* neatlikti, bet Levviar, vartojamas kartu su lovastatinu ir atorvastatinu, gali sukelti panašią sąveiką. Mažesnė sąveika būna, Levviar vartojant su cerivastatinu. Sąveika būna maža arba jos nebūna visiškai, jei preparato vartojama su pravastatinu ar fluvastatinu. Levviar vartoti kartu su simvastatinu, atorvastatinu ir lovastatinu negalima. Gydyti šiais vaistais negalima tol, kol vartojama Levviar. Cerivastatino būtina vartoti atsargiai ir rūpestingai sekti, ar pacientui neatsiranda miopatijos požymių ir simptomų.

Benzodiazepinai

Jei Levviar vartojama kartu su midazolamu, pastarojo medikamento injekavus į veną, midazolamo AUC padidėja 2,2 karto, o jei jo išgeriama, AUC padidėja 6,1 karto. Midazolamo pusinės eliminacijos laikas pailgėja maždaug 2,5 karto. Geriamojo midazolamo kartu su Levviar vartoti nerekomenduojama. Jei būtina, į veną injekuojamo midazolamo dozė reikia koreguoti, o pacientą nuolat stebėti. Tokios pačios atsargumo priemonės turi būti taikomos ir vartojant kitokių benzodiazepinų, kuriuos metabolizuoja CYP3A4 (ypač triazolamo bei kiek mažiau alprazolamo). Tų benzodiazepinų, kurių CYP3A4 nemetabolizuoja (temazepamo, nitrazepamo, lorazepamo) ir Levviar sąveika neturėtų pasireikšti.

### Ciklosporinas, takrolimuzas, sirolimuzas

Kadangi telitromicinas gali slopinti CYP3A4, kraujyje gali padidėti šių CYP3A4 substratų koncentracija, todėl, jei telitromicino pradeda vartoti ligoniai, jau vartojantys nors vieną iš minėtų imuninę sistemą slopinančių vaistinių preparatų (ciklosporino, takrolimuzo arba sirolimuzo), jų koncentraciją kraujyje būtina nuolat sekti ir prireikus mažinti dozę. Jei telitromicino vartojimas nutraukiamas, ciklosporino, takrolimuzo arba sirolimuzo koncentraciją kraujyje būtina vėl rūpestingai tirti ir, jei reikia, didinti šių vaistinių preparatų dozę.

### Metoprololis

Metoprololį (CYP2D6 substratas) paskyrus kartu su Levviu, metoprololio  $C_{max}$  ir AUC padidėjo apie 38 %, tačiau metoprololio pusinės eliminacijos laikas nepakito. Metoprololio ekspozicijos organizme padidėjimas gali būti svarbus juo gydomiems pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu. Pacientams, vartojantiems metoprololio (CYP2D6 substrato), Levvii reikia skirti atsargiai.

### Digoksinas

Levvii didina digoksino koncentraciją plazmoje. Tyrimai su sveikais savanoriais parodė, kad mažiausia koncentracija plazmoje,  $C_{max}$ , AUC ir klirensas inkstuose padidėja atitinkamai 20 %, 73 %, 37 % ir 27 %, tačiau jokių didelių EKG pokyčių ir digoksino toksinio poveikio požymių nepastebėta. Vis dėlto, vartojant kartu Levvii ir digoksino, reikėtų apsvarstyti nuolatinio digoksino koncentracijos serume stebėjimo galimybę.

### Teofilinas

Levvii ir pailginto atpalaidavimo teofilino klinikai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos nėra. Vis dėlto, jei reikia vartoti abiejų šių vaistinių preparatų, kad nepasireikštų nepageidaujamas poveikis virškinimo traktui, pvz., pykinimas ir vėmimas, tarp jų vartojimo turi būti 1 val. pertrauka.

### Geriamieji antikoagulantai

Pacientams, kartu vartojantiems antikoagulantų ir antibiotikų (tarp jų ir telitromiciną), buvo kraujo krešėjimą slopinančio poveikio susilpnėjimo atvejų. Tokio poveikio mechanizmas nėra visiškai aiškus. Nors išgėrus vienkartinę Levvii dozę, klinikai reikšmingos farmakokinetinės ir farmakodinaminės šio vaistinio preparato ir varfarino sąveikos nepasireiškia, gydymo metu būtina dažniau tirti protrombino laiką arba tarptautinį normalizuotą santykį (TNS).

### Geriamieji kontraceptikai

Farmakodinaminės arba klinikai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos, sveikiems asmenims vartojant mažų dozių trimis fazėmis vartojamų geriamųjų kontraceptikų, nėra.

- Kitų vaistinių preparatų poveikis Levvii

Kartu vartojant kartotines Levvii dozes ir rifampicino, telitromicino  $C_{max}$  ir AUC vidutiniškai sumažėjo atitinkamai 79 % ir 86 %. Levvii vartojant kartu su CYP3A4 induktoriais (pvz., rifampicinu, fenitoinu, karbamazepinu, jonažolės preparatais), telitromicino koncentracija plazmoje tampa mažesnė nei gydomoji ir dėl to terapinis poveikis nepasireiškia. Nutraukus jų CYP3A4 induktorių vartojimą, per 2 savaites toks poveikis laipsniškai sumažėja. CYP3A4 induktorių vartojimo laikotarpiu ir 2 savaites po jų vartojimo nutraukimo Levvii vartoti negalima.

Itrakonazolo ir ketokonazolo (CYP3A4 inhibitorių) sąveikos su Levvii tyrimų rezultatai parodė, kad didžiausia telitromicino koncentracija plazmoje padidėja atitinkamai 1,22 ir 1,51 karto, o AUC rodmenys padidėja atitinkamai 1,54 ir 2 kartus. Dėl tokių farmakokinetikos pokyčių telitromicino dozės koreguoti nereikia, kadangi telitromicino ekspozicija organizme išlieka tokia, kokia toleruojama gerai. Ritonaviro įtaka telitromicino poveikiui tirta nebuvo; jis gali didinti telitromicino ekspoziciją organizme. Šių vaistinių preparatų kartu vartoti reikia atsargiai.

Vieną valandą prieš Levvix vartojimą išgėrus ranitidino ar antacidinių vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra aliuminio ir magnio hidroksido, telitromicino farmakokinetika klinikai reikšmingai nekinta.

#### 4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Reikiamų duomenų apie Levvix vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Levvix nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Telitromicino išsiskiria į gyvūnų patelių pieną, jame preparato koncentracija būna maždaug 5 kartus didesnė nei žindamos patelės kraujo plazmoje. Duomenų apie telitromicino patekimą į moters pieną nėra. Levvix žindymams vartoti negalima.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Levvix gali sukelti nepageidaujamą poveikį, pvz., regos sutrikimą, dėl kurio gali sumažėti gebėjimas atlikti tam tikras užduotis. Be to, retai pasitaikė laikino sąmonės netekimo epizodų (prieš juos gali pasireikšti klajoklio nervo dirginimo simptomų) (žr. 4.8 skyrių). Kadangi gali sutrikti rega ar sutrikti sąmonė, pacientas gydymosi Levvix laikotarpiu turi stengtis kuo rečiau vairuoti automobilį, valdyti didelius mechanizmus ar atlikti kitokius pavojingus veiksmus. Jei ligoniui gydymosi Levvix laikotarpiu buvo regos sutrikimų ar sąmonės netekimo epizodų, jam vairuoti automobilį, valdyti didelius mechanizmus ar atlikti kitokius pavojingus veiksmus negalima (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Pacientus reikia įspėti, kad toks poveikis gali atsirasti net po pirmos dozės pavartojimo.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

III fazės klinikinių tyrimų metu buvo tirtas 2461 Levvix vartojantis pacientas. Toliau pateiktas tyrimų metu pasireiškęs nepageidaujamas poveikis, tikriausiai arba galbūt susijęs su telitromicino vartojimu.

Kiekvienoje grupėje nepageidaujami poveikiai pateikti pagal jų sunkumo pobūdį.

| Organų sistemų klasės                  | Labai dažni (≥ 1/10) | Dažni (≥1/100, <1/10)                                        | Nedažni (≥1/1 000, <1/100)                          | Reti (≥1/10 000, 1/1 000)                               | Labai reti (< 1/10 000)   |
|----------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------|
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai |                      |                                                              | Eozinofilija                                        |                                                         |                           |
| Nervų sistemos sutrikimai              |                      | Galvos svaigimas, galvos skausmas, skonio pojūčio sutrikimas | Galvos sukimasis, mieguistumas, nervingumas, nemiga | Laikinas sąmonės netekimas, parestezija                 | Uoslės sutrikimas         |
| Akies sutrikimai                       |                      |                                                              | Neryškus matymas                                    | Diplopija                                               |                           |
| Širdies ir kraujagyslių sutrikimai     |                      |                                                              | Kaklo ir veido paraudimas, palpitacija              | Prieširdžių ritmo sutrikimas, hipotenzija, bradikardija |                           |
| Virškinimo trakto sutrikimai           | Viduriavimas         | Pykinimas, vėmimas, virškinimo trakto                        | Burnos <i>Candida</i> infekcija, stomatitas,        |                                                         | Pseudomembracinis kolitas |

|                                                             |  |                                                                                           |                                        |                                 |                        |
|-------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------|------------------------|
|                                                             |  | skausmas,<br>vidurių pūtimas                                                              | anoreksija,<br>vidurių<br>užkietėjimas |                                 |                        |
| Kepenų ir<br>tulžies sistemos<br>sutrikimai                 |  | Kepenų<br>fermentų (AST,<br>ALT, šarminės<br>fosfatazės)<br>koncentracijos<br>padidėjimas | Hepatitis                              | Tulžies stazės<br>sukelta gelta |                        |
| Odos ir<br>poodinio<br>audinio<br>sutrikimai                |  |                                                                                           | Išbėrimas,<br>dilgėlinė,<br>niežulys   | Egzema                          | Daugiaformė<br>eritema |
| Raumenų,<br>kaulų ir<br>jungiamojo<br>audinio<br>sutrikimai |  |                                                                                           |                                        |                                 | Raumenų<br>mėšlungis   |
| Lytinės<br>sistemos<br>sutrikimai                           |  | Makšties<br><i>Candida</i><br>infekcija                                                   |                                        |                                 |                        |

Susijęs su Levviax vartojimu regos sutrikimas (< 1 %), įskaitant miglotą matymą, pasunkėjusį fokusavimą ir diplopiją, dažniausiai buvo nesunkus arba vidutinio sunkumo. Tokių pokyčių paprastai atsirasdavo per kelias valandas po pirmos arba antros Levviax dozės pavartojimo, jie atsinaujindavo po kitos vaistinio preparato dozės pavartojimą, išlikdavo kelias valandas ir visiškai praeidavo gydymo metu arba po jo. Šie reiškiniai nebuvo susiję su akių sutrikimo požymiais (žr. 4.4 ir 4.7 skyrius). Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad dėl Levviax poveikio QTc intervalas pailgėja nedaug, vidutiniškai tik maždaug 1 msek. Palyginamųjų tyrimų metu klaritromicino poveikis abiejų grupių pacientams buvo panašus, t.y. nustatyta, kad  $\Delta$ QTc daugiau nei 30 msek. pailgėjo atitinkamai 7,6 % ir 7,0 % atvejų. Nė vienam pacientui iš abiejų grupių  $\Delta$ QTc nepailgėjo daugiau kaip 60 msek. Pranešimų apie klinikinių tyrimų metu pasireiškusių polimorfinę sklivelinę paroksizminę tachikardiją, kitus sunkius skilvelių ritmo sutrikimus ar su jais susijusį alpimą, nebuvo. Pogrupių, kurių pacientams toks pavojus grėstų, nenustatyta.

Po preparato pasirodymo rinkoje pastebėta toliau išvardytų nepageidaujamų reakcijų (jų dažnumas nežinomas).

- Imuninės sistemos sutrikimai: angioneurozinė edema, nafilaksinė reakcija, įskaitant anafilaksinį šoką.
- Širdies sutrikimai: QT/QTc intervalo pailgėjimas.
- Virškinimo trakto sutrikimai: pankreatitas.
- Kepenų ir tulžies sistemos: sunkus hepatitas, kepenų funkcijos nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių).
- Nervų sistemos sutrikimai: buvo staigus sunkiosios miastenijos paūmėjimo atvejų (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

#### 4.9 Perdozavimas

Jei preparato perdozuota neseniai, reikia plauti skrandį. Pacientus būtina rūpestingai stebėti ir skirti simptominei bei palaikomajai gydymą. Būtina skirti reikiamą kiekį skysčių.

Kraujyje būtina matuoti elektrolitų, ypač kaliokonzentraciją. Jei kyla QT intervalo pailgėjimo arba aritmijos atsiradimo pavojus, būtina nuolat stebėti EKG.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: makrolidai, linkozamidai ir streptograminai, ATC kodas: J01FA15.

Telitromicinas yra pusiau sintetinis eritromicino A, priklausančio ketolidams, t.y. makrolidų klasės antibakterinio poveikio vaistiniams preparatams, darinys.

#### Veikimo būdas

Telitromicinas, veikdamas ribosomose, slopina baltymų sintezę.

Jis jungiasi prie bakterijos ribosomos 50S subvieneto 10 kartų stipriau už eritromiciną A, jei bakterijos pastarojo preparato poveikiui yra jautrios. Jei padermė atspari eritromicino A poveikiui (atsparumas atsiranda dėl *MLS<sub>B</sub>*), telitromicinas jungiasi prie 50S bakterijos subvieneto daugiau nei 20 kartų stipriau nei eritromicinas A.

Telitromicinas blokuoja informacijos perdavimą ribosomų RNR 23S subvieneto srityje, sąveikaudamas su II ir V domenu, be to, jis gali blokuoti 50S ir 30S ribosomų subvienetų susidarymą.

#### Mikroorganizmų jautrumo riba

Rekomenduojama telitromicino MIK riba, skirianti jautrias mikroorganizmų padermes nuo vidutinio jautrumo padermių ir vidutinio jautrumo nuo atsparių, yra tokia: jautrioms padermėms - 0,5 mg/l arba mažesnė, atsparioms padermėms – didesnė kaip 2 mg/l.

#### Antibakterinis poveikis

Geografinis atsparių padermių paplitimas gali būti labai įvairus, ir neretai informacijos apie kai kurių padermių atsparumo vietinę situaciją gavimas yra pageidaujamas, ypač tokiais atvejais, kai reikia gydyti sunkias infekcines ligas. Kai atsparumo paplitimas yra toks, kad preparato veiksmingumas esant bent kelių tipų infekcijai yra abejotinas, rekomenduojama pasitarti su ekspertu.

Toliau pateikta informacija suteikia tik apytikrę galimybę sužinoti, ar mikroorganizmai gali būti jautrūs telitromicino poveikiui.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><u>Rūšys, kurios dažnai būna jautrios telitromicino poveikiui</u></b>                                                                                                                                                                                                               |
| <u>Aerobinės gramteigiamos bakterijos</u><br>Meticilinui jautrus <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)*<br>C ir G (β hemoliziniai) grupės streptokokai (pagal Lancefield)<br><i>Streptococcus agalactiae</i><br><i>Streptococcus pneumoniae</i> *<br><i>Viridans</i> grupės streptokokai |
| <u>Aerobinės gramneigiamos bakterijos</u><br><br><i>Legionella pneumophila</i><br><i>Moraxella catarrhalis</i> *                                                                                                                                                                       |
| <u>Kiti</u><br><br><i>Chlamydophila pneumoniae</i> *<br><i>Chlamydia psittaci</i><br><i>Mycoplasma pneumoniae</i> *                                                                                                                                                                    |

**Rūšys, kurioms gali pasireikšti įgytas atsparumas telitromicino poveikiui**

Aerobinės gramteigiamos bakterijos

Meticilinui jautrus *Staphylococcus aureus* (MRSA)+  
*Streptococcus pyogenes*\*

Aerobinės gramneigiamos bakterijos

*Haemophilus influenzae*\*

*Haemophilus parainfluenzae*

**Rūšys, kurios dažnai būna atsparios telitromicino poveikiui**

Aerobinės gramneigiamos bakterijos

*Acinetobacter*

*Enterobacteriaceae*

*Pseudomonas*

\* Klinikinis efektyvumas pasireiškė jautriems izoliatams patvirtintų indikacijų atveju.

\$ įgimtas vidutiniškas jautrumas

+Tarp meticilinui atsparių *Staphylococcus aureus* (MRSA) bakterijų MLS<sub>Bc</sub> atsparių padermių pasireiškimo dažnis yra didesnis kaip 80 %, MLS<sub>Bc</sub> telitromicinas neveikia.

**Atsparumas**

Tyrimų *in vitro* rezultatai rodo, kad telitromicinas dėl jo struktūroje esančių keto grupių nesukelia *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ir *Streptococcus pyogenes* padermių MLS<sub>B</sub> tipo atsparumo. *In vitro* dėl spontaninės mutacijos atsparumas telitromicinui vystosi retai. Dauguma MRSA yra atsparūs eritromicino A poveikiui dėl struktūrinio MLS<sub>B</sub> atsparumo mechanizmo.

*In vitro* atlikti tyrimai parodė, kad telitromicinas yra veikiamas eritromicino erm B arba mef A, susijusių atsparumo mechanizmais, bet daug silpniau, nei eritromicinas.

Nors telitromicino poveikis sukėlė pakitusių pneumokokų, kurių MIK rodmenys yra didesni, atsiradimą, tačiau jų MIK reikšmės išliko prognozuojamo jautrumo ribose.

*Streptococcus pneumoniae*. Kryžminio arba bendro atsparumo tarp telitromicino ir kitų antibakterinių preparatų klasių (įskaitant eritromiciną A ir (arba) penicilinus) nėra.

*Streptococcus pyogenes*. Su tomis padermėmis, kurios yra labai atsparios eritromicinui A, pasireiškia kryžminis atsparumas.

**Poveikis burnos ir išmatų florai**

Lyginamųjų tyrimų su sveikais savanoriais rezultatai parodė, kad 10 dienų vartojant 800 mg telitromicino kartą per parą, o klaritromicino 500 mg du kartus per parą, burnos ir išmatų flora buvo slopinama vienodai ir laikinai, tačiau dėl telitromicino poveikio, kitaip negu dėl klaritromicino, seilėse atsparių alfa streptokoko padermių neatsirado.

**5.2 Farmakokinetinės savybės**

**Absorbcija**

Išgertas telitromicinas absorbuojamas gana greitai. Vartojant 800 mg dozę vieną kartą per parą, vidutinė didžiausia koncentracija plazmoje būna maždaug 2 mg/l ir atsiranda po preparato išgėrimo praėjus 1 - 3 valandoms. Išgėrus vienkartinę 800 mg dozę, absoliutus biologinis prieinamumas yra maždaug 57 %. Absorbcijos greitis ir apimtis nuo valgymo laiko nepriklauso, todėl Levviax galima vartoti nepriklausomai nuo valgymo laiko.

Vartojant 800 mg telitromicino dozę kartą per parą, vidutinė pusiausvyrinė koncentracija plazmoje būna 0,04 - 0,07 mg/l, ji nusistovi per 3 - 4 dienas. Pusiausvyrinė AUC yra maždaug 1,5 karto didesnė, nei būna išgėrus vienkartinę dozę.

Vartojant gydomąją 800 mg dozę vieną kartą per parą, vidutinė didžiausia ir mažiausia pusiausvyrinė koncentracija pacientų plazmoje yra atitinkamai  $2,9 \pm 1,6$  mg/l (0,02 - 7,6 mg/l) ir  $0,2 \pm 0,2$  mg/l (0,010 - 1,29 mg/l).

### Pasiskirstymas

*In vitro* prie baltymų jungiasi maždaug 60 % - 70 % telitromicino. Vaistinis preparatas plačiai pasiskirsto po organizmą. Pasiskirstymo tūris yra  $2,9 \pm 1,0$  l/kg kūno svorio. Telitromicinas greitai pasiskirsto audiniuose, dėl to jo koncentracija daugelyje audinių, kurie yra vaisto poveikio „taikiniai“, būna daug didesnė negu plazmoje. Didžiausia vaistinio preparato koncentracija epitelį dengiančiame skystyje, alveolių makrofaguose, bronchų gleivinėje, tonzilėse ir sinusuose atitinkamai yra  $14,9 \pm 11,4$  mg/l,  $318,1 \pm 231$  mg/l,  $3,88 \pm 1,87$  mg/kg kūno svorio,  $3,95 \pm 0,53$  mg/kg kūno svorio ir  $6,96 \pm 1,58$  mg/kg kūno svorio. Pavartojus vaistinio preparato, po 24 valandų epitelį dengiančiame skystyje, alveolių makrofaguose, bronchų gleivinėje, tonzilėse ir sinusuose vaisto koncentracija atitinkamai buvo  $0,84 \pm 0,65$  mg/l,  $162 \pm 96$  mg/l,  $0,78 \pm 0,39$  mg/l,  $0,72 \pm 0,29$  mg/kg kūno svorio ir  $1,58 \pm 1,68$  mg/kg kūno svorio.

Baltosiose kraujo ląstelėse vidutinė didžiausia telitromicino koncentracija buvo  $83 \pm 25$  mg/l.

### Metabolizmas

Daugiausia telitromicinas metabolizuojamas kepenyse. Išgėrus preparato, du trečdaliai dozės išsiskiria metabolitų pavidalu, vienas trečdalis – nepakitęs. Pagrindinė plazmoje cirkuliuojanti medžiaga yra telitromicinas. Jo svarbiausias metabolitas, esantis kraujyje, sudaro maždaug 13 % telitromicino AUC ir pasižymi silpnesniu, palyginti su pagrindiniu vaistiniu preparatu, antimikrobinio poveikiu. Kiti metabolitai, kurių būna plazmoje, šlapime ir išmatose, sudaro 3 % arba mažiau plazmos AUC.

Telitromicinas yra metabolizuojamas tiek citochromo CYP450 izofermentų, tiek ir ne CYP fermentų. Svarbiausias CYP450 fermentas, susijęs su telitromicino metabolizmu, yra CYP3A4. Telitromicinas slopina CYP3A4 ir CYP2D6, tačiau neveikia arba mažai veikia CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ir 2E1 fermentus.

### Eliminacija

Išgėrus telitromicino, kurio struktūroje yra radioaktyvių izotopų, 76 % radioaktyvios medžiagos išsiskyrė su išmatomis ir 17 % - su šlapimu. Maždaug vienas trečdalis telitromicino išsiskiria nepakitusiu pavidalu, 20 % - su išmatomis, 12 % - su šlapimu. Telitromicino farmakokinetika yra vidutiniškai nelinijinė. Jei dozė didinama, ne inkstų klirensas mažėja. Suleidus preparato į veną, bendras klirensas (vidurkis  $\pm$ SD) yra maždaug  $58 \pm 5$  l/val., o inkstų klirensas sudaro 22 % bendrojo klirenso. Vartojant 800 mg dozę kartą per parą, telitromicino pasišalinimas iš plazmos būna trieksponentinis; greito pasiskirstymo pusinės eliminacijos laikas yra 0,17 val., Pagrindinės eliminacijos fazėje pusinės eliminacijos laikas yra 2-3 val. Paskutinė fazė yra mažiau svarbi, jos metu pusinės eliminacijos laikas būna maždaug 10 val.

### Specialios pacientų grupės

#### - Inkstų funkcijos sutrikimas

Atlikus tyrimą, kurio metu 36 įvairaus sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu sergantys pacientai vartojo kartotines preparato dozes, nustatyta, kad 800 mg kartotines dozes gėrusių sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu sergančių (kreatinino klirensas  $< 30$  ml/min.) pacientų grupėje, palyginti su sveikais savanoriais,  $C_{max,ss}$  padidėjo 1,4 karto, o AUC (0-24)<sub>ss</sub> 2 kartus. Tokiems pacientams rekomenduojama mažinti Levvixax dozę (žr. 4.2 skyrių). Įvertinus minėtus duomenis, laikoma, kad tokiems ligoniams vartojant 600 mg paros dozę, preparato ekspozicija atitinka norimą ekspoziciją sveikų žmonių organizme.

Remiantis modeliuotais duomenimis, nustatyta, kad pakaitomis geriant 800 mg ir 400 mg paros dozes, sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu sergančių pacientų organizme AUC (0-48val.) būna maždaug toks pat kaip sveikų 800 mg dozę kartą per parą vartojančių žmonių organizme.

#### - Kepenų funkcijos sutrikimas

Klinikinių tyrimų metu įvairaus sunkumo (nuo lengvo iki sunkaus) kepenų funkcijos nepakankamumu (A, B arba C *Child Pugh* klasė) sergantys pacientai vartojo vienkartinę 800 mg dozę (tirta 12 pacientų) bei kartotines 800 mg dozes (tirta 13 pacientų); telitromicino  $C_{max}$ , AUC ir  $t_{1/2}$  buvo panaši į tokio pat amžiaus bei lyties sveikų žmonių rodmenis. Abiejų tyrimų metu nustatyta, kad eliminacija per inkstus iš pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, organizmo pagreitėjo. Vartojimo patirtis pacientams, kurių kepenų metabolinis pajėgumas sumažėjęs, ribota, todėl ligoniams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, Levvixax reikia skirti atsargiai (taip pat žr. 4.4 skyrių).

#### - Senyvi žmonės

Vyresnių kaip 65 metų (mediana 75 metai) -žmonių didžiausia telitromicino koncentracija plazmoje ir AUC, palyginti su jaunų, sveikų suaugusių žmonių, padidėjo 2 kartus. Dėl tokių farmakokinetikos pokyčių dozavimo koreguoti nebūtina.

#### - Vaikai

Jaunesnių kaip 12 metų vaikų organizme telitromicino farmakokinetika netirta. Negausūs 13 - 17 metų vaikų tyrimų rezultatai parodė, kad telitromicino koncentracija tokio amžiaus pacientų plazmoje yra panaši į 18 - 40 metų pacientų plazmoje būnančią koncentraciją.

#### - Skirtingų lyčių žmonės

Telitromicino farmakokinetika vyrų ir moterų organizme yra panaši.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

1, 3 ir 6 mėnesių trukmės kartotinių telitromicino dozių toksinio poveikio tyrimai su žiurkėmis, šunimis ir beždžionėmis parodė, kad pagrindinė preparato toksinio poveikio vieta yra kepenys: padidėja kepenų fermentų aktyvumas, o histologiniai tyrimai patvirtina, kad kepenys pažeistos. Tokie pokyčiai rodo, kad nutraukus gydymą galima regresija. Nepageidaujamo poveikio nesukelianti laisvos veikliosios medžiagos frakcijos ekspozicija buvo 1.6 – 13 kartų didesnė už ekspoziciją gydomo žmogaus organizme.

Žiurkėms ir šunims 1 mėnesį vartojant 150 mg/kg kūno svorio arba didesnę telitromicino paros dozę ir 3 – 6 mėnesius 20 mg/kg kūno svorio arba didesnę paros dozę, pasireiškė fosfolipidozė (fosfolipidų sanauja ląstelės viduje), kuri pažeidė daug organų ir audinių: kepenis, inkstus, plaučius, užkrūčio liauką, blužnį, tulžies pūslę, mezenterinius limfinius mazgus, virškinimo traktą. Taip vartojant preparato atsiradusi laisvosios veikliosios medžiagos frakcijos ekspozicija yra mažiausiai 9 kartus didesnė už esamą žmogaus kraujyje po mėnesio trukmės vaistinio preparato vartojimo ir mažiau kaip kartą didesnė už žmogaus kraujyje esančią po 6 mėnesių vaistinio preparato vartojimo. Buvo pastebėta, kad nutraukus vaistinio preparato vartojimą, poveikis praeina. Ar toks poveikis yra žmogui reikšmingas, nežinoma.

Dėl telitromicino, kaip ir dėl kai kurių makrolidų, poveikio šunims pailgėjo QTc intervalas, o *in vitro* tyrimų metu pailgėjo triušų Purkinje skaidulų veikimo potencialo trukmė. Toks poveikis pasireiškia tada, kai laisvo vaistinio preparato koncentracija plazmoje būna 8 - 13 kartų didesnė už tą, kuri atsiranda vartojant gydomąją dozę. Tyrimų *in vitro* metu hipokaliemija ir chinidinas sukėlė adityvų arba dar stipresnį poveikį, tuo tarpu kai sotalolis sukėlė potenciaciją. Telitromicinas (bet ne jo pagrindinis žmogaus organizme atsirandantis metabolitas), slopina HERG ir Kv 1,5 kanalų aktyvumą.

Toksinio poveikio dauginimosi funkcijai tyrimai parodė, kad preparatas slopina žiurkių lytinių ląstelių brendimą bei daro nepageidaujamą poveikį apvaisinimui. Didelės preparato dozės daro toksinį poveikį embrionui, skatina nepakankamą kaulėjimą ir skeleto anomalijų atsiradimą. Teratogeninio poveikio tyrimų su žiurkėmis ir triušiais rezultatai bei didelių dozių sukulto nepageidaujamo poveikio vaisiaus vystymuisi duomenys yra negalutiniai.

Telitromicino ir pagrindinių jo metabolitų, kurių atsiranda žmogaus organizme, tyrimų *in vitro* ir *in vivo* metu genotoksinio poveikio nepastebėta. Ar telitromicinas sukelia kancerogeninį poveikį, netirta.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė  
Povidonas K25  
Kroskarmeliozės natrio druska  
Magnio stearatas

#### Plėvelė

Talkas  
Makrogolis 8000  
Hipromeliozė 6 cp  
Titano dioksidas E171  
Geltonasis geležies oksidas E172  
Raudonasis geležies oksidas E172

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Pakuotė ir jos turinys**

Vienoje lizdinėje plokštelėje yra 2 tabletės.

Pakuotėje yra 10, 14, 20 arba 100 tablečių.  
Nepermatoma PVC ir aliuminio lizdinė plokštelė.

Tiekiamos pakuotės, kuriose yra 5 plokštelės, kiekvienoje jų yra 2 tabletės.  
Nepermatomos perforuotos PVC ir aliuminio folijos lizdinės vienadozės plokštelės.

Gali būti teikiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai likučiams naikinti**

Specialių reikalavimų nėra.

## **7. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJAS**

Aventis Pharma S.A.  
20, Avenue Raymond Aron

F-92160 ANTONY  
Prancūzija

**8. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS**

EU/1/01/192/001-005

**9. PIRMOJO REGISTRAVIMO ARBA PERREGISTRAVIMO DATA**

Pirmojo registravimo data: 2001 m. liepos 9 d.

Paskutinio perregistravimo data: 2006 m. liepos 9 d.

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Vaistinis preparatas neberegistruotas

## **II PRIEDAS**

- A. LEIDIMO GAMINTI TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ  
SERIJOS IŠLEIDIMĄ**
- B. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO SĄLYGOS**

## **A LEIDIMO GAMINTI TURĖTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

## **B REGISTRAVIMO LIUDIJIMO SĄLYGOS**

- **TEIKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, TAIKOMI REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJUI**

Receptinis vaistinis preparatas

- **SĄLYGOS IR APRIBOJIMAI, ATSIŽVELGIANT Į SAUGŲ IR EFEKTYVŲ VAISTO VARTOJIMĄ**

Duomenys nebūtini.

- **KITOS SĄLYGOS**

Šio registravimo liudijimo turėtojas privalo pateikti periodines saugumo ataskaitas kas 6 mėnesius.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

### **III PRIEDAS**

#### **ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS**

#### **A. ŽENKLINIMAS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS  
DĖŽUTĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Levviar 400 mg plėvele dengtos tabletės  
Telitromicinas

**2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

1 plėvele dengtoje tabletėje yra 400 mg telitromicino.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. VAISTO FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

10 plėvele dengtų tablečių  
14 plėvele dengtų tablečių  
20 plėvele dengtų tablečių  
100 plėvele dengtų tablečių  
5 lizdinės plokštelės, kiekvienoje jų yra 2 plėvele dengtos tabletės

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Prieš vartojimą perskaityti informacinį lapelį.

Gerti

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, JOG VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

**7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS, BŪTINOS NAIKINANT VAISTINO  
PREPARATO LIKUČIUS ARBA ATLIEKAS (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS**

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

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. ĮSIGIJIMO TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Levviac

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Levviar 400 mg plėvele dengtos tabletės  
Telitromicinas

**2. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJO PAVADINIMAS**

Aventis Pharma S.A.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**B. INFORMACINIS LAPELIS**

## INFORMACINIS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

### Levviac 400 mg plėvele dengtos tabletės Telitromicinas

#### Prieš pradėdami vartoti šį vaistą, atidžiai perskaitykite visą informacinį lapelį.

- Neišmeskite lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų bet kokių klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums. Kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti net tokiu atveju, jeigu jų ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje neminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

#### Lapelio turinys

1. Kas yra Levviac ir nuo ko jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Levviac
3. Kaip vartoti Levviac
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Levviac
6. Kita informacija

### 1. KAS YRA LEVVIAX IR NUO KO JIS VARTOJAMAS

Levviac priklauso vaistų, vadinamų ketolidais, grupei. Tai nauja antibiotikų makrolidų klasė. Antibiotikas stabdo bakterijų, sukėlusią infekcinę ligą, augimą.

Levviac gydomi 12 metų ir vyresni paaugliai bei suaugusieji, sergantys vaistui jautrių mikrobu sukeltomis gerklės, ančių infekcinėmis ligomis. Levviac galima gydyti 12 metų ir vyresnių paauglių infekcinę gerklės ligą. Suaugusiems žmonėms Levviac galima gydyti infekcinę gerklės ar ančių ligą, infekcinę krūtinės ertmės ligą, kai ilgai buvo pasunkėjęs kvėpavimas, bei plaučių uždegimą.

### 2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT LEVVIAX

#### Levviac vartoti draudžiama:

- jei sergama sunkiaja miastenija (reta liga, sukeliančia raumenų silpnumą);
- jei yra alergija (padidėjęs jautrumas) telitromicinui arba bet kuriam makrolidui, arba bet kuriai pagalbinei Levviac medžiagai. Jei kyla abejonių, reikia kreiptis į gydytoją arba vaistininką;
- jei anksčiau po Levviac pavartojimo buvo kepenų uždegimas ir (arba) gelta;
- jei ligonis vartoja kai kurių vaistų, reguliuojančių cholesterolio arba kitų lipidų koncentraciją kraujyje;
- jei pacientas žino, kad jo ar jo giminaičio EKG yra pokyčių, t. y. pasireiškė „ilgo QT intervalo sindromas“.
- jei pacientas geria vaistų, kurių sudėtyje yra toliau išvardytų veikliųjų medžiagų:
  - ergotamino arba dihidroergotamino (tablečių ar inhaliuojamų vaistų nuo migrenos);
  - terfenadino arba astemizolo (vaistų nuo alergijos);
  - cisaprido (vaisto nuo virškinimo trakto sutrikimų);
  - pimozido (vaisto nuo psichikos ligų).
- jei yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas ir (arba) sunkus kepenų veiklos sutrikimas, Levviac draudžiama vartoti, kai gydomasi vaistais, kurių sudėtyje yra tokiau išvardytų veikliųjų medžiagų:
  - ketokonazolo (vaisto nuo grybelių);
  - vadinamų proteazės inhibitorių (vaistų nuo ŽIV).

Taip pat perskaitykite informaciją, pateiktą skyriuje „Kitų vaistų vartojimas“.

**Specialių atsargumo priemonių reikia:**

- jei Jūs sirgote ar sergate tam tikromis širdies ligomis, pvz., išemine širdies liga, skilvelių ritmo sutrikimu, bradikardija arba jei kraujo tyrimų rezultatai rodė ar rodo, kad yra sumažėjęs kalio arba magnio kiekis kraujyje.
- jei Levviax vartojimo periodu ar jam pasibaigus pasireiškė arba sunkus, arba ilgalaikis viduriavimas, arba buvo viduriuojama kraujingomis išmatomis, nes gali būtina prireikti gydymą nutraukti. Tai gali būti žarnų uždegimo (pseudomembraninio kolito) požymiai, kurie gali atsirasti po gydymo antibiotikais.
- jei sergate kepenų liga;
- jei atsiranda matymo sutrikimų (neiškūs ar dvigubas matomas vaizdas, fokusavimo pasunkėjimas);
- jei būna laikinų sąmonės netekimo epizodų (alpulys).
- Levviax tablečių nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 12 metų paaugliams.

Taip pat perskaitykite informaciją, pateiktą skyriuose “Levvix vartoti draudžiama” ir “Kitų vaistų vartojimas” ir „Vairavimas ir mechanizmų valdymas“.

**Kitų vaistų vartojimas**

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui, kadangi kai kurie iš jų gali sąveikauti su Levviax.

Negalima vartoti Levviax, jei tuo pat metu gydotės vaistais, kuriuose yra ergotamino, bei dihidroergotamino tabletėmis ar inhaliatoriais (nuo migrenos), terfenadinu ar astemizolu (nuo alergijos), cisapridu (nuo virškinimo sutrikimų) ar pimozidu (nuo psichikos ligų). Be to, Levviax vartoti negalima, jei gydymosi kai kuriais cholesterolio ir kitų riebalų kiekį kraujyje reguliuojančiais vaistais, pvz., simvastatinu.

Perskaitykite informaciją, pateiktą skyriuje „Levvix vartoti draudžiama“.

Labai svarbu, kad gydytojas žinotų, jog vartojate vaistų, kuriuose yra fenitoino ir karbamazepino (nuo epilepsijos), rifampiciną (antibiotiką), fenobarbitalio ar jonažolės preparatų, takrolimužą, ciklosporiną ir sirolimužą (vartojami persodinant organus), metoprololį (nuo širdies sutrikimų) ar vaistą nuo ŽIV ritonavirą.

**Levvix vartojimas su maistu ir gėrimais**

Tabletes galima vartoti nepriklausomai nuo valgio laiko.

**Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jei esate nėščia, Levviax vartoti negalima, nes jo vartojimo saugumo tyrimų nėštumo laikotarpiu nepakanka. Jei maitinate krūtimi kūdikį, Levviax vartoti negalima.

**Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Vartojant Levviax reikia kuo rečiau vairuoti ir atlikinėti kitokius pavojingus veiksmus. Jei gydymosi Levviax laikotarpiu atsiranda regos sutrikimų ar alpuls, nevairuokite, nevaldykite didelių mechanizmų ir neatlikinėkite kitokių pavojingų veiksmų.

Vartojant Levviax tablečių, gali pasireikšti šalutinis poveikis, pvz., sutrikti rega ir dėl to susilpnėti gebėjimas atlikti tam tikrą darbą. Retai pasitaikė laikino sąmonės netekimo (apalpimo) epizodų (prieš juos gali pasireikšti klajoklio nervo dirginimo simptomų, pvz., bendras silpnumas, virškinimo sutrikimas). Toks poveikis gali atsirasti net po pirmos Levviax dozės pavartojimo.

**3. KAIP VARTOTI LEVVIAX**

Jūsų gydytojas nurodys, kiek tablečių, koku laiku ir kiek ilgai turite vartoti.

Infekcinė gerklės ar ančių liga bei infekcinė krūtinės ertmės liga ligoniams, kuriems ilgai buvo pasunkėjęs kvėpavimas, dažniausiai gydoma 5 dienas, plaučių uždegimas – 7–10 dienų.

Rekomenduojama paros dozė 12 metų ir vyresniems vaikams bei suaugusiems žmonėms yra 800 mg. Šią dozę (dvi tabletės po 400 mg) reikia išgerti iš karto. Jei sergate sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu, reikia pakaitomis gerti 800 mg (dvi 400 mg tabletės) ir 400 mg (viena 400 mg tabletė) paros dozes, pradedant nuo 800 mg dozės.

Tabletę prarykite nekramtytą, užsigėrdami stikline vandens.

Tačiau geriausia jo vartoti tuo pačiu paros metu. Jei įmanoma, tabletes gerkite prieš miegą, kad sumažėtų galimo regėjimo sutrikimo ar sąmonės praradimo poveikis.

#### **Pavartojus per didelę Levvix dozę**

Jei atsitiktinai išgėrėte vieną tabletę per daug, pokių atsirasti neturėtų, tačiau jei išgėrėte keliomis tabletėmis per daug, kreipkitės į gydytoją ar vaistininką ir, jei galite, parodykite jam tabletes arba pakuotę.

#### **Pamiršus pavartoti Levvix**

Jei pamiršote išgerti Levvix, prisiminę, išgerkite tuoj pat, tačiau jei artėja laikas gerti kitą dozę, praleistos dozės negerkite ir toliau vaisto vartokite įprastu būdu.

#### **Nustojus vartoti Levvix**

Būtina išgerti visas gydytojo paskirtas tabletes, nors savijauta ir pagerėtų dar prieš gydymo kurso pabaigą. Jei per anksti nutrauksite vaisto vartojimą, infekcinė liga gali atsinaujinti, savijauta pablogėti. Per anksti nutraukus vaisto vartojimą gali atsirasti Levvix atsparių bakterijų. Jei pasireiškė šalutinis poveikis, prieš vartodami kitą dozę nedelsdami kreipkitės į gydytoją patarimo.

Jeigu kiltų bet kokių klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS**

Levvix, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems. Dažniausiai jis būna nesunkus ir laikinas, tačiau buvo labai retų sunkių nepageidaujamų kepenų reakcijų bei kepenų veiklos nepakankamumo atvejų, įskaitant mirtinus. Jei bet koks toliau išvardytas poveikis atsiranda, nutraukite vaisto vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją:

- Pasireiškia alerginė ar odos reakcija (veido pabrinkimas), bendroji alerginė reakcija, įskaitant alerginį šoką, arba sunki odos būklė (atsiranda raudonų dėmių, pūslių).
- Prasideda sunkus, nenutrūkstamas viduriavimas arba viduriavimas kraujingomis išmatomis ir jo metu pasireiškia pilvo skausmas arba karščiavimas (tai gali būti sunkus žarnų uždegimas, kuris po antibiotikų vartojimo gali pasireikšti labai retai).
- Atsiranda hepatito (kepenų ligos) požymių, pvz., pagelsta oda ir akys, patamsėja šlapimas, išnyksta apetitas, pasireiškia niežulys ar pilvo skausmas.
- Sunkėja sergančiojo sunkiųjų miastenija, t.y. reta liga, sukeliančia raumenų silpnumą, būklė..

Minėtas sunkus šalutinis poveikis pasireiškia nedažnai (daugiau kaip 1 pacientui iš 1000, bet mažiau nei 1 iš 100), retai (daugiau kaip 1 pacientui iš 10000, bet mažiau nei 1 iš 1000) arba labai retai (mažiau kaip 1 pacientui iš 10000, įskaitant pavienius atvejus), tačiau jam atsiradus būtina skubi medikų pagalba.

Toliau išvardytas nepageidaujamas poveikis sugrupuotas pagal atsiradimo dažnį.

Dažniausiai pasireiškiantis (10 arba daugiau pacientų iš 100) nepageidaujamas Levvix poveikis yra viduriavimas (lengvas arba vidutinio sunkumo).

Kitas šalutinis poveikis, pasireiškiantis dažnai (1 - 10 pacientų iš 100):

- Pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, vidurių pūtimas (dujų perteklius), galvos svaigimas ir skausmas, skonio pojūčio sutrikimas, makšties kandidamikozė (grybelių sukelta infekcinė liga,

kurios metu makštyje atsiranda niežulys, deginimas ir baltų išskyrių), kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas (rodo kraujo tyrimų rezultatai).

Nedažnai arba retai pasireiškiantis šalutinis poveikis (daugiau kaip 1 pacientui iš 10000, bet mažiau nei 1 iš 100) yra:

- vidurių užkietėjimas, anoreksija (apetito stoka), stomatitas (burnos gleivinės uždegimas), burnos kandidamikoze (grybelių sukelta infekcinė liga), kepenų uždegimas, išbėrimas, dilgėlinė, niežulys, egzema, mieguistumas, nemiga, nervingumas, galvos sukimasis, parestezija (rankų arba pėdų dilgčiojimas), regos sutrikimas (daiktai matomi lyg per miglą), pasunkėja fokusavimas, atsiranda dvejinimasis akyse), veido ir kaklo paraudimas, laikinas sąmonės netekimas (apalpimas), aritmija, bradikardija arba palpitacija (pakinta širdies ritmas arba tai atsispindi elektrokardiogramoje), hipotenzija (mažas kraujo spaudimas), eozinofilija (kraujo tyrimų rezultatai rodo, kad padaugėja tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių).

Labai retas šalutinis Levviax poveikis (gali pasireišti mažiau kaip 1 pacientui iš 10 000) yra uoslės sutrikimas ir raumenų mėšlungis.

Be to, vartojant Levviax, gali atsirasti pokyčių elektrokardiogramoje (EKG) (pailgėti vadinamasis QT intervalas) bei prasidėti kasos uždegimas (pankreatitas).

Po preparato pasirodymo rinkoje buvo kepenų nepakankamumo atvejų (tokio poveikio dažnumas nežinomas).

Jei bet koks šalutinis poveikis pasireiškė ir kelia susirūpinimą, jei jis yra sunkus arba nepraeina gydymo metu, pasakykite gydytojui.

Jei pasireiškia stiprus šalutinis poveikis arba jeigu atsiranda šiame lapelyje nepaminėtas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

## **5. KAIP LAIKYTI LEVVIAx**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant pakuotės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, vaisto vartoti negalima.

Vaistų likučių negalima mesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip naikinti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Visa tai padės apsaugoti aplinką.

## **6. KITA INFORMACIJA**

### **Levviax sudėtyje yra**

- Veiklioji medžiaga yra telitromicinas.
- Tabletės branduolio pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, povidonas K25, kroskarmeliozės natrio druska, magnio stearatas. Plėvelės pagalbinės medžiagos yra talkas, makrogolis 8000, hipromeliozė 6 cp, titano dioksidas E171, geltonasis geležies oksidas E172, raudonasis geležies oksidas E172.

### **Kaip atrodo Levviax ir jo pakuotės turinys**

Levviax 400 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai oranžinės, pailgos, abipus išgaubtos, kurių vienoje pusėje išpaustas ženklas H3647, kitoje – 400.

Tabletės tiekiamos lizdinėmis plokštelėmis. Kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra dvi tabletės. Tiekiamos pakuotės, kuriose yra 10, 14, 20 arba 100 tablečių. Be to, tiekiamos pakuotės, kuriose yra 5 plokštelės, kiekvienoje jų yra 2 tabletės. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **Registravimo liudijimo turėtojas ir Gamintojas**

*Registravimo liudijimo turėtojas:*

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

*Gamintojas:*

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

Daugiau informacijos apie šį vaistą gali suteikti vietinis registravimo liudijimo turėtojo atstovas.

### **Belgique/België/Belgien**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **България**

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

### **Magyarország**

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

### **Česká republika**

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

### **Malta**

sanofi-aventis Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

### **Danmark**

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

### **Nederland**

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

### **Deutschland**

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

### **Norge**

Aventis Pharma AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

### **Eesti**

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

### **Österreich**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Polska**

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

### **España**

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

### **Portugal**

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

### **France**

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

### **România**

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

### **Ireland**

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

### **Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Informacinis lapelis paskutinį kartą patvirtintas**

Vaistinis preparatas neberegistruotas