

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Levviac 400 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg telitromicīna (*telithromycin*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

Gaiši oranžas, iegarenas, abpusēji izliektas tabletes ar uzrakstu H3647 vienā un 400 otrā pusē.

4. KLĪNISKĀS INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Nozīmējot Levviac, jāievēro vispārējie antibakteriālo līdzekļu pareizas lietošanas ieteikumi un vietējā rezistences sastopamība (skatīt arī apakšpunktus 4.4 un 5.1).

Levviac indicēts sekojošu infekciju ārstēšanai:

Pacientiem no 18 gadu vecuma:

- vieglas un vidēja smaguma pakāpes sadzīves pneimonija (skatīt apakšpunktu 4.4);
- ārstējot infekcijas, ko ierosinājuši mikroorganismu celmi, par kuriem zināms vai iespējams, ka tie ir rezistenti pret beta laktāma un/vai makrolīdu grupas antibiotikām (saskaņā ar pacienta anamnēzi vai valsts un/vai reģionāliem rezistences datiem) un kuri ietilpst telitromicīna antibakteriālās darbības spektrā (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.1):
 - akūts hroniska bronhīta paasinājums;
 - akūts sinusīts.

Pacientiem no 12 gadu vecuma:

- *Streptococcus pyogenes* izraisīts tonsilīts/ faringīts – kā alternatīva terapija gadījumā, kad beta laktāmu grupas antibiotiskie līdzekļi nav piemēroti valstīs/reģionos ar nozīmīgu pret makrolīdiem rezistentā *S. pyogenes* prevalenci, ja rezistenci nosaka ermTR vai mefA (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.1).

4.2 Devas un lietošanas veids

Ieteicamā deva ir 800 mg reizi dienā, t.i. divas 400 mg tabletes reizi dienā. Tabletes jānorij veselas kopā ar pietiekamu ūdens daudzumu. Tabletes var ieņemt kopā ar ēdienu vai atsevišķi. Var apsvērt Levviac lietošanu pirms gulētiešanas, lai samazinātu iespējamo ietekmi uz redzes traucējumiem un samaņas zudumu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pacientiem no 18 gadu vecuma, atkarībā no indikācijām, nozīmē sekojošu terapijas režīmu:

- sadzīves pneimonija: 800 mg reizi dienā 7 līdz 10 dienas;
- akūts hroniska bronhīta paasinājums: 800 mg reizi dienā 5 dienas;
- akūts sinusīts: 800 mg reizi dienā 5 dienas;
- *Streptococcus pyogenes* izraisīts tonsilīts/ faringīts: 800 mg reizi dienā 5 dienas.

Pacientiem vecumā no 12 līdz 18 gadiem nozīmē sekojošu terapijas režīmu:

- *Streptococcus pyogenes* izraisīts tonsilīts/ faringīts: 800 mg reizi dienā 5 dienas.

Gados vecāki pacienti:

Tikai pacienta vecuma dēļ devas korekcija nav nepieciešama.

Bērni

Levviāx nav ieteicams lietot bērniem līdz 12 gadu vecumam, jo nav informācijas par tā lietošanas drošību un efektivitāti (skatīt apakšpunktu 5.2).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem un vidējas smaguma pakāpes nieru darbības traucējumiem devas korekcija nav nepieciešama. Levviāx nav ieteicams kā pirmās izvēles līdzeklis pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) vai pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem kopā ar aknu darbības traucējumiem, jo nav pieejama optimāla devas forma (600 mg). Ja ārstēšana ar telitromicīnu ir nepieciešama, šos pacientus var ārstēt, lietojot devas pa 800 mg dienā un 400 mg dienā ik pārdienas, sākot ar devu pa 800 mg.

Pacientiem, kam veic hemodialīzi, devu režīms jāpielāgo tā, lai Levviāx pa 800 mg tiktu lietots pēc dialīzes procedūras (skatīt arī apakšpunktu 5.2).

Aknu darbības traucējumi

Ja vien nav smagu nieru darbības traucējumu, pacientiem ar viegliem, vidējas smaguma pakāpes vai smagiem aknu darbības traucējumiem devas korekcija nav nepieciešama, taču pieredze pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir nepietiekama. Tādēļ Levviāx jālieto ar piesardzību (skatīt arī apakšpunktus 4.4 un 5.2).

4.3 Kontrindikācijas

Levviāx ir kontrindicēts pacientiem ar *myasthenia gravis* (skatīt apakšpunktu 4.4).

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām.

Levviāx nedrīkst lietot pacientiem, kam anamnēzē ir ar telitromicīna lietošanu saistīts hepatīts un/vai dzelte.

Kontrindicēta ir vienlaicīga Levviāx un turpmāk nosaukto vielu lietošana: cisapīrīds, melno rudzu graudu alkaloīdu atvasinājumi (kā ergotamīns un dihidroergotamīns), pimoizīds, astemizols un terfenadīns (skatīt apakšpunktu 4.5).

Levviāx nedrīkst lietot kopā ar simvastatīnu, atorvastatīnu un lovastatīnu. Levviāx terapijas laikā šo preparātu lietošana ir jāpārtrauc (skatīt apakšpunktu 4.5).

Levviāx ir kontrindicēts pacientiem ar iedzimtu, iegūtu vai radnieku vidū sastopamu pagarinātu QT intervālu (ja tas nav izslēgts elektrokardiogrāfiski).

Pacientiem ar smagiem nieru un/vai aknu darbības traucējumiem vienlaicīga Levviāx un stipru CYP3A4 inhibitoru, piemēram, proteāzes inhibitoru vai ketokonazola, lietošana ir kontrindicēta.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Līdzīgi kā makrolīdu gadījumā, sakarā ar iespējamu QT intervāla pagarināšanos, Levviāx piesardzīgi jālieto pacientiem ar koronāro sirds slimību, pacientiem, kam anamnēzē ir sirds kambaru aritmija, nekompensēta hipokalēmija un/vai hipomagnēmija, bradikardija (pulss retāks nekā 50 reizes minūtē), kā arī gadījumā, kad Levviāx lieto vienlaicīgi ar zālēm, kas pagarina QT intervālu vai spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, tādiem kā proteāžu inhibitori un ketokonazols.

Tā pat kā gandrīz visu antibakteriālo līdzekļu gadījumā caureju, jo īpaši, ja tā ir smaga, nepārejoša un/vai asiņaina, Levviāx terapijas laikā vai pēc tās, var būt izraisījis pseidomembranozais kolīts. Ja ir aizdomas par pseidomembranozā kolīta attīstību, terapija nekavējoties jāpārtrauc un pacientam jānozīmē uzturoša un/vai specifiska terapija.

Pacientiem, kas ārstēti ar telitromicīnu, novērota *myasthenia gravis* simptomu pastiprināšanās, un dažreiz tas notika dažu stundu laikā pēc pirmās devas lietošanas. Ziņots par nāvi un pēkšņu un dzīvību apdraudošu elpošanas nepietiekamību (skatīt apakšpunktu 4.8).

Klīniskos pētījumos, lietojot telitromicīnu, aknu enzīmu pārmaiņas novērotas bieži. Pēc preparāta reģistrācijas novēroti smagi hepatīta un aknu mazspējas gadījumi, tostarp letāli gadījumi (parasti saistīti ar smagu pamatslimību vai vienlaicīgu zāļu lietošanu) (skatīt apakšpunktu 4.8). Šīs aknu reakcijas novēroja ārstēšanas laikā vai tūlīt pēc tās un vairumā gadījumu tās bija atgriezeniskas pēc telitromicīna lietošanas pārtraukšanas.

Ja rodas aknu slimības pazīmes un simptomi, piemēram, anoreksija, dzelte, tumšs urīns, nieze vai jutīgs vēders, pacientiem jāiesaka pārtraukt ārstēšanu un sazināties ar ārstu.

Sakarā ar ierobežotu lietošanas pieredzi Levviax piesardzīgi jālieto pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt apakšpunktu 5.2).

Levviax var izraisīt redzes traucējumus, īpaši palēninot akomodācijas spēju un spēju atbrīvot akomodāciju. Redzes traucējumi bija neskaidra redze, apgrūtināta redzes fokusēšana un diplopija. Lielākā daļa traucējumu bija viegli vai vidēji smagi, taču ziņots arī par smagiem gadījumiem (skatīt apakšpunktus 4.7 un 4.8).

Saņemti pēcreģistrācijas ziņojumi par blakusparādībām, kas ietvēra īslaicīgu samaņas zudumu un dažus ar vagālo sindromu saistītus gadījumus (skatīt apakšpunktus 4.7 un 4.8).

Var apsvērt Levviax lietošanu pirms gulētiešanas, lai mazinātu iespējamo ietekmi uz redzes traucējumiem un samaņas zudumu.

Levviax nedrīkst lietot, ārstējoties ar CYP3A4 induktoriem (piemēram, rifampicīnu, fenitoīnu, karbamazepīnu, fenobarbitālu, asinszāles preparātiem), kā arī vēl 2 nedēļas pēc tam. Sagaidāms, ka vienlaicīga terapija ar šīm zālēm izraisīs telitromicīna koncentrācijas pazemināšanos līdz subterapeitiskam līmenim, un tādējādi tiks samazināta terapijas efektivitāte (skatīt apakšpunktu 4.5).

Levviax ir CYP3A4 inhibitors, un to lietot kopā ar citām zālēm, kuras metabolizē CYP3A4, drīkst tikai īpašos apstākļos.

Apvidos, kur bieži sastopami rezistences gadījumi pret eritromicīnu A, īpaši būtiski ir ievērot, kā attīstās jutība pret telitromicīnu un citiem antibakteriālajiem līdzekļiem.

Sadzīves pneimonijas gadījumā preparāta efektivitāte pierādīta ierobežotam pacientu skaitam, kam ir tādi riska faktori kā *pneimokoku bakterēmija* vai vecums, kas pārsniedz 65 gadus.

Pret penicilīnu vai eritromicīnu rezistentu *S. pneumoniae* celmu izraisītu infekciju ārstēšanas pieredze ir ierobežota, bet līdz šim preparāta klīniskā efektivitāte un mikroorganismu bojāejas ātrums, salīdzinot ar jutīgiem *S. pneumoniae* celmiem, ir bijuši līdzīgi. Piesardzība jāievēro gadījumā, ja iespējamais saslimšanas ierosinātājs ir *S. aureus* – sakarā ar vietējiem epidemioloģiskajiem apstākļiem pastāv rezistences pret eritromicīnu iespēja.

L. pneumophila ir ļoti jutīgs pret telitromicīnu *in vitro*, tomēr klīniskā pieredze par *legionella* izraisītas pneimonijas ārstēšanu ir ierobežota.

Tāpat kā visu makrolīdu gadījumā *H. influenzae* pieskaita vidēji jutīgiem mikroorganismiem. Ārstējot *H. influenzae* izraisītas infekcijas, tas jāievēro.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

- Levvix ietekme uz citām zālēm

Telitromicīns ir CYP3A4 inhibitors un vājš CYP2D6 inhibitors. *In vivo* pētījumos ar simvastatīnu, midazolāmu un cisapriđu konstatēta spēcīga CYP3A4 inhibīcija zarnu traktā un vidējas pakāpes CYP3A4 inhibīcija aknās. CYP3A4 inhibīcijas pakāpi attiecībā pret atšķirīgiem substrātiem paredzēt ir grūti. Tādējādi, ja vien nav iespējams rūpīgi kontrolēt CYP3A4 substrātu koncentrāciju plazmā, lietošanas efektivitāti vai blakusparādības, terapijai izmantojot vielas, kas ir CYP3A4 substrāti, Levvix lietot nedrīkst. Cita iespēja ir pārtraukt terapiju ar CYP3A4 substrātiem Levvix lietošanas laikā.

Zāles, kas var pagarināt QT intervālu

Gaidāms, ka Levvix palielinās cisapriđu, pimoziāda, astemizola un terfenadīna koncentrāciju plazmā, kā rezultātā varētu pagarināties QT intervāls un attīstīties sirds aritmijas, tai skaitā kambaru tahikardija, kambaru fibrilācija un *torsades de pointes*. Levvix un jebkuru šo zāļu vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Piesardzība jāievēro, ja Levvix nozīmē pacientiem, kas lieto citas zāles, kas var pagarināt QT intervālu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Melno rudzu graudu alkaloīdu atvasinājumi (kā ergotamīns vai dihidroergotamīns)

Ekstrapolējot eritromicīna A un josamicīna īpašības, vienlaicīga terapija ar Levvix un alkaloīdu atvasinājumiem var radīt izteiktu asinsvadu sašaurināšanos ("ergotismu"), ar iespējamu ekstremitāšu nekrozi. Šāda kombinācija ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Statīni

Nozīmējot simvastatīnu kopā ar Levvix, simvastatīna C_{max} pieauga 5,3 reizes, simvastatīna AUC palielinājās 8,9 reizes, simvastatīna skābes C_{max} pieauga 15 reizes un simvastatīna skābes AUC palielinājās 11 reizes. Mijiedarbības pētījumi *in vivo* ar citiem statīniem nav veikti, bet iespējama līdzīga Levvix mijiedarbība ar lovastatīnu un atorvastatīnu, vājāka mijiedarbība ar cerivastatīnu. Ar pravastatīnu un fluvastatīnu mijiedarbība ir vāja vai tās nav. Levvix nedrīkst lietot vienlaicīgi ar simvastatīnu, atorvastatīnu un lovastatīnu – šo zāļu lietošana Levvix terapijas laikā ir jāpārtrauc. Cerivastatīns jālieto piesardzīgi un pacienti rūpīgi jānovēro – iespējama miopātijas simptomu attīstība.

Benzodiazepīni

Nozīmējot midazolāmu kopā ar Levvix, midazolāma AUC pēc intravenozas ievadīšanas pieauga 2,2 reizes, bet pēc perorālas ieņemšanas – 6,1 reizi. Midazolāma pusperiods palielinājās aptuveni 2,5 reizes. Levvix terapijas laikā no midazolāma perorālas lietošanas ir jāizvairās. Nepieciešamības gadījumā jāpiemeklē intravenozi ievadāma midazolāma deva, pacients jānovēro. Līdzīgi piesardzības pasākumi attiecas arī uz citām benzodiazepīnu grupas vielām, kuru vielmaiņu nodrošina CYP3A4 (jo īpaši – triazolāmu un, nedaudz mazāk – alprazolāmu). Benzodiazepīnu grupas vielu, kuru vielmaiņa nav saistīta ar CYP3A4 (temazepāms, nitrazepāms, lorazepāms), mijiedarbība ar Levvix nav ticama.

Ciklosporīns, takrolīmus, sirolīmus

Sakarā ar spēju inhibēt CYP3A4, telitromicīns var palielināt šo CYP3A4 substrātu koncentrāciju asinīs. Tādējādi, uzsākot telitromicīna terapiju pacientiem, kas saņem jebkuru no šiem imūnsistēmas darbību nomācošiem preparātiem, rūpīgi jākontrolē ciklosporīnu, takrolīmus vai sirolīmus koncentrācija, un, nepieciešamības gadījumā, jāsamazina to devas. Pārtraucot telitromicīna terapiju ciklosporīnu, takrolīmus vai sirolīmus koncentrācija atkal rūpīgi jākontrolē, un, nepieciešamības gadījumā, to devas jāpalielina.

Metoprolols

Vienlaicīgi lietojot Levvix un metoprololu (CYP 2D6 substrāts), metoprolola C_{max} un AUC pieauga aptuveni par 38 %, taču metoprolola eliminācijas pusperiods palika nemainīgs. Pastiprinātā ekspozīcija metoprololam var būt klīniski nozīmīga pacientiem, kuri sirds mazspējas ārstēšanai saņem metoprololu. Šiem pacientiem Levvix vienlaicīgi ar CYP 2D6 substrātu metoprololu jāordinē piesardzīgi.

Digoksīns

Pierādīts, ka Levviāx paaugstina digoksīna koncentrāciju plazmā. Veseliem brīvprātīgajiem koncentrācija plazmā, C_{max} , AUC un nieru klīrens pieauga attiecīgi par 20 %, 73 %, 37 % un 27 %. Ievērojamas EKG parametru izmaiņas vai digoksīna toksicitātes pazīmes nav novērotas, tomēr, vienlaicīgi nozīmējot digoksīnu un Levviāx, jāņem vērā nepieciešamība kontrolēt digoksīna koncentrāciju serumā.

Teofilīns

Starp teofilīnu, kas nozīmēts ilgstošas iedarbības zāļu formas veidā, un Levviāx klīniski nozīmīgas farmakokinētiskas mijiedarbības nav. Tomēr, lai izvairītos no iespējamām blakusparādībām gremošanas orgānos – kā slikta dūša un vemšana – abas zāles jāņem ar stundas intervālu.

Perorālie antikoagulant

Pacientiem, kuri tiek vienlaikus ārstēti ar antikoagulantiem un antibiotikām, tostarp telitromicīnu, novērota pastiprināta antikoagulantu darbība. Mehānisms nav pilnībā zināms. Lai gan pēc vienreizējas devas lietošanas starp Levviāx un varfarīnu klīniski nozīmīgas farmakokinētiskas vai farmakodinamiskas mijiedarbības nav, vienlaicīgas ārstēšanas gadījumā jāapsver biežāka protrombīna laika/INR (International Normalised Ratio) kontrole.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Vesela cilvēka organismā nav farmakodinamiskas vai klīniski nozīmīgas farmakokinētiskas Levviāx mijiedarbības ar mazas devas trīsfāzu perorāli lietojamajiem kontracepcijas līdzekļiem.

- Citu zāļu ietekme uz Levviāx

Vienlaicīgi lietojot rifampicīnu un telitromicīnu atkārtotās devās, telitromicīna C_{max} un AUC vidēji samazinājās attiecīgi par 79 % un 86 %. Tādēļ vienlaicīga CYP3A4 induktoru (tādu kā rifampicīns, fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls, divšķautņu asinszāle) lietošana varētu izraisīt ievērojamu telitromicīna subterapeitisku koncentrāciju plazmā un efektivitātes zudumu. CYP3A4 indukcija pakāpeniski samazinās 2 nedēļu laikā pēc CYP3A4 induktoru terapijas beigām. Levviāx nedrīkst lietot ārstēšanas ar CYP3A4 induktoriem laikā un 2 nedēļas pēc tam.

Mijiedarbības pētījumi ar diviem CYP3A4 inhibitoriem – itrakonazolu un ketokonazolu – uzrāda telitromicīna maksimālās koncentrācijas pieaugumu plazmā attiecīgi par 1,22 un 1,51 reizi, bet AUC palielinās attiecīgi 1,54 un 2,0 reizes. Šādas telitromicīna farmakokinētikas izmaiņas nerada nepieciešamību koriģēt preparāta devu, jo telitromicīna iedarbība saglabājas labi panesamā līmenī. Ritonavira ietekme uz telitromicīnu nav pētīta. Tā varētu radīt lielāku telitromicīna iedarbības pieaugumu. Šāda kombinācija jālieto piesardzīgi.

Ranitidīna (ieņemts 1 stundu pirms Levviāx) un antacīdo līdzekļu, kas satur alumīnija un magnija hidroksīdu, ietekmei uz telitromicīna farmakokinētiku klīniskas nozīmes nav.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Par Levviāx lietošanu grūtniecēm pietiekamu datu nav. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda reproduktīvu toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Ja vien nepieciešamība nav viennozīmīga, grūtniecības laikā Levviāx lietot nedrīkst.

Dzīvniekiem telitromicīns izdalās ar mātes pienu, tā koncentrācija ir aptuveni 5 reizes lielāka kā mātes plazmā. Atbilstoši dati par cilvēku nav pieejami. Zīdīšanas periodā Levviāx lietot nedrīkst.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Levviāx var izraisīt blakusparādības, piemēram, redzes traucējumus, kas var mazināt spēju veikt noteiktus darbus. Turklāt retos gadījumos ziņots par īslaicīgu samaņas zudumu, pirms kura vērojami vagālie simptomi (skatīt apakšpunktu 4.8). Redzes traucējumu vai samaņas zuduma iespējas dēļ pacientiem ārstēšanas laikā ar Levviāx jāmēģina mazināt tādas aktivitātes kā motorizēta

transportlīdzekļa vadīšana un sarežģītu mehānismu apkalpošana vai iesaistīšanās citās bīstamās aktivitātēs. Ja pacientiem Levviax lietošanas laikā rodas redzes traucējumi vai samaņas zudums, viņi nedrīkst vadīt motorizētu transportlīdzekli, apkalpot sarežģītus mehānismus vai iesaistīties citās bīstamās aktivitātēs (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.8).

Pacienti jāinformē, ka tās var rasties jau pēc pirmās zāļu devas lietošanas. Pacienti jābrīdina par šo reakciju iespējamo ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

2461 pacientam, kas klīnisko pētījumu III fāzē saņēma Levviax, aprakstītas turpmāk minētās varbūtēji ar telitromicīna iedarbību saistītās blakusparādības. Tās ir parādītas zemāk.

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

Zāles vairs nav reģistrētas

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (≥10)	Bieži (≥1/100 līdz <1/10)	Retāk (≥1/1000 līdz <1/100)	Reti (≥1/10 000 līdz <1/1000)	Ļoti reti (<1/10 000)
Asins – limfātiskās sistēmas traucējumi			Eozinofīlija		
Nervu sistēmas traucējumi		Reibonis, galvassāpes, garšas sajūtas traucējumi	Vertigo, miegainība, bezmiegs, nervozitāte	Īslaicīgs samaņas zudums, parestēzijas,	Parosmija
Acu slimības			Neskaidra redze	Diplopija	
Sirds un asinsvadu sistēmas traucējumi			Pietvīkums, sirdsklauves	Priekškambaru aritmija, hipotensija, bradikardija	
Kuņģa – zarnu trakta traucējumi	Caureja	Slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, meteorisms	Mutes dobuma kandidoze, stomatīts, anoreksija, aizcietējums		Pseudomembrānozs kolīts
Aknu un/vai žultsceļu traucējumi		Aknu fermentu līmeņa asinīs pieaugums (AsAT, AlAT, sārmainā fosfatāze)	Hepatīts	Holestātiskā dzelte	
Ādas un zemādas audu bojājumi			Izsitumi, nātrene, nieze	Ekzēma	<i>Erythema multiforme</i>
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi					Muskuļu krampji
Reproduktīvās sistēmas slimības		Maksts kandidoze			

Ar Levvix lietošanu saistītie redzes traucējumi (< 1%), tostarp redzes miglošanās, apgrūtināta fokusēšanas spēja un diplopija, parasti bija viegli vai vidēji smagi. Tie parasti radās dažu stundu laikā pēc pirmās vai otrās devas lietošanas, pēc turpmāko devu lietošanas atkārtotās, ilga vairākas stundas un pilnīgi izzuda vai nu ārstēšanas gaitā vai pēc ārstēšanas beigām. Šie traucējumi nav bijuši saistīti ar acu bojājuma pazīmēm (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.7).

Klīniskajos pētījumos ietekme uz QTc bija neliela (vidēji apmēram 1 msec). Salīdzinošos pētījumos līdzīgus efektus novēroja ar klaritromicīnu, $\Delta QTc > 30$ msec novēroja attiecīgi 7,6 % un 7,0 % gadījumu. Nevienā grupā nenovēroja $\Delta QTc > 60$ msec. Klīniskajos pētījumos nav aprakstīts *torsades de pointes* vai citi smagas kambaru aritmijas, vai ar to saistītas sinkopes simptomi, kā arī nav konstatētas īpaša riska pacientu apakšgrupas.

Pēcreģistrācijas lietošanas laikā ziņots par šādām reakcijām (biežums nav zināms):

- Imūnās sistēmas traucējumi: Angioneirotiska tūska un anafilaktiskas reakcijas (tostarp arī anafilaktisks šoks);

- Sirdsdarbības traucējumi: QT/QTc intervāla pagarināšanās;
- Kuņģa-zarnu trakta traucējumi: pankreatīts;
- Aknu un/vai žultsceļu traucējumi: Smags hepatīts un aknu mazspēja (skatīt apakšpunktu 4.4);
- Nervu sistēmas traucējumi: Ir aprakstīti pēkšņi *myasthenia gravis* paasinājumi (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Akūtas pārdozēšanas gadījumā jāiztukšo kuņģis. Pacienta stāvoklis rūpīgi jākontrolē, un nepieciešamības gadījumā jāsniedz simptomātiska un uzturoša terapija. Jānodrošina pietiekama hidratācija. Jākontrolē asins elektrolītu līmeni (jo īpaši – kālija līmenis). Sakarā ar iespējamu QT intervāla pagarināšanos un palielinātu aritmiju risku nepieciešama pacientu elektrokardiogrāfiska kontrole.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: makrolīdi, linkozamīdi un streptogramīni: ATK kod: J01FA15.

Telitromicīns ir pussintētisks eritromicīna A atvasinājums, kas pieder makrolīdu klases antibiotisko līdzekļu ketolīdu grupai.

Darbības mehānisms

Telitromicīns ribosomu līmenī inhibē olbaltumvielu sintēzi.

Ja celms ir jutīgs pret eritromicīnu A, telitromicīna afinitāte pret ribosomu 50 S bakteriālajām subvienībām ir 10 reizes augstāka nekā eritromicīnam A. Pret eritromicīnu A rezistentos celmos, sakarā ar makrolīdu, lincosamīda un streptogramīna B antibiotiku (macrolide, lincosamide and streptogramin B antibiotics MLS_B rezistences mehānismu, telitromicīna afinitāte pret ribosomu 50 S bakteriālajām subvienībām, salīdzinot ar eritromicīnu A, ir vairāk kā 20 reizes augstāka.

Telitromicīns RNS 23 S ribosomu līmenī, mijiedarbojoties ar domēniem V un II, kavē ribosomu translāciju. Turklāt telitromicīns spēj bloķēt ribosomu 50 S bakteriālās subvienības un 30 S bakteriālās subvienības veidošanos.

Jutības dalījums

Minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIC) ieteiktās dalījuma robežas, lai atšķirtu pret telitromicīnu jutīgus mikroorganismus no daļēji jutīgiem organismiem un daļēji jutīgus mikroorganismus no rezistentām baktērijām, ir šādas: jutīgi organismi $\leq 0,5$ mg/l, rezistenti organismi > 2 mg/l.

Antibakteriālais spektrs

Rezistence atšķirīgām sugām var būt atkarīga no ģeogrāfiskās atrašanās vietas un laika. Vēlams iegūt informāciju par vietējiem rezistences apstākļiem, jo īpaši, ja jāārstē smagas infekcijas. Šādas lokālas rezistences gadījumos, kad attiecīgā preparāta lietošanas lietderība vismaz dažu infekcijas veidu ārstēšanai ir apšaubāma, ir vajadzīgi ekspertu ieteikumi. Šī informācija sniedz tikai aptuvenas norādes, vai mikroorganismi būs jutīgi pret telitromicīnu.

<u>Parasti jutīgas mikroorganismu sugas</u> <u>Grampozitīvas aerobas baktērijas</u> <i>Staphylococcus aureus</i> , kas jutīgi pret meticilīnu (MSSA)* Lānsfīldas grupas C un G (β hemolītiskie) streptokoki <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Viridans grupas streptokoki</i>
Gramnegatīvas aerobas baktērijas <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> *
<u>Citas</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> * <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<u>Sugas, kuru iegūtā rezistence var radīt problēmas</u> <u>Grampozitīvas aerobas baktērijas</u> <i>Staphylococcus aureus</i> , kas rezistenti pret meticilīnu (MRSA)+ <i>Streptococcus pyogenes</i> * Gramnegatīvas aerobas baktērijas <i>Haemophilus influenzae</i> \$* <i>Haemophilus parainfluenzae</i> \$
<u>Iedzimti rezistentas sugas</u> <u>Gramnegatīvas aerobas baktērijas</u> <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i>

* Klīniskā efektivitāte pierādīta jutīgām kultūrām, apstiprinātām klīniskām indikācijām

\$ dabiska vidēja jutība

+ Starp MRSA pret MLS_{Bc} rezistentu celmu proporcija pārsniedz 80 %, telitromicīnam nepiemīt aktivitāte pret makrolīdu, linkosamīda un streptogramīna B antibiotiku rezistenci (macrolide, lincosamide and streptogramin B antibiotics resistance) MLS_{Bc}.

Rezistence

In vitro telitromicīns *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* un *Streptococcus pyogenes*, sakarā ar ketogrupu 3. pozīcijā, MLS_B rezistenci neinducē. *In vitro* ar spontānām mutācijām saistīta rezistences pret telitromicīnu attīstība ir reta. Sakarā ar būtisko MLS_B mehānismu, vairums MRSA pret eritromicīnu A ir rezistenti.

In vitro pētījumu rezultāti liecina, ka telitromicīnu ietekmē ar eritromicīna B rezistences metilāzi (erythromycin B resistance methylase) *ermB* vai eritromicīna A rezistences metilāzi (erythromycin A resistance methylase) *mefA* saistīti rezistences mehānismi, bet procesi ir mazāk izteikti kā eritromicīna gadījumā. Telitromicīnam iedarbojoties uz mutējušiem pneimokoku organismiem ar paaugstinātu MICs, MICs vērtība saglabājas paredzamajās jutības robežās.

Streptococcus pneumoniae gadījumā krustenisku vai korezistenci starp telitromicīnu un citām antibakteriālo līdzekļu klasēm nenovēro (tostarp arī rezistenci pret A eritromicīnu un/vai penicilīnu).

Streptococcus pyogenes gadījumā pastāv krusteniska rezistence ar pret eritromicīnu A augsti rezistentiem celmiem.

Ietekme uz orālo un fekālo floru

Salīdzinošos pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem 800 mg telitromicīna reizi dienā un 500 mg klaritromicīna divas reizes dienā (10 sekojošas dienas) izraisītais atgriezeniskais orālās un fekālās floras samazinājums bija līdzīgs. Tomēr atšķirībā no klaritromicīna, terapijai izmantojot telitromicīnu, siekalās rezistenti alfa-streptokoku štammi neradās.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Pēc perorālas ieņemšanas telitromicīns absorbējas ātri un pilnīgi. Maksimālā koncentrācija plazmā vidēji ir aptuveni 2 mg/l. Reizi dienā lietojot 800 mg telitromicīna, tā tiek sasniegta pirmo triju stundu laikā pēc devas ieņemšanas. Pēc vienreizējas 800 mg devas preparāta absolūtā biopieejamība ir aptuveni 57 %. Barības uzņemšana absorbcijas ātrumu un pakāpi neietekmē, tāpēc Levviax tabletes drīkst ieņemt neatkarīgi no ēdienreizēm.

Vidējā stabilā preparāta koncentrācija plazmā ir robežās starp 0,04 un 0,07 mg/l, vienu reizi dienā ieņemot 800 mg telitromicīna, tā iestājas 3 līdz 4 dienu laikā. Salīdzinot ar vienreizēju devu stabilas koncentrācijas gadījumā AUC ir aptuveni 1,5 reizes lielāks.

Pacientiem, lietojot terapeitisku 800 mg devu reizi dienā, vienmērīgas izplatības fāzē maksimālā koncentrācija plazmā bija vidēji $2,9 \pm 1,6$ mg/l (robežās no 0,02 līdz 7,6 mg/l) un maksimālais koncentrācijas kritums – vidēji līdz $0,2 \pm 0,2$ mg/l (robežās no 0,010 līdz 1,29 mg/l).

Izkliede audos

In vitro preparāta saistība ar olbaltumvielām ir aptuveni 60 % līdz 70 %. Telitromicīns plaši izkļiedējas visā organismā. Izkliedes tilpums ir $2,9 \pm 1,01$ l/kg. Ātras telitromicīna izkliedes audos rezultātā tā koncentrācija lielākajā daļā mērķa audu ir ievērojami lielāka nekā plazmā. Maksimālā kopējā koncentrācija epitēlija šķidrumā, alveolu makrofāgos, bronhu gļotās, mandelēs un deguna blakusdobumos bija attiecīgi $14,9 \pm 11,4$ mg/l, $318,1 \pm 231$ mg/l, $3,88 \pm 1,87$ mg/kg, $3,95 \pm 0,53$ mg/kg un $6,96 \pm 1,58$ mg/kg. 24 stundas pēc devas lietošanas preparāta kopējā koncentrācija šajos audos bija attiecīgi $0,84 \pm 0,65$ mg/l, 162 ± 96 mg/l, $0,78 \pm 0,39$ mg/kg un $0,72 \pm 0,29$ mg/kg un $1,58 \pm 1,68$ mg/kg. Maksimālā telitromicīna koncentrācija baltajās asinīs šūnās vidēji bija 83 ± 25 mg/l.

Metabolisms

Telitromicīna vielmaiņa galvenokārt notiek aknās. Pēc perorālas ievades divas trešdaļas devas izdalās kā vielmaiņas produkti, bet viena trešā daļa tiek izvadīta neizmainītā veidā. Galvenā viela, kas cirkulē plazmā, ir telitromicīns. Galvenais cirkulējošais vielmaiņas produkts nodrošina aptuveni 13 % telitromicīna AUC. Šī produkta pretmikrobu aktivitāte, salīdzinot ar tā priekšteci telitromicīnu, ir neliela. Citi vielmaiņas produkti, kas atklāti plazmā, urīnā un fēcēs, nodrošina līdz 3 % plazmas AUC.

Telitromicīna vielmaiņa notiek gan ar CYP450 izoenzīmu, gan enzīmu, kas nepieder CYP, starpniecību. Galvenais CYP450 enzīms, kas piedalās telitromicīna vielmaiņas procesos, ir CYP3A4. Telitromicīns inhibē CYP3A4 un CYP2D6, bet CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 un 2E1 tas neietekmē vai arī tā ietekme ir ierobežota.

Izvadīšana

Pēc perorālas radioaktīvi iezīmēta telitromicīna devas 76 % radioaktivitātes konstatēja fēcēs, bet 17 % - urīnā. Aptuveni trešā daļa ievadītā telitromicīna izdalās neizmainīta: 20 % ar fēcēm un 12 % ar urīnu. Telitromicīna farmakokinētika ir vidēji nelineāra. Palielinot devu, ar nierēm nesaistītais klīrenss samazinās. Ievadot intravenozi, kopējais klīrenss (vidējais $\pm$ SD) ir aptuveni 58 ± 5 l/h, kur nieru klīrensa daļa ir apmēram 22 %. Telitromicīna izvadei no plazmas ir trīs fāzes, izkliedes pusperiods ir

īss – 0,17 h. Ja dienas deva ir 800 mg reizi dienā, vidējais telitromicīna izvadīšanas pusperiods ir 2 – 3 stundas. Terminālais pusperiods, kas ir mazāk būtisks, ir aptuveni 10 stundas.

Īpašas pacientu grupas

-Nieru darbības traucējumi

Atkārtotu devu pētījumā piedalījās 36 pacienti ar dažādu pakāpju nieru darbības traucējumiem. Tika atklāts, ka grupā ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($CLCR < 30$ ml/min), lietojot atkārtoti devas pa 800 mg, $C_{max,ss}$ palielinājās 1,4 reizes un AUC (0-24)_{ss} palielinājās 2 reizes, salīdzinot ar veseliem cilvēkiem, tāpēc ieteicams lietot mazāku Levviax devu (skatīt apakšpunktu 4.2.). Pamatojoties uz novērotajiem datiem, dienas deva pa 600 mg ir aptuveni vienāda ar mērķa ekspozīciju veseliem cilvēkiem. Pamatojoties uz simulācijas datiem, devu režīms ik pārdienas pa 800 mg dienā un 400 mg dienā pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem var tuvināt AUC (0 – 48 h) veseliem cilvēkiem, kas lieto pa 800 mg reizi dienā.

Dialīzes efektivitāte, izvadot telitromicīnu, nav vērtēta.

-Aknu darbības traucējumi

Vienas devas pētījumā (800 mg) 12 pacientiem un vairāku devu pētījumā (800 mg) 13 pacientiem ar vieglu līdz smagas pakāpes aknu mazspēju (A, B un C pakāpe pēc Child Pugh klasifikācijas), telitromicīna C_{max} , AUC un $t_{1/2}$ bija līdzīgi, salīdzinot ar šiem raksturlielumiem atbilstoša vecuma un dzimuma veseliem cilvēkiem. Abos pētījumos izteiktāku elimināciju caur nierēm novēroja pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Nepietiekamas pieredzes dēļ pacientiem ar samazinātu aknu metabolisma spēju, pacientiem ar aknu darbības traucējumiem Levviax jālieto ar piesardzību (skatīt arī apakšpunktu 4.4).

-Gados vecāki pacienti

Salīdzinot ar jaunākiem, veseliem pieaugušajiem, pacientiem vecumā pēc 65 gadiem (vidēji 75 gadi) telitromicīna maksimālā koncentrācija plazmā un AUC pieaug aptuveni divas reizes. Šīs farmakokinētikas izmaiņas nepieciešamību koriģēt devu nerada.

-Lietošana pediatrijā

Telitromicīna farmakokinētika bērniem līdz 12 gadu vecumam vēl nav pētīta. Ierobežotais datu apjoms, kas iegūts pētot pacientus 13 līdz 17 gadu vecumā, liecina, ka telitromicīna koncentrācija šīs vecuma grupas pacientiem ir līdzīga kā pacientiem 18 līdz 40 gadu vecumā.

-Dzimums

Vīriešiem un sievietēm telitromicīna farmakokinētika ir līdzīga.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

1, 3 un 6 mēnešus ilgos atkārtotu telitromicīna devu toksicitātes pētījumos ar žurkām, suņiem un pērtiķiem ir noskaidrots, ka preparāta toksicitāte visspēcīgāk izpaužas attiecībā pret aknām, pieaug aknu enzīmu koncentrācija un novēro histoloģiskus bojājumus. Šīm parādībām, pārtraucot terapiju, ir tendence izzust. Aktīvās vielas brīvās frakcijas koncentrācija plazmā, kas neizraisa blakusparādības, ir robežās, kas klīniskajā praksē izmantojamo koncentrāciju pārsniedz 1,6 līdz 13 reizes.

Žurkām un suņiem, lietojot telitromicīnu atkārtotu devu veidā pa 150 mg/kg dienā vai vairāk 1 mēnesi un pa 20 mg/kg dienā vai vairāk 3 – 6 mēnešus, konstatēta fosfolipidoze (intracelulāra fosfolipīdu uzkrāšanās), kas skārusi vairākus orgānus un audus (piemēram, aknas, nieres, plaušas, aizkrūtes dziedzeri, liesu, žultspūsli, mezentērija limfmezglus, kuņģi un zarnu traktu). Šāda zāļu lietošana atbilst attiecīgi vismaz 9 reizes augstākam brīvas aktīvās vielas sistēmiskās iedarbības līmenim nekā paredzama cilvēkam pēc 1 mēneša un mazāk nekā 1 reizi augstākam līmenim pēc 6 mēnešiem. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas novēroja traucējumu izzušanas pazīmes. Šo novērojumu nozīme cilvēkam nav zināma.

Līdzīgi dažiem makrolīdiem, telitromicīns pagarina QTc intervālu suņiem, kā arī *in vitro* – trušu Purkinje šķiedru darbības potenciāla ilgumu. Šādu iedarbību novēro, ja klīniskajā praksē izmantojamā brīvo zāļu koncentrācija pārsniegta 8 līdz 13 reizes. Hipokalēmijas un hinidīna ietekme *in vitro* ir aditīva vai supraaditīva, kamēr sotalola ietekme ir acīmredzami potencējoša. Telitromicīns (bet ne tā galvenie cilvēka organisma vielmaiņas produkti) inhibē HERG un Kv 1,5 kanālu aktivitāti.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumi žurkām uzrāda kavētu gametu nobriešanu un nevēlamu ietekmi uz fertilitāti. Lielu devu gadījumā embriotoksicitāte bija acīmredzama. Novēroja arī nepilnīgu pārkaulošanos un skeleta anomālijas. Attiecībā uz iespējamo teratogenitāti, pētījumi ar žurkām un trušiem nav pārliecinošas, nevēlamas ietekmes uz augli pierādījumi lielu devu gadījumā nav pārliecinoši.

In vitro un *in vivo* telitromicīnam un tā galvenajiem vielmaiņas produktiem cilvēka organismā genotoksisku īpašību nav. Karcinogenitātes pētījumi ar telitromicīnu nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Tablete:

Mikrokristāliskā celuloze
Povidons K25
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts

Tabletes apvalks:

Talks
Makrogols 8000
Hipromeloze 6 cp
Titāna dioksīds E171
Dzeltenais dzelzs oksīds E172
Sarkanais dzelzs oksīds E172

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Īpaši apstākļi nav nepieciešami.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Vienā blistera dobumā ir 2 tabletes.

Iepakojumā 10, 14, 20 un 100 tabletes.
Necaurspīdīgi PVH/alumīnija folijas blisteri.

Pieejamas iepakojumā 5 x 2 tabletes
Necaurspīdīgs PVH/alumīnija perforēts vienas devas blisters

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/192/001-005

9. REĢISTRĀCIJAS/ PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 9/07/2001
Pirmās pārreģistrācijas datums: 9/07/2006

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Zāles vairs nav reģistrētas

PIELIKUMS II

- A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

A. RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Recepšu zāles.

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojama.

- **CITI NOSACĪJUMI**

Šīs reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz PADZ ik pēc 6 mēnešiem.

Zāles vairs nav reģistrētas

PIELIKUMS III

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
Kartona kārba

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Levviac 400 mg apvalkotās tabletes
Telithromycin

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS (I) UN DAUDZUMS(I)

Katra apvalkotā tablete satur 400 mg telitromicīna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 apvalkotās tabletes
14 apvalkotās tabletes
20 apvalkotās tabletes
100 apvalkotās tabletes
5 x 2 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/192/001	10 tabletes
EU/1/01/192/002	14 tabletes
EU/1/01/192/003	20 tabletes
EU/1/01/192/004	100 tabletes
EU/1/01/192/005	5 x 2 tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Levviac

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Levviac 400 mg apvalkotās tabletes
Telithromycin

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Aventis Pharma S.A.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz (mēnesis/gads)

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija {numurs}

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Levviac 400 mg apvalkotās tabletes *Telithromycin*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas vēl kādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu pastāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Levviac un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Levviac lietošanas
3. Kā lietot Levviac
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Levviac
6. Sīkāka Informācija

1. KAS IR LEVVIAX UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Levviac pieder zāļu grupai, ko dēvē par ketolīdiem. Tā ir jauna antibiotisko līdzekļu makrolīdu klase. Antibiotiskie līdzekļi aptur infekcijas izraisīto baktēriju augšanu.

Levviac lieto pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma baktēriju, pret kurām zāles ir aktīvas, izraisītu infekciju ārstēšanai. Infekcijas, kuru ārstēšanai pusaudžiem no 12 gadu vecuma ir piemērots Levviac: kakla infekcijas. Pieaugušiem Levviac var lietot rīkles, deguna blakusdobumu, krūšu kurvja infekcijas pacientiem ar ilgstošām elpošanas grūtībām un pneimonijas ārstēšanai.

2. PIRMS LEVVIAX LIETOŠANAS

Nelietojiet Levviac šādos gadījumos:

- ja Jums ir *myasthenia gravis* – reti sastopama slimība, kas izraisa muskuļu vājumu;
- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret telitromicīnu, jebkuru makrolīdu grupas antibiotisku līdzekli vai pret jebkuru citu Levviac sastāvdaļu. Ja Jums ir šaubas, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu;
- ja agrāk, lietojot Levviac, Jums ir bijis hepatīts un/vai dzelte;
- ja lietojat noteiktas zāles holesterīna vai citu lipīdu koncentrācijas asinīs kontrolei;
- ja Jums vai kādam Jūsu ģimenes loceklim ir izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG) - "pagarināta QT intervāla sindroms".
- ja vienlaicīgi lietojat citas zāles, kas satur kādu no šīm aktīvajām vielām:
 - ergotamīnu vai dihidroergotamīnu (tabletes vai inhalators migrēnas ārstēšanai)
 - terfenadīnu vai astemizolu (alerģijai)
 - cisapīdu (gremošanas traucējumiem)
 - pimoziādu (psihiskiem traucējumiem)
- ja Jums ir smagi nieru darbības traucējumi un/vai smagi aknu darbības traucējumi, nelietojiet Levviac vienlaicīgi ar citām zālēm, kas satur kādu no šīm aktīvajām vielām:
 - ketokonazols (sēnītes ārstēšana)
 - proteāzes inhibitors (HIV ārstēšana)

Skatīt arī apakšpunktu "Citu zāļu lietošana".

Īpaša piesardzība, lietojot Levviax, nepieciešama šādos gadījumos:

- ja Jums ir bijušas noteiktas sirds slimības, kā piemēram, koronārā sirds slimība, sirds kambaru aritmija, bradikardija, vai arī ja Jums sakarā ar veselības stāvokli ir bijuši patoloģiski asins analīžu rezultāti, kā piemēram, hipokaliēmija un hipomagniēmija;
- ja Jums Levviax tablešu lietošanas laikā vai pēc tam attīstās smaga, ilgstoša vai asiņaina caureja. Konsultējieties ar ārstu nekavējoties – iespējams, ka terapiju nepieciešams pārtraukt. Minētās parādības var būt zarnu iekaisuma (pseudomembranozais kolīts), kas iespējams pēc ārstēšanas ar antibiotiskajiem līdzekļiem, pazīme;
- ja Jums ir aknu slimība;
- ja Jums rodas redzes traucējumi (neskaidra redze, apgrūtināta redzes fokusēšana, redzes dubultošanās);
- ja Jums rodas īslaicīgs samaņas zudums (ģībonis);
- Levviax tabletes nav ieteicamas bērniem un pusaudžiem, kas ir jaunāki par 12 gadiem .

Skatīt arī apakšpunktus "Nelietojiet Levviax šādos gadījumos", "Citu zāļu lietošana" un "Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana"

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes, jo iespējama Levviax un citu zāļu mijiedarbība.

Jūs nedrīkstat lietot Levviax vienlaikus ar zālēm, kas satur ergotamīnu vai dihidroergotamīna tabletēm vai ergotamīna inhalācijas līdzekļiem migrēnas ārstēšanai, terfenadīnu vai astemizolu alerģijas gadījumā, cisapriđu gremošanas traucējumu novēršanai un pimozīdu psihisku traucējumu ārstēšanai. Jūs nedrīkstat lietot Levviax, ja Jūs lietojat zāles holesterīna vai citu lipīdu līmeņa asinīs regulēšanai, piemēram, simvastatīnu.

Skatīt arī apakšpunktu "Nelietojiet Levviax šādos gadījumos".

Īpaši svarīgi Jūsu ārstam zināt, ja Jūs lietojat zāles, kas satur fenitoīnu un karbamazepīnu (epilepsijas ārstēšanai), rifampicīnu (antibiotisks līdzeklis), fenobarbitālu vai asinsszāles preparātus, takrolīmu, ciklosporīnu un sirolīmu (lieto orgānu transplantācijā), metoprololu (sirds traucējumu novēršanai) vai zāles pret HIV - ritonavīru.

Levviax lietošana kopā ar pārtiku un dzērieniem

Levviax var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizes.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Tā kā Levviax tablešu lietošanas drošība grūtniecības laikā nav pietiekami noskaidrota, grūtniecības periodā Levviax nelietojiet. Ja barojat bērnu ar krūti, Levviax nelietojiet.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana:

Levviax lietošanas laikā ierobežojiet transportlīdzekļu vadīšanu vai citas bīstamas aktivitātes. Ja Jums Levviax lietošanas laikā ir redzes traucējumi vai ģībonis, nevadiet transportlīdzekļus, neapkalpojiat sarežģītus mehānismus un neiesaistieties bīstamās aktivitātēs.

Levviax tablešu lietošana var izraisīt blakusparādības, piemēram, redzes traucējumus, kas var pavājināt jūsu spēju veikt noteiktus darbus. Retos gadījumos ziņots par īslaicīgu samaņas zudumu (ģīboni), pirms kura var būt vērojami vagālie simptomi (nespēks, nepatīkama sajūta kuņģa-zarnu traktā). Šie simptomi var rasties jau pēc pirmās Levviax devas lietošanas.

3. KĀ LIETOT LEVVIAX

Jūsu ārsts pateiks, cik Levviax tablešu jāieņem, kad tas jādara, un cik ilgi tabletes jālieto.

Parastais rīkles, deguna blakusdobumu, krūšu kurvja infekciju pacientiem ar ilgstošiem elpošanas traucējumiem ārstēšanas ilgums ir 5 dienas un 7 – 10 dienas pneimonijas gadījumā.

Ieteicamā Levviax deva pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma ir divas tabletes pa 400 mg (800 mg) vienu reizi dienā.

Ja Jums ir smaga nieru mazspēja, Jums mainīgas dienas devas pa 800 mg dienā (divas tabletes pa 400 mg) un 400 mg dienā (viena tablete pa 400 mg), sākot ar 800 mg devu.

Norijiet veselas tabletes, uzdzerot glāzi ūdens.

Vislabāk ir ieņemt tabletes vienā un tai pašā laikā katru dienu. Ja iespējams, lietojiet tabletes pirms gulētiešanas, lai mazinātu iespējamo ietekmi uz redzes traucējumiem un samaņas zudumu.

Ja esat lietojis Levviax vairāk nekā noteikts

Ja nejauši ieņēmt par vienu tableti vairāk, iespējams, nekas nenotiks. Ja nejauši ieņemtas vairākas liekas tabletes, dodieties pie sava ārsta vai farmaceita. Ja iespējams, ņemiet līdzi tabletes vai kārbīņu, lai parādītu to ārstam vai farmaceitam.

Ja esat aizmirsis lietot Levviax

Ja aizmirstat ieņemt devu, izdariet to, cik drīz vien iespējams. Tomēr, ja gandrīz pienācis laiks, kad jāieņem nākamā deva, neieņemto devu izlaidiet un parastajā laikā ieņemiet nākamo tableti.

Ja Jūs pārtraucat lietot Levviax

Veiciet pilnu terapijas kursu, kā to noteicis Jūsu ārsts, pat ja sākat justies labāk, un visas tabletes vēl nav izlietotas. Ja pārtrauksiet tās lietot pārāk agri, infekcija var atjaunoties un Jūsu stāvoklis pasliktināsies.

Ja pārāk agri pārtrauksiet lietot tabletes, Jūs varat arī radīt baktēriju rezistenci pret zālēm. Ja sajūtat kādas nevēlamas blakusparādības, informējiet ārstu nekavējoties, lai saņemtu padomu pirms nākamās devas ieņemšanas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, arī Levviax var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Vairums no tām ir vieglas un pārejošas, bet ļoti retos gadījumos ziņots par nevēlamām aknu reakcijām un aknu mazspēju, tostarp letāliem gadījumiem. Tādējādi, ja novērojat kādu no turpmāk minētajām parādībām, ir jāpārtrauc lietot Levviax un nekavējoties jāinformē ārsts:

- Alerģiskas vai ādas reakcijas, piemēram, sejas pietūkums, vispārējas alerģiskas reakcijas, tostarp alerģisks šoks, vai smagi ādas bojājumi ar sarkaniem plankumiem, čūlām.
- Smaga, nepārejoša vai asiņaina caureja kopā ar sāpēm vēderā vai drudzi. Tā var būt smaga zarnu iekaisuma pazīme, kas ļoti retos gadījumos iespējams pēc terapijas ar antibiotiskajiem līdzekļiem;
- Hepatīta pazīmes un simptomi (aknu slimība), piemēram, ādas un acu iekrāsošanās dzeltenā krāsā, tumšs urīns, nieze, ēstgribas zudums vai sāpes vēderā.
- *Myasthenia gravis* – reti sastopamas slimības, kas izraisa muskuļu vājumu – pastiprināšanās.

Iepriekš minētās smagās nevēlamās blakusparādības novēro retāk (1 no 1000 līdz mazāk nekā 1 no 100 pacientiem), reti (1 no 10 000 līdz mazāk nekā 1 no 1000 pacientiem) vai ļoti reti (mazāk nekā 1 no 10 000 pacientiem, ieskaitot atsevišķus gadījumus), bet to gadījumā var būt nepieciešama steidzama medicīniskā palīdzība.

Citas nevēlamas blakusparādības, kas uzskaitītas turpmāk, norādītas kopā ar to gaidāmo biežumu.

Visbiežāk sastopamā nevēlamā blakusparādība (10 vai vairāk pacientiem no 100), ko var izraisīt Levviax, ir caureja, parasti viegla un īslaicīga.

Citas nevēlamās blakusparādības, kas var rasties bieži (1 līdz 10 pacientiem no 100), lietojot Levvix, izpaužas kā:

- slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, meteorisms (gāzu uzkrāšanās), reibonis, galvassāpes, garšas sajūtas traucējumi, maksts kandidoze (sēnīšu infekcija kas noris ar vietēju niezi, dedzināšanu un baltiem izdalījumiem), aknu fermentu daudzuma pieaugums (konstatē, izdarot asins analīzi).

Retākas vai retas (1 no 10000 līdz mazāk nekā 1 no 100 pacientiem) nevēlamas blakusparādības, kas var rasties, lietojot Levvix, izpaužas kā:

aizcietējums, anoreksija (apetītes zudums), stomatīts (mutes dobuma iekaisums), mutes dobuma kandidoze (sēnīšu infekcija), hepatīts, izsitumi, nātrene, nieze, ekzēma, miegainība, bezmiegs, nervozitāte, *vertigo* (reibonis), parestēzijas (roku un kāju tirpšana), redzes traucējumi (redzes miglošanās, apgrūtināta fokusēšanas spēja, attēla dubultošanās), pietvīkums, īslaicīgs samaņas zudums (ģībonis), aritmija, bradikardija vai sirdsklauves (sirds ritma vai EKG izmaiņas), hipotensija (pazemināts asinsspiediens) un eozinofīlija (noteiktu asins balto šūnu daudzuma pieaugums, ko konstatē, izdarot asins analīzi).

Ļoti retas blakusparādības (mazāk nekā 1 no 10 000 pacientiem), kas var rasties lietojot Levvix: ožas sajūtas traucējumi, muskuļu krampji.

Citas blakusparādības, kas var rasties lietojot Levvix:

novirzes elektrokardiogrammā (EKG), ko sauc par QT intervāla pagarināšanos, un aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts).

Pēc reģistrācijas ziņots par novērotu aknu mazspēju (biežums nezināms).

Ja Jums izpaužas jebkura no šīm nevēlamajām blakusparādībām, ja tās ir smagas vai, terapiju turpinot, nepāriet, sakiet to savam ārstam.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT LEVVIX

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā!

Nelietot Levvix pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma.

Zāles nedrīkst izmest kanalizācijā vai kopā ar saimniecības atkritumiem. Vaicājiert farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Levvix satur:

- Aktīvā viela ir telitromicīns (*telithromycin*).
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, povidons K25, kroskarmelozes nātrija sāls un magnija stearāts (ietilpst tabletes kodola sastāvā). Tabletes apvalka sastāvā ietilpst talks, makrogols 8000, hipromeloze 6 cp, titāna dioksīds E171, kā arī dzeltenais E172 un sarkanais dzelzs oksīds E172.

Levvix ārējais izskats un iepakojums:

Levvix 400 mg tabletes ir gaiši oranžas, iegarenas, abpusēji izliektas, apvalkotas tabletes ar apdruku "H3647" vienā un "400" otrā pusē.

Levvix tabletes ir iepakotas blisteros. Vienā blistera dobumā ir divas tabletes. Iepakojumā ir 10, 5x2, 14, 20 un 100 tabletes. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Levviac reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Levviac ražotājs:

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

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Ireland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

sanofi-aventis Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

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

Norge

Aventis Pharma AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

Lietošanas instrukcija akceptēta

Zāles vairs nav reģistrētas