

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Levviac pilloli ta' 400 mg miksija b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita għandha 400 mg ta' telithromycin .
Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Ta' kulur orangjo ċar, oblongi, imbuzzati miż-żewġ naħat, b' "H3647" imnaqqax fuq naha wahda u "400" fuq in-naha l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Meta Levviac jinkiteb mit-tabib, wiehed irid iqis il-gwida uffiċjali fuq l-użu xieraq ta' l-antibijotiċi u l-prevalenza lokali tar-reżistenza (ara wkoll sezzjoni 4.4 u 5.1).

Levviac huwa indikat għall-kura ta' l-infezzjonijiet imsemmija hawn taht :

F'pazjenti ta' 18-il sena u akbar:

- Pulmonite hafifa jew ta' grad moderat li tkun ittiehdet mill-komunità (ara sezzjoni 4.4)
- Meta jiġu ttrattati infezzjonijiet ikkawżati minn razez maghrufa jew suspettati reżistenti għal *beta-lactam* u/jew makrolidi (skond il-passat mediku tal-pazjenti jew data ta' reżistenza nazzjonali u/ jew reġjonali) li huma koperti mill-ispettru anti-batteriku ta' telithromycin (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1)
 - Aggravament akut ta' bronkite kronika
 - Sinużite akuta

F'pazjenti bejn it-12 -il sena u akbar:

- Tonsillite jew faringite ikkawżata minn *Streptococcus pyogenes* bħala alternattiva meta l-antibijotiċi *beta-lactam* ma jkunux adatti f'pajjiżi/reġuni bi prevalenza sinifikanti ta' *S. pyogenes* reżistenti għall-makrolidi, meta medjati b'ermTR jew mefA (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Id-doża rakkomandata hija ta' 800 mg darba kuljum, jiġifieri żewġ pilloli ta' 400 mg il-wahda darba kuljum. Il-pilloli għandhom jittiehdu shah b'ammont xieraq ta' ilma. Il-pilloli jistghu jittiehdu fuq l-ikel jew fuq stonku vojta. Jista' jiġi kkunsidrat li Levviac jiġi mogħti f'hin l-irquad, sabiex jitnaqqas l-impatt potenzjali ta' disturbi fil-vista u telf tas-sensi (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti ta' 18-il sena u akbar, ir-reġimen ta' trattament, skond l-indikazzjoni, għandha tkun:

- Pulmonite li tkun ittiehdet mill-komunità: 800 mg darba kuljum, għall-perijodu bejn 7 u 10 ijiem.
- Aggravament akut ta' bronkite kronika: 800 mg darba kuljum għal 5 ijiem.
- Sinużite akuta: 800 mg darba kuljum għal 5 ijiem.
- Tonsillite jew faringite ikkawżata minn *Streptococcus pyogenes*: 800 mg darba kuljum għal 5 ijiem

F'pazjenti ta' bejn it-12 u t-18-il sena, ir-regimen ta' trattament għandha tkun:

- Tonsillite jew faringite ikkawżata minn *Streptococcus pyogenes*: 800 mg darba kuljum għal 5 ijiem

Fl-anzjani:

M'hemmx bżonn tibdil fid-doża f'pazjenti anzjani minhabba biss l-età tagħhom.

Fit-tfal:

Levviak mhux irrakkomandat għall-użu fit-tfal ta taht it-12-il sena peress li m'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effikaċja (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment fil-funzjoni renali:

M'hemmx bżonn ta' tibdil fid-doża f'pazjenti li għandhom indeboliment renali hafif jew moderat. Levviak mhux irrakkomandat bħala l-ewwel għażla f'pazjenti b'indeboliment renali sever (meta r-rata li biha titneħħa l-kreatinina tkun <30 ml/min) jew pazjenti b'indeboliment sever renali u dak epatiku ko-eżistenti, għax il-forma tad-doża ottima (600 mg) mhix disponibbli. Jekk ikun meqjus li t-trattament b'telithromycin huwa neċessarju dawn il-pazjenti jistgħu jkunu ittrattati b'doża li talterna bejn ta' 800 mg kuljum u 400 mg kuljum, u li tibda b'doża ta 800 mg. F'pazjenti fuq dijaliżi tad-demem, il-pożoloġija għandha tkun aġġustata sabiex Levviak 800 mg jingħata wara s-sessjoni tad-dijaliżi (ara wkoll sezzjoni 5.2).

Indeboliment fil-funzjoni epatika:

M'hemmx bżonn ta' tibdil fid-doża f'pazjenti li għandhom indeboliment hafif, moderat jew sever tal-fwied, sakemm ma jkunx hemm indeboliment renali sever, madankollu, l-esperjenza f'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied hija limitata. Għalhekk, Levviak għandu jintuża b'kawtela (ara wkoll sezzjoni 4.4 u 5.2).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Levviak huwa kontra-indikat f'pazjenti b'myasthenia gravis (ara sezzjoni 4.4)

F'każ ta' allergija għas-sustanza attiva, għal kwalunkwe antibijotiku li jappartjeni għall-klassi tal-makrolidi, jew għal xi wiehed mill-ingredjenti mhux attivi.

Levviak m'għandux jintuża f'pazjenti bi storja preċedenti ta' epatite u/jew is-suffeġra assoċjata ma' l-użu ta' telithromycin.

L-użu ta' Levviak flimkien ma' wiehed mis-sustanzi msemmija hawn taht huwa kontra-indikat: cisapride, derivattivi ta' l-alkalojdi ta' l-ergot (bħall-ergotamine u dihydroergotamine), pimożide, astemizole u terfenadine (ara sezzjoni 4.5).

Levviak m'għandux jingħata flimkien ma' simvastatin, atorvastatin u lovastatin. Il-kura b'dawn il-medicini trid titwaqqaf waqt il-kura b'Levviak (ara sezzjoni 4.5).

Levviak huwa kontra-indikat f'pazjenti li għandhom sindromu ta' l-intervall QT twil, kemm jekk kongenitu, kif ukoll jekk jeżisti fil-passat mediku tal-familja (jekk mhux eskluż permezz ta' ECG) u f'dawk il-pazjenti li magħrufa li għandhom intervall QT twil.

F'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi u/jew tal-funzjoni epatika, l-użu konkomitanti ta' Levviak ma' impedituri qawwija ta' CYP3A4, bħall-impeditur ta' protease jew ketoconazole, huwa kontra-indikat.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Minhabba li, bħall-makrolidi jista' jtaqwal l-intervall tal-QT, Levviak għandu jintuża bir-reqqa f'pazjenti li jbatu b'mard koronarju tal-qalb, li għandhom passat ta' tahbit irregolari tal-ventrikoli tal-qalb, livell baxx u mhux korrett tal-potassium u / jew tal-magnesium fid-demem, bradikardja

(<50 bpm), jew waqt l-użu ta' Levviax flimkien ma' sustanzi li jtafwu l-intervall tal-QT, jew daww l-impedituri qawwija ta' CYP3A4, bhall-impedituri tal-protejeż u l-ketoconazole.

Bhal kwazi l-antibijotiċi kollha, id-djarrea, speċjalment meta tkun qawwija, persistenti u / jew bidemm, waqt jew wara l-kura b' Levviax, tista' tkun ikkawżata minn kolite psewdomembranea. Jekk ikun hemm il-ħsieb li jista' jkun hemm kolite psewdomembranja, il-kura trid titwaqqaf minnufih u l-pazjenti jridu jingħataw kura b'mizuri ta support u / jew terapija speċifika.

Deterjorament ta' myasthenia gravis kienu rrapportati f'pazjenti ikkurati b'telithromycin u kultant ġraw fi ftit sigħat wara l-ewwel doża.

Ir-rapporti inkludew imwiet u indeboliment akut fil-funzjoni respiratorja, li tista' tkun fatali, ikkaratterizzata b'bidu mgħaġġel (ara sezzjoni 4.8).

Tibdil fl-eżimi tal-fwied kienu komunement innotati fi studji kliniċi b'telithromycin. Epatite severa u indeboliment sever tal-fwied, inklużi każijiet fatali (li ġeneralment kienu assoċjati ma' mard serju li kien qed ibati minnu l-pazjent jew medikazzjoni konkomitanti) kienu rrapportati wara li l-prodott tpoġġa fuq is-suq (ara sezzjoni 4.8). Dawn ir-reazzjonijiet epatiċi kienu innotati waqt jew immedjatement wara t-trattament, u fil-biċċa kbira tal-każijiet kienu reversibbli wara l-waqfien ta' telithromycin.

Il-pazjenti għandhom ikunu mwissija biex iwaqqfu t-trattament u jkellmu lit-tabib tagħhom jekk jiżvilluppaw sintomi jew sinjali ta' mard tal-fwied bħal anoressja, suffeġra, awrina skura, ħakk jew uġiġħ addominali mat-tagħfis.

Minhabba esperjenza limitata, Levviax għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Levviax jista' jikkawża disturbi fil-vista partikularment fit-tnaqqis fl-abilta' biex jaddatta u l-abilta' ta' ħelsien ta' l-addattament tal-vista. Disturbi fil-vista kienu jinkludu vista mċajpra, diffikulta biex wiehed jiffoka u diplopja. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet kienu minn ħfief sa moderati; madankollu, każijiet ta' grad sever ġew irrapportati. (ara sezzjonijiet 4.7 u 4.8).

Wara li l-prodott tpoġġa fuq is-suq, kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet avversi ta' telf ħafif mis-sensi u kienu jinkludu xi każijiet assoċjati mas-sindromu vagal (ara sezzjonijiet 4.7 u 4.8).

Jista' jiġi kkunsidrat li Levviax jiġi mogħti f'ħin l-irqad, sabiex jitnaqqas l-impatt potenzjali ta' disturbi fil-vista u telf tas-sensi.

Levviax m'għandux jintuża waqt u għal ġimghatejn wara kura b'sustanzi li jinduċu CYP3A4 (bħal ir-rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital u St John's wort). Kura konkomitanti b'dawn il-prodotti mediċinali tista' tirriżulta f'livelli ta telithromycin taħt daww terapewtiċi u għalhekk, dawn jistgħu jwasslu għall-falliment fil-kura (ara sezzjoni 4.5.).

Levviax huwa impeditur ta' CYP3A4 u għandu jintuża taħt ċirkostanzi speċifiċi biss waqt il-kura bi prodotti mediċinali oħra li jkunu metabolizzati minn CYP3A4.

F'żoni ġeografiki b'incidenza għolja ta' rezistenza għall-erythromycin A, huwa importanti bmod partikolari li jitqies l-isvilupp tal-mekkaniżmu ta' suxxettibilità lejn telithromycin u antibijotiċi oħra.

Fil-pulmonite li tittiehed mill-komunità, l-effikaċja ntweriet f'numru limitat ta' pazjenti li kellhom fatturi ta' riskju, bħal daww bil-preżenza tal-pnewmokokki fiċ-ċirkolazzjoni tad-demem, jew daww li kellhom 'l fuq minn 65 sena.

Esperjenza tal-kura ta' infezzjonijiet kawżati minn *S. pneumoniae* reżistenti għall-penicillin /jew l-erythromycin hija limitata, iżda s'issa, l-effikaċja klinika u r-rati ta' eradikazzjoni tal-mikrobu kienu simili meta mqabbla ma' daww fejn il-kura ta' infezzjonijiet b' *S. pneumoniae* sensittivi għall-antibijotiċi. Trid tittiehed kawtela meta *S. aureus* huwa suspettat li qed jikkawża l-infezzjoni u hemm probabbiltà li jkun reżistenti għall-erythromycin skond l-epidemjoloġija tal-post.

L. pneumophila huwa sensittiv hafna għal telithromycin *in vitro*, madankollu, l-esperjenza klinika fil-kura tal-pulmonite ikkaġunata minn *Legionella* hija limitata.

Bhal fil-każ tal-makrolidi, *H. influenzae* huwa ikklassifikat bħala mikrobu ta' sensittività medja. Dan għandu jitqies waqt kura għal infezzjoniet ikkaġunati minn *H. Influenzae*.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ma sarux studji dwar l-effett ta' mediċini jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott fl-adulti.

- Effetti ta Levviacx fuq prodotti mediċinali oħra

Telithromycin huwa impeditur ta' CYP3A4 u impeditur dgħajef ta' CYP2D6. Studji *in vivo* bis-simvastatin, midazolam u cisapride urew inibizzjoni qawwija ta' CYP3A4 intestinali, u inibizzjoni moderata ta' CYP3A4 tal-fwied. Il-grad ta' inibizzjoni b' substrati diversi ta' CYP3A4 huwa diffiċili li jkun antiċipat. Għalhekk, Levviacx m'għandux jintuża waqt il-kura bi prodotti mediċinali li huma substrati ta' CYP3A4, sakemm il-livelli fil-plażma tas-substrat ta' CYP3A4, l-effikaċja u l-okkorrenzi avversi jistgħu jkunu osservati mill-qrib. Alternattivament, il-kura bis-substrati ta' CYP3A4 trid titwaqqaf waqt il-kura b' Levviacx.

Prodotti mediċinali bil-potenzjal li jtawwlu l-intervall tal-QT

Levviacx huwa mistenni li jżid il-livelli fil-plażma ta' cisapride, pimozide, astemizole u terfenadine. Dan jista' jtawwal l-intervall tal-QT, aritmji kardijaci, inkluża takikardja tal-ventrikoli, fibrillazzjoni tal-ventrikoli, u torsades de pointes. Levviacx m'għandux jingħata flimkien ma' kwalunkwe wiehed minn dawn il-prodotti mediċinali. (ara sezzjoni 4.3).

Il-kawtela hija neċessarja meta l- Levviacx jingħata lill-pazjenti li qed jieħdu prodotti mediċinali oħra li jistgħu jtawwlu l-intervall tal-QT (ara sezzjoni 4.4).

Id-derivattivi alkaloidi ta' ergot (bhal ergotamine u dihydroergotamine)

Permezz ta' estrapolazzjoni mill-erythromycin A u l-josamycin, l-użu ta' Levviacx u d-derivattivi alkaloidi flimkien jistgħu jwasslu għal spażmu sever ta' l-arterji (ergotiżmu), li jista' jwassal għall-nekrozi ta' l-estrematajiet. L-użu flimkien huwa għalhekk kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Statins

Meta simvastatin ingħata flimkien ma' Levviacx kien hemm żieda ta' 5.3-il darba fil-livell ta' simvastatin C_{max} , u żieda ta' 8.9-il darba fil-livell ta' simvastatin AUC, u 15-il darba aktar fil-livell ta' simvastatine acid C_{max} , u żieda ta' 11-il darba l-AUC ta' simvastatin acid. Studji *in vivo* ta' interazzjoni ma' statins oħra ma sarux, iżda Levviacx jista' jikkawża interazzjoni simili ma' lovastatin u atorvastatin, interazzjoni anqas qawwija ma' cerivastatin u fit jew xejn ma' provastatin u fluvastatin. Levviacx m'għandux jintuża flimkien ma' simvastatin, atorvastatin u lovastatin. Il-kura b'dawn is-sustanzi għandha titwaqqaf waqt il-kura b' Levviacx. Serivastatin għandu jintuża b'kawtela, u l-pazjenti għandhom ikunu osservati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' mijopatija.

Benzodajazepini

Meta midazolam ingħata flimkien ma' Levviacx, l-AUC ta' midazolam żdiedet 2.2-il darba wara li ingħata fil-vina u 6.1-il darba meta ingħata mill-halq. Il-half life ta' midazolam żdiedet b'madwar 2.5-il darba. Il-forma orali ta' midazolam flimkien ma' Levviacx għandu jkun evitat. Id-doża intravenuża ta' midazolam għandha tkun aġġustata skond il-htieġa u l-pazjent irid iġun immoniterjat. L-istess kawtela tapplika għall-benzodijazepini oħra li huma metabolizzati minn CYP3A4 (partikolarment triazolam, iżda anke f' dimensjoni anqas l-alprazolam). Għal dawk il-benzodijazepini li mhux metabolizzati minn CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam) interazzjoni ma' Levviacx mhux probabbli.

Cyclosporin, tacrolimus, sirolimus

Minhabba li telithromycin jista' jinpedixxi CYP3A4, dan jista' jżid il-livelli fid-demm tas-substrati ta' CYP3A4. Ghalhekk, meta jibda jinghata telithromycin f'pazjenti li diġa qed jieħdu kwalunkwe wieħed minn dawn il-prodotti li jissoprimu l-immunità, il-livelli ta' cyclosporin, tacrolimus u sirolimus għandhom ikunu segwiti b'kawtela, u d-dożi tagħhom jitnaqqsu skond il-hteġa. Meta telithromycin jitwaqqaf, il-livelli ta' cyclosporin, tacrolimus jew sirolimus iridu jerġghu jkunu segwiti b'kawtela, u d-dożi tagħhom miżjuda skond il-hteġa.

Metoprolol

Meta metoprolol (substrat ta' CYP2D6) kien inghata flimkien ma' Levviex, metoprolol C_{max} u l-AUC żdiedu b'madwar 38%; madankollu, ma kienx hemm effett fuq il-*half life* ta' l-eliminazzjoni ta' metoprolol. Iz-zieda fl-esponiment ta' metoprolol jista' jkun ta' importanza klinika f'pazjenti b'indeboliment tal-qalb kurati b'metoprolol.

Metoprolol, li hu substrat ta' CYP2D6, meta jintuża ma' Levviex għandu jinghata b'kawtela f'dawn il-pazjenti.

Digoxin

Levviex intwera li jżid il-livelli ta' digoxin fil-plażma. Il-livelli l-aktar baxxi fil-plażma, C_{max} , AUC u l-clearance renali, żdiedu b'20%, 73%, 37% u 27%, rispettivament, f'persuni b'saħħithom. Ma kienx hemm tibdil sinifikanti fil-parametri ta' l-ECG u l-anqas dehru sinjali ta' tossiċità b'digoxin.

Madankollu, il-livelli ta' digoxin fis-serum jridu jkun mkejla meta digoxin jinghata ma' Levviex.

Theophylline

Ma kienx hemm interazzjoni farmakokinetika rilevanti ta' Levviex meta inghata ma' theophylline fil-forma li tinhall bil-mod. Madankollu, meta jinghataw flimkien dawn iż-żewġ prodotti mediċinali għandu jkun distanzjat b'sieġha biex ikunu evitati effetti kollaterali diġestivi mhux mixtieqa, bħaddardir u r-rimettar.

Antikoagulanti Orali

Żieda fl-attività ta' l-antikoagulanti kienet rapportata f'pazjenti ittrattati simultanjament bl-antikoagulanti u l-antibijotiċi, inkluż telithromycin. Il-mekkanizmi m'humiex magħrufa għal kollox. Għalkemm ma kienx hemm interazzjoni farmakokinetika u farmakodinamika meta inghatat doża wahda ta' Levviex ma' warfarin, għandu jkun ikkunsidrat l-immoniterjar aktar spiss tal-prothrombin time/INR (International Normalised Ratio) waqt il-kura konkomitanti.

Kontraċettivi orali

M'hemx interazzjoni farmakodinamika jew farmakokinetika klinikament rilevanti b'dozi baxxi tal-kontraċettivi orali tat-tip tliet fażijiet f'suġġetti f'saħħithom.

- Effetti ta' prodotti mediċinali ohra fuq Levviex

Meta jinghata f'dozi repetuti ma' rifampicin u telithromycin, is- C_{max} u l-AUC ta' telithromycin kienu mnaqqsin b'medja ta' 79% u 86%, rispettivament. Ghalhekk, meta jinghata flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4 (bħal ir-rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, St John's wort) huwa probabbli li jirriżulta f'livelli ta' telithromycin anqas minn daww terapewtiċi, b'nuqqas ta' effikaċja. L-induzzjoni tonqos gradwalment f'temp ta' ġimghatejn mill-waqfien tal-kura b'indutturi ta' CYP3A4. Levviex m'għandux jintuża waqt u ġimghatejn wara t-trattament bl-indutturi ta' CYP3A4.

Studji ta' interazzjoni ma' itraconazole u ketoconazole, żewġ impedituri ta' CYP3A4, urew li l-livelli massimi ta' telithromycin fil-plażma żdiedu, rispettivament, b' 1.22 u 1.51-il darba, u l-AUC b'1.54 u 2.0-il darba, rispettivament. Dawn it-tibdiliet fl-effetti farmakokinetiċi ta' telithromycin ma jwasslux biex id-doża jkollha tkun mibdula, għax l-esponiment għal telithromycin tibqa' sew fil-limiti tat-tolleranza. L-effett ta' ritonavir fuq telithromycin ma kienx studjat u jista' jwassal għal esponiment akbar għal telithromycin. Għandha tittiehed kawtela meta jinghataw flimkien.

Ranitidine (meta jittiehed siegħa qabel Levviex) u sustanzi kontra l-aċidu fl-istonku li għandhom aluminium u magnesium hydroxide, m'għandhomx effetti kliniċi rilevanti fuq il-farmakokinetiċi ta' telithromycin.

4.6 Tqala u Treddigh

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' Levviex waqt it-tqala. Studji fuq bhejjem urew hsara fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). M'hux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies. Levviex m'għandux jintuża waqt it-tqala jekk m'hemmx bżonn ċar.

Telithromycin jinsab fil-halib ta' l-annimali li qegħdin iredgħu, f'livelli ta' 5 darbiet aktar minn dawk tal-livelli fil-plażma ta' l-omm. M'hemmx tagħrif korrispondenti għall-bniedem. Levviex m'għandux jintuża f'nisa li qed iredgħu.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Levviex jista' jikkawża effetti mhux mixtieqa bħal disturbi fil-vista, li jistgħu itelfu biex jintemmu ċerti attivitajiet. Addizzjonalment, każijiet rari ta' telf mis-sensi għal żmien qasir, li jistgħu jkun preċeduti minn sintomi ikkagunati minn nervaturi tal-vagus, ġew irrapportati (ara sezzjoni 4.8). Minhabba problemi potenzjali fil-vista jew telf mis-sensi, il-pazjenti għandhom jippruvaw inaqqsu mill-attivitajiet bħal sewqan ta' karozza, thaddim ta' makkinarju kbir jew jagħmlu attivitajiet ohra ta' periklu waqt li qegħdin jiġu ttrattati bil- Levviex. Jekk pazjenti jkollhom disturbi fil-vista jew telf mis-sensi waqt li qegħdin jieħdu Levviex, m'għandhomx isuqu karozza, jhaddmu makkinarju kbir jew jagħmlu attivitajiet ohra ta' periklu (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8)

Il-pazjenti għandhom ikunu informati bir-riskju ta' dawn l-effetti mhux mixtieqa, li jiġru daqshekk kmieni anke wara l-ewwel doża. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija dwar dawn l-effetti potenzjali fuq il-hila li jsuqu u jhaddmu l-makkinarju.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

F'2461 pazjent kurati b' Levviex fil-fażi III tal-provi kliniċi, dehru dawn l-effetti mhux mixtieqa, li possibbilment jew probabbilment kienu relatati ma' telithromycin.

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitnizzlu skond is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitnizzlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Sistema tal-klassifika ta' l-organi	Komuni hafna ($\geq 1/10$)	Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$)	Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$)	Rari hafna ($< 1/10,000$)
Disturbi tad-demmi u tas-sistema limfatika			Ejosinofilja		
Disturbi fis-sistema nervuża		Sturdament, uġigh ta' ras, Tibdil tat-togħma	Vertigo, nġhas, nervi, nuqqas ta' rqaq,	Telfien mis-sensi għal żmien qasir, paresteżija	Parosmja
Disturbi fl-ghajnejn			Vista mċajpra	Diplopja	
Disturbi fil-qalb u dawk vaskulari			Ħmura tal-wieċ palpitazzjonijiet	Arritmija ta' l-atriji tal-qalb,, pressjoni baxxa, bradikardija	
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea	Tqalligh, rimettar, uġigh gastro-intestinali, gass fl-istonku	Infezzjoni tal-halq b' <i>Candida</i> , stomatite, anoressija, stitikezza		Kolite psewdomembraneja
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Żidiet fl-enżimi tal-fwied (AST, ALT, alkaline phosphatase)	Epatite	Suffejra kolestatika	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			Raxx, urtikarja, ħakk	Ekżema	Erytema multiforme
Disturbi muskolu-skeletrali u tal-connective tissue					Buġhawwieg
Disturbi tas-sistema riproduttiva		Infezzjoni tal-vagina b' <i>Candida</i>			

Id-disturbi fil-vista ($< 1\%$) li kienu assoċjati ma' l-użu ta' Levvix, u li nkludew vista mċajpra, disturb fl-iffukar u diplopja, kienu fil-maġġor parti ħfief jew ta' grad moderat. Dawn ġraw tipikament fi żmien ftit siegħat wara l-ewwel jew it-tieni doża, u reġġu tfaċċaw wara dożaġġi sussegwenti, damu diversi sigħat u kienu reversibbli kompletament waqt it-terapija jew wara tmiemha. Dawn l-avveniment ma kienux assoċjati ma' sinjali t'abnormalitajiet okulari (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.7).

Fi provi kliniċi, l-effett fuq il-QTc kien żgħir (medja ta' madwar 1 msec). F' studji komparattivi, effetti simili għal dawk osservati b' clarithromycin waqt it-terapija, deheru fil- $\Delta QTc > 30$ msec f' 7.6% u 7% tal-każijiet, rispettivament. Ebda pazjent fiż-żewġ gruppi ma żviluppa $\Delta QTc > 60$ msec. Ma kienux hemm rapporti ta' TdP jew aritmji tal-ventrikoli tal-qalb, jew sinkope relatata, fil-programm kliniku, u ebda subgruppi li kienu f' riskju ma kienu identifikati.

Wara li l-prodott tpoġġa fuq is-suq dawn ir-reazzjonijiet ġew irrapportati (frekwenza mhux magħrufa):

- Disturbi tas-sistema immuni: Edema anġjonewrotika, reazzjonijiet anafilattiċi inkluz ix-xokk anafilattiku
- Disturbi fil-qalb: intervall imtawwal tal-QT/QTc
- Disturbi gastro-intestinali: Pankreatite
- Disturbi fil-fwied u fil-marrara: Epatite severa u insuffiċjenza tal-fwied (ara sezzjoni 4.4).
- Disturbi fis-sistema nervuża: Każijiet ta' deterjorament mgħaġġel ta' myasthenia gravis kienu irrapportati (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

4.9 Doża eċċessiva

Fil-każ ta' doża eċċessiva u akuta, l-istonku jrid jitbattal. Il-pazjenti għandhom ikunu sorveljati bir-reqqa u jingħataw trattament sintomatiku u ta support. L-idratazzjoni adegwata trid tinżamm. L-elettroliti (speċjalment potassium) għandhom ikunu kontrollati. Għandu jsir ECG minhabba l-possibiltà li l-intervall tal-QT jitwal b'riskju akbar ta aritmja.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: makrolidi, linkosamidi u streptogramini, Kodiċi ATC: J01FA15.

Telithromycin huwa derivat semi-sintetiku ta' erythromycin A li jappartjeni għall-ketolidi, klassi ta' antibijotiċi relatati mal-makrolidi.

Kif jaħdem

Telithromycin jinpedixxi l-formazzjoni tal-proteini billi jaħdem fil-livell tar-ribożomi.

L-affinità ta' telithromycin għas-sottounità 50S tar-ribożomi tal-batteri, hija 10 darbiet oghla minn dik ta' erythromycin A, meta tkun razza sensittiva għal erythromycin A. Meta r-razza tkun reżistenti għal erythromycin A, minhabba mekkanizmu ta' reżistenza MLS_B, telithromycin juri affinità ta' aktar minn 20 darba meta imqabbel ma' erythromycin A, fis-sottounità 50S tar-ribożomi tal-mikrobi.

Telithromycin jinterferixxi mal-qari tar-ribożomi fil-livell tar-ribożomi 23S tal-RNA, fejn jinteragixxi mad-dominji V u II. Barra minn hekk, telithromycin iwaqqaf il-formazzjoni tas-sottounitajiet tar-ribożomi 50S u 30S.

Breakpoints

Il-livelli ta' *breakpoints* ta' MIC rakkomandati għal telithromycin, li jaqsmu l-mikrobi suxxettibli minn dawk b' suxxettibilità intermedja, u mikrobi b' suxxettibilità intermedja minn dawk reżistenti, huma: suxxettibli ≤ 0.5 mg/l, reżistenti > 2 mg/l.

Il-firxa antibatterika

Il-prevalenza tar-reżistenza tista' tvarja minn post ġeografiku għall-iehor u minn-żmien għal ieħor għal xi speċi u jkun aħjar jekk ikun hemm taghrif fuq reżistenza lokali, speċjalment waqt kura ta' infezzjonijiet severi. Skond il-bżonn, il-parir ta' esperti għandu jittiehed meta l-prevalenza lokali ta' reżistenza hija tali li l-utilità tal-prodott f'ta' l-inqas xi tipi ta' infezzjoni hija dubjuża. Din l-informazzjoni tipprovdi gwida approssimattiva biss, fuq il-probabbilitajiet jekk il-mikrobi hux ser ikunu sensittivi għal telithromycin.

Speċi komunement sensittivi

Batterji erobiċi Gram-pożittivi

Staphylococcus aureus suxxettibbli għall-methicillin (MSSA)*

Streptococci (β emolitici) li jappartjenu għall-gruppi C u G ta' Lancefield

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococci tal-grupp viridans

Batteri erobiċi Gram-negattivi

Legionella pneumophila
Moraxella catarrhalis

Oħrajn

*Chlamydophila pneumoniae**
Chlamydia psittaci
*Mycoplasma pneumoniae**

Speċi fejn ir-reżistenza akkwistata tista' tkun problema

Batteri erobiċi Gram-pożittivi

Staphylococcus aureus reżistenti għall-methicillin (MRSA)+
*Streptococcus pyogenes**

Batteri erobiċi Gram-negattivi

Haemophilus influenzae\$*
Haemophilus parainfluenzae\$

Batteri reżistenti b'mod inerenti

Batteri erobiċi Gram-negattivi

Acinetobacter
Enterobacteriaceae
Pseudomonas

* L-effikaċja klinika ntweriet għal izolati suxxettibli fl-indikazzjonijiet kliniċi approvati

\$ sensittività naturali intermedja

+** Fost il-MRSA, ir-rata ta' mikrobi MLS_{Bc} reżistenti li kienu izolati hija aktar minn 80%.
Telithromycin mhux attiv kontra MLS_{Bc}.

Reżistenza

Telithromycin ma jinduċix ir-reżistenza MLS_B in vitro f'*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* u *Streptococcus pyogenes*, minhabba l-funzjoni tat-3 keto fil-molekola. Żvilupp ta' reżistenza in vitro għal telithromycin, minhabba mutazzjoni spontanja, hija rari. Il-maġġoranza tal-MRSA huma reżistenti għall-erythromycin A, permezz ta' mekkaniżmu MLS_B kostitwit.

Riżultati in vitro wrew li telithromycin huwa effettwat minn mekkaniżmi relatati ma' ermB jew mefA li jikkawżaw reżistenza għall-erythromycin, iżda dan huwa anqas minn erythromycin innifisu. Fil-waqt li esponiment għal telithromycin laqat mutanti ta' pneumokokki li kellhom MICs aktar għoljin, l-MICs xorta baqgħu fil-firxa ta' sensittività indikata.

Għal *Streptococcus pneumoniae* m'hemmx cross- jew ko-reżistenza bejn telithromycin u klassijiet oħra ta' antibatterji inklużi erythromycin A u/jew reżistenza għall-penicillin..

Għal *Streptococcus pyogenes* isseħħ cross-resistance għall-razzez li jkunu reżistenti għal erythromycin A ta' livell għoli.

Effetti fuq il-flora tal-halq u ta' l-ippurgar

Fi studju komparattiv, f'persuni volontiera b'saħħithom, telithromycin 800 mg kuljum u clarithromycin 500 mg darbtejn kuljum għal 10 ijiem, wera tnaqqis simili u riversibbli tal-flora tal-halq u ta' l-ippurgar. Madankollu, kuntrarju għall- clarithromycin , waqt kura b' telithromycin ma tfaċċawx alfa streptokokki reżistenti għal telithromycin fis-saliva.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Telithromycin huwa assorbit pjuttost malajr meta jittiehed oralment. Il-livell medju-massimu fil-plażma huwa ta' madwar 2 mg/l u jintlahaq f'siegha sa 3 sghat wara d-doża, meta telithromycin jittiehed darba kuljum f'doża ta' 800 mg. L-ammont ta' kemm jinfirex mal-gisem huwa ta' madwar 57% wara doża wahda ta' 800 mg. Ir-rata u l-grad ta' l-assorbiment mhux effettwat bl-ikel, u għalhekk, il-pilloli Levvix jistgħu jingħataw mingħajr rigward għall-ikel.

Il-livelli medji, fissi u l-aktar baxxi fil-plażma huma ta' bejn 0.04 u 0.07 mg/l, u jintlahaq fi 3 jew 4 ijiem, meta telithromycin jittiehed darba kuljum f'doża ta' 800 mg. L-AUC fi stat fiss tiżdied b' 1.5-il darba meta mqabbla ma' dik ta' doża wahda.

L-oghla u l-iżgħar livelli medji fil-plażma, meta ntlahaq stat fiss u miżmum fil-pazjenti, kienu 2.9 ± 1.6 mg/l (firxa ta' 0.02-7.6 mg/l), u 0.2 ± 0.2 mg/l (firxa ta' 0.010 sa 1.29 mg/l), waqt reġimen terapewtiku ta' 800 mg darba kuljum.

Distribuzzjoni

L-ammont ta' antibijotiku marbut mal-proteina in vitro huwa ta' madwar 60% sa 70%. Telithromycin hu mifrux sew fil-gisem. Il-volum tad-distribuzzjoni huwa ta' 2.9 ± 1.0 l/kg. Ikun hemm distribuzzjoni mgħaġġla ta' telithromycin fit-tessuti li twassal għal livelli ta' telithromycin oghla b'ammont sostanzjali fil-maġġoranza tat-tessuti li jiġu milquta milli fil-plażma. L-oghla konċentrazzjoni tat-totali tat-tessuti fil-likwidu li jmiss ma' l-epitilju, fil-makrofaġi alveolari, fil-mukoża tal-bronki, fit-tonsilli u fis-sinus kienu ta' 14.9 ± 11.4 mg/l, 318.1 ± 231 mg/l, 3.88 ± 1.87 mg/kg, 3.95 ± 0.53 mg/kg u 6.96 ± 1.58 mg/kg, rispettivament. Il-konċentrazzjoni totali fit-tessuti, 24 siegha wara doża wahda, fil-likwidu li jmiss ma' l-epitilju, fil-makrofaġi alveolari, fil-mukoża tal-bronki, fit-tonsilli u fis-sinus kienu ta' 0.84 ± 0.65 mg/l, 162 ± 96 mg/l, 0.78 ± 0.39 mg/kg, 0.72 ± 0.29 mg/kg u 1.58 ± 1.68 mg/kg, rispettivament. Il-medja tal-konċentrazzjoni massima ta' telithromycin fiċ-ċelluli bojod tad-dem kienet ta' 83 ± 25 mg/l.

Metabolizmu

Telithromycin huwa fil-parti l-kbira metabolizzat mill-fwied. Wara li jittiehed mill-halq, id-doża titnehha f'zewġ terzi bħala metaboli u terz mhux mibdul. Is-sustanza prinċipali li tiċċirkola fil-plażma hija telithromycin. Il-prodott metaboliku ewlieni fiċ-ċirkolazzjoni jirrappreżenta madwar 13% ta' telithromycin AUC, u hu inqas qawwi kontra l-mikrobi minn telithromycin innifsu. Prodotti metabolici oħrajn instabu fil-plażma, l-awrina u l-ippurgar, li jissarf fuq anqas minn jew daqs 3% tal-plażma AUC.

Telithromycin huwa metabolizzat minn iżoenzimi ta' CYP450, kif ukoll minn enzimi li mhumiex tat-tip CYP. L-enzima prinċipali ta' CYP450 involuta fil-metabolizmu ta' telithromycin hija CYP3A4. Telithromycin huwa impeditur ta' CYP3A4 u CYP2D6, iżda jew m'għandux effett jew għandu wiehed limitat fuq CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 u 2E1.

Eliminazzjoni

Wara li telithromycin radjutikkettat jingħata mill-halq, 76% tar-radjuattività instabet fl-ippurgar u 17% fl-awrina. Madwar terz ta' telithromycin tneħħa kif inhu, 20% fl-ippurgar u 12% fl-awrina.

Telithromycin juri farmakokinetiċi moderati u mhux linejari. Il-*clearance* totali (medja $\pm$ SD) hija ta' madwar 58 ± 5 l/h wara li jinghata fil-vina, waqt li madwar 22% ta' dan isehh permezz tal-*clearance* renali. Telithromycin juri nżul tri-esponenzjali mill-plażma, b'*half-life* ta' distribuzzjoni mgħaġġla ta' 0.17 h. Il-*half-life* ta' l-eliminazzjoni ta' telithromycin hija bejn 2 - 3 sigħat, u l-*half-life* terminali, inqas importanti, hija madwar 10 sigħat wara doża ta' 800 mg darba kuljum.

Gruppi speċjali

- Indeboliment renali

Fi studju fejn ntuzaw dożi multipli 36 individwu li kellhom indeboliment tal-kliwi, ta' gradi differenti, kien hemm żieda ta' 1.4 drabi fi $C_{max,ss}$, u żieda ta' darbtejn aktar fl-AUC (0-24)_{ss} b'dożi multipli ta' 800 mg fil-grupp ta' pazjenti li kellhom indeboliment sever renali (CLCR <30 ml/min), meta mqabblin ma' voluntiera b'saħħithom; dożaġġ imnaqqas ta' Levvix huwa irrakkomandat (ara sezzjoni 4.2). Minn data innotata, doża ta' 600 mg kuljum, bejn wiehed u iehor hija ekwivalenti għad-doża li għandhom jiġu esposti għaliha individwi b'saħħithom. Minn data ibbażata fuq simulazzjoni, sistema ta' dożaġġ li talterna bejn 800 mg kuljum u 400 mg kuljum f'pazjenti b'indeboliment sever renali tapprossima l-AUC (0-48 sigħat) f'individwi b'saħħithom li jirċievu 800 mg darba kuljum.

L-effett tad-dijalizi, fit-tneħħija ta' telithromycin, ma kienx studjat.

- Indeboliment epatiku

Minn studju ibbażat fuq doża waħda (ta' 800 mg) fi 12-il pazjent u studju ibbażat fuq dożi multipli (ta' 800 mg) fi 13-il pazjent b'indeboliment epatiku minn hafif sa sever (Klassi Child Pugh A, B u C), iċ- C_{max} , AUC u $t_{1/2}$ ta' telithromycin kienu simili meta mqabblin ma' daww li nstabu f'individwi b'saħħithom, ta' l-istess età u s-sess maskil jew dak femminil. Fiz-żewġ studji, tneħħija oġġla mill-kliwi kienet osservata f'daww il-pazjenti li kellhom indeboliment epatiku. Dovut għal esperjenza limitata f'pazjenti b'kapacià metabolika mnaqqsa tal-fwied, Levvix għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom indeboliment epatiku (ara wkoll sezzjoni 4.4).

- Persuni anzjani

Il-livell massimu fil-plażma u l-AUC ta' telithromycin f'persuni li għandhom aktar minn 65 sena (medja ta' 75 sena) żdied madwar darbtejn, meta mqabbel ma' dak milhuq f'adulti b'saħħithom u t'età żgħira. Dawn it-tibdiliet farmakokinetiċi m'għandhomx bżonn tibdil fid-dosa.

- Pazjenti pedjatriċi

Il-farmakokinetiċi ta' telithromycin f'popolazzjoni pedjatrika, iżgħar minn 12-il sena ma kienux studjati. Tagħrif limitat, miġbur minn pazjenti pedjatriċi bejn it-13 u 17-il sena, wera li l-livelli ta' telithromycin f'dan il-grupp kienu simili għal daww f'pazjenti bejn 18 u 40 sena.

- Sess

Il-farmakokinetiċi ta' telithromycin kienu simili bejn daww ta' sess maskil u daww ta' sess femminili.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Studji dwar l-effetti tossiċi b'dożi ripetuti ta' telithromycin li damu 1, 3 u 6 xhur fuq il-far, il-kelb u x-xadina, urew li l-fwied kien l-organu prinċipali li ntlagat minn effetti tossiċi, b'livelli għolja t'enzimi tal-fwied, u evidenza histoloġika ta' dannu. Dawn l-effetti wrew tendenza li jtilqu wara l-waqfien tal-kura. Esponimenti fil-plażma ibbażata fuq il-parti tas-sustanza attiva u mhux marbuta, f'livelli meta ma jkunux osservati effetti avversi, kienu minn 1.6 sa 13-il darba l-esponiment kliniku mistenni.

Il-fosfolipidożi (stat ta' meta jizdiedu l-ammonti ta' fosfolipidi fiċ-ċelluli), li effettwat numru ta' organi u tessuti (per eżempju, il-fwied, il-kliwi, il-pulmun, it-timu, il-milsa, il-marrara, in-nodi limfatiċi meżenterici, u l-passaġġ gastro-intestinali), tfaċċat fil-fariet u l-klieb, li ngħataw telithromycin f'dożi ripetuti ta' 150 mg/kg/jum jew aktar, għal xahar, u 20 mg/kg/jum jew aktar, għal 3 sa 6 xhur. Din l-iskema tikkorrispondi għall-espożizzjoni sistemika ta' livelli ta' sustanza attiva u libera ta' mhux anqas minn 9 darbiet il-livelli mistennija fil-bniedem wara xahar, u anqas minn darba il-livell mistenni

fil-bniedem wara sitt xhur, rispettivamente. Kien hemm evidenza ta' rivversibilità wara l-waqfien tal-kura. It-tifsira ta' dawn is-sejbiet fir-rigward tal-bniedem mhux magħrufa.

Bhall-makrolidi, telithromycin tawwal l-intervall tal-Tc fil-klieb, kif ukoll tawwal l-*action potential* fil-fibri ta' Purkinje fil-fenek in vitro. Dawn l-effetti deheru meta l-livelli ta' medicina mhux marbuta fil-plazma kienu 8 sa 13-il darba tal-livell mistenni waqt l-użu kliniku. Ipokalmja u quinidine kellhom effetti addittivi/supra-addittivi in vitro, waqt li b' sotalol l-effett kien rafforzatzat. Telithromycin, iżda mhux il-prodotti metabolici umani ewlenin tiegħu, kellu attività impeditriċi fuq il-kanali HERG u Kv1.5.

Studji tossiċi fuq ir-riproduttività wrew maturazzjoni mnaqqsa fuq il-gameti tal-far, u effetti avversi fuq il-fertilizzjoni. F'dożi għoljin kien hemm effetti tossiċi fuq l-embriju u zieda fin-numru ta' kazijiet ta' ossifikazzjoni mhux kompleta, u anomaliji ta' l-għadam. Studji fuq il-firien u l-fniek ma kienux konklużivi dwar il-possibilità ta' effett teratoġeniku, kien hemm evidenza mhux ċara ta' effetti mhux mixtieqa fuq l-izvilupp tal-fetu meta ingħataw dożi għoljin.

Telithromycin u l-prodotti metabolici ewlenin fil-bniedem ma wrewx potenzjal ġenotossiku f' testijiet in vitro u in vivo. Ma sarux studji fuq telithromycin rigward kanċeroġenicità.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Il-qalba tal-pillola:

Microcrystalline cellulose
Povidone K25
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

Il-kisja tal-pillola:

Talc
Macrogol 8000
Hypromellose 6 cp
Titanium dioxide E171
Yellow iron oxide E172
Red iron oxide E172

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

M'hemm l'ebda struzzjonijiet għal ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Żewġ pilloli jinsabu f'kull kavita mzaqqa fl-istrixxa.

Jinsab f'pakketti ta' 10, 14, 20 u 100 pillola.

PVC opak/fojl ta' l-aluminju

Jinsab f'pakketti ta 5 x 2 pilloli

PVC opak/fojl ta' l-aluminju imtaqqab doża doża

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

7. ID-DETENUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRI TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/192/001-005

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI / TIGDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 9 ta' Lulju 2001

Data ta' l-ewwel tigdidi: 9 ta' Lulju 2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

ANNESS II

- A. DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

A. DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott:

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

B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FUQ IL-FORNIMENT UL-UŻU IMPOSTI FUQ ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TA' L-UŻU MINGHAJR PERIKLU U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ma jghoddx f'dan il-każ.

- **KUNDIZZJONIJIET OHRA**

Id-detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jissottometti PSURs kull 6 xhur.

ANNES III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
Kartuna

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Levviac 400 mg pilloli miksija b'rita
Telithromycin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pillola miksija b'rita għandha 400 mg telithromycin

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 pilloli miksija b'rita
14-il pillola miksija b'rita
20 pillola miksija b'rita
100 pillola miksija b'rita
5 x 2 pilloli miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LIL-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA/IET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

EXP {XX/SSSS}

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/192/001 10 pilloli
EU/1/01/192/002 14-il pillola
EU/1/01/192/003 20 pillola
EU/1/01/192/004 100 pillola
EU/1/01/192/005 5 x 2 pilloli

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot {numru}

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-ricetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Levviac

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISTRIXXI JEW FUQ IL-FOLJI
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Levviac 400 mg pilloli miksija b'rita
Telithromycin

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

3. DATA TA' META JISKADI

EXP{XX/SSSS}

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot {numru}

B. FULJETT TA' TAGHRIF

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU

Levviac 400 mg pilloli miksija b'rita Telithromycin

Aqra dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.
- Din il-mediċina giet moghtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni ohra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tieghek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humix imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Levviac u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tiehu Levviac
3. Kif għandek tiehu Levviac
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħżen Levviac
6. Aktar tagħrif

1. X'INHU LEVVIAC U GHALXIEX JINTUŻA

Levviac jappartjeni għall-klassi ta' mediċini msejja ketolidi, klassi ġdida t'antibijotiċi relatata mal-makrolidi. L-antibijotiċi jwaqqfu l-mikrobi, li qegħdin jikkagunaw l-infezzjonijiet, milli jikbru.

Levviac jintuża fl-adulti u l-adolesxenti minn 12-il sena 'l fuq biex ikunu kurati infezzjonijiet ikkawżati mill-batteri, li l-mediċina hija attiva kontrihom. Fl-adolesxenti ta' 12-il sena u akbar, Levviac jista' jintuża biex ikunu ittrattati l-infezzjonijiet tal-gerżuma. Fl-adulti, l-infezzjonijiet li Levviac jista' jintuża kontrihom huma: infezzjonijiet tal-gerżuma, infezzjonijiet tas-sinus, infezzjonijiet tal-bronki f'pazjenti li ilhom ibatu minn problemi tan-nifs għal żmien twil, u pnemonja.

2. QABEL MA TIEHU LEVVIAC

Tieħux Levviac:

- jekk tbat minn myasthenia gravis, marda rari li tikkawża dgħjufija muskolari.
- jekk inti allergiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) għal telithromycin, għal kwalunkwe mill-antibijotiċi li jappartjenu għall-klassi tal-makrolidi, jew għal kwalunkwe wiehed mill-ingredjenti l-oħrajn ta' Levviac. Jekk tiġi fid-dubju kellem lit-tabib jew l-ispizjar tieghek.
- jekk kellek epatite u/jew is-suffejra waqt li kont qed tiehu Levviac fil-passat
- jekk qed tiehu xi prodotti mediċinali biex jikkontrollawlek il-livell tal-kolesterol jew xahmijiet ohra fid-demem
- jekk taf li inti jew xi hadd fil-familja tieghek għandkom abnormalità fl-elettro-kardjogramma (ECG), hekk imsejja "sindromu tal-QT twil"
- waqt li qed tiehu xi mediċini ohra li fihom waħda minn dawn is-sustanzi attivi:
 - ergotamine jew dihydroergotamine (pilloli jew sustanza li tittieħed man-nifs (inhejler) għall-migranja)
 - terfenadine jew astemizole (problemi ta' allergija)
 - cisapride (problemi diġestivi)
 - pimozide (problemi psikjatriċi)

- Jekk qed tbatu minn indeboliment sever renali u/jew indeboliment sever tal-fwied, tiegħu Levviex waqt li qed tiegħu mediċini oħra li fihom kwalunkwe waħda minn dawn is-sustanzi attivi:
 - ketoconazole (kura kontra l-infezzjonijiet tal-fungu)
 - mediċina li tissejjaħ inibitur tal-protease (trattament tal-HIV)
- Ara wkoll it-sezzjoni “Użu ta’ mediċini oħra”

Ogħhod attent hafna b’Levviex:

- jekk għandek xi mard tal-qalb bħal mard koronarju tal-qalb, aritmiji tal-ventrikoli, bradikardja, jew jekk għamilt xi testijiet li żvelaw kundizzjonijiet mediċi bħall-potassium jew magnesium baxx fid-demm
- jekk tiżviluppa dijarrea severa jew fit-tul, jew bid-demm, waqt jew wara li tkun haadt il-pilloli Levviex. Kellem lit-tabib tiegħek immedjatement għax jista’ jagħti l-każ li jkollok twaqqaf il-kura. Dan jista’ jkun sinjal ta’ infjammazzjoni tal-musrana (*kolite psewdomembranja*) li tista’ issejjaħ wara l-kura bl-antibijotiċi.
- jekk għandek mard tal-fwied
- jekk ikollok disturbi fil-vista (vista mċajpra, diffikulta biex wiehed jiffoka, vista doppja)
- jekk ikollok telf mis-sensi għal żmien qasir (hass hażin)
- Il-pilloli ta’ Levviexmhux irrakkomandati għall-użu fit-tfal u adoloxxenti taħt it-12-il sena.

Ara wkoll Is-sezzjoni “Tiegħu Levviex” u “Użu ta’ mediċini oħra” u “Sewqan u thaddim ta’ magni”.

Meta tiegħu mediċini oħra

Jekk jogħgbok għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiegħu jew haadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta tat- tabib, għax xi whud minnhom jistgħu ma jaqblux ma` Levviex.

M’għandekx tuża Levviex ma’ mediċini li fihom ergotamine jew dihydroergotamine taħt għamla ta’ pilloli jew inhejlers għall-migranja, terfenadine jew astemizole għal problemi allergiċi, cisapride għal problemi diġestivi u pimozone għal problemi psikjatriċi. M’għandekx tuża Levviex jekk qed tiegħu ċerti prodotti mediċinali bħal simvastatin, biex jikkontrollawlek il-livell tal-kolesterol fid-demm few xahmijiet oħrajn.

Ara wkoll it-sezzjoni “Tiegħu Levviex”

Huwa partikolarment importanti li t-tabib tiegħek ikun jaf jekk qed tiegħu xi mediċini li fihom phenytoin u carbamazepine (għall-epilessija), rifampicin (antibijotiku), phenobarbital jew St John’s wort, mediċini bħal tacrolimus, cyclosporin u sirolimus (għat-trapjanti ta’ l-organi), jew metoprolol (għad-disturbi fil-qalb) jew ritonavir, mediċina kontra l-HIV.

Meta tiegħu Levviex ma’ l-ikel u max-xorb

Levviex jista’ jittiehed qabel jew wara l-ikel.

Tqala u Tredidh

Jekk inti tqila b’tarbija tiegħu pilloli ta’ Levviex għax is-sigurtà ta’ Levviex fit-tqala mhix suffiċjentement stabbilita. Jekk qed tredida’ tiegħu pilloli ta’ Levviex.

Sewqan u thaddim ta’ magni

Waqt li qiegħed tiegħu Levviex, illimita s-sewqan u attivitajiet oħra ta’ periklu. Jekk ikollok problemi fil-vista jew hass hażin waqt li qiegħed tiegħu Levviex, issuqx, thaddimx makkinarju kbir, jew tagħmel attivitajiet oħra ta’ periklu.

Meta tiegħu pilloli ta’ Levviex jistgħu jiffaċċaw xi effetti sekondarji bħal disturbi fil-vista li jistgħu jnaqqsu l-abbiltà biex tagħmel ċertu xogħol. Każijiet rari transitorji ta’ telf mis-sensi (hass hażin), li jistgħu jkunu preċeduti minn sintomi tan-nervaturi tal-vagus (telqa, disturbi gastro-intestinali), kienu irrapportati. Dawn is-sintomi jistgħu jiffaċċaw anki wara l-ewwel doża ta’ Levviex.

3. KIF Għandek Tiegħu Levviex

It-tabib tiegħek jgħidlek kemm għandek tiegħu pilloli Levviex, x’hin u għal kemm żmien.

It-tul ta' zmien tal-kura huwa normalment 5 ijiem għall-infezzjonijiet tal-gerżuma, infezzjonijiet tas-sinuses ta' l-imnieher, u infezzjonijiet tal-passaġġi respiratorji f'dawk il-pazjenti li ilhom ibatu minn diffikultajiet fin-nifs, u minn 7 sa 10 ijiem għall-pulmonite.

Id-doża rakkomandata ta' Levviavx għall-adulti u t-tfal ta' 12-il sena jew akbar hija ta' żewġ pilloli ta' 400 mg darba kuljum (800 mg darba kuljum).

Jekk għandek indeboliment sever tal-kliwi għandek tiehu 800 mg kuljum (żewġ pilloli ta' 400 mg) li talterna ma 400 mg kuljum (pillola waħda ta' 400 mg), u tibda bid-doża ta' 800 mg.

Ibla' l-pilloli shah b'tazza ilma.

L-aħjar li tiehu l-pilloli kuljum fl-istess hin. Jekk hu possibli hu l-pilloli qabel tidhol torqod, biex tnaqqas l-impatt potenzjali ta' disturbi fil-vista u telf mis-sensi

Jekk tiehu Levviavx aktar milli suppost Jekk aċċidentalment tiehu pillola waħda żejda, x'aktarx m'hu ser jigri xejn. Jekk tiehu aktar pilloli bi żball, hu parir tat-tabib jew ta' l-ispizjar tiegħek. Jekk huwa possibli hu l-pilloli jew il-kaxxa miegħek biex turihom / turiha lit-tabib jew lill-ispizjar.

Jekk tinsa tiehu Levviavx

Jekk insejt tiehu doża, hudha kemm jista' jkun malajr. Madankollu, jekk ikun wasal il-hin għad-doża li tmiss, aqbez id-doża li tliet u hu l-pillola li jmiss fil-hin tas-soltu.

Jekk tieqaf tiehu Levviavx

Hu l-kors shih ta' pilloli li ordnalek it-tabib. Anki jekk tibda thossok aħjar qabel ma tkun spiċċajthom kollha. Jekk twaqqaf il-pilloli qabel iż-żmien, l-infezzjoni tista' terġa' tigi lura, jew il-kundizzjoni tiegħek tista' taqleb għall-aġar

Jekk twaqqaf il-pilloli malajr wisq tista' tohloq reżistenza tal-mikrobi għall-medicina.

Jekk thoss li qed tbatu minn xi effett sekondarju, għid lit-tabib immedjatament biex tiehu parir qabel ma jmissek tiehu d-doża li tmiss.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhall-kull medicina ohra, Levviavx jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd. Hafna minnhom huma rari u jgħaddu, izda kazijiet rari hafna ta' reazzjonijiet avversi u serji li jinvolvu l-fwied u jikkagunaw indeboliment epatiku, inkluzi kazijiet fatali kienu rapportati. Għalhekk, jekk thoss xi waħda minn dawn l-effetti msemmija hawn taht, waqqaf Levviavx u għid lit-tabib tiegħek immedjatament:

- Reazzjonijiet tal-gilda jew dawk allergici bhall-nefha tal-wieċ jew kondizzjonijiet serji tal-gilda ikkaratterizzati minn tbajja' homor jew infafet.
- Dijarrea severa, persistenti jew bid-demm, flimkien ma' wġiġh ta' żaqq jew deni, jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni serja tal-musrana, li tista' issehh rari hafna wara kura bl-antibijotiċi.
- Sinjali u sintomi ta' epatite (mard tal-fwied) bħal sfurija tal-gilda u ta' l-ghajnejn, awrina skura, hakk, nuqqas ta' aptit jew uġiġh addominali.
- Deterjorament ta' marda msejha myasthenia gravis, marda rari li tikkawża dgħjufija tal-muskoli.

Dawn l-effetti serji msemmija hawn fuq m'humiex komuni (minn 1 f'kull 1000 sa anqas minn 1 f'kull 100), rari (1 f'kull 10,000 sa anqas minn 1 f'kull 1000) jew rari hafna (anqas minn 1/10,000 pazjent inkluzi rapporti iżolati), izda jistgħu jinhtiegu attenzjoni medika urġenti.

L-effetti l-ohra mhux mixtieqa u imnizzla hawn taht qed jinghataw b'estimu tal-frekwenza li bihom jistgħu isehhu.

L-aktar effett komuni (10 jew aktar minn kull 100 pazjent) li jista' jsehh b' huwa id-dijarrea, normalment hafifa u temporanja.

Effetti ohra li jsehhu ta' spiss (1 sa 10 minn kull 100 pazjent) b' Levviav huma:

- Dardir, rimettar, ugigh ta' zaqq, gass, sturdament, ugigh ta' ras, tibdil fit-toghma, infezzjoni bil-*Candida* tal-vagina (infezzjoni b' fungus karatterizzat b' hakk lokali, hruq u tisfija bajda), zieda fil-livell ta' l-enzimi tal-fwied (tinduna biha permezz ta' test tad-demmm).

Effetti ohra mhux komuni, jew rari (1 minn kull 10,000 pazjent sa anqas minn 1 kull 100 pazjent) li jistghu isehhu b' Levviav huma:

- Stitikezza, nuqqas t'aptit, stomatite (infjammazzjoni tal-halq), infezzjoni tal-halq bil-*Candida* (infezzjoni tal-fungu), epatite, raxx, urtikarja, hakk, ekzema, sonnolenza, insomnja, nervożizmu, vertigo, parastezja (tnemnim ta' l-idejn u s-saqajn), disturbi fil-vista (vista m'ajpra, diffikulta biex wiehed jiffoka, vista doppja), fwawar, telf mis-sensi ghal żmien qasir (hass hazin), arritmja, bradikardja, jew palpitazzjonijiet (tibdil fir-rata tal-qalb jew fl-ECG), pressjoni baxxa, eżinofilja (zieda ta' tip ta' ċerti ċelluli bojod fid-demmm, tinduna biha permezz ta' test tad-demmm).

Effetti sekondarji u rari hafna (anqas minn 1 f'kull 10,000 pazjent) li jistghu jigr u b' Levviav huma: Disturbi fix-xamm, bughawwieg.

Effetti sekondarji ohra li jistghu jigr u b' Levviav huma:

Abnormalità fl-elettrokardjogramma (ECG) li tissejjah intervall tal-QT imtawwal u infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite).

Mill-esperjenza meħuda wara li l-prodott tpoġġa fuq is-suq, l-indeboliment tal-fwied kien rapportat (frekwenza mhix magħrufa).

Jekk wahda minn dawn l-effetti mhux mixtieqa qieghda taghtik fastidju, hija severa, jew ma tmurx wahidha meta tkompli tiehu l-kura, ghid lit-tabib tieghek.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumie x imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħgbok, ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

5. KIF TAHZEN LEVVIAX

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tużax Levviav wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kaxxa.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Levviav

- Is-sustanza attiva hi telithromycin.
- Is-sustanzi l-ohra huma microcrystalline cellulose, povidone K25, croscarmellose sodium, magnesium stearate fil-qalba tal-pillola kif ukoll talc, macrogol 8000, hypromellose 6 cp, titanium dioxide E171, iron oxide isfar E172, iron oxide ahmar E172 fil-kisja tal-pillola.

Id-dehra tal Levviav u d-daqs tal-pakkett

Il-pilloli ta' Levviav 400 mg huma ta' kulur orangjo ċar, oblongi, imbuzzati miż-żewġ naħat, miksija b'rita, b' "H3647" imnaqqax fuq naħa wahda u "400" fuq in-naħa l-ohra.

Il-pilloli ta' Levviex jigu go folji. Hemm żewġ pilloli f'kull kavità tal-folja. Huma disponibbli f'pakketti ta' 10, 5x2, 14, 20 u 100 pillola. Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakketti jistghu jkunu għal skop kummerċjali.

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq u l-Manifattur:

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq ta' Levviex huwa:

Il-manifattur ta' Levviex huwa:

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

Għal kull taghrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja ir-rappreżentant lokali tad-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq.

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

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f'