

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levviac 400 mg filmomhulde tablet.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg telithromycine.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Licht oranje, langwerpige, biconvexe tablet, bedrukt met H3647 aan de ene en 400 aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Als Levviac wordt voorgeschreven, dienen de officiële richtlijnen op het gepast gebruik van antibacteriële middelen en de plaatselijke prevalentie van resistentie in overweging te worden genomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

Levviac is bestemd voor de behandeling van de volgende infecties:

Bij patiënten van 18 jaar en ouder:

- Milde of matig ernstige pneumonie, verkregen buiten het ziekenhuis (zie rubriek 4.4)
- In geval van behandeling van infecties veroorzaakt door stammen waarvan bekend is of vermoed wordt dat zij resistent zijn tegen bèta-lactam antibiotica en/of macroliden (op basis van de voorgeschiedenis van de patiënt of nationale of regionale resistentiegegevens) en dat zij deel uitmaken van het antibacteriële spectrum van telithromycine (zie rubrieken 4.4 en 5.1):
 - Acute exacerbatie van chronische bronchitis
 - Acute sinusitis

Bij patiënten van 12 jaar en ouder:

- Tonsillitis/faryngitis veroorzaakt door *Streptococcus pyogenes*, als alternatief voor een behandeling met bèta-lactam antibiotica wanneer deze niet kunnen worden toegepast, in landen of regio's met een significante prevalentie van macrolide-resistente *S. pyogenes*, indien resistentie door ermTR of mefA genen gemedieerd wordt (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De aanbevolen dosering is 800 mg éénmaal daags, dat wil zeggen twee tabletten van 400 mg éénmaal daags. De tabletten dienen in hun geheel met voldoende water te worden ingenomen. De tabletten kunnen al dan niet met voedsel worden ingenomen. Het kan raadzaam zijn om Levviac voor het slapengaan in te nemen om de potentiële gevolgen van gezichtsstoornissen en bewustzijnsverlies te verminderen (zie rubriek 4.4).

Afhankelijk van de indicatie is het behandelingsschema bij patiënten van 18 jaar en ouder als volgt:

- Pneumonie, verkregen buiten het ziekenhuis: 800 mg eenmaal daags gedurende 7 tot 10 dagen.
- Acute exacerbatie van chronische bronchitis: 800 mg eenmaal daags gedurende 5 dagen.
- Acute sinusitis: 800 mg eenmaal daags gedurende 5 dagen.

- Tonsillitis/faryngitis veroorzaakt door *Streptococcus pyogenes*: 800 mg eenmaal daags gedurende 5 dagen.

Het behandelingsschema bij patiënten van 12 tot 18 jaar als volgt:

- Tonsillitis/faryngitis veroorzaakt door *Streptococcus pyogenes*: 800 mg eenmaal daags gedurende 5 dagen.

Bij ouderen:

Gebaseerd op alleen de leeftijd heeft de dosering geen aanpassing voor oudere patiënten.

Bij kinderen:

Levviac wordt afgeraden voor gebruik bij kinderen minder dan 12 jaar oud vanwege een gebrek aan gegevens over de veiligheid en effectiviteit (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornissen:

De dosering heeft geen aanpassing bij patiënten met milde of matige nierfunctiestoornissen. Levviac wordt niet aanbevolen als eerstekeusbehandeling bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinine klaring < 30 ml/min) of patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen gepaard gaand met leverfunctiestoornissen, omdat het optimale dosisformaat (600 mg) niet beschikbaar is. Indien behandeling met telithromycine noodzakelijk wordt geacht, kunnen deze patiënten behandeld worden door afwisselend een dagdosis van 800 mg en 400 mg te geven, beginnend met de 800 mg dosis.

Bij hemodialysepatiënten moet het doseringsschema als dusdanig aangepast worden dat Levviac 800 mg na de dialysesessie op wordt gegeven (zie ook rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornissen:

De dosering heeft geen aanpassing bij patiënten met milde, matige of ernstige leverfunctiestoornissen tenzij de nierfunctie ernstig gestoord is, echter de ervaring bij patiënten met leverfunctiestoornissen is beperkt. Daarom dient Levviac met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie ook rubriek 4.4 en 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Levviac is gecontra-indiceerd bij patiënten met myasthenia gravis (zie rubriek 4.4).

Overgevoeligheid voor de actieve stof, voor enig macrolide antibioticum of voor één van de hulpstoffen.

Levviac mag niet gebruikt worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van hepatitis en/of geelzucht geassocieerd met het gebruik van telithromycine.

Gelijktijdige toediening van Levviac en een van de volgende stoffen is gecontra-indiceerd: cisapride, ergotalkaloïde-derivaten (zoals ergotamine en dihydroergotamine), pimozide, astemizole en terfenadine (zie rubriek 4.5).

Levviac dient niet gelijktijdig te worden gebruikt met simvastatine, atorvastatine en lovastatine. Behandeling met deze geneesmiddelen dient te worden onderbroken tijdens de behandeling met Levviac (zie rubriek 4.5).

Levviac is gecontra-indiceerd bij patiënten met een aangeboren of een in de familie anamnese voorkomend verlengd QT syndroom (tenzij uitgesloten middels een ECG) en bij patiënten met een bekend verlengd QT-interval.

Bij patiënten met ernstige nier- en/of leverfunctiestoornissen, is gelijktijdige toediening van Levviac met sterke CYP3A4 remmers, zoals proteaseremmers of ketoconazol, gecontra-indiceerd.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals geldt voor macroliden dient Levviax, vanwege de QT-interval verlengende potentie, met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met coronair hartlijden, een voorgeschiedenis van ventriculaire aritmieën, niet gecorrigeerde hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie, bradycardie (<50 bpm), of tijdens gelijktijdige toediening van Levviax met QT-interval verlengende geneesmiddelen of sterke CYP3A4 remmers, zoals protease remmers en ketoconazol.

Zoals geldt voor bijna alle antibacteriële middelen kan diarree, vooral als dit ernstig, aanhoudend en/of bloederig is, gedurende of na de behandeling met Levviax veroorzaakt worden door pseudomembraneuze colitis. Als pseudomembraneuze colitis vermoed wordt, moet de behandeling met Levviax onmiddellijk gestopt worden en dienen patiënten behandeld te worden met ondersteunende maatregelen en/of specifieke therapie.

Exacerbaties van myasthenia gravis zijn gemeld bij patiënten die met telithromycine werden behandeld en dit werd soms waargenomen binnen een paar uur na de eerste dosis.

Gevallen van overlijden en van acute, snel intredende en levensbedreigende, respiratoire insufficiëntie zijn gemeld (zie rubriek 4.8).

Veranderingen in leverenzymwaarden zijn vaak waargenomen in klinische studies met telithromycine. Gevallen van ernstige hepatitis en leverfalen, dodelijke gevallen inbegrepen (welke over het algemeen geassocieerd werden met ernstige voorafbestaande ziekte of gelijktijdig gebruikte medicatie), zijn gerapporteerd na het op de markt komen (zie rubriek 4.8). Deze leverreacties werden waargenomen gedurende of onmiddellijk na de behandeling en waren in de meeste gevallen omkeerbaar na staken van telithromycine.

Patiënten dienen geadviseerd te worden om te stoppen met de behandeling en contact op te nemen met hun arts als zich aanwijzingen en symptomen van leverziekte zoals anorexie, geelzucht, donkere urine, pruritus of een pijnlijke buik ontwikkelen.

Vanwege de beperkte ervaring, dient Levviax met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2).

Levviax kan gezichtsstoornissen veroorzaken, in het bijzonder door het vertragen van het vermogen om te accommoderen of het vermogen om de accommodatie weer los te laten. Gezichtsstoornissen omvatten wazig zien, accommodatiestoornissen en dubbel zien. De meeste gevallen waren mild tot matig, maar ook ernstige gevallen werden gemeld (zie rubrieken 4.7 en 4.8).

Post-marketing waren er meldingen van tijdelijk bewustzijnsverlies als bijwerking, in sommige gevallen geassocieerd met een vagaal syndroom (zie rubrieken 4.7 en 4.8).

Het kan raadzaam zijn om Levviax voor het slapengaan in te nemen om de potentiële gevolgen van gezichtsstoornissen en bewustzijnsverlies te verminderen.

Levviax dient niet te worden gebruikt gedurende, en tot twee weken na, de behandeling met CYP3A4 inductoren (zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital, St. Janskruid). Gelijktijdige behandeling met deze geneesmiddelen zou kunnen leiden tot subtherapeutische spiegels van telithromycine en kan daarom aanleiding geven tot het falen van de behandeling (zie rubriek 4.5).

Levviax is een remmer van CYP3A4 en dient uitsluitend onder bepaalde omstandigheden te worden gebruikt tijdens behandeling met andere geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4.

In gebieden met een hoge incidentie van erytromycine A resistentie, is het specifiek van belang rekening te houden met de evolutie van het gevoeligheidspatroon voor telithromycine en andere antibiotica.

Bij pneumonie verkregen buiten het ziekenhuis is de werkzaamheid aangetoond bij een beperkt aantal patiënten met risicofactoren, zoals pneumococcale bacteriëmie of leeftijd ouder dan 65 jaar.

Er is beperkte ervaring met de behandeling van infecties veroorzaakt door penicilline of erytromycine resistente *S. pneumoniae*, maar tot op heden is de klinische werkzaamheid en eradicatie vergelijkbaar met de behandeling van gevoelige *S. pneumoniae*.

Voorzichtigheid is geboden wanneer *S. aureus* het verdachte pathogeen is en er op grond van lokale epidemiologie een kans is op erytromycine resistentie.

L. pneumophila is *in vitro* in hoge mate gevoelig voor telithromycine. De klinische ervaring met de behandeling van pneumonie veroorzaakt door *legionella* is beperkt.

Zoals geldt voor macroliden, wordt *H. influenza* geclassificeerd als matig gevoelig. Hiermee dient rekening te worden gehouden wanneer infecties worden behandeld die veroorzaakt zijn door *H. influenza*.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

- Effect van Levviac op andere geneesmiddelen

Telithromycine is een remmer van CYP3A4 en een milde remmer van CYP2D6. *In vivo* studies met simvastatine, midazolam en cisapride hebben aangetoond dat CYP3A4 in het maag-darmkanaal in sterke mate en hepatisch CYP3A4 matig worden geremd. De mate van remming met verschillende CYP3A4 substraten is moeilijk te voorspellen. Daarom dient Levviac niet te worden gebruikt tijdens behandeling met geneesmiddelen die substraten zijn voor CYP3A4, tenzij plasma concentraties van het CYP3A4 substraat, werkzaamheid of bijwerkingen nauwkeurig kunnen worden gecontroleerd. Als dit niet kan dient behandeling met het CYP3A4 substraat te worden onderbroken tijdens behandeling met Levviac.

Geneesmiddelen met de potentie om het QT-interval te verlengen

Van Levviac wordt verondersteld dat het de plasmaspiegels verhoogt van cisapride, pimozide, astemizole en terfenadine. Dit kan resulteren in verlenging van het QT-interval en cardiale aritmieën inclusief ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrilleren en torsades de pointes.

Gelijktijdige toediening van Levviac met een van deze geneesmiddelen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Voorzichtigheid is geboden wanneer Levviac wordt toegediend aan patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval kunnen verlengen (zie rubriek 4.4).

Ergotalkaloïde-derivaten (zoals ergotamine en dihydroergotamine)

Afgeleid van erytromycine A en josamycine, kan gelijktijdig gebruik van Levviac en alkaloïde derivaten leiden tot ernstige vasoconstrictie ("ergotisme") met mogelijke necrose van de extremiteiten. De combinatie is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Statines

Wanneer simvastatine gelijktijdig met Levviac werd toegediend, was er een 5,3-voudige toename in de C_{max} van simvastatine, een 8,9-voudige toename in de AUC van simvastatin, een 15-voudige toename in de C_{max} van simvastatine zuur en een 11-voudige toename in de AUC van simvastatine zuur. *In vivo* interactie studies met andere statines zijn niet uitgevoerd, maar Levviac zou een vergelijkbare interactie kunnen geven met lovastatine en atorvastatine, een geringere interactie met cerivastatine en weinig of geen interactie met pravastatine en fluvastatine. Levviac dient niet gelijktijdig te worden gebruikt met simvastatine, atorvastatine en lovastatine. Behandeling met deze geneesmiddelen dient te worden onderbroken gedurende behandeling met Levviac. Cerivastatine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt en patiënten dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van myopathie.

Benzodiazepinen

Wanneer midazolam gelijktijdig werd toegediend met Levviax, nam de AUC van midazolam 2.2-voudig toe na intraveneuze toediening van midazolam en 6.1-voudig na orale toediening. De halfwaardetijd van midazolam nam ongeveer 2,5-voudig toe. Gelijktijdig orale toediening van midazolam met Levviax dient te worden vermeden. De intraveneuze dosering van midazolam dient zodanig naar behoefte te worden aangepast en de patiënt moet worden gecontroleerd. Dezelfde waarschuwingen zijn ook van toepassing op andere benzodiazepinen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 (met name triazolam, maar ook in mindere mate alprazolam). Voor benzodiazepinen die niet door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (temazepam, nitrazepam, lorazepam) is een interactie met Levviax onwaarschijnlijk.

Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus

Vanwege de CYP3A4-remming, kan telithromycine de concentratie van deze CYP3A4-substraten in het bloed verhogen. Wanneer telithromycine gebruikt gaat worden bij patiënten die al immunosuppressiva, ciclosporine, tacrolimus of sirolimus krijgen, dan moeten de spiegels zorgvuldig worden gecontroleerd en de dosering ervan zo nodig worden verlaagd. Wanneer behandeling met telithromycine wordt gestaakt, dan moeten ciclosporine, tacrolimus of sirolimus spiegels opnieuw zorgvuldig worden gecontroleerd en de dosis ervan zo nodig worden verhoogd.

Metoprolol

Bij gelijktijdige toediening van metoprolol (een CYP2D6-substraat) met Levviax, nemen de $C_{\max}$ en AUC van metoprolol met ongeveer 38% toe, hoewel er geen effect op de eliminatiehalfwaardetijd van metoprolol werd waargenomen. De toegenomen blootstelling aan metoprolol kan van klinisch belang zijn bij patiënten met hartfalen die met metoprolol worden behandeld. Bij deze patiënten moet voorzichtigheid in acht worden genomen bij gelijktijdige toediening van Levviax en metoprolol, een CYP2D6-substraat.

Digoxine

Er is aangetoond dat Levviax de plasmaconcentratie van digoxine verhoogt. De dalspiegels, $C_{\max}$, AUC en renale klaring namen achtereenvolgens toe met 20%, 73%, 37% en 27% bij gezonde vrijwilligers. Er werden geen significante veranderingen in ECG-parameters en geen tekenen van digoxinetoxiciteit waargenomen. Desalniettemin dient controle van de digoxine-serumspiegel te worden overwogen wanneer digoxine en Levviax gelijktijdig gebruikt worden.

Theofylline

Er bestaat geen klinisch relevante farmacokinetische interactie tussen Levviax en het vertraagde afgifte-preparaat theofylline. Het gelijktijdig gebruik van beide geneesmiddelen dient echter met een tussentijd van één uur plaats te vinden om mogelijke bijwerkingen met betrekking tot de spijsvertering, zoals misselijkheid en braken, te voorkomen.

Orale anticoagulantia

Toegenomen antistollingsactiviteit is waargenomen bij patiënten die tegelijkertijd werden behandeld met anticoagulantia en antibiotica, waaronder telithromycine. De mechanismen zijn niet volledig bekend. Hoewel Levviax geen klinische relevante farmacokinetische of farmacodynamische interactie met warfarine heeft na eenmalige toediening, dient frequentere monitoring van de protrombine-tijd/INR (International Normalised Ratio) waarden tijdens gelijktijdig gebruik te worden overwogen.

Orale anticonceptiemiddelen

Er bestaat geen farmacodynamische of klinisch relevante farmacokinetische interactie met laag gedoseerde orale 3-fasen anticonceptiva bij gezonde personen.

- Effecten van andere geneesmiddelen op Levviax:

Bij gelijktijdige herhaalde toediening van rifampicine en telithromycine namen de $C_{\max}$ en AUC van telithromycine gemiddeld af met respectievelijk 79% en 86%. Om die reden zouden gelijktijdige toediening van CYP3A4-inductoren (zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, St. Janskruid)

kunnen resulteren in subtherapeutische spiegels van telithromycine en verlies van effect. De inductie neemt geleidelijk af gedurende 2 weken na het staken van de behandeling met CYP3A4 inductoren. Levviax dient niet te worden gebruikt tijdens, en tot 2 weken na, de behandeling met CYP3A4 inductoren.

Interactie studies met itraconazole en ketoconazole, twee CYP3A4 remmers, toonden aan dat maximale plasma concentraties van telithromycine respectievelijk 1,22- en 1,51-voudig en AUC met respectievelijk 1,54 en 2,0-voudige toenames. Deze veranderingen in de farmacokinetiek van telithromycine vereisen geen aanpassing van de dosering, omdat blootstelling aan telithromycine binnen het bereik van goede tolerantie blijft. Het effect van ritonavir op telithromycine is niet onderzocht en zou kunnen leiden tot een sterke toename van de telithromycine blootstelling. De combinatie dient met voorzichtigheid te worden gebruikt.

Ranitidine (1 uur eerder ingenomen dan Levviax) en aluminium- en magnesiumhydroxide bevattende antacida hebben geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van telithromycine.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens bekend van het gebruik van Levviax bij zwangere vrouwen. Dierstudies tonen een reproductiviteits toxiciteit (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend. Levviax dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij strikt noodzakelijk.

Levviax wordt uitgescheiden in de moedermelk van dieren, in concentraties van ongeveer 5 maal van die van het maternale plasma. Overeenkomstige gegevens van de mens zijn niet beschikbaar. Levviax dient niet gebruikt te worden tijdens de periode waarin borstvoeding gegeven wordt.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Levviax kan bijwerkingen veroorzaken, zoals gezichtsstoornissen, die het vermogen om bepaalde taken uit te voeren kunnen verminderen. Bovendien zijn zeldzame gevallen van tijdelijk bewustzijnsverlies, die voorafgegaan kunnen worden door vagale symptomen, gemeld (zie rubriek 4.8). Wegens mogelijke gezichtsproblemen of bewustzijnsverlies, zouden patiënten tijdens de behandeling met Levviax moeten trachten bepaalde activiteiten te beperken zoals een motorrijtuig besturen of zware machines bedienen of andere gevaarlijke activiteiten beginnen. Indien patiënten terwijl ze Levviax nemen gezichtsstoornissen of tijdelijk bewustzijnsverlies ondervinden, mogen ze geen motorrijtuig besturen, geen zware machines bedienen en geen andere gevaarlijke activiteiten beginnen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Patiënten dienen geïnformeerd te worden dat deze bijwerkingen kunnen optreden al na de eerste inname van de medicatie. Patiënten dienen gewaarschuwd te worden over de potentiële effecten van deze verschijnselen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bij 2461 patiënten die behandeld werden met telithromycine in fase III klinische studies, zijn de volgende bijwerkingen gerapporteerd die mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd zijn aan telithromycine. Dit wordt hieronder weergegeven.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/Orgaan-klasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥1/100 en <1/10)	Soms (≥1/1000 en <1/100)	Zelden (≥1/10000 en <1/1000)	Zeer zelden (<1/10000)
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Eosinofilie		

Zenuwstelsel-aandoeningen		Duizeligheid, hoofdpijn, smaakveranderingen	Vertigo, slaperigheid, nervositeit slapeloosheid	Tijdelijk bewustzijns-verlies, paresthesie,	Parosmie
Oog-aandoeningen			Wazig zien	Dubbel zien	
Hart- en bloedvat-aandoeningen			Flushes Palpaties	Atriale aritmie, hypotensie, bradycardie	
Maagdarm-stelsel-aandoeningen	Diarree	Misselijkheid, braken, gastro-intestinale pijn, winderigheid.	Orale <i>Candida</i> infectie, stomatitis, anorexia, constipatie,		Pseudomembraneuze colitis
Lever- en gal-aandoeningen		Verhoging van leverenzymen (AST, ALT, alkalische fosfatase)	Hepatitis	Cholestatische icterus,	
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Rash, urticaria, pruritis	Eczeem	Erythema multiforme
Skeletspier-stelsel- en bindweefsel-aandoeningen					Spierkrampen
Voortplantingsstelsel-aandoeningen		Vaginale <i>Candida</i> infectie			

Gezichtsstoornissen (<1%) geassocieerd met het gebruik van Levviac, inclusief wazig zien, accommodatiestoornissen en dubbel zien, zijn meestal mild tot matig.

Het treedt doorgaans op binnen een paar uur na inname van de eerste of tweede dosis, keert terug bij de volgende dosis, duurt enkele uren en is volledig reversibel tijdens de behandeling of na het stoppen van de behandeling. Dit wordt niet geassocieerd met tekenen van oogafwijkingen (zie rubrieken 4.4 en 4.7).

In klinische studies was het effect op het QTc-interval gering (gemiddeld ongeveer 1 msec). In vergelijkende studies werden vergelijkbare effecten als met claritromycine waargenomen met een $\Delta\text{QTc} > 30$ msec tijdens de behandeling bij respectievelijk 7,6% en 7,0% van de gevallen. Geen van de patiënten in beide groepen ontwikkelde een $\Delta\text{QTc} > 60$ msec. Er waren geen meldingen van TdP of ander ernstige ventriculaire aritmieën of gerelateerde syncope in het klinisch programma en er werden geen subgroepen met verhoogd risico gezien.

Gedurende post-marketing ervaring zijn de volgende bijwerkingen gemeld (frequentie onbekend):

- Immuunsysteemaandoeningen: Angioneurotisch oedeem, anafylactische reacties inclusief anafylactische shock,
- Hartaandoeningen: QT/QTc-interval verlenging
- Maagdarmstelselaandoeningen: Pancreatitis,
- Lever en galaandoeningen: Ernstige hepatitis en leverfalen (zie rubriek 4.4),
- Zenuwstelselaandoeningen: Gevallen van snel intredende exacerbatie van myasthenia gravis zijn gemeld (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.9 Overdosering

Bij een acute overdosering dient de maag gelegeerd te worden. De patiënt dient goed geobserveerd te worden en symptomatisch en ondersteunend behandeld te worden. Adequate vochttoediening dient

gehandhaafd te worden. Bloed elektrolyten (met name kalium) moeten gecontroleerd worden. Gezien de mogelijkheid van QT-interval verlenging en het verhoogde risico op aritmieën moet ECG-controle plaatsvinden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: macroliden, lincosamiden en streptograminen, ATC-code: J01FA15.

Telithromycine is een semisynthetisch derivaat van erytromycine A behorend tot de ketoliden, een klasse van antibacteriële middelen verwant aan macroliden.

Werkingsmechanisme

Telithromycine remt de eiwitsynthese op ribosomaal niveau.

De affiniteit van telithromycine voor de 50S bacteriële subunit van het ribosoom is 10 maal groter dan die van erytromycine A, wanneer deze stam gevoelig is voor erytromycine A. Tegen erytromycine A-resistente stammen (veroorzaakt door een MLS_B resistentiemechanisme) vertoont telithromycine een meer dan 20-voudige affiniteit voor de 50S bacteriële subunit, vergeleken met erytromycine A. Telithromycine interfereert met de ribosomale translatie op het 23S ribosomale RNA niveau, waar het inwerkt op domein V en II. Daarnaast kan telithromycine de vorming van de 50S en 30S ribosomale subunits blokkeren.

Grenswaarden

De aanbevolen MIC-breekpunten (om onderscheid te maken tussen gevoelige en resistente micro-organismen) voor telithromycine zijn:

Gevoelig $\leq 0,5$ mg/l, resistent > 2 mg/l

Antibacterieel spectrum

De prevalentie van resistentie kan voor bepaalde species geografisch en met de tijd verschillen en lokale informatie over resistentie is derhalve gewenst, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Waar nodig dient advies van een deskundige ingewonnen worden wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat het nut van het middel in tenminste een deel van de infecties twijfelachtig is. Deze informatie geeft slechts een algemene richtlijn voor de waarschijnlijkheid dat een micro-organisme gevoelig zal zijn voor telithromycine.

Overwegend gevoelige soorten

Aërobe Grampositieve bacteriën

Staphylococcus aureus methicilline gevoelig (MSSA)*

Lancefield groep C en G (β hemolytische) streptokokken

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae**

Viridans groep streptokokken

Aërobe Gramnegatieve bacteriën

Legionella pneumophila

*Moraxella catarrhalis**

<u>Overige</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> * <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem zou kunnen zijn Aërobe Grampositieve bacteriën <i>Staphylococcus aureus</i> methicilline resistent (MRSA)+ <i>Streptococcus pyogenes</i> * Aërobe Gramnegatieve bacteriën <i>Haemophilus influenzae</i> \$* <i>Haemophilus parainfluenzae</i> \$
Inherent resistente organismen Aërobe Gramnegatieve bacteriën <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i>

* Klinische effectiviteit is aangetoond voor gevoelige isolaten bij de geregistreerde klinische indicaties

\$ van nature gemiddelde gevoeligheid

+Bij MRSA is het percentage van MLS_{B/C} resistente stammen meer dan 80%, telithromycine is niet actief tegen MLS_{B/C}.

Resistentie

Telithromycine induceert geen MLS_B resistentie *in vitro* tegen *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, en *Streptococcus pyogenes*, een eigenschap die verband houdt met de 3 ketofunctie. Ontwikkeling van *in vitro* resistentie voor telithromycine door spontane mutatie is zeldzaam. De meeste MRSA zijn resistent tegen erytromycine A door een constitutief MLS_B mechanisme.

In vitro resultaten hebben aangetoond dat telithromycine wordt beïnvloed door de erytromycine ermB of mefA gerelateerde resistentie mechanismen, maar in mindere mate dan erytromycine. Terwijl blootstelling aan telithromycine pneumococcal mutanten met toegenomen MICs uitselecteerde, bleven de MIC-waarden binnen het gevoeligheidsbereik.

Bij *Streptococcus pneumoniae* is er geen kruis- of co-resistentie tussen telithromycine en andere anti-bacteriële klassen waaronder erytromycine A en/of penicilline resistentie.

Bij *Streptococcus pyogenes* komt kruisresistentie voor bij hoog-niveau erytromycine A resistente stammen.

Effect op orale en faecale flora:

In een vergelijkende studie bij gezonde vrijwilligers met telithromycine 800 mg dagelijks versus claritromycine 500 mg b.i.d. gedurende 10 dagen werd een vergelijkbare en reversibele reductie van orale en fecale flora aangetoond. Echter, in tegenstelling tot claritromycine, ontstonden er bij de behandeling met telithromycine geen resistente stammen van alfa streptokokken in het speeksel.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

Telithromycine wordt redelijk snel geresorbeerd na orale toediening. Een gemiddelde maximum plasma concentratie van ongeveer 2 mg/l wordt bereikt binnen 1-3 uur na inname van een eenmaal

daagse dosering van telithromycine 800 mg. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 57% na een enkele dosis van 800 mg. De snelheid en mate van absorptie wordt niet beïnvloed door het innemen van voedsel en Levviax tabletten kunnen daarom gegeven worden zonder rekening te houden met voedsel.

Gemiddelde steady-state dalspiegels tussen 0,04 en 0,07 mg/l worden binnen 3 tot 4 dagen bereikt bij een dosering van eenmaal daags 800 mg telithromycine. Bij steady-state is de AUC circa 1,5 keer hoger dan na enkelvoudige dosering.

Gemiddelde piek- en dalplasmaconcentraties bij patiënten bij steady-state waren $2,9 \pm 1,6$ mg/l (bereik 0,02-7,6 mg/l) en $0,2 \pm 0,2$ mg/l (bereik 0,010 tot 1,29 mg/l) tijdens een therapeutisch toedieningsschema van 800 mg eenmaal daags.

Verdeling

De in vitro eiwitbinding is ongeveer 60% tot 70%. Telithromycine wordt door het hele lichaam verspreid. Het distributie volume is $2,9 \pm 1,0$ l/kg. De snelle verspreiding van telithromycine naar de weefsels resulteert in significant hogere telithromycine concentraties in de meeste doelwitweefsels dan die in plasma.

De maximale totale weefselconcentratie in de epitheelbedekkendevloeistof, alveolaire macrofagen, bronchiale mucosa, tonsillen en sinus weefsel bedroegen achtereenvolgens $14,9 \pm 11,4$ mg/l, $318,1 \pm 231$ mg/l, $3,88 \pm 1,87$ mg/kg, $3,95 \pm 0,53$ mg/kg en $6,96 \pm 1,58$ mg/kg. De totale weefselconcentratie 24 uur na dosering in de epitheelvloeistof, alveolaire macrofagen, bronchiale mucosa, tonsillen en sinus weefsel bedroegen achtereenvolgens $0,84 \pm 0,65$ mg/l, 162 ± 96 mg/l, $0,78 \pm 0,39$ mg/kg, $0,72 \pm 0,29$ mg/kg en $1,58 \pm 1,68$ mg/kg. De gemiddelde maximale concentratie van telithromycine in witte bloedcellen was 83 ± 25 mg/l.

Metabolisme

Telithromycine wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door de lever. Na orale toediening wordt tweederde van de dosering als metabolieten en eenderde onveranderd uitgescheiden. De belangrijkste stof die in plasma circuleert is telithromycine. De belangrijkste circulerende metaboliet vertegenwoordigt ongeveer 13% van de AUC van telithromycine en vertoont weinig antimicrobiële activiteit in vergelijking met het oorspronkelijke geneesmiddel. Andere metabolieten werden waargenomen in plasma, urine en faeces en vertegenwoordigden minder dan of gelijk aan 3% van de plasma AUC.

Telithromycine wordt gemetaboliseerd door zowel CYP450 isoenzymen als niet-CYP enzymen. Het voornaamste CYP450 enzym dat een rol speelt in het metabolisme van telithromycine is CYP3A4. Telithromycine is een remmer van CYP3A4 en CYP2D6, maar heeft geen of weinig effect op CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 en 2E1.

Eliminatie

Na orale toediening van radioactief gelabeld telithromycine werd 76% van de radioactiviteit teruggevonden in de faeces en 17% in de urine. Ongeveer eenderde van de telithromycine werd onveranderd uitgescheiden; 20% in de faeces en 12% in de urine. Telithromycine vertoont matige niet-lineaire farmacokinetiek. De niet-renale klaring neemt af als de dosis wordt verhoogd. De totale klaring (gemiddelde $\pm$ SD) is ongeveer 58 ± 5 l/u, na een intraveneuze toediening, waarvan ongeveer 22% door renale klaring is. Telithromycine vertoont een tri-exponentiële afname uit het plasma met een snelle distributie halfwaardetijd van 0,17 uur. De belangrijkste eliminatie halfwaardetijd van telithromycine is 2-3 uur en de terminale, minder belangrijke, halfwaardetijd is ongeveer 10 uur bij een dosis van 800 mg eenmaal daags.

Bijzondere populaties

-Nierfunctiestoornissen

In een onderzoek met meervoudige dosis (800 mg) bij 36 personen met verschillende graden van nierfunctiestoornissen, werd bij herhaalde dosissen van 800 mg in de groep met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinine klaring < 30 ml/min) een 1,4-voudige verhoging van $C_{max,ss}$ en een 2-voudige verhoging van de AUC (0-24)_{ss} waargenomen in vergelijking met gezonde vrijwilligers en wordt een lagere dosering van Levviax aanbevolen (zie rubriek 4.2). Op basis van de geobserveerde gegevens komt een dagelijkse dosis van 600 mg ongeveer overeen met de beoogde blootstelling waargenomen bij gezonde vrijwilligers.

Gebaseerd op simulatiegegevens kan een afwisselende dagdosis van 800 mg en 400 mg bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen de AUC (0-48h) benaderen van gezonde personen die 800 mg eenmaal daags krijgen.

Het effect van dialyse op de eliminatie van telithromycine is niet bepaald.

-Leverfunctiestoornissen

In een studie met enkele dosis (800 mg) bij 12 patiënten en een studie met meervoudige dosis (800 mg) bij 13 patiënten met milde tot ernstige leverinsufficiëntie (Child Pugh Class A, B en C), waren de C_{max} , AUC en $t_{1/2}$ van telithromycine vergelijkbaar met die verkregen bij in leeftijd en geslacht overeenkomende gezonde proefpersonen. In beide studies, werd hogere renale eliminatie waargenomen bij de patiënten met verminderde leverfunctie. Omwille van beperkte ervaring bij patiënten met verminderde metabolische levercapaciteit, dient Levviax met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met leverfunctiestoornissen (zie ook sectie 4.4).

-Ouderen

Bij personen ouder dan 65 (mediaan 75 jaar) waren de maximale plasmaconcentratie en de AUC van telithromycine ongeveer 2-voudig verhoogd in vergelijking met de waarden die gemeten werden in jonge gezonde volwassenen. Deze veranderingen in de farmacokinetische eigenschappen vormen geen reden om de dosering aan te passen.

-Kinderen

De farmacokinetische eigenschappen van telithromycine in een pediatrische populatie met een leeftijd jonger dan 12 jaar zijn nog niet bestudeerd. In klinische onderzoekspopulaties toonde farmacokinetische analyses van beperkte gegevens van patiënten van 13 tot 17 jaar aan, dat telithromycine-concentraties in deze leeftijdsgroep vergelijkbaar waren met patiënten van 18 tot 40 jaar.

-Geslacht

Farmacokinetische eigenschappen van telithromycine zijn bij mannen en vrouwen vergelijkbaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Herhaalde dosis toxiciteitsstudies met telithromycine bij ratten, honden en apen, gedurende 1,3 en 6 maanden hebben aangetoond dat de lever het primaire doelwit is van toxiciteit met verhogingen van lever enzymen en histologisch aangetoonde beschadigingen. Deze effecten vertonen een tendens tot regressie zodra de behandeling wordt gestaakt. Plasmablootstellingen op de vrije fractie van de actieve stof waarbij geen neven effecten werden gezien varieerde van 1.6 tot 13 maal de verwachte klinische blootstelling.

Fosfolipidose (intracellulaire accumulatie van fosfolipiden) in een aantal organen en weefsels (o.a. lever, nieren, longen, zwezerik, mild, galblaas, lymfeklieren van het mesenterium, maagdarmkanaal) is waargenomen bij ratten en honden die telithromycine een maand lang met een herhaalde dosis van 150 mg/kg/dag of meer of die telithromycine drie tot zes maanden 20 mg/kg/dag of meer kregen toegediend. Deze toediening komt overeen met een vrije blootstelling van de actieve stof van respectievelijk minimaal 9 maal het verwachte niveau bij mensen na 1 maand en minder dan het

verwachte niveau bij mensen na zes maanden. Er blijkt sprake van reversibiliteit na beëindiging van de behandeling. De betekenis van deze bevindingen voor de mens is niet bekend.

Analoog aan sommige macroliden, veroorzaakte telithromycine een QTc-interval verlenging bij honden en *in vitro* een verlenging van de actiepotentialen in Purkinje vezels afkomstig van konijnen. Effecten waren duidelijk bij plasma spiegels van het vrije geneesmiddel die 8 tot 13 maal hoger waren dan de verwachte klinische spiegels.

Hypokaliëmie en quinidine vertoonden *in vitro* additieve/supra-additieve effecten terwijl met sotalol een versterking werd waargenomen. Telithromycine, maar niet de voornaamste humane metabolieten ervan, vertoonde een remmende activiteit op de HERG en Kv 1.5 kanalen.

Studies naar voortplantingstoxiciteit vertoonde verminderde rijping van gameten bij ratten en had een negatieve invloed op de vruchtbaarheid. Bij hoge doseringen was embryotoxiciteit zichtbaar en werd er een toename waargenomen van onvolledige verbening en afwijkingen van het skelet. Studies bij ratten en konijnen waren niet overtuigend wat betreft teratogeniciteit, er was twijfel over de bijwerkingen op de foetale ontwikkeling bij hoge doseringen.

Telithromycine, en zijn belangrijkste humane metabolieten, waren in *in vitro* en *in vivo* testen niet genotoxisch. Er zijn geen carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd met telithromycine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijn cellulose
Povidon K25
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat

Tabletomhulsel:

Talk
Macrogol 8000
Hypromellose 6 cp
Titaandioxide E171
Geel ijzeroxide E172
Rood ijzeroxide E172

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen speciale voorzorgen voor de bewaring.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Iedere uitsparing in de doordrukstrip bevat twee tabletten.

Beschikbare verpakkingen: 10, 14, 20 en 100 tabletten.
Opaake PVC/Aluminium doordrukstrips

Beschikbare verpakking: 5 x 2 tabletten.
Opaake PVC/Aluminium doordrukstrips met perforatielijn.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingen in de handel zijn.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/192/001-005

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 9 juli 2001
Datum van eerste hernieuwing van de vergunning: 9 juli 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

BIJLAGE II

- A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE
VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING
VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**A. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

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

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE
LEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan medisch recept onderworpen geneesmiddel.

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen zal om de 6 maanden PSURs moeten indienen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**Doos****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Levviac 400 mg filmomhulde tabletten
Telithromycine

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg telithromycine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

10 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
20 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
5 x 2 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor het gebruik de bijsluiter lezen.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP: {maand/jaar}

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

[Charge {nummer}>]

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16 INFORMATIE OVER BRAILLE

Levviac

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levviac 400 mg filmomhulde tabletten
Telithromycine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aventis Pharma S.A.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP {maand/jaar}

4. PARTIJNUMMER

Charge {nummer}

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Levviac 400 mg filmomhulde tabletten Telithromycine

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Levviac en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voor u Levviac inneemt
3. Hoe wordt Levviac ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Levviac
6. Aanvullende Informatie

1. WAT IS LEVVIAC EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Levviac behoort tot een groep geneesmiddelen die ketoliden genoemd wordt, een nieuwe klasse antibiotica die verwant is aan de macroliden. Antibiotica stoppen de groei van bacteriën die infecties veroorzaken.

Levviac wordt gebruikt bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar voor de behandeling van infecties die veroorzaakt zijn door bacteriën waartegen het geneesmiddel werkt. Bij kinderen vanaf 12 jaar kan Levviac gebruikt worden om keelinfecties te behandelen. Bij volwassenen kan Levviac gebruikt worden om keelinfecties, ontstekingen van de bijholten, luchtweginfecties bij patiënten met langdurige ademhalingsmoeilijkheden en longontsteking te behandelen.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U LEVVIAC INNEEMT

Neem Levviac niet in

- als u lijdt aan myasthenia gravis, een zeldzame ziekte die spierzwakte veroorzaakt.
- als u allergisch (overgevoelig) bent voor telithromycine, voor enig macrolide antibioticum of voor één van de andere bestanddelen van Levviac. Neem in geval van twijfel contact op met uw arts of apotheker.
- als u in het verleden hepatitis en/of geelzucht hebt gehad terwijl u Levviac ingenomen hebt.
- als u bepaalde geneesmiddelen gebruikt om het cholesterolgehalte of andere vetstoffen in uw bloed onder controle te houden.
- als van u of van iemand in uw familie bekend is dat u (of hij/zij) een zeldzame afwijking in het ECG heeft, genoemd aangeboren verlengd QT syndroom.
- terwijl u geneesmiddelen neemt die een van de volgende werkzame bestanddelen bevatten:
 - ergotamine of dihydroergotamine (tabletten of inhalator tegen migraine)
 - terfenadine of astemizol (voor allergische aandoeningen)
 - cisapride (voor problemen met de spijsvertering)
 - pimozide (voor psychiatrische problemen)
- als u ernstige stoornissen hebt van de nier- en/of de leverfunctie, neem dan geen Levviac terwijl u andere geneesmiddelen neemt die een van de volgende werkzame bestanddelen bevatten:
 - ketoconazol (behandeling van schimmels)
 - een zogenaamde “proteaseremmer” (voor HIV behandeling)

Zie ook de paragraaf “Inname in combinatie met andere geneesmiddelen”.

Wees extra voorzichtig met Levviax

- als u bepaalde problemen met uw hart heeft zoals hart- en vaatziekte, ventriculaire aritmie, bradycardie of als u bepaalde abnormale uitslagen van bloedonderzoek heeft gehad doordat u last heeft van een te lage kaliumspiegel of een te lage magnesiumspiegel.
- als u tijdens of na het gebruik van Levviax last krijgt van ernstige of langdurige en /of bloederige diarree. Informeer dan onmiddellijk uw arts omdat de behandeling mogelijk gestopt moet worden. Het kan wijzen op een darmontsteking (pseudomembraneuze colitis) die kan optreden na behandeling met antibiotica.
- als u aan leverziekte lijdt.
- als u gezichtsstoornissen ervaart (wazig zien, niet goed scherp kunnen zien, dubbel zien).
- als u tijdelijk het bewustzijn verliest (flauwvallen).
- Levviax tabletten worden niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten onder de 12 jaar.

Zie ook de paragrafen “Neem Levviax niet in”, “Inname in combinatie met andere geneesmiddelen” en “Rijvaardigheid en het gebruik van machines”.

Inname in combinatie met andere geneesmiddelen:

Vertel uw arts wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen, omdat sommigen een wisselwerking kunnen hebben met Levviax.

U mag Levviax niet gebruiken samen met geneesmiddelen die ergotamine of dihydroergotamine tegen migraine bevatten (tabletten of inhalatoren), of terfenadine of astemizol voor allergische aandoeningen, cisapride voor problemen met de spijsvertering of met pimozide voor psychiatrische problemen. U mag Levviax niet gebruiken terwijl u bepaalde geneesmiddelen neemt om het cholesterolgehalte of het gehalte aan andere vetstoffen in uw bloed onder controle te houden, zoals simvastatine.

Zie ook de rubriek “Neem Levviax niet in”.

Het is voor uw arts bijzonder belangrijk om te weten of u geneesmiddelen neemt die fenytoïne en carbamazepine bevatten (voor epilepsie), rifampicine (een antibioticum), fenobarbital of Sint-Janskruid, actieve stoffen zoals tacrolimus, ciclosporine en sirolimus (bij orgaantransplantaties) of metoprolol (voor hartziekte) of ritonavir tegen HIV.

Inname van Levviax met voedsel en drank

Levviax mag zowel met als zonder voedsel ingenomen worden.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik geen Levviax tabletten als u zwanger bent, omdat de veiligheid van Levviax tijdens de zwangerschap onvoldoende bekend is.

Gebruik geen Levviax tabletten als u borstvoeding geeft.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Beperk autorijden en andere gevaarlijke activiteiten terwijl u Levviax neemt. Als u gezichtsstoornissen heeft of flauwvalt terwijl u Levviax inneemt, rij dan niet, bedien geen zware machines en begin geen gevaarlijke activiteiten. Gebruik van Levviax tabletten kan bijwerkingen veroorzaken zoals gezichtsstoornissen, die het vermogen om bepaalde taken uit te voeren kunnen verminderen. Zeldzame gevallen van tijdelijk bewustzijnsverlies (flauwvallen), die voorafgegaan kunnen worden door vagale symptomen (malaise, maagdarmproblemen), zijn gemeld. Deze symptomen kunnen al na de eerste inname van Levviax optreden.

3. HOE WORDT LEVVIAX INGENOMEN

Uw arts zal u vertellen hoeveel Levviax tabletten u moet innemen, hoe laat en voor hoe lang.

De gebruikelijke behandelingsduur is 5 dagen voor keelinfecties, infecties van de bijholten, luchtweginfecties bij patiënten met langdurige ademhalingsmoeilijkheden, en 7 tot 10 dagen voor longontsteking.

De aanbevolen dosering van Levviax voor volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder is twee tabletten van 400 mg eenmaal daags (800 mg eenmaal daags).

Als u een ernstig verminderde nierfunctie heeft, dient u afwisselend een dagdosis van 800 mg (twee 400 mg tabletten) en 400 mg (één 400 mg tablet) te nemen, beginnend met de 800 mg dosis.

Slik de tabletten in zijn geheel door met een glas water.

Het is het beste om de tabletten elke dag om dezelfde tijd in te nemen. Indien mogelijk, neem de tabletten voor het slapengaan om de mogelijke gevolgen van gezichtsstoornissen en bewustzijnsverlies te verminderen.

Wat u moet doen als u meer van Levviax heeft ingenomen dan u zou mogen

Als u per ongeluk één tablet teveel heeft ingenomen, zal er waarschijnlijk niets gebeuren. Als u per ongeluk meerdere tabletten teveel heeft ingenomen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Neem zo mogelijk de tabletten of de verpakking mee om aan de arts te laten zien.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Levviax in te nemen

Als u een dosis vergeten bent in te nemen, doe dit dan alsnog zo snel mogelijk. Als het echter bijna tijd is voor de volgende dosis, sla dan de vergeten dosis over en neem de volgende tablet op de juiste tijd in.

Als u stopt met inname van Levviax

Maak de kuur af die uw arts heeft voorgeschreven, ook als u zich beter begint te voelen voordat u alle tabletten heeft ingenomen. Als u te vroeg stopt met innemen van de tabletten, kan de infectie terugkomen of uw toestand kan verergeren. Als u te vroeg stopt met het innemen van de tabletten, kan dit bijdragen aan het optreden van bacteriële resistentie tegen het geneesmiddel.

Als u ernstige last heeft van een bijwerking, vraag dan onmiddellijk advies aan een arts voordat u de volgende dosis inneemt.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit product, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Levviax bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt. De meeste zijn mild en voorbijgaand van aard, maar zeer zeldzame gevallen van ernstige leverbijwerkingen en leverfalen, dodelijke gevallen inbegrepen, zijn gemeld. Dus als het volgende gebeurt, stop dan met het innemen van Levviax en informeer uw arts onmiddellijk:

- Allergische of huidreacties zoals opzwellen van het gezicht, algemene allergische reacties inclusief een allergische shock of een ernstige huidaandoening die gepaard gaat met rode vlekken of blaren.
- Ernstige, aanhoudende of bloederige diarree die gepaard gaat met buikpijn of koorts. Dit kan een teken zijn van ernstige darmontsteking die zeer zelden optreedt na behandeling met antibiotica.
- Aanwijzingen en symptomen van hepatitis (leverziekte) zoals geel worden van de huid en de ogen, donkere urine, jeuk, verlies van eetlust of buikpijn.
- Verergering van een aandoening, genaamd myasthenia gravis, een zeldzame ziekte die spierzwakte veroorzaakt.

De bovengenoemde bijwerkingen treden soms op (bij 1 op de 1000, maar minder dan 1 op de 100 patiënten), zijn zeldzaam (bij meer dan 1 op de 10000, maar minder dan 1 op 1000 patiënten) of zeer zeldzaam (minder dan 1 op de 10000 patiënten met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen), maar kunnen spoedeisende medische hulp vereisen.

Bij de andere bijwerkingen die hieronder zijn opgesomd wordt een schatting gegeven van hoe vaak ze kunnen voorkomen.

De bijwerking die het vaakst (bij 10 of meer op de 100 patiënten) kan optreden bij Levviac is diarree, meestal mild en voorbijgaand van aard.

Andere bijwerkingen die vaak (bij 1 tot 10 op de 100 patiënten) optreden met Levviac zijn:

- misselijkheid, braken, buikpijn, winderigheid, duizeligheid, hoofdpijn, verstoring van de smaak, vaginale *Candida* infectie (schimmelinfectie die gepaard gaat met jeuk, een branderig gevoel en witte afscheiding), verhoging van leverenzymen (die aangetoond kan worden met bloedtesten).

Bijwerkingen die soms of zelden (bij 1 op de 10000 tot minder dan 1 op de 100 patiënten) optreden met Levviac zijn:

Constipatie, anorexia (verlies van eetlust), stomatitis (ontsteking van het mondslijmvlies), orale *Candida* infectie (schimmelinfectie), hepatitis, huiduitslag, urticaria (bultjes), jeuken, eczeem, slaperigheid, slapeloosheid, nervositeit, vertigo, paresthesie (tintelingen van de handen of voeten), gezichtsstoornissen (wazig zien, moeilijk scherp stellen, dubbel zien), opvliegers, tijdelijk bewustzijnsverlies (flauwvallen), aritmie, bradycardie of palpitaties (verstoring van het hartritme), hypotensie (lage bloeddruk), eosinofilie (verhoging van bepaalde witte bloedcellen, die wordt vastgesteld met een bloedbeeldonderzoek).

Bijwerkingen die zeer zelden (bij minder dan 1 op de 10000 patiënten) optreden met Levviac zijn:
Verstoring van de reuk, spierkrampen.

Bijkomende bijwerkingen die met Levviac kunnen optreden zijn:

Afwijkingen in het elektrocardiogram (ECG), genoemd QT-interval verlenging, ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis).

Gedurende post-marketing ervaring is leverfalen gemeld (frequentie niet bekend).

Als één van deze ongewenste bijwerkingen problemen geeft, ernstig is, of niet verdwijnt naarmate de behandeling vordert, informeer dan uw arts.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U LEVVIAC

Buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

Gebruik Levviac niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Levviac

- Het werkzame bestanddeel is telithromycine

- De andere bestanddelen zijn microkristallijne cellulose, povidon K25, natriumcroscarmellose en magnesiumstearaat in de tabletkern en talk, macrogol 8000, hypromellose 6 c.p., titaandioxide E171, geel ijzeroxide E172 en rood ijzeroxide E172 in het tablet omhulsel.

Hoe ziet Levviax eruit en de inhoud van de verpakking

Levviax 400 mg tabletten zijn licht oranje, langwerpige filmomhulde tabletten met de opdruk “H3647” aan de ene en “400” aan de andere kant.

Levviax is verpakt in doordrukstrips. Elke uitsparing in de doordrukstrip bevat twee tabletten. Ze zijn beschikbaar in verpakkingen van 10, 5 x 2, 14, 20 en 100 tabletten. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingen in de handel zijn.

Registratiehouder en fabrikant

De registratiehouder van Levviax is:

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

De fabrikant van Levviax is:

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

sanofi-aventis Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Aventis Pharma AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ.: +30 210 90 01 600

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel. +48 (0-22) 541 46 00

España

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

Portugal

sanofi-aventis - Produtos Farmacêuticos S.A.
Tel: +351 21 3589 400

France

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

România

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

Ireland

sanofi-aventis Limited
Tel: +353 (1) 403 56 00

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in