

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levviac 400 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana preparatu zawiera 400 mg telitromycyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Podługne, dwuwypukłe tabletki w kolorze jasnopomarańczowym, z napisem H3647 wytłoczonym na jednej stronie i napisem 400 na drugiej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przepisując Levviac należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych i lokalne występowanie oporności (patrz także punkty 4.4 i 5.1).

Preparat Levviac jest wskazany do leczenia zakażeń wymienionych poniżej:

U pacjentów w wieku 18 lat i starszych:

- Zapalenie płuc pozaszpitalne, lekkie lub umiarkowane (patrz punkt 4.4)
- W przypadku zakażeń spowodowanych przez znane lub podejrzewane szczepy odporne na beta-laktamy i (lub) makrolidy (zgodnie z wywiadem przeprowadzonym u pacjenta oraz krajowymi i ((lub) regionalnymi danymi dotyczącymi oporności) pozostające w zakresie przeciwbakteryjnego spektrum telitromycyny (patrz punkty 4.4 i 5.1).
 - Zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli
 - Ostre zapalenie zatok

U pacjentów w wieku 12 lat i starszych :

- Zapalenie migdałków lub zapalenie gardła wywołane przez *Streptococcus pyogenes*, jako lek alternatywny, gdy nie można zastosować antybiotyków beta-laktamowych w krajach lub regionach, gdzie występuje znacząca oporność *S. pyogenes* na makrolidy, pośredniczona erm TR lub mefA (patrz punkt 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka wynosi 800 mg raz na dobę, tzn. dwie tabletki po 400 mg podawane raz na dobę. Tabletki należy połykać w całości, popijając odpowiednią ilością wody. Lek można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od niego.

Należy rozważyć stosowanie leku Levviac bezpośrednio przed pójściem spać w celu zmniejszenia możliwości wystąpienia zaburzeń widzenia i utraty przytomności (patrz punkt 4.4)

U pacjentów w wieku 18 lat i starszych zaleca się następujące dawkowanie, zależnie od wskazań:

- zapalenie płuc pozaszpitalne: 800 mg raz na dobę przez 7 do 10 dni,
- zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli: 800 mg raz na dobę przez 5 dni,
- ostre zapalenie zatok: 800 mg raz na dobę przez 5 dni,
- zapalenie migdałków lub zapalenie gardła wywołane przez *Streptococcus pyogenes*: 800 mg raz na dobę przez 5 dni.

U pacjentów w wieku 12 do 18 lat zaleca się następujące dawkowanie:

- zapalenie migdałków lub zapalenie gardła wywołane przez *Streptococcus pyogenes*: 800 mg raz na dobę przez 5 dni.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ze względu na sam wiek nie ma konieczności zmiany dawkowania preparatu u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci

Nie zaleca się stosowania leku Levvixax u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z lekką lub umiarkowaną niewydolnością nerek. Levvixax nie jest zalecany jako lek pierwszego wyboru u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) lub u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek współistniejącą z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ nie jest określony optymalny schemat dawkowania (600 mg). Jeśli uznano, że konieczne jest leczenie telitromycyną, pacjenci mogą otrzymywać na przemian 800 mg i 400 mg na dobę, rozpoczynając od dawki 800 mg. Dawkowanie u pacjentów poddawanych hemodializie należy dostosować i podawać po dializie Levvixax w dawce 800 mg (patrz również punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z lekką, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby, jeśli nie współistnieje ona z ciężką niewydolnością nerek, jakkolwiek doświadczenie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby jest ograniczone. W związku z tym, Levvixax należy stosować z ostrożnością (patrz również punkty 4.4 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Levvixax jest przeciwwskazany u pacjentów z miastenią (patrz punkt 4.4).

Nadwrażliwość na substancję czynną, którykolwiek antybiotyk makrolidowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu.

Nie stosować preparatu Levvixax u pacjentów z zapaleniem wątroby w wywiadzie i (lub) żółtaczką spowodowaną zastosowaniem telitromycyny.

Przeciwwskazane jest stosowanie preparatu Levvixax jednocześnie z następującymi substancjami: cisapridem, pochodnymi alkaloidów sporyszu (takimi jak ergotamina oraz dihydroergotamina), pimozydem, astemizolem i terfenadyną (patrz punkt 4.5).

Preparatu Levvixax nie należy podawać jednocześnie z symwastatyną, atorwastatyną i lowastatyną. W czasie leczenia preparatem Levvixax wyżej wymienione leki należy odstawić (patrz punkt 4.5).

Podawanie preparatu Levvixax jest przeciwwskazane u chorych z wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT, z wywiadem wskazującym na rodzinne występowanie tego zespołu (jeśli nie wykluczono go w badaniu EKG) oraz u pacjentów z nabytym wydłużeniem odstępu QT.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i (lub) ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, jednoczesne podawanie preparatu Levvixax i silnych inhibitorów CYP3A4, takich jak inhibitory proteazy lub ketokonazol jest przeciwwskazane.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podobnie jak w przypadku antybiotyków makrolidowych, ze względu na możliwość wydłużenia odstępu QT należy zachować ostrożność podając Levvixax pacjentom z chorobą niedokrwienną serca, komorowymi zaburzeniami rytmu serca w wywiadzie, niewyrównaną hipokaliemią i (lub) hipomagnezmią, bradykardią (<50 uderzeń na minutę) lub jednocześnie z lekami powodującymi wydłużenie odstępu QT oraz z silnymi inhibitorami CYP 3A4, takimi jak inhibitory proteazy i ketokonazol.

Podobnie jak w przypadku niemal wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w trakcie lub po terapii preparatem Levvixax może wystąpić biegunka. Biegunka, zwłaszcza silna, uporczywa i (lub) krwawa, może być spowodowana rzekomobłoniastym zapaleniem jelita grubego. U pacjentów z podejrzeniem rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego należy natychmiast przerwać stosowanie preparatu Levvixax, zastosować postępowanie objawowe i (lub) specyficzne leczenie.

Obserwowano zaostrzenie choroby u pacjentów z miastenią leczonych telitromycyną, występujące czasami w ciągu kilku godzin po zażyciu pierwszej dawki. W doniesieniach wymieniano przypadki zgonów i zagrażającą życiu ostrą niewydolność oddechową, występującą nagle (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych z telitromycyną często obserwowano zmiany aktywności enzymów wątrobowych. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki ciężkiego zapalenia wątroby i niewydolności wątroby, w tym przypadki zgonów (które były zwykle związane z ciężką chorobą podstawową lub z jednoczesnym stosowaniem innych leków) (patrz punkt 4.8). Powyższe reakcje ze strony wątroby były obserwowane podczas lub bezpośrednio po leczeniu i w większości przypadków ustępowały po odstawieniu telitromycyny.

Należy poinformować pacjenta o konieczności odstawienia leku i skontaktowania się z lekarzem, jeśli wystąpią przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby wątroby, takie jak brak łaknienia, żółtaczka, ciemny mocz, świąd lub tkliwy brzuch.

Należy zachować ostrożność, podając Levvixax pacjentom z zaburzeniem czynności wątroby ze względu na ograniczone doświadczenie (patrz punkt 5.2).

Levvixax może powodować zaburzenia widzenia, zwłaszcza zmniejszenie zdolności akomodacji i zdolności zwalniania akomodacji. Zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie, trudności w ogniskowaniu i podwójne widzenie. Większość przypadków zaburzeń widzenia miało nasilenie lekkie do umiarkowanego, jakkolwiek donoszono o przypadkach ciężkich (patrz punkty 4.7 i 4.8).

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano jako działanie niepożądane przemijającą utratę przytomności, w tym niektóre przypadki związane były z zespołem pobudzenia nerwu błędnego (patrz punkty 4.7 i 4.8).

Należy rozważyć stosowanie leku Levvixax bezpośrednio przed pójściem spać w celu zmniejszenia możliwości wystąpienia zaburzeń widzenia i utraty przytomności.

Preparatu Levvixax nie należy stosować w trakcie oraz w ciągu 2 tygodni po leczeniu induktorami CYP3A4 (takimi jak: ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, preparaty z dziurawca). Jednoczesne stosowanie telitromycyny z tymi produktami leczniczymi może prowadzić do zmniejszenia jej stężeń poniżej wartości terapeutycznych i w związku z tym powodować ryzyko niepowodzenia leczenia (patrz punkt 4.5).

Levvixax jest inhibitorem CYP3A4 i razem z innymi lekami metabolizowanymi przez CYP3A4 można stosować go tylko w szczególnych okolicznościach.

Na obszarach częstego występowania oporności na erytromycynę A, szczególnie ważne jest uwzględnianie możliwości zmieniania się wrażliwości drobnoustrojów na telitromycynę i inne antybiotyki.

Skuteczność telitromycyny w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc wykazano na niedużej grupie pacjentów, obarczonych takimi czynnikami ryzyka, jak bakteremia pneumokokowa lub wiek powyżej 65 lat.

Mimo iż doświadczenie w leczeniu zakażeń wywołanych przez *S. pneumoniae* opornych na penicylinę lub erytromycynę jest ograniczone, dotychczasowe dane wskazują, że skuteczność kliniczna oraz częstość eliminacji paciorkowców były podobne jak w przypadku zakażeń wywołanych przez *S. pneumoniae* wrażliwe na te antybiotyki. Należy zachować ostrożność, gdy domniemanym czynnikiem chorobotwórczym jest *S. aureus* oraz gdy w oparciu o lokalne dane epidemiologiczne istnieje prawdopodobieństwo oporności na erytromycynę.

L. pneumophila jest czynnikiem chorobotwórczym wysoce wrażliwym na telitromycynę *in vitro*, jednak doświadczenie kliniczne w leczeniu zapalenia płuc wywołanego legionellą jest ograniczone.

H. influenzae jest sklasyfikowany jako drobnoustroj średnio wrażliwy na telitromycynę, podobnie jak na antybiotyki makrolidowe. Należy to wziąć pod uwagę podczas leczenia zakażeń wywołanych przez *H. influenzae*.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

- Wpływ preparatu Levvix na inne leki

Telitromycyna jest inhibitorem CYP3A4 i słabym inhibitorem CYP2D6. W badaniach prowadzonych *in vivo* z użyciem symwastatyny, midazolamu i cisapridu obserwowano silne hamowanie jelitowego CYP3A4 oraz umiarkowane hamowanie wątrobowego CYP3A4. Stopień hamowania CYP3A4 przez różne substraty jest trudny do przewidzenia. Dlatego też preparatu Levvix nie należy stosować podczas leczenia lekami będącymi substratami CYP3A4, chyba że istnieje możliwość ścisłego monitorowania stężenia substratu CYP3A4 w osoczu, jego skuteczności i działań niepożądanych. W przeciwnym razie, podczas podawania preparatu Levvix, należy przerwać leczenie substratami CYP3A4.

Leki mogące wydłużać odstęp QT

Levvix może powodować wzrost stężenia cisapridu, pimozydu, astemizolu i terfenadyny w osoczu. Takie działanie może być przyczyną wydłużenia odstępu QT oraz wystąpienia zaburzeń rytmu serca, w tym częstoskurczu komorowego, migotania komór oraz torsades de pointes. Jednoczesne podawanie preparatu Levvix z którymkolwiek z wyżej wymienionych leków jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność podając Levvix pacjentom przyjmującym inne leki, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4).

Pochodne alkaloidów sporyszu (takie jak ergotamina oraz dihydroergotamina)

Wnioskując na podstawie wyników uzyskanych w badaniach erytromycyny A i josamycyny można stwierdzić, że jednoczesne stosowanie preparatu Levvix i pochodnych alkaloidów sporyszu może być przyczyną silnego zwężenia naczyń ("zatrucia sporyszem") z ewentualną groźbą wystąpienia martwicy kończyn. Jednoczesne stosowanie tych leków jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Statyny

Po jednoczesnym podaniu symwastatyny i preparatu Levvix odnotowano 5,3-krotny wzrost wartości C_{max} symwastatyny, 8,9-krotny wzrost wartości AUC symwastatyny, 15-krotny wzrost wartości C_{max} symwastatyny w postaci kwasu oraz 11-krotny wzrost wartości AUC symwastatyny w postaci kwasu. Nie przeprowadzono badań *in vivo* nad interakcjami z innymi statynami, jednak podobne interakcje mogą mieć miejsce pomiędzy preparatem Levvix a lowastatyną i atorwastatyną, mniej nasilone interakcje mogą wystąpić z cerywastatyną, natomiast wystąpienia słabych interakcji lub żadnych można spodziewać się w przypadku prawastatyny i fluwastatyny. Preparatu Levvix nie należy

jednocześnie podawać z symwastatyną, atorwastatyną i lowastatyną. Stosowanie tych leków należy przerwać na czas podawania preparatu Levvix. Należy zachować ostrożność podając cerywastatynę pacjentom leczonym telitromycyną, a chorych przyjmujących oba leki należy ściśle obserwować, czy nie występują u nich podmiotowe i przedmiotowe objawy miopatii.

Benzodiazepiny

Po jednoczesnym zastosowaniu midazolamu z preparatem Levvix, stwierdzono 2,2-krotny wzrost wartości AUC midazolamu po podaniu dożylnym oraz 6,1-krotny wzrost wartości AUC po podaniu doustnym. Okres półtrwania midazolamu zwiększył się około 2,5-krotnie. Należy unikać doustnego stosowania midazolamu jednocześnie z preparatem Levvix. W przypadku dożylnego podawania midazolamu, jego dawkę, jeżeli jest to konieczne, należy odpowiednio zmodyfikować, a także prowadzić monitorowanie pacjenta. Takie same środki ostrożności należy przedsięwziąć podając inne benzodiazepiny metabolizowane przez CYP3A4 (zwłaszcza triazolam, a także, choć w mniejszym stopniu, alprazolam). Występowanie interakcji pomiędzy preparatem Levvix a benzodiazepinami nie metabolizowanymi przez CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam) nie wydaje się prawdopodobne.

Cyklosporyna, takrolimus, syrolimus

Ze względu na możliwe działanie hamujące na CYP3A4, telitromycyna może powodować wzrost stężenia we krwi leków będących substratami dla CYP3A4. Z tego względu, rozpoczynając terapię telitromycyną u pacjentów leczonych cyklosporyną, takrolimusem lub syrolimusem, należy ściśle monitorować stężenia tych leków, a w razie konieczności zmniejszyć ich dawki. Po odstawieniu telitromycyny, należy ponownie oznaczać stężenia cyklosporyny, takrolimusu lub syrolimusu i w razie konieczności zwiększyć dawki tych leków.

Metoprolol

Podczas jednoczesnego przyjmowania metoprololu (substrat CYP2D6) i preparatu Levvix, wartości C_{max} i AUC metoprololu wzrastały o około 38 %, jakkolwiek nie zaobserwowano zmiany okresu półtrwania w fazie eliminacji metoprololu. Zwiększenie ekspozycji na metoprolol może mieć istotne znaczenie kliniczne u pacjentów z niewydolnością serca leczonych metoprololem. U pacjentów tych należy z rozważą zalecać jednoczesne przyjmowanie preparatu Levvix i metoprololu, substratu CYP2D6.

Digoksyna

Levvix powodował wzrost stężenia digoksyny w osoczu. U zdrowych ochotników najniższe stężenia digoksyny w osoczu, wartości C_{max} , AUC oraz klirens nerkowy zwiększały się odpowiednio o 20%, 73%, 37% i 27%. Nie obserwowano istotnych zmian w parametrach EKG, ani też objawów toksyczności digoksyny. Mimo to należy rozważyć konieczność monitorowania stężenia digoksyny w surowicy pacjentów otrzymujących jednocześnie Levvix.

Teofilina

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy preparatem Levvix a teofiliną podawaną w postaci o przedłużonym uwalnianiu. Jednak pacjenci leczeni równocześnie preparatem Levvix i teofiliną powinni zachować godzinny odstęp pomiędzy przyjmowaniem obu preparatów, co pozwoli uniknąć możliwych objawów niepożądanych ze strony układu pokarmowego, takich jak nudności i wymioty.

Doustne leki przeciwzakrzepowe

U pacjentów leczonych jednocześnie preparatami przeciwzakrzepowymi i antybiotykami, włącznie z telitromycyną, odnotowano nasilenie działania przeciwzakrzepowego. Mechanizmy nie są całkowicie znane. Mimo to, że nie występują klinicznie istotne interakcje w zakresie farmakokinetyki lub farmakodynamiki pomiędzy preparatem Levvix a warfaryną po podaniu pojedynczej dawki leku - podczas jednoczesnego podawania wymienionych preparatów należy częściej monitorować wartości czasu protrombinowego (INR, ang. International Normalised Ratio).

Doustne środki antykoncepcyjne

Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych pomiędzy preparatem Levvix, a małymi dawkami trójfazowych doustnych środków antykoncepcyjnych podawanych zdrowym osobom.

- Wpływ innych leków na preparat Levvix

Podczas jednoczesnego, wielokrotnego stosowania ryfampicyny i telitromycyny wartości C_{max} i AUC telitromycyny zmniejszały się średnio odpowiednio o 79% i 86%. Dlatego jednoczesne stosowanie substancji indukujących CYP3A4 (takich jak ryfampicyna, fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, preparaty z dziurawca) może spowodować zmniejszenie stężeń telitromycyny poniżej wartości terapeutycznych i w rezultacie utratę jej działania leczniczego. Indukcja enzymatyczna stopniowo słabnie w ciągu 2 tygodni po odstawieniu induktorów CYP3A4. Preparatu Levvix nie należy stosować w trakcie leczenia induktorami CYP3A4 oraz w okresie 2 tygodni po jego zakończeniu.

W badaniach nad interakcjami pomiędzy preparatem Levvix a itrakonazolem i ketokonazolem, dwoma inhibitorami CYP3A4, stwierdzono, że maksymalne stężenia telitromycyny w osoczu wzrosły odpowiednio 1,22-krotnie i 1,51-krotnie, a wartości AUC wzrosły odpowiednio 1,54-krotnie i 2,0-krotnie. Mimo tych zmian parametrów farmakokinetycznych, nie ma konieczności modyfikacji dawkowania telitromycyny, ponieważ ekspozycja na nią pozostaje w zakresie dobrze tolerowanym. Nie badano wpływu rytonawiru na telitromycynę; lek ten może zwiększać ekspozycję na telitromycynę. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania preparatu Levvix i rytonawiru.

Ranitydyna (przyjmowana 1 godzinę przed zażyciem preparatu Levvix) oraz leki neutralizujące sok żołądkowy, zawierające wodorotlenki glinu i magnezu, nie wywierają istotnego wpływu na farmakokinetykę telitromycyny.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania preparatu Levvix u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Levvix nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Telitromycyna przenika do mleka karmiących zwierząt w stężeniach 5-krotnie wyższych od stężeń leku w osoczu matki. Brak odpowiednich danych w tym zakresie dotyczących ludzi. Preparatu Levvix nie należy stosować u karmiących kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Levvix może powodować działania niepożądane, takie jak zaburzenia widzenia, zmniejszające zdolność pacjenta do wykonywania niektórych czynności. Ponadto zgłaszano rzadkie przypadki przemijającej utraty przytomności, która może być poprzedzona wystąpieniem objawów związanych z pobudzeniem nerwu błędnego (patrz punkt 4.8). Z powodu możliwości wystąpienia zaburzeń widzenia i utraty przytomności, należy informować pacjentów, aby ograniczyli czynności, takie jak prowadzenie pojazdów mechanicznych, obsługiwanie urządzeń mechanicznych lub wykonywanie innych niebezpiecznych czynności podczas stosowania leku Levvix. Jeśli u pacjenta podczas stosowania leku Levvix występują zaburzenia widzenia lub utrata przytomności, pacjent nie powinien prowadzić pojazdów mechanicznych, obsługiwać urządzeń mechanicznych ani wykonywać innych niebezpiecznych czynności (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Osoby przyjmujące Levvix należy poinformować, że powyższe działania niepożądane mogą wystąpić już po pierwszej dawce leku. Należy ostrzec pacjenta o potencjalnym wpływie tych działań niepożądanych na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych III fazy z udziałem 2461 pacjentów leczonych preparatem Levviax, odnotowano objawy niepożądane, mające możliwy lub prawdopodobny związek z telitromycyną. Wykaz tych objawów niepożądanych przedstawia poniższa tabela.

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Eozynofilia		
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty i bóle głowy, zaburzenia smaku	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, senność, nerwowość, bezsenność	Przemijająca utrata przytomności, parestezje	Omamy węchowe
Zaburzenia oka			Nieostre widzenie	Podwójne widzenie	
Zaburzenia układu krążenia			Uderzenia krwi do głowy, kołatanie serca	Arytmia przedsionkowa, niedociśnienie, bradykardia	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka	Nudności, wymioty, bóle żołądkowo-jelitowe, wzdęcia z oddawaniem wiatrów	Zakażenia jamy ustnej drożdżakami <i>Candida</i> , zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, jadłowstręt, zaparcia		Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Wzrost aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, fosfatazy alkalicznej)	Zapalenie wątroby	Żółtaczką cholestatyczną	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka, pokrzywka, świąd	Wyprysk	Rumień wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					Kurcze mięśni
Zaburzenia układu rozrodczego		Zakażenie pochwy drożdżakami <i>Candida</i>			

Zaburzenia widzenia (< 1%) związane z przyjmowaniem leku Levviax, w tym niewyraźne widzenie, zaburzenia akomodacji i podwójne widzenie, miały przeważnie nasilenie lekkie do umiarkowanego. Występowały zazwyczaj w ciągu kilku godzin po pierwszej lub drugiej dawce, powtarzały się po

kolejnych dawkach, utrzymywały się przez kilka godzin i ustępowały całkowicie zarówno w trakcie leczenia jak i po jego zakończeniu. Nie stwierdzono związku między tymi zaburzeniami i objawami nieprawidłowości w obrębie oka (patrz punkty 4.4 i 4.7).

W badaniach klinicznych odnotowano niewielki wpływ preparatu Levviax na skorygowany czas QT (średnia zmiana o około 1 ms). W badaniach porównawczych wykazano podobny wpływ telitromycyny i klarytromycyny na ten parametr; odpowiednio $\Delta QT_c > 30$ ms w 7,6% oraz 7,0% przypadków. U żadnego z pacjentów w żadnej grupie nie odnotowano $\Delta QT_c > 60$ ms. Nie donoszono o przypadkach częstoskurczu komorowego typu torsades de pointes, ani o innych poważnych zaburzeniach rytmu komorowego i związanych z nimi omdleniach. Nie zidentyfikowano też podgrup wysokiego ryzyka występowania tych objawów niepożądanych.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zostały zgłoszone następujące reakcje (częstość nieznana):

- Zaburzenia układu immunologicznego: obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne w tym wstrząs anafilaktyczny
- Zaburzenia serca: wydłużenie odstępu QT/ QT_c
- Zaburzenia żołądka i jelit: zapalenie trzustki
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: ciężkie zapalenie wątroby i niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4).
- Zaburzenia układu nerwowego: donoszono o przypadkach nagłego zaostrzenia miastenii (patrz punkty 4.3 i 4.4).

4.9 Przedawkowanie

W przypadku ostrego przedawkowania należy opróżnić żołądek. Pacjentów należy uważnie obserwować i w razie potrzeby stosować leczenie objawowe. Należy utrzymywać odpowiednie nawodnienie organizmu pacjenta oraz kontrolować stężenie elektrolitów we krwi (zwłaszcza potasu). Ze względu na możliwość wydłużenia odstępu QT oraz zwiększone ryzyko wystąpienia arytmii, konieczne jest monitorowanie EKG.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: makrolidy, linkozamidy i streptograminy, kod ATC: J01FA15.

Telitromycyna jest półsyntetyczną pochodną erytromycyny A, należącą do grupy ketolidów - leków przeciwbakteryjnych pochodnych makrolidów.

Mechanizm działania

Telitromycyna hamuje syntezę białek, działając na poziomie rybosomów.

U szczepów bakterii wrażliwych na erytromycynę A powinowactwo telitromycyny do podjednostki 50S rybosomu bakteryjnego jest 10-krotnie większe niż powinowactwo erytromycyny A. U szczepów opornych na erytromycynę A w mechanizmie oporności MLS_B , telitromycyna wykazuje ponad 20-krotnie wyższe powinowactwo do podjednostki 50S rybosomu bakteryjnego w porównaniu z erytromycyną.

Telitromycyna zaburza translację rybosomalną RNA na poziomie 23S, reagując z domenami V i II. Ponadto telitromycyna może blokować tworzenie się podjednostek rybosomalnych 50S i 30S.

Wartości graniczne

Zalecane wartości graniczne MIC telitromycyny, pozwalające odróżnić drobnoustroje wrażliwe od umiarkowanie wrażliwych i drobnoustroje umiarkowanie wrażliwe od opornych wynoszą: dla drobnoustrojów wrażliwych $\leq 0,5$ mg/l, dla drobnoustrojów opornych > 2 mg/l.

Zakres działania przeciwbakteryjnego

Występowanie oporności wśród drobnoustrojów może zmieniać się w zależności od położenia geograficznego oraz czasu; dlatego, zwłaszcza w leczeniu ciężkich zakażeń, niezbędne jest odniesienie się do lokalnych danych na temat oporności. W razie konieczności należy zasięgnąć opinii eksperta, jeśli częstość występowania oporności lokalnie jest tak duża, że celowość stosowania leku, przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń, jest wątpliwa.

Informacje podane niżej należy traktować tylko jako wskazania ogólne co do prawdopodobieństwa wrażliwości danego drobnoustroju na telitromycynę.

Drobnoustroje zwykle wrażliwe
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Staphylococcus aureus</i> wrażliwe na metycylinę (MSSA)* Paciorkowce z grupy C i G (paciorkowce β -hemolizujące) według klasyfikacji Lancefield <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * Paciorkowce zieleniące
Tlenowe bakterie Gram-ujemne <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> *
<u>Other</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> * <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Drobnoustroje, których nabyta oporność może być przyczyną trudności
<u>Tlenowe bakterie Gram-dodatnie</u> <i>Staphylococcus aureus</i> oporny na metycylinę (MRSA)+ <i>Streptococcus pyogenes</i> * Tlenowe bakterie Gram-ujemne <i>Haemophilus influenzae</i> \$* <i>Haemophilus parainfluenzae</i> \$
Drobnoustroje stale odporne
Tlenowe bakterie Gram-ujemne <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i>

* Skuteczność kliniczną wykazano dla szczepów wrażliwych, wyizolowanych w przypadkach zakażeń będących zaakceptowanymi wskazaniami do stosowania telitromycyny.

\$ naturalnie umiarkowana wrażliwość

+ Odsetek szczepów opornych MLS_{Bc} wśród opornych na metycylinę gronkowców złocistych (MRSA) wynosi ponad 80%, telitromycyna nie działa na MLS_{Bc}.

Oporność

Telitromycyna nie indukuje *in vivo* oporności MLS_B wśród szczepów *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* i *Streptococcus pyogenes*, co jest cechą zależną od grupy ketonowej w pozycji 3. Rozwój oporności na telitromycynę *in vitro* spowodowany wystąpieniem samoistnej mutacji występuje rzadko. Większość metycylinoopornych szczepów (MRSA) jest oporna na erytromycynę A w konstytutywnym mechanizmie MLS_B.

Wyniki badań *in vitro* wskazują, że szczepy oporne na erytromycynę w mechanizmie ermB lub mefA są również oporne na telitromycynę, jednak w mniejszym stopniu. Chociaż telitromycyna powodowała selekcjonowanie szczepów pneumokoków o wyższych wartościach MIC, to jednak wartości te pozostawały nadal w proponowanym zakresie wrażliwości.

W przypadku *Streptococcus pneumoniae* nie występuje oporność krzyżowa ani współoporność pomiędzy telitromycyną i lekami przeciwbakteryjnymi z innych grup, w tym oporność na erytromycynę A i (lub) penicylinę.

W przypadku *Streptococcus pyogenes* obserwowano oporność krzyżową u szczepów o wysokim stopniu oporności na erytromycynę A.

Wpływ na florę bakteryjną w jamie ustnej i w kale

Badania porównawcze z udziałem zdrowych ochotników wykazały, że podawanie przez 10 dni telitromycyny w dawce 800 mg na dobę oraz klarytromycyny w dawce 500 mg dwa razy na dobę wiązało się z podobnym, przemijającym zmniejszeniem liczby bakterii w jamie ustnej i w kale. Jednak w przeciwieństwie do klarytromycyny, po leczeniu telitromycyną nie wykryto opornych szczepów paciorkowców α -hemolizujących w ślinie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, telitromycyna ulega dość szybkiemu wchłanianiu. Podczas podawania leku w dawce 800 mg raz na dobę, średnie maksymalne stężenie w osoczu, wynoszące około 2 mg/l, zostaje osiągnięte w ciągu 1-3 godzin po podaniu. Bezwzględna biodostępność telitromycyny po przyjęciu jednorazowej dawki 800 mg wynosi około 57 %. Spożycie pokarmu nie wpływa na szybkość ani na stopień wchłaniania telitromycyny i dlatego tabletki preparatu Levvix można przyjmować niezależnie od posiłków.

Podczas podawania 800 mg telitromycyny raz na dobę średnie najniższe stężenie leku w osoczu, oznaczane w stanie stacjonarnym, waha się pomiędzy 0,04 i 0,07 mg/l i ustala się w ciągu 3 - 4 dni. W stanie stacjonarnym wartość AUC jest około 1,5-krotnie większa w porównaniu do wartości występujących po podaniu pojedynczej dawki.

Podczas podawania leku według schematu 800 mg raz na dobę, średnie najwyższe i najniższe stężenia telitromycyny w osoczu w stanie stacjonarnym wynosiły $2,9 \pm 1,6$ mg/l (zakres 0,02 do 7,6 mg/l) oraz $0,2 \pm 0,2$ mg/l (zakres 0,01 do 1,29 mg/l).

Dystrybucja

Wiązanie telitromycyny z białkami osocza *in vitro* wynosi około 60 % do 70 %. Telitromycyna ulega rozległej dystrybucji w całym organizmie. Objętość dystrybucji wynosi $2,9 \pm 1,0$ l/kg. Szybka dystrybucja telitromycyny do tkanek sprawia, że jej stężenie w większości tkanek docelowych jest większe niż stężenie w osoczu. Maksymalne całkowite stężenie w płynie nabłonkowym, makrofagach pęcherzykowych, błonie śluzowej oskrzeli, migdałkach i tkance zatok wynosiło odpowiednio $14,9 \pm 11,4$ mg/l, $318,1 \pm 231$ mg/l, $3,88 \pm 1,87$ mg/kg, $3,95 \pm 0,53$ mg/kg i $6,96 \pm 1,58$ mg/kg. Dwadzieścia cztery godziny po przyjęciu dawki leku, jego całkowite stężenie w płynie nabłonkowym, makrofagach pęcherzykowych, błonie śluzowej oskrzeli, migdałkach oraz tkance zatok wynosiło odpowiednio $0,84 \pm 0,65$ mg/l, 162 ± 96 mg/l, $0,78 \pm 0,39$ mg/kg, $0,72 \pm 0,29$ mg/kg i $1,58 \pm 1,68$ mg/kg. Średnie maksymalne stężenie telitromycyny w krwinkach białych wynosiło 83 ± 25 mg/l.

Metabolizm

Telitromycyna jest metabolizowana głównie w wątrobie. Po podaniu doustnym, dwie trzecie dawki ulega eliminacji w postaci metabolitów, natomiast jedna trzecia dawki jest niezmieniona. Głównym

związkiem krążącym w osoczu jest telitromycyna. Jej podstawowy metabolit odpowiada około 13% wartości AUC telitromycyny i w porównaniu do związku macierzystego charakteryzuje się niewielkim działaniem przeciwbakteryjnym. Inne metabolity wykrywane w osoczu, moczu i kale odpowiadają $\leq 3\%$ osoczkowego AUC.

Telitromycyna jest metabolizowana zarówno przez izoenzymy CYP450, jak i enzymy nie należące do CYP. Głównym enzymem CYP450 biorącym udział w przemianie telitromycyny jest CYP3A4. Telitromycyna jest inhibitorem CYP3A4 i CYP2D6; nie wywiera natomiast wpływu na CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 oraz 2E1 lub jej wpływ na te enzymy jest ograniczony.

Wydalanie

Po doustnym podaniu telitromycyny znakowanej radioizotopami, 76% promieniotwórczości stwierdzano w kale, a 17% w moczu. Około jedna trzecia dawki telitromycyny była wydalana w postaci niezmienionej; 20% w kale, a 12% w moczu. Telitromycyna charakteryzuje się umiarkowanie nieliniową farmakokinetyką. Klirens pozanerkowy ulega obniżeniu wraz ze wzrostem dawki. Całkowity klirens (wartość średnia $\pm$ SD) wynosi około 58 ± 5 l/h po podaniu dożylnym, przy czym na klirens nerkowy przypada około 22% tej wartości. Stężenia telitromycyny w osoczu wykazują przebieg trójwykładniczy, z okresem półtrwania w fazie dystrybucji wynoszącym 0,17 h. Podczas podawania dawki 800 mg raz na dobę, średni okres półtrwania telitromycyny w fazie eliminacji wynosi 2-3 h, a mniej istotny okres półtrwania w fazie końcowej - około 10 h.

Szczególne grupy pacjentów

- Zaburzenia czynności nerek

W badaniu po podaniu wielokrotnym, u 36 pacjentów z różnego stopnia zaburzeniami czynności nerek stwierdzono, w porównaniu do zdrowych ochotników, 1,4-krotne zwiększenie wartości $C_{\max,ss}$ oraz 2-krotne zwiększenie $AUC(0-24h)_{ss}$ w przypadku wielokrotnego podawania dawki 800 mg osobom z ciężkim zaburzeniem czynności nerek ($CLCR < 30$ ml/min). Z tego względu zaleca się zmniejszenie dawkowania leku Levviax (patrz punkt 4.2). Opierając się na tych danych, dawka dobową wynosząca 600 mg jest w przybliżeniu równoważna wartości docelowej ekspozycji obserwowanej u osób zdrowych.

Opierając się na danych symulacyjnych można stwierdzić, iż naprzemienny schemat dawkowania 800 mg i 400 mg na dobę u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek może odpowiadać $AUC(0-48h)$ u zdrowych osobników otrzymujących 800 mg raz na dobę.

Nie oceniano wpływu dializy na wydalenie telitromycyny.

- Zaburzenia czynności wątroby

Przeprowadzono badanie, w którym podawano dawkę jednorazową (800 mg) 12 pacjentom oraz dawki wielokrotne (800 mg) 13 pacjentom z lekką do ciężkiej niewydolnością wątroby (klasa A, B i C, wg Child Pugh); wartości $C_{\max}$, AUC i $t_{1/2}$ telitromycyny były podobne do wartości otrzymanych w badaniach przeprowadzonych u zdrowych pacjentów, dobieranych pod względem wieku i płci. W obydwu badaniach większe wydalenie przez nerki obserwowano u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na ograniczone doświadczenie u pacjentów ze zmniejszoną metaboliczną wydolnością wątroby, Levviax należy stosować z ostrożnością u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz również punkt 4.4).

- Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w wieku powyżej 65 lat (średnio 75 lat), stężenie maksymalne w osoczu oraz wartości AUC telitromycyny były około dwukrotnie większe w porównaniu do analogicznych wartości w grupie młodych zdrowych dorosłych. Te zmiany w farmakokinetyce telitromycyny nie wymagają jednak modyfikacji dawkowania preparatu Levviax.

- Dzieci

Nie badano farmakokinetyki telitromycyny u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Ograniczone dane pochodzące od pacjentów w wieku 13 do 17 lat wskazują, że stężenia telitromycyny w tej grupie wiekowej były podobne do stężeń obserwowanych u pacjentów w wieku od 18 do 40 lat.

- Płeć

Farmakokinetyka telitromycyny jest podobna u mężczyzn i kobiet.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów, psów i małp, trwające 1, 3 i 6 miesięcy wykazały, że głównym organem podlegającym działaniu toksycznemu była wątroba, co objawiało się zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych, oraz uszkodzeniami wykrywanymi w badaniach histopatologicznych. Po zaprzestaniu podawania telitromycyny obserwowano tendencję do ustępowania tych objawów. Określana na podstawie wolnej frakcji substancji czynnej, ekspozycja na telitromycynę, przy której nie obserwowano działań niepożądanych była od 1,6 do 13 razy większa od oczekiwanej po dawkach klinicznych.

Obserwowano występowanie fosfolipidozy (wewnątrzkomórkowe magazynowanie fosfolipidów) obejmujące szereg narządów i tkanek (np. wątrobę, nerki, płuca, grasicę, śledzionę, pęcherzyk żółciowy, węzły chłonne krezkowe, przewód pokarmowy) u szczurów i psów, po wielokrotnym podawaniu telitromycyny w dawce 150 mg/kg mc./dobę lub większej przez 1 miesiąc i w dawce 20 mg/kg mc./dobę lub większej przez 3-6 miesięcy. Takie dawkowanie odpowiada poziomom ogólnoustrojowej ekspozycji na wolną frakcję substancji czynnej co najmniej 9 razy większym od oczekiwanych u ludzi po 1 miesiącu stosowania i mniej niż jednokrotnie większym po 6 miesiącach. Notowano przypadki ustępowania fosfolipidozy po przerwaniu leczenia. Znaczenie tych wyników w odniesieniu do ludzi nie jest jasne.

Telitromycyna, podobnie jak niektóre antybiotyki makrolidowe, powodowała wydłużenie odstępu QTc u psów oraz miała wpływ na potencjał czynnościowy włókien Purkiniego u królików *in vitro*. Działanie to było widoczne przy osoczym stężeniu frakcji wolnej leku od 8 do 13 razy większym niż stężenie spodziewane po stosowaniu dawek klinicznych. *In vitro* obserwowano addytywny lub supraaddytywny wpływ hipokaliemii oraz chinidyny na wydłużanie odstępu QTc pod wpływem telitromycyny, podczas gdy sotalol nasilał działanie telitromycyny. Telitromycyna, w przeciwieństwie do jej głównych metabolitów występujących u ludzi, charakteryzuje się działaniem hamującym kanały HERG i Kv1,5.

Badania nad toksycznym wpływem telitromycyny na zdolności rozrodcze wykazały zahamowanie dojrzewania komórek płciowych u szczurów oraz niekorzystny wpływ leku na płodność. Podczas stosowania wysokich dawek stwierdzono embriotoksyczne działanie leku, obserwowano także wzrost częstości występowania niepełnego kostnienia oraz nieprawidłowości w rozwoju szkieletu. Badania na szczurach i królikach nie pozwoliły sformułować ostatecznych wniosków dotyczących teratogennego działania leku; dane co do niekorzystnego wpływu wysokich dawek telitromycyny na rozwój płodu były niejednoznaczne.

Telitromycyna i jej główne metabolity występujące u człowieka nie wykazują działania genotoksycznego w testach *in vitro* i *in vivo*. Nie prowadzono badań działania rakotwórczego telitromycyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K25

Sól sodowa kroskarmelozy
Stearynian magnezu

Otoczka

Talk
Makrogol 8000
Hipromelloza 6 cp
Dwutlenek tytanu E171
Żółty tlenek żelaza E172
Czerwony tlenek żelaza E172

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde wgłębienie w blistrze zawiera dwie tabletki.

Preparat dostępny w opakowaniach po 10, 14, 20 i 100 tabletek.
Nieprzezroczyste blistry z PVC/aluminium

Preparat dostępny w opakowaniach po 5 × 2 tabletki
Nieprzezroczyste blistry z PVC/aluminium perforowane, podzielne na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne na rynku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak specjalnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/192/001-005

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 9 Lipiec 2001
Data pierwszego przedłużenia pozwolenia: 9 Lipiec 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii:

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

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

- **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę

- **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

- **INNE WARUNKI**

Podmiot posiadający niniejsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu będzie przedstawiał co 6 miesięcy raporty o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR).

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Levviac 400 mg tabletki powlekane
Telitromycyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Jedna tabletki powlekana zawiera 400 mg telitromycyny

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 tabletek powlekanych
14 tabletek powlekanych
20 tabletek powlekanych
100 tabletek powlekanych
5 × 2 tabletki powlekane

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności {miesiąc/rok}

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/192/001	10 tabletek
EU/1/01/192/002	14 tabletek
EU/1/01/192/003	20 tabletek
EU/1/01/192/004	100 tabletek
EU/1/01/192/005	5 × 2 tabletki

13. NUMER SERII

Nr serii {numer}

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Levviacx

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levviac 400 mg tabletki powlekane
Telitromycyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Aventis Pharma S.A.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności {miesiąc/rok}

4. NUMER SERII

Nr serii {numer}

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Levviax 400 mg tabletki powlekane Telitromycyna

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Levviax i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Levviax
3. Jak stosować Levviax
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Levviax
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEVVIAX I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Levviax należy do jednej z grup leków zwanych ketolidami. Jest to nowa klasa antybiotyków, pochodnych makrolidów. Antybiotyki hamują wzrost bakterii wywołujących zakażenia.

Levviax stosuje się u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych w celu leczenia zakażeń wywołanych przez bakterie wrażliwe na telitromycynę. U młodzieży w wieku 12 lat i starszych Levviax jest wskazany w leczeniu zakażeń gardła. U dorosłych Levviax jest wskazany w leczeniu zakażeń gardła, zatok, klatki piersiowej u pacjentów z długotrwałymi trudnościami w oddychaniu oraz zapalenia płuc.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU LEVVIAX

Kiedy nie zażywać leku Levviax

- jeśli u pacjenta występuje miastenia, rzadka choroba, która powoduje osłabienie mięśni
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na telitromycynę, inne antybiotyki makrolidowe lub którykolwiek z pozostałych składników leku Levviax. W razie wątpliwości należy zasięgnąć porady lekarza lub farmaceuty;
- jeśli w przeszłości wystąpiło zapalenie wątroby i (lub) żółtaczka podczas stosowania leku Levviax;
- podczas jednoczesnego stosowania niektórych leków, przeznaczonych do utrzymywania na odpowiednim poziomie stężenia cholesterolu lub innych lipidów;
- jeśli u pacjenta lub u jakiejś osoby z rodziny występuje „zespół wydłużonego odstępu QT” (nieprawidłowości w badaniu EKG);
- podczas jednoczesnego stosowania innych leków, zawierających następujące substancje czynne:
 - ergotaminę lub dihydroergotaminę (tabletki lub preparaty wziewne przeznaczone do leczenia migreny)
 - terfenadynę lub astemizol (dolegliwości alergiczne)
 - cyzapryd (dolegliwości trawienne)
 - pimozyd (zaburzenia psychiczne)

- jeśli u pacjenta występuje ciężka niewydolność nerek i (lub) ciężkie zaburzenia czynności wątroby, nie należy stosować leku Levvix z innymi lekami zawierającym którąkolwiek z następujących substancji czynnych:
 - ketokonazol (leczenie przeciwgrzybicze)
 - lek nazywany inhibitorem proteazy (leczenie HIV)

Patrz także punkt „Stosowanie leku Levvix z innymi lekami”.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Levvix

- jeśli u pacjenta występuje choroba serca, taka jak: choroba niedokrwienna serca, arytmie komorowe, rzadkoskurcz lub nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych krwi, spowodowane takimi zaburzeniami, jak niedobór potasu lub niedobór magnezu.
- w przypadku silnej, przedłużającej się lub krwawej biegunki, występującej w trakcie lub po zakończeniu stosowania leku Levvix, należy natychmiast skonsultować się z lekarzem, ponieważ może okazać się konieczne przerwanie leczenia. Biegunka może być objawem zapalenia jelit (rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy), które może występować po antybiotykoterapii.
- jeżeli u pacjenta występuje choroba wątroby.
- jeżeli u pacjenta wystąpiły zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie, trudności w uchwyceniu ostrości, podwójne widzenie)
- jeżeli u pacjenta wystąpiła przemijająca utrata przytomności (omdlenie)
- nie zaleca się stosowania leku Levvix tabletki u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat.

Patrz także punkty „Kiedy nie zażywać leku Levvix”, „Stosowanie leku Levvix z innymi lekami” i „Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn”.

Stosowanie leku Levvix z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty, ponieważ niektóre z nich mogą wchodzić w interakcje z lekiem Levvix.

Nie należy stosować leku Levvix jednocześnie z lekami zawierającymi ergotaminę lub dihydroergotaminę w postaci tabletek lub ergotaminę w inhalacjach stosowaną w migrenie, terfenadynę lub astemizol stosowane w alergii, cyzapryd stosowany w zaburzeniach żołądkowo-jelitowych i pimozyd stosowany w zaburzeniach psychicznych. Pacjent nie powinien stosować leku Levvix, jeśli stosuje niektóre leki, takie jak symwastatyna, przeznaczone do utrzymywania na odpowiednim poziomie cholesterolu lub innych lipidów.

Patrz także punkt „Kiedy nie zażywać leku Levvix”.

Jest szczególnie ważne, żeby lekarz wiedział, że pacjent stosuje leki zawierające fenytoinę i karbamazepinę (stosowane w padaczkę), ryfampicynę (antybiotyk), fenobarbital lub ziele dziurawca, leki takie jak takrolimus, cyklosporyna i sirolimus (stosowane w związku z przeszczepem narządu) oraz metoprolol (stosowany w chorobach serca) oraz rytonawir lek stosowany w zakażeniach wirusem HIV.

Stosowanie leku Levvix z jedzeniem i piciem

Levvix można przyjmować wraz z posiłkiem lub niezależnie od przyjmowania pokarmów.

Ciąża i karmienie piersią

U kobiet w ciąży nie należy stosować leku Levvix w tabletkach, ponieważ dane na temat bezpieczeństwa stosowania leku u kobiet ciężarnych nie są wystarczające. U kobiet karmiących piersią nie stosować leku Levvix w tabletkach.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Należy ograniczyć prowadzenie pojazdów mechanicznych i wykonywanie innych niebezpiecznych czynności podczas stosowania leku Levvix. Jeśli podczas stosowania leku Levvix wystąpią

zaburzenia widzenia lub omdlenia, nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych, obsługiwać urządzeń mechanicznych ani wykonywać innych niebezpiecznych czynności.

Lek Levvixax może powodować działania niepożądane, takie jak zaburzenia widzenia, które mogą obniżać zdolność wykonywania niektórych czynności. Zgłaszano rzadkie przypadki przemijającej utraty przytomności (omdlenia), która może być poprzedzona wystąpieniem objawów związanych z pobudzeniem nerwu błędnego (złe samopoczucie, zaburzenia żołądkowo-jelitowe). Powyższe objawy mogą wystąpić już po pierwszej dawce leku Levvixax.

3. JAK STOSOWAĆ LEVVIAX

Levvixax należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza, który decyduje ile przyjmować tabletek, o jakiej porze i jak długo.

Zwykle czas leczenia zakażeń gardła, zatok i zakażeń klatki piersiowej u pacjentów z długotrwałymi trudnościami w oddychaniu wynosi 5 dni, a czas leczenia zapalenia płuc - od 7 do 10 dni.

Zalecana dawka leku Levvixax dla dorosłych oraz dzieci w wieku od 12 lat wynosi dwie tabletki po 400 mg przyjmowane raz na dobę (800 mg raz na dobę).

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek stosuje się na przemian dawkę 800 mg na dobę (dwie tabletki 400 mg) i 400 mg na dobę (jedna tabletki 400 mg), rozpoczynając leczenie od dawki 800 mg.

Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody.

Najlepiej przyjmować tabletki o stałej porze przez cały czas trwania kuracji. Jeżeli możliwe, tabletki należy przyjmować przed położeniem się spać w celu zmniejszenia możliwości wystąpienia zaburzeń widzenia lub utraty przytomności.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Levvixax:

Przypadkowe przyjęcie dodatkowo jednej tabletki nie powinno spowodować żadnych objawów niepożądanych. W razie zażycia znacznie większej liczby tabletek, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. O ile to możliwe, zgłaszając się do lekarza należy zabrać ze sobą opakowanie leku.

Pominięcie zastosowania leku Levvixax:

W razie pominięcia dawki należy przyjąć ją tak szybko, jak jest to możliwe. Jeśli jednak zbliża się pora przyjęcia kolejnej dawki, należy pominąć dawkę nie przyjętą i zażyć kolejną dawkę o zwykłej porze.

Przerwanie stosowania leku Levvixax:

Należy przyjąć wszystkie tabletki przepisane przez lekarza, nawet jeśli stan pacjenta poprawi się przed zakończeniem kuracji. Jeśli leczenie zostanie zbyt wcześnie przerwane, może dojść do nawrotu zakażenia lub pogorszenia się stanu pacjenta.

Przedwczesne odstawienie leku może być także przyczyną rozwoju bakterii opornych na lek.

Jeśli pacjent podejrzewa, że występują u niego objawy niepożądane, powinien przed przyjęciem kolejnej dawki zasięgnąć porady lekarza.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Levvixax może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Większość z nich ma łagodny i przemijający charakter, jednak zgłaszano bardzo rzadkie przypadki ciężkich reakcji niepożądanych ze strony wątroby oraz niewydolności wątroby, w tym przypadki śmiertelne. Dlatego też należy przerwać leczenie preparatem Levvixax i natychmiast poinformować lekarza w przypadku stwierdzenia następujących objawów niepożądanych:

- reakcji alergicznych lub odczynów skórnych, np. obrzęku twarzy, uogólnione reakcje alergiczne, w tym wstrząs uczuleniowy, lub poważnych zmian skórnych z czerwonymi plamami i pęcherzami,
- ciężkich, uporczywych lub krwawych biegunk, z jednoczesnym bólem brzucha lub gorączką, ponieważ mogą one być objawem poważnego zapalenia jelit, które jest bardzo rzadkim powikłaniem związanym ze stosowaniem antybiotyków,
- objawy (przedmiotowe i podmiotowe) zapalenia wątroby (choroba wątroby), takie jak żółtaczka skóry i oczu, ciemny mocz, swędzenie, utrata apetytu lub ból brzucha,
- nasilenie objawów choroby zwanej miastenią, będącą rzadką chorobą powodującą osłabienie mięśni.

Wyżej wymienione ciężkie działania niepożądane leku występują niezbyt często (u 1 na 1000 pacjentów do mniej niż u 1 na 100 pacjentów), rzadko (u 1 na 10 000 pacjentów do mniej niż 1 na 1000 pacjentów) lub bardzo rzadko (mniej niż u 1 na 10 000 pacjentów, w tym w pojedynczych przypadkach), jednak mogą wymagać natychmiastowej interwencji lekarskiej.

Poniżej podano wykaz innych działań niepożądanych leku Levvixax wraz z określeniem częstości ich występowania.

Do najczęstszych działań niepożądanych leku Levvixax (u 10 lub więcej na 100 pacjentów) należą biegunki, zwykle łagodne i przemijające.

Inne działania niepożądane leku Levvixax, które mogą występować często (u 1 do 10 na 100 pacjentów), to:

- nudności, wymioty, bóle brzucha, wzdęcia z oddawaniem gazów, zawroty i bóle głowy, zaburzenia smaku, zakażenia pochwy drożdżakami *Candida* (zakażenia grzybami z miejscowym swędzeniem, pieczeniem i białą wydzieliną), wzrost aktywności enzymów wątrobowych (wykrywany w badaniach krwi).

Do niezbyt często lub rzadko występujących (zakres: od 1 przypadku na 10 000 pacjentów do mniej niż 1 przypadku na 100 pacjentów) działań niepożądanych leku Levvixax należą:

- zaparcia, jadłowstręt (utrata apetytu), zapalenie jamy ustnej, zakażenie jamy ustnej drożdżakami *Candida* (zakażenie grzybicze), zapalenie wątroby, wysypka, pokrzywka, świąd (swędzenie), wyprysk, senność, bezsenność, nerwowość, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje (mrowienie dłoni lub stóp), zaburzenia widzenia (niewyraźne widzenie, zaburzenia akomodacji, podwójne widzenie), uderzenia gorąca, przemijająca utrata przytomności (omdlenie), arytmia, rzadkościeruch lub kołatanie serca (zmiany w częstości akcji serca lub w EKG), niedociśnienie (niskie ciśnienie krwi), eozynofilia (zwiększenie liczby niektórych krwinek białych wykrywany badaniem krwi).

Do bardzo rzadko występujących (mniej niż u 1 na 10 000 pacjentów) działań niepożądanych leku Levvixax należą:

zaburzenia węchu, kurcze mięśni.

Dodatkowe działania niepożądane leku Levvixax to:

nieprawidłowości w badaniu EKG, zwane zespołem wydłużonego odstępu QT i zapalenie trzustki.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki niewydolności wątroby (częstość występowania nieznana)

Jeśli wyżej wymienione objawy niepożądane niepokoją chorego, są silne lub uporczywe, należy poinformować o tym lekarza.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEVVIAX

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Levvix po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera Levvix

- substancją czynną leku jest telitromycyna
- inne składniki leku to: składniki rdzenia tabletki - celuloza mikrokrystaliczna, powidon K25, sól sodowa kroscarmelozy, stearynian magnezu; składniki otoczki tabletki - talk, makrogol 8000, hipromeloza 6 cp, dwutlenek tytanu E 171, żółty tlenek żelaza E172, czerwony tlenek żelaza E 172.

Jak wygląda Levvix i co zawiera opakowanie

Levvix 400 mg tabletki ma postać podłużnych, dwuwypukłych tabletek powlekanych w kolorze jasnopomarańczowym, z napisem „H3647” wytłoczonym na jednej stronie i napisem „400” na drugiej stronie tabletki.

Levvix tabletki jest dostępny w blisterach. Każde wgłębienie w blisterze zawiera dwie tabletki.

Levvix dostępny jest w opakowaniach po 10, 5 × 2, 14, 20 i 100 tabletek. Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne na rynku.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiotem odpowiedzialnym leku Levvix jest:

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

Wytwórca leku Levvix jest:

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

sanofi-aventis Pharma AEBE
Τηλ.: +30 210 90 0 1 6 00

España

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

France

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

Ireland

sanofi-aventis Pharma Limited.
Tel: +353 (10) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
SímiTel: +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.: +371 733 24 51

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

Malta

sanofi-aventis Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Nederland

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

Norge

Aventis Pharma AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Data zatwierdzenia ulotki: