

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Levviac 400 mg comprimidos revestidos por película.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de telitromicina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos revestidos por película.

Comprimidos biconvexos, cor-de-laranja claro, alongados, com H3647 impresso numa das faces e 400 na outra.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Quando prescrever Levviac, devem ser tidas em consideração as recomendações oficiais no que respeita à utilização adequada dos agentes antibacterianos e a prevalência local de resistências (ver também secções 4.4 e 5.1)

O Levviac está indicado no tratamento das seguintes infecções:

*Em doentes com 18 ou mais anos de idade:*

- Pneumonia Adquirida da Comunidade, ligeira ou moderada (ver secção 4.4)
- No tratamento de infecções provocadas por estirpes bacterianas suspeitas ou confirmadamente resistentes aos beta-lactâmicos e/ou macrólidos (de acordo com os antecedentes do doente ou informação nacional e/ou regional) cobertas pelo espectro antibacteriano da telitromicina (ver secções 4.4 e 5.1)
  - Exacerbação Aguda de Bronquite Crónica
  - Sinusite Aguda

*Em doentes com 12 anos de idade ou mais velhos:*

- Amigdalite/Faringite causada pelo *Streptococcus pyogenes*, como alternativa quando os antibióticos beta-lactâmicos não são adequados em países ou regiões com prevalência significativa a *S. pyogenes* resistentes a macrólidos, quando mediada por ermTR ou mefA (ver secções 4.4 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de Administração

A dose recomendada é de 800 mg em toma única diária, isto é, dois comprimidos de 400 mg 1 vez por dia. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com uma quantidade suficiente de água. Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos.

Poderá ser ponderada a administração do Levviac ao deitar para reduzir o potencial impacto de distúrbios na visão e perda de consciência (ver secção 4.4).

*Em doentes com 18 ou mais anos de idade, de acordo com a indicação clínica, o regime posológico será:*

- Pneumonia Adquirida da Comunidade: 800 mg uma vez por dia, durante 7 a 10 dias,
- Exacerbação Aguda de Bronquite Crónica: 800 mg uma vez por dia, durante 5 dias,
- Sinusite Aguda: 800 mg uma vez por dia, durante 5 dias,

- Amigdalite/Faringite causada pelo *Streptococcus pyogenes*: 800 mg uma vez por dia, durante 5 dias.

*Em doentes com 12 a 18 anos de idade, o regime posológico será*

- Amigdalite/Faringite causada pelo *Streptococcus pyogenes*: 800 mg uma vez por dia, durante 5 dias.

#### Nos Idosos

Não é necessário qualquer ajuste posológico nos doentes idosos baseando-se apenas na idade.

#### Nas Crianças

O uso do Levvixax não está recomendado em crianças com menos de 12 anos de idade devido à falta de dados de segurança e eficácia (ver secção 5.2).

#### Insuficiência Renal:

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada. O Levvixax não está recomendado como primeira escolha em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30ml/min) ou em doentes que tenham em simultâneo insuficiência renal grave com ou sem co-existência de insuficiência hepática, uma vez que não está disponível a dosagem óptima (600 mg). Se o tratamento com telitromicina for mesmo necessário, estes doentes podem ser tratados alternando doses diárias de 800 mg e 400 mg, iniciando com uma dose de 800 mg. Em doentes hemodializados, a posologia deverá ser ajustada para que o Levvixax 800 mg seja administrado após cada sessão de diálise (ver também secção 5.2).

#### Insuficiência Hepática:

Não é necessário qualquer ajuste posológico em doentes com insuficiência hepática ligeira, moderada ou grave, a não ser que a função renal esteja gravemente comprometida, contudo a experiência em doentes com insuficiência hepática é limitada. Assim, o Levvixax deverá ser usado com precaução (ver também secção 4.4 e 5.2).

### **4.3 Contra-indicações**

O Levvixax está contra-indicado em doentes com miastenia gravis (ver secção 4.4).

Hipersensibilidade à substância activa, a qualquer agente antibacteriano macrólido, ou a qualquer um dos excipientes.

O Levvixax não deve ser utilizado em doentes com histórico de hepatite e/ou icterícia associada ao uso de telitromicina.

Está contra-indicada a administração concomitante do Levvixax e qualquer das substâncias que se segue: cisapride, alcalóides derivados da ergot (tais como a ergotamina e dihidroergotamina), pimizida, astemizol e terfenadina (ver secção 4.5).

O Levvixax não deve ser usado concomitantemente com a simvastatina, atorvastatina e lovastatina. O tratamento com estes agentes deverá ser interrompido durante o tratamento com Levvixax (ver secção 4.5).

O Levvixax está contra-indicado em doentes com história congénita ou história familiar de síndrome de QT longo (se não excluído pelo ECG) e em doentes com conhecido prolongamento adquirido do intervalo QT.

Em doentes com insuficiência renal grave e/ou hepática, a administração concomitante de Levvixax e inibidores fortes do CYP3A4, tais como inibidores da protease ou cetoconazole, está contra-indicada.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Tal como com os macrólidos, devido a um potencial aumento do intervalo QT, o Levvix deve ser usado com cuidado em doentes com doença coronária, história de arritmias ventriculares não corrigidas, hipocalcemia e ou hipomagnesemia, bradicardia (<50 bpm), ou durante a administração concomitante do Levvix com agentes prolongadores do intervalo QT ou inibidores potentes do CYP 3A4 tais como os inibidores da protease e cetoconazol.

Tal como para quase todos os agentes antibacterianos, o desenvolvimento de diarreia, sobretudo se esta for grave, persistente e/ou sanguinolenta, durante ou após o tratamento com Levvix, pode ser causada por *colite pseudomembranosa*. Em caso de suspeita de *colite pseudomembranosa*, o tratamento deve ser imediatamente suspenso e os doentes devem ser tratados com medidas de suporte e/ou terapêutica específica.

Têm sido notificadas exacerbações da miastenia gravis em doentes tratados com telitromicina e, às vezes ocorreram poucas horas após a administração da primeira dose de telitromicina. As notificações incluem casos de morte e insuficiência respiratória aguda de aparecimento súbito com risco de vida (ver secção 4.8).

Foram observadas frequentemente alterações nas enzimas hepáticas nos ensaios clínicos com telitromicina. Foram notificados, após a comercialização, casos graves de hepatite e insuficiência hepática, incluindo casos fatais (que foram geralmente associados a doenças subjacentes graves ou medicação concomitante) (ver secção 4.8). Estas reacções hepáticas foram observadas durante ou logo após o tratamento, sendo na maioria dos casos reversíveis após a descontinuação da telitromicina. Aconselham-se os doentes a parar o tratamento e contactar o seu médico se surgirem sinais ou sintomas de doença hepática tais como anorexia, icterícia, urina escura, desenvolvimento de prurido ou dor abdominal.

Devido à limitada experiência, o Levvix deve ser usado com precaução em doentes com insuficiência hepática (ver secção 5.2).

O Levvix pode provocar distúrbios visuais particularmente ao alterar a capacidade de focar. Os distúrbios visuais incluem visão enevoada, dificuldade na focagem e diplopia. A maioria destes efeitos adversos foram ligeiros a moderados; contudo, foram notificados casos graves (ver secções 4.7 e 4.8).

Após a comercialização, têm sido notificados casos de efeitos adversos de perda de consciência, incluindo alguns casos associados à síndrome vagal (ver secções 4.7 e 4.8).

Poderá ser ponderada a toma do Levvix ao deitar para reduzir o potencial impacto de distúrbios na visão e perda de consciência.

O Levvix não deve ser usado durante e após duas semanas de tratamento com indutores do CYP3A4 (tais como a rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, erva de S. João). O tratamento concomitante com estes medicamentos pode resultar em níveis subterapêuticos da telitromicina e portanto há que ter em conta um risco de falência terapêutica (ver secção 4.5).

O Levvix é um inibidor do CYP3A4 e só deve ser usado em circunstâncias específicas durante o tratamento com outros medicamentos que são metabolizados pelo CYP3A4.

Em áreas com alta incidência de resistência à eritromicina A, é especialmente importante ter em consideração a evolução do grau de sensibilidade à telitromicina e outros antibióticos.

Na Pneumonia Adquirida da Comunidade, a eficácia foi demonstrada num número limitado de doentes com factores de risco tais como bacteriemia pneumocócica ou com idade superior a 65 anos.

A experiência no tratamento de infecções causadas pelo *S. pneumoniae* resistente à penicilina /ou eritromicina é limitada, mas até agora a eficácia clínica e a taxa de erradicação foram semelhantes comparativamente ao tratamento da estirpe de *S. pneumoniae* sensível. Deverá ter-se precaução quando

o *S. aureus* é o patógeno suspeito e existe a probabilidade de desenvolvimento de resistência baseada na epidemiologia local.

A *L. pneumophila* é altamente sensível à telitromicina *in vitro*, contudo, a experiência clínica do tratamento da pneumonia causada pela *Legionella* é limitada.

Como para os macrólidos, o *H. influenzae* é classificado como medianamente sensível. Isto deve ser tido em conta no tratamento das infecções causadas pelo *H. influenzae*.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Os estudos de interacção foram apenas realizados em adultos.

- Efeito do Levvix nos outros medicamentos

A telitromicina é um inibidor do CYP3A4 e um fraco inibidor do CYP2D6. Estudos *in vivo* com simvastatina, midazolam e cisapride demonstraram uma inibição potente do CYP3A4 intestinal e uma inibição moderada do CYP3A4 hepático. O grau de inibição do CYP3A4 com diferentes substratos é difícil de prever. Como tal, o Levvix não deve ser usado durante o tratamento com medicamentos que sejam substratos do CYP3A4, a não ser que as concentrações no plasma do substrato do CYP3A4, a eficácia, ou os efeitos adversos possam ser rigorosamente monitorizados. Em alternativa, a interrupção do tratamento com substrato do CYP3A4 deverá ser feita durante o tratamento com o Levvix.

##### Medicamentos com potencial para prolongar o intervalo QT

O Levvix pode aumentar os níveis de cisapride, pimozida, astemizol e terfenadina no plasma. Isto pode resultar num prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas incluindo taquicardias ventriculares, fibrilhação ventricular e “torsades de pointes”. A administração concomitante do Levvix com algum destes medicamentos está contra-indicada (ver secção 4.3).

A precaução deve ser assegurada quando o Levvix é administrado com outros medicamentos com potencial para prolongar o intervalo QT (ver secção 4.4).

##### Alcalóides derivados do ergot (tais como a ergotamina e a dihidroergotamina):

Por extrapolação da eritromicina A e josamicina, a medicação concomitante do Levvix e derivados alcalóides pode induzir a uma vasoconstrição grave (“ergotismo”), com possível necrose das extremidades. A administração concomitante está contra-indicada (ver secção 4.3).

##### Estatinas

Quando a simvastatina foi co-administrada com Levvix, houve um aumento de 5.3 vezes na  $C_{max}$  da simvastatina e um aumento de 8.9 vezes na AUC da simvastatina, um aumento de 15 vezes na  $C_{max}$  da simvastatina ácida e um aumento de 11 vezes na AUC da simvastatina ácida. Não foram realizados estudos de interacção *in vivo* com outras estatinas, mas o Levvix pode originar uma interacção semelhante com a lovastatina e atorvastatina, uma interacção menor com a cerivastatina e pequena ou nenhuma com a pravastatina e a fluvastatina. O Levvix não deverá ser usado concomitantemente com a simvastatina, atorvastatina e lovastatina. O tratamento com estes agentes deve ser interrompido durante o tratamento com Levvix. A cerivastatina deverá usar-se com precaução e os doentes deverão ser cuidadosamente monitorizados a qualquer sinal e sintomas de miopatia.

##### Benzodiazepinas

Quando o midazolam foi co-administrado com Levvix, a AUC do midazolam aumentou 2.2 vezes após administração intravenosa e 6.1 vezes após administração oral. A semi-vida do midazolam aumentou cerca de 2.5 vezes. Deve ser evitada a administração oral do midazolam concomitantemente com o Levvix. A dosagem intravenosa de midazolam deve ser ajustada como necessário e a monitorização do doente deve ser considerada. Devem ser aplicadas as mesmas precauções a outras benzodiazepinas que são metabolizadas pelo CYP3A4, (especialmente o triazolam mas também em menor grau o alprazolam). Para as benzodiazepinas que não são metabolizadas pelo CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam) é improvável uma interacção com o Levvix.

### Ciclosporinas, tacrolimus, sirolimus

Devido à sua potencial inibição do CYP3A4, a telitromicina pode aumentar a concentração no sangue dos substratos CYP3A4. Assim, ao iniciar a telitromicina em doentes já a receber qualquer destes agentes imunossuppressores, os níveis de ciclosporina, tacrolimus ou sirolimus devem ser cuidadosamente monitorizados e as suas doses diminuídas se necessário. Quando a telitromicina é descontinuada, os níveis de ciclosporina, tacrolimus ou sirolimus devem ser outra vez cuidadosamente monitorizados e, se necessário a dose aumentada.

### Metoprolol

Quando o metoprolol (um substrato do CYP2D6) foi co-administrado com o Levviac a C<sub>max</sub> e AUC do metoprolol aumentaram aproximadamente 38%, contudo não teve efeito na semivida da eliminação do metoprolol. O aumento da exposição do metoprolol pode ter importância clínica em doentes com insuficiência cardíaca e tratados com metoprolol. Nestes doentes, a co-administração do Levviac e metoprolol, um substrato do CYP2D6 deve ser usada com precaução.

### Digoxina

Demonstrou-se que o Levviac aumenta as concentrações plasmáticas de digoxina. Os níveis plasmáticos, C<sub>max</sub>, AUC e a depuração renal aumentaram 20%, 73%, 37% e 27% respectivamente em voluntários saudáveis. Não se observaram alterações significativas nos parâmetros do ECG, e não foram observados sinais de toxicidade pela digoxina. No entanto, a monitorização dos níveis séricos de digoxina deve ser considerada durante a administração concomitante de digoxina e Levviac.

### Teofilina

Não existem interações farmacocinéticas clinicamente relevantes entre o Levviac e a teofilina administrada como formulação de libertação prolongada. No entanto, a administração conjunta dos dois medicamentos deve ser separada de uma hora, de modo a evitar possíveis efeitos laterais digestivos, tais como náuseas e vómitos.

### Anticoagulantes orais

Observou-se um aumento da actividade anticoagulante em doentes tratados simultaneamente com anticoagulantes e antibióticos, incluindo a telitromicina. Estes mecanismos não são totalmente conhecidos. Embora o Levviac não tenha interacção farmacocinética ou farmacodinâmica clinicamente relevante com a varfarina após a administração duma dose única, durante o tratamento concomitante deve considerar-se uma monitorização mais frequente dos valores do tempo de protrombina / INR (Índice Normalizado Internacional).

### Contraceptivos orais

Não há interacção farmacocinética ou farmacodinâmica clinicamente relevante com contraceptivos orais trifásicos de baixa dosagem em indivíduos saudáveis.

#### • Efeito de outros medicamentos com o Levviac

Durante a administração concomitante da rifampicina e telitromicina em doses repetidas, a C<sub>max</sub> e AUC da telitromicina diminuíram em média de 79% e 86%, respectivamente. Portanto, a administração concomitante de indutores de CYP3A4 (tais como a rifampicina, fenitoína, carbamazepina, erva de S. João) pode resultar em níveis subterapêuticos da telitromicina e perda de efeito. A indução diminui gradualmente durante duas semanas após a suspensão do tratamento com indutores do CYP3A4. O Levviac não deve ser usado durante e após duas semanas de tratamento com indutores de CYP3A4.

Estudos de interacção com itraconazol e cetoconazol, dois inibidores do CYP3A4, mostraram que as concentrações máximas de telitromicina no plasma aumentaram respectivamente de 1,22 e 1,51 vezes e a AUC de 1,54 e 2,0 vezes respectivamente. Estas alterações da farmacocinética da telitromicina não necessitam de ajuste de dose pois a exposição mantém-se numa gama bem tolerada. O efeito do ritonavir com a telitromicina não foi estudado e pode conduzir a um maior aumento da exposição da telitromicina. A combinação deve ser usada com precaução.

A ranitidina (tomada uma hora antes do Levviac) e anti-ácidos contendo hidróxido de alumínio e magnésio não têm influência clinicamente relevante na farmacocinética da telitromicina.

#### 4.6 Gravidez e Aleitamento

Não existem dados suficientes sobre o uso do Levviac na mulher grávida. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O risco potencial para o ser humano é desconhecido. O Levviac não deve ser usado durante a gravidez a não ser que seja claramente necessário.

A telitromicina é excretada no leite dos animais que amamentam, em concentrações de cerca de 5 vezes às do plasma materno. Não há dados disponíveis correspondentes para o ser humano. O Levviac não deve ser usado em mulheres que amamentam.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O Levviac pode causar efeitos indesejáveis, tais como distúrbios visuais, que podem reduzir a capacidade para executar determinadas tarefas. Foram ainda notificados casos raros de perda transitória da consciência, que pode ser precedida de sintomas vagais (ver secção 4.8). Durante o tratamento com Levviac, os doentes devem tentar diminuir actividades tais como conduzir veículos motorizados, operar maquinaria pesada ou efectuar outras actividades perigosas, devido a potenciais dificuldades visuais ou perda de consciência. Os doentes que já experimentaram alterações visuais ou perda de consciência durante a toma de Levviac não devem conduzir veículos motorizados, operar maquinaria pesada ou realizar outras actividades perigosas (ver secções 4.4 e 4.8).

Os doentes devem estar informados que estes efeitos adversos podem ocorrer logo após a primeira administração do medicamento. Os doentes devem ser avisados quanto aos potenciais efeitos destes acontecimentos na capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Em 2461 doentes tratados com Levviac nos ensaios clínicos de fase III, foram notificados os seguintes efeitos indesejáveis possível ou provavelmente relacionados com a telitromicina Ver abaixo.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes (≥ 1/10)	Frequentes (≥1/100 a <1/10)	Pouco frequentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raros (≥ 1/10.000 a <1/1.000)	Muito raros (<1/10.000)
Doenças do sangue e do sistema linfático			Eosinofilia		
Doenças do sistema nervoso		Tonturas, cefaleias; alterações do paladar	Vertigens sonolência, nervosismo, insónias	Perda transitória da consciência, parestesias,	Parosmia
Afecções oculares			Visão enevoada	Diplopia	
Cardiopatias			Rubor Palpitações	Arritmia auricular, hipotensão, bradicardia	

Doenças Gastrointestinais	Diarreia	Náuseas, vômitos, dores gastrointestinais, flatulência	Candidíase oral, estomatite, anorexia, obstipação,		Colite Pseudo membranosa
Afecções Hepatobiliares		Aumento dos enzimas do fígado (AST, ALT, fosfatase alcalina)	Hepatite	Icterícia colestática,	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas			Erupção cutânea, urticária, prurido	Eczema	Eritema multiforme
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos					Cãibras musculares
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Candidíase vaginal			

As perturbações visuais (<1%) associadas ao uso de Levviac, incluindo a visão turva, dificuldades na focagem e diplopia, foram geralmente ligeiras a moderadas. Ocorreram habitualmente dentro de algumas horas após a primeira ou a segunda administração, foram recorrentes em administrações subsequentes, duraram várias horas e foram totalmente reversíveis quer com a continuação da terapêutica, quer após a descontinuação do tratamento. Estes acontecimentos não foram associados a sinais de anomalia ocular (ver secções 4.4 e 4.7).

Nos ensaios clínicos o efeito no QTc foi pequeno (aproximadamente 1 msec em média). Nos ensaios comparativos, efeitos semelhantes aos observados com a claritromicina foram observados com uma terapêutica contínua  $\Delta QTc > 30$  msec em 7,6% e 7,0% dos casos, respectivamente. Nenhum doente em qualquer grupo desenvolveu um  $\Delta QTc > 60$  msec. Não há comunicações no programa clínico de TdP ou de outras arritmias ventriculares graves ou síncope e não foram identificados sub-grupos de risco.

Durante a experiência pós-comercialização, foram notificadas as seguintes reacções (frequência desconhecida):

- Doenças do sistema imunitário: Edema angioneurótico, reacções anafiláticas incluindo choque anafilático
- Cardiopatias: prolongamento do intervalo QT/QTc
- Doenças gastrointestinais: Pancreatite
- Afecções hepatobiliares: Hepatite grave e insuficiência hepática (ver secção 4.4).
- Doenças do sistema nervoso: Foram notificados casos de início rápido de exacerbação da miastenia gravis (ver secções 4.3 e 4.4)

#### 4.9 Sobredosagem

Perante uma sobredosagem aguda, deve ser feita uma lavagem gástrica. O doente deve ser cuidadosamente observado e instituída terapêutica sintomática ou de suporte. Deve ser mantida uma hidratação adequada. Os electrólitos do sangue (especialmente o potássio) devem ser controlados. Devido ao risco potencial de prolongamento do intervalo QT e um risco aumentado de arritmia, deverá ser feita uma monitorização por ECG.



## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmaco-terapêutico: macrólidos, lincosamidas e streptograminas, Código ATC: J01 FA15.

A telitromicina é um derivado semi-sintético da eritromicina A, pertencendo aos quetólidos, uma classe de agentes antibacterianos semelhantes aos macrólidos.

#### Modo de Acção

A telitromicina inibe a síntese proteica ao actuar ao nível dos ribossomas.

A afinidade da telitromicina para a subunidade 50S do ribossoma bacteriano é 10 vezes mais elevada do que a da eritromicina A quando as estirpes são sensíveis à eritromicina A. Contra as estirpes resistentes à eritromicina A, devido a um mecanismo de resistência  $MLS_B$ , a telitromicina apresenta uma afinidade 20 vezes superior quando comparada com a afinidade da eritromicina A para a subunidade bacteriana 50 S.

A telitromicina interfere com a tradução ribossómica ao nível do ARN ribossómico 23S onde interage com os domínios V e II. Consequentemente, a telitromicina é capaz de bloquear a formação das subunidades ribossómicas 50S e 30S.

#### Limite de Sensibilidade

As recomendações dos limites de MIC para a telitromicina, separando os organismos sensíveis dos com sensibilidade intermédia e dos organismos com sensibilidade intermédia dos organismos resistentes são: sensíveis  $\leq 0.5$  mg/l, resistentes  $> 2$  mg/l.

#### Espectro Antibacteriano

A prevalência da resistência pode apresentar variações geográficas e temporais, para espécies seleccionadas, sendo desejável o conhecimento da informação local sobre resistências, particularmente na presença de infecções graves. Se necessário, deverá procurar-se aconselhamento especializado quando a prevalência local de resistência é tal que a utilidade do agente, em pelo menos alguns tipos de infecção, é questionável.

Esta informação constitui apenas uma orientação aproximada sobre a probabilidade dos organismos serem sensíveis à telitromicina.

<b><u>Espécies frequentemente susceptíveis</u></b>
<b><u>Bactérias Aeróbias Gram-positivas</u></b> <i>Staphylococcus aureus</i> sensíveis à meticilina (MSSA)* <i>Streptococcus</i> dos grupos C e G de Lancefield ( $\beta$ -hemolíticos) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> *. <i>Streptococcus</i> grupo Viridans
<b><u>Bactérias Aeróbias Gram-negativas</u></b> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> *

<u>Outros</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> * <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<b><u>Espécies para as quais a resistência adquirida poderá ser um problema</u></b> <u>Bactérias Aeróbias Gram-positivas</u> <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina (MRSA)* <i>Streptococcus pyogenes</i> * <u>Bactérias Aeróbias Gram-negativas</u> <i>Haemophilus influenzae</i> \$* <i>Haemophilus parainfluenzae</i> \$ <b><u>Organismos inerentemente resistentes</u></b> <u>Bactérias Aeróbias Gram-negativas</u> <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i>

\* A eficácia clínica foi demonstrada para os microrganismos isolados sensíveis nas indicações clínicas aprovadas.

\$ Susceptibilidade intermédia natural

+Entre MRSA a taxa de microrganismos resistentes por MLS<sub>B</sub>C é superior a 80 %, telitromicina não é activa contra MLS<sub>B</sub>C

## Resistência

A telitromicina não induz resistência MLS<sub>B</sub> in vitro ao *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus pyogenes*, um atributo relacionado com a sua função 3 ceto. O desenvolvimento de resistência in vitro à telitromicina por mutação espontânea é raro. A maioria dos MRSA é resistente à eritromicina A por um mecanismo constitutivo MLS<sub>B</sub>.

Os resultados in vitro mostraram que a telitromicina é afectada pelos mecanismos de resistência relacionados da eritromicina ermB ou mefA, mas em menor extensão que a eritromicina. Enquanto que a extensão da telitromicina seleccionou os pneumococos mutantes com um aumento de MICs, os MICs permanecem entre a gama de sensibilidade proposta.

Para o *Streptococcus pneumoniae*, não há resistência cruzada ou co-resistência entre a telitromicina e outras classes antibacterianas, incluindo a eritromicina A e/ou estirpes resistentes à penicilina.

Para o *Streptococcus pyogenes*, ocorre resistência cruzada para níveis altos de resistência à eritromicina A.

## Efeito na flora oral e fecal

Num estudo comparativo em doentes voluntários saudáveis, com 800 mg de telitromicina diariamente e 500 mg de claritromicina, duas vezes por dia durante 10 dias mostraram uma redução semelhante e reversível da flora oral e fecal. Contudo, ao contrário da claritromicina, não apareceram estirpes resistentes ao estreptococos alfa na saliva, durante o tratamento com a telitromicina.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Após a administração por via oral, a telitromicina é rapidamente absorvida de um modo satisfatório. A média da concentração máxima plasmática de cerca de 2 mg/l é alcançada entre 1 a 3 horas após a dose diária de 800 mg de telitromicina. A biodisponibilidade absoluta é cerca de 57% após uma dose

única de 800 mg. A taxa e a extensão da absorção não são afectados pelo consumo de alimentos, pelo que os comprimidos de Levviac podem ser administrados independentemente das refeições.

As concentrações plasmáticas médias em vale de 0,04 e 0,07 mg/l no estado de equilíbrio são alcançadas após 3 a 4 dias de terapêutica com 800 mg diários de telitromicina. No estado de equilíbrio, a AUC é aproximadamente 1.5 vezes superior à de uma dose isolada.

O pico médio em vale das concentrações de plasma no estado estacionário nos doentes foi de  $2,9 \pm 1,6$  mg/l (gama de 0,02-7,6 mg/l) e  $0,2 \pm 0,2$  mg/l (gama de 0,010 a 1,29 mg/l) durante a terapêutica com 800 mg diários.

### Distribuição

A ligação às proteínas in vivo é aproximadamente de 60% a 70%. A telitromicina distribui-se amplamente em todo o corpo. O volume de distribuição é de  $2,9 \pm 1,0$  l/Kg. A rápida distribuição da telitromicina nos tecidos resulta em concentrações de telitromicina ligeiramente superiores aos da maior parte dos tecidos alvo, em comparação com o plasma. A concentração máxima total no tecido do fluido epitelial de revestimento, macrófagos alveolares, mucosa bronquial, das amígdalas e do tecido sinusal foram de  $14,9 \pm 11,4$  mg/l,  $318,1 \pm 231$  mg/l,  $3,88 \pm 1,87$  mg/kg,  $3,95 \pm 0,53$  mg/kg e  $6,96 \pm 1,58$  mg/kg, respectivamente. A concentração total no tecido 24 h após a dose, nos fluidos epiteliais de revestimento, macrófagos alveolares, mucosa bronquial, da amígdala e do tecido sinusal foram de  $0,84 \pm 0,65$  mg/l,  $162 \pm 96$  mg/l,  $0,78 \pm 0,39$  mg/kg,  $0,72 \pm 0,29$  mg/kg e  $1,58 \pm 1,68$  mg/kg respectivamente. A média máxima da concentração de telitromicina nos glóbulos brancos no sangue foi de  $83 \pm 25$  mg/l.

### Metabolismo

A telitromicina é metabolizada fundamentalmente no fígado. Após a administração oral, dois terços da dose são eliminados na forma de metabolitos e um terço na forma inalterada. O principal composto circulante no plasma é a telitromicina. O seu principal metabolito circulante representa aproximadamente 13% da AUC da telitromicina e apresenta reduzida actividade antimicrobiana, quando comparado com o medicamento inovador. Foram detectados outros metabolitos no plasma, urina e fezes que representam uma quantidade inferior ou igual a 3% da AUC plasmática.

A telitromicina é principalmente metabolizada pelos isoenzimas do CYP 450 e enzimas não CYP. O principal enzima CYP450 envolvido no metabolismo da telitromicina é o CYP3A4.

A telitromicina é um inibidor do CYP3A4 e do CYP2D6, mas tem um efeito limitado ou nenhum no CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 E 2E1.

### Eliminação

Após a administração oral de telitromicina marcada com isótopos radioactivos, 76% da radioactividade foi recuperada nas fezes e 17% na urina. Aproximadamente um terço da telitromicina foi eliminada na forma inalterada, 20% nas fezes e 12% na urina. A telitromicina apresenta uma farmacocinética não linear moderada. A depuração não renal diminui com o aumento da dose. A depuração total (média±SD) é aproximadamente de  $58 \pm 5$  l/h após uma administração intravenosa com uma depuração renal responsável por cerca de 22% deste valor. A telitromicina apresenta uma diminuição tri-exponencial no plasma com uma rápida distribuição da semi-vida de 0.17 h. A semi-vida da eliminação da telitromicina é de 2 a 3 horas na eliminação predominante e a final é de cerca de 10 horas para a dose de 800 mg diárias.

### Populações especiais

#### - Insuficiência renal

Num estudo multidoso com 36 indivíduos com vários patamares de insuficiência renal, observou-se um aumento de 1,4 vezes na  $C_{max ss}$ , e um aumento de 2 vezes na  $AUC (0-24)_{ss}$  com doses múltiplas de 800 mg no grupo com insuficiência renal grave ( $CLCR < 30$  mL/min) comparado com voluntários

saudáveis, pelo que é recomendada a diminuição da dose de Levviac (ver secção 4.2). Tendo por base os dados observados, a dose de 600 mg é aproximadamente equivalente à exposição alvo observada em indivíduos saudáveis.

Baseado na simulação de dados, um regime posológico diário alternado de 800 mg e 400 mg em doentes com insuficiência renal grave pode aproximar a AUC (0-48h) em indivíduos saudáveis recebendo 800 mg uma vez ao dia.

#### - Insuficiência hepática

Num estudo de dose única (800 mg) em 12 doentes e num estudo de dose múltipla (800 mg) em 13 doentes com insuficiência hepática ligeira a grave (Child Pugh Class A, B e C) a  $C_{max}$ , AUC e  $T_{1/2}$  da telitromicina foram similares quando comparados com indivíduos saudáveis da mesma idade e sexo. Em ambos os estudos a eliminação renal foi superior em doentes com insuficiência hepática. Dado que a experiência em doentes com diminuição da capacidade metabólica do fígado é limitada, o Levviac deverá ser usado com precaução nos doentes com insuficiência hepática (ver também secção 4.4).

#### - Doentes idosos

Em doentes com mais de 65 anos (idade média de 75 anos), a concentração plasmática máxima e a AUC da telitromicina aumentaram 1,3 a 2 vezes comparadas com as alcançadas em jovens saudáveis. Estas alterações na farmacocinética não justificam ajustes posológicos.

#### - Doentes pediátricos

A farmacocinética da telitromicina na população pediátrica com menos de 12 anos de idade não foi ainda estudada. Os dados limitados obtidos em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 13 e os 17 anos, demonstrou que as concentrações de telitromicina neste grupo etário foram semelhantes às concentrações observadas em doentes com idades entre os 18 e os 40 anos.

#### - Sexo

A farmacocinética da telitromicina é semelhante nos homens e mulheres.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Estudos de toxicidade de doses repetidas com 1, 3 e 6 meses de duração com telitromicina efectuados no rato, cão e macaco mostraram que o fígado foi o principal alvo da toxicidade com aumento dos enzimas do fígado e evidência histológica de danos. Estes efeitos mostraram uma tendência de retorno após o cessar do tratamento. A exposição do plasma baseado na fracção livre da substância activa, nos níveis de efeitos adversos não observados, são limitados a 1.6 a 13 vezes à exposição clínica esperada.

Foi observada fosfolipidose (acumulação intracelular de fosfolípidos) afectando uma série de órgãos e tecidos (p.ex. fígado, rins, pulmões, timo, baço, vesícula, gânglios linfáticos mesentéricos, tracto gastrointestinal) em ratos e cães que receberam telitromicina em doses repetidas de 150 mg/kg/dia ou mais durante 1 mês e 20 mg/kg/dia ou mais durante 3 a 6 meses. Esta administração corresponde a níveis de exposição sistémica à substância activa de pelo menos 9 vezes o nível esperado no ser humano ao fim de 1 mês e menos do que o nível esperado no ser humano ao fim de 6 meses, respectivamente. Houve evidência de reversibilidade após a suspensão do tratamento. O significado destes factos para o uso no ser humano é desconhecido.

À semelhança de alguns macrólidos, a telitromicina causou o prolongamento do intervalo QTc em cães e na duração da potencial acção nas fibras Purkinje de coelho in vitro. Os efeitos foram evidentes no nível de plasma do medicamento livre 8 a 13 vezes ao nível clínico esperado. A hipocalcemia e a quinidina têm efeitos aditivos / sobreaditivos in vitro, enquanto que a potenciação foi evidente com o sotalol. A telitromicina, mas não os seus metabolitos humanos, tem actividade inibitória no HERG e canais Kv1.5.

Os estudos de toxicidade na reprodução mostraram redução da maturação dos gametas no rato e afectou adversamente a fertilização. Em doses altas a embriotoxicidade foi aparente e foi verificado um aumento na ossificação incompleta e anomalias esqueléticas. Estudos em ratos e coelhos foram inconclusivos em relação à potencial teratogenicidade, houve uma evidência ambígua de efeitos adversos no desenvolvimento fetal, em doses altas.

A telitromicina, e os seus principais metabolitos humanos, deram resultados negativos nos testes de potencial genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*. Não foram efectuados estudos de carcinogenicidade com a telitromicina.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do Comprimido:

Celulose microcristalina  
Povidona K25  
Croscarmellose sódica  
Estearato de Magnésio

#### Revestimento do Comprimido:

Talco  
Macrogol 8000  
Hipromelose 6 cp  
Dióxido de titânio E171  
Óxido de ferro amarelo E172  
Óxido de ferro vermelho E172

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não existem requisitos especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Cada cavidade do blister contém 2 comprimidos.

Disponível em embalagens de 10, 14, 20 e 100 comprimidos  
Blisters de PVC opaco /alumínio

Disponível em embalagens de 5 × 2 comprimidos  
Blisters picotados em unidose de PVC opaco /alumínio

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Aventis Pharma S.A.  
20, Avenue Raymond Aron  
F-92160 Antony  
França

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/01/192/001-005

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira Autorização de Introdução no Mercado: 9 de Julho de 2001  
Data da renovação de Autorização de Introdução no Mercado: 9 de Julho de 2006

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

## **ANEXO II**

- A. TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL  
PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO  
MERCADO**

**A TITULAR DE AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação de lotes:

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

**B CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a receita médica.

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável.

- **OUTRAS CONDIÇÕES**

O Titular desta Autorização de Introdução no mercado terá de submeter RPS's a cada 6 meses.



**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

#### **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Levviax 400 mg comprimidos revestidos por película  
Telitromicina

**2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de telitromicina

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 comprimidos revestidos por película  
14 comprimidos revestidos por película  
20 comprimidos revestidos por película  
100 comprimidos revestidos por película  
5 × 2 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças

**7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(IS), SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL {mês/ano}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO****10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote {número}

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Levviacx

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Levviac 400 mg comprimidos revestidos por película  
Telitromicina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Aventis Pharma S.A.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL {mês/ano}

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote {número}

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

### Levviac 400 mg comprimidos revestidos por película Telitromicina

#### Leia atentamente este folheto antes de tomar o medicamento

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

#### Neste folheto:

1. O que é o Levviac e para que é utilizado
2. Antes de tomar Levviac
3. Como tomar Levviac
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Levviac
6. Outras Informações

## 1. O QUE É O LEVVIAC E PARA QUE É UTILIZADO

O Levviac pertence a um grupo de medicamentos designados de quetólidos, uma nova classe de antibióticos relacionada com os macrólidos. Os antibióticos impedem o crescimento das bactérias, que causam as infecções.

O Levviac é utilizado em adultos e adolescentes com 12 ou mais anos de idade, com o objectivo de tratar infecções causadas por bactérias contra as quais o medicamento é activo. Em adolescentes com 12 anos ou mais anos de idade, o Levviac pode ser utilizado para tratar as infecções da garganta. Nos adultos, o Levviac pode ser utilizado para tratar as infecções da garganta, as infecções dos seios nasais, as infecções no peito em doentes com problemas respiratórios de longa duração e, pneumonias.

## 2. ANTES DE TOMAR LEVVIAC

#### **Não tome Levviac**

- se sofre de miastenia gravis, uma doença rara que provoca fraqueza muscular.
- se tem alergia (hipersensibilidade) à telitromicina, a qualquer antibiótico do grupo dos macrólidos ou a qualquer outro componente de Levviac. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou o seu farmacêutico.
- se teve hepatite e/ou icterícia enquanto tomou Levviac anteriormente.
- se estiver a tomar certos medicamentos para controlar o nível de colesterol no sangue ou outros lípidos.
- se você, ou se alguém da sua família, souber que tem uma alteração rara no electrocardiograma (ECG) chamada “síndrome de QT longo”
- se estiver a tomar outros medicamentos que contenham uma das seguintes substâncias activas:
  - ergotamina ou dihidroergotamina (comprimidos ou inalador para enxaquecas)
  - terfenadina ou astemizole (problemas alérgicos)
  - cisapride (problemas digestivos)
  - pimizida (problemas psiquiátricos)
- se tiver insuficiência grave da função renal e/ou insuficiência grave da função hepática, não tome Levviac enquanto estiver a tomar outros medicamentos que contenham uma das seguintes substâncias activas:

- cetoconazole (tratamento anti-fúngico)
- um medicamento chamado de inibidor da protease (tratamento do HIV)

Ver secção “Tomar Levviac com outros medicamentos”

### **Tomar especial cuidado com Levviac**

- se tiver tido certos problemas cardíacos tais como doença cardíaca coronária, arritmia ventricular, bradicardia ou se tiver tido certos testes de sangue anormais devido a condições clínicas tais como a hipocalemia, hipomagnesemia.
- se apresentar diarreia prolongada ou grave e/ou sanguinolenta durante ou após a terapêutica com Levviac, consulte o seu médico imediatamente, uma vez que poderá ser necessário interromper o tratamento. Estes sintomas poderão ser um sinal de inflamação do intestino (colite pseudo-membranosa), que pode ocorrer após o tratamento com antibióticos.
- se tem insuficiência hepática.
- se teve distúrbios visuais (visão truaa, dificuldade na focagem, visão dupla).
- se teve perda transitória de consciência (desmaio).
- o uso de Levviac não está recomendado em crianças e adolescentes com menos de 12 anos de idade.

Ver secção “Não tome Levviac”, “Tomar Levviac com outros medicamentos” e “Condução de veículos e utilização de máquinas”

### **Tomar Levviac com outros medicamentos**

Informe o seu médico se estiver a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita, uma vez que alguns deles podem ter interagir com o Levviac.

Não deve tomar Levviac com medicamentos contendo ergotamina ou dihidroergotamina, comprimidos ou inaladores de ergotamina para enxaquecas, terfenadina ou astemizole para problemas alérgicos, cisaprida para problemas digestivos e pimizide para problemas psiquiátricos. Não deve usar Levviac se estiver a tomar certos medicamentos para controlar os níveis sanguíneos de colesterol ou de outros lípidos, tais como simvastatina. Ver também secção “Não tome Levviac”.

É particularmente importante que o seu médico saiba que está a tomar medicamentos contendo fenitoína e carbamazepina (para epilepsia), rifampicina (antibiótico), fenobarbital ou erva de S. João, medicamentos como tacrolimus, ciclosporinas e sirolimus (para transplante de órgãos), ou metoprolol (para alterações cardíacas) ou o medicamento anti HIV ritonavir.

### **Tomar Levviac com alimentos e bebidas**

O Levviac pode ser tomado com ou sem alimentos.

### **Gravidez e aleitamento**

Se estiver grávida, não tome os comprimidos de Levviac uma vez que a segurança dos comprimidos de Levviac em mulheres grávidas não está suficientemente estabelecida. Se estiver a amamentar, não tome os comprimidos de Levviac.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Durante a toma de Levviac deverá limitar a condução e outras actividades perigosas. Se tiver problemas de visão ou desmaiar durante o tratamento, não conduza, não utilize maquinaria pesada, ou exerça actividades perigosas.

Tomar comprimidos de Levviac pode provocar efeitos secundários como perturbações visuais que podem reduzir a capacidade de realização de certas tarefas. Foram notificados casos raros de perda transitória da consciência (desmaio), que pode ser precedida de sintomas vagais (mal estar, incómodo gastrointestinal). Estes sintomas podem aparecer logo após a primeira dose de Levviac.



### 3. COMO TOMAR LEVVIAX

O seu médico dir-lhe-á quantos comprimidos de Levviacx deverá tomar, em que altura e durante quanto tempo.

A duração de tratamento usual é 5 dias para infecções da garganta, para infecções dos seios nasais, para as infecções no peito em doentes com problemas respiratórios de longa duração e, 7 a 10 dias para pneumonia.

A dose recomendada de Levviacx para adultos e crianças com 12 ou mais anos é de 2 comprimidos de 400 mg uma vez por dia (800 mg diários).

Se tiver insuficiência renal grave deverá tomar diariamente, doses alternadas de 800 mg (2 comprimidos de 400 mg) e 400 mg (1 comprimido de 400 mg), iniciando com uma dose de 800 mg.

Tome os comprimidos inteiros, com um copo de água.

Os comprimidos devem ser tomados preferencialmente à mesma hora do dia. Se possível tome os comprimidos antes ir dormir para reduzir o potencial impacto de distúrbios visuais e perda de consciência.

#### **Se tomar mais Levviacx do que deveria**

Se, acidentalmente, tomar um comprimido a mais, o mais provável é que não aconteça nada. Se, acidentalmente tomar vários comprimidos a mais, contacte o seu médico ou farmacêutico. Se possível, leve os comprimidos ou a respectiva caixa, de modo a poder mostrá-los ao médico ou farmacêutico.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Levviacx**

Caso se esqueça de tomar uma dose, tome-a assim que possível. No entanto, se estiver quase na hora da toma seguinte, salte a dose em falta e tome a dose seguinte no horário habitual.

#### **Se parar de tomar Levviacx**

Complete a terapêutica prescrita pelo seu médico, mesmo que comece a sentir-se melhor antes de ter tomado todos os comprimidos. Se parar de tomar os comprimidos demasiado cedo, a infecção pode reaparecer ou a sua doença pode tornar-se ainda mais grave.

Deixar de tomar os comprimidos demasiado cedo, pode também contribuir para o desenvolvimento de resistências bacterianas ao medicamento.

Se achar que está a sofrer de um efeito adverso, comunique ao seu médico imediatamente, de modo a que este o aconselhe antes de tomar a dose seguinte.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### 4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, o Levviacx pode causar efeitos secundários em algumas pessoas. A maioria destes efeitos são ligeiros e transitórios, mas foram notificados casos muito raros de reacções hepáticas graves e insuficiência hepática, incluindo casos fatais. Assim, se ocorrer algum dos efeitos descritos de seguida, pare a terapêutica com Levviacx e comunique-o de imediato ao seu médico:

- Reacções alérgicas ou cutâneas, tais como inchaço da face, reacções alérgicas generalizadas incluindo choque alérgico, ou estados graves da pele, associados com manchas vermelhas e bolhas.
- Diarreia grave, persistente ou sanguinolenta, associada a dores abdominais ou febre, que pode representar um sinal de infecção intestinal grave que pode ocorrer muito raramente após medicação com antibióticos.
- Sinais e sintomas de hepatite (doença do fígado) tais como desenvolvimento de cor amarela da pele e dos olhos, urina escura, prurido, perda de apetite ou dor abdominal).
- Agravamento dos sintomas da miastenia gravis, uma doença rara que provoca fraqueza muscular.

Os efeitos secundários graves acima descritos são pouco frequentes (1 em cada 1000 doentes a menos de 1 em cada 100), raros (1 em cada 10.000 doentes a menos de 1 em cada 1000) ou muito raros (menos de 1 em cada 10.000 doentes, incluindo comunicações isoladas), mas podem necessitar de cuidados médicos urgentes.

Os outros efeitos secundários são apresentados juntamente com uma estimativa da frequência com que podem ocorrer.

O efeito secundário mais frequente (10 ou mais em 100 doentes) associado à terapêutica com Levviac é a diarreia, habitualmente ligeira e temporária.

Outros efeitos secundários que podem ocorrer frequentemente (1 a 10 em 100 doentes) com o Levviac são:

- Náuseas, vômitos, dores abdominais, flatulência (gases em excesso), tonturas, cefaleias, distúrbios do paladar, candidíase vaginal (infecção fúngica associada a prurido local, sensação de queimadura e corrimento esbranquiçado) e aumento das enzimas hepáticas (detectado através de análises ao sangue).

Entre os efeitos secundários pouco comuns ou raros (1 em 10 000 para menos de 1 em 100 doentes) que podem ocorrer em associação com a terapêutica com Levviac, incluem-se: Obstipação, anorexia (perda de apetite), estomatite (inflamação na boca), candidíase oral (infecção fúngica), hepatite, exantema, urticária, prurido (comichão), eczema, sonolência, insónias, nervosismo, vertigens, parestesias (formigueiro das mãos ou pés), perturbações visuais (visão enevoada, dificuldade na focagem, visão dupla), rubor, perda transitória da consciência (desmaio), arritmia, bradicardia ou palpitações (alterações do ritmo cardíaco ou no ECG), hipotensão (quebra de tensão), eosinofilia (aumento de alguns glóbulos brancos, detectado por testes sanguíneos).

Os efeitos secundários muito raros (menos de 1 a cada 10.000 doentes) que podem ocorrer com Levviac são:

Distúrbios do cheiro e câibras musculares.

Os efeitos secundários adicionais que podem ocorrer com Levviac são:

Alterações no electrocardiograma (ECG) chamadas de prolongamento do intervalo QT e inflamação do pâncreas (pancreatite).

Durante a experiência após comercialização, foi notificada insuficiência hepática (frequência desconhecida).

Se algum destes efeitos indesejáveis for problemático, grave ou não abrandar à medida que o tratamento progride, informe o seu médico.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## **5. COMO CONSERVAR LEVVIAC**

Manter fora do alcance e da vista das crianças

Não utilize Levviac após expirar o prazo de validade impresso na embalagem exterior.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

### Qual a composição de Levviax

- A substância activa é telitromicina
- Os outros componentes são celulose microcristalina, povidona K25, croscarmellose sódica, estearato de magnésio (no núcleo do comprimido); talco, macrogol 8000, hipromelose 6 cp, dióxido de titânio E171, óxido de ferro amarelo E172 e óxido de ferro vermelho E172 (na película do comprimido)

### Qual o aspecto de Levviax e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de 400 mg de Levviax são cor de laranja claro, alongados, biconvexos e revestidos por uma película impressos com “H3647” numa das faces e “400” na outra.

O Levviax comprimidos apresenta-se em embalagens de blisters. Cada cavidade do blister contém dois comprimidos. Estão disponíveis em embalagens de 10, 5x2, 14, 20 e 100 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da autorização de introdução no mercado do Levviax e Fabricante

Titular da autorização de introdução no mercado

Aventis Pharma S.A.

20 Avenue Raymond Aron

F-92160 Antony

França

Fabricante

Aventis Pharma S.p.A.

Strada Statale No. 17, km 22

I-67019 Scoppito (L'Aquila)

Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da autorização de introdução no mercado

#### **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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Este folheto foi aprovado pela última vez em (data)**