

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Levviax 400 mg, comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține telitromicină 400 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimate biconvexe, alungite, de culoare portocaliu deschis, inscripționate cu H3647 pe una din fețe și cu 400 pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Atunci când se prescrie Levviax se va ține seama de ghidul oficial cu privire la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene și de prevalența locală a rezistenței (vezi, de asemenea, pct. 4.4 și 5.1).

Levviax este indicat în tratamentul următoarelor infecții:

La pacienți cu vârsta de 18 ani și peste:

- Pneumonii comunitare, ușoare sau moderate (vezi pct. 4.4.)
- Când se tratează infecții determinate de tulpini cunoscute sau suspectate a avea rezistență la betalactami și/sau la macrolide (în funcție de antecedentele pacienților sau informațiile naționale și/sau regionale referitoare la rezistență), acoperite de spectrul antibacterian al telitromicinei (vezi pct. 4.4 și 5.1):
 - Acutizări ale bronșitelor cronice
 - Sinuzite acute

La pacienți cu vârsta de 12 ani și peste:

- Amigdalite/faringite determinate de *Streptococcus pyogenes*, ca o alternativă în situația în care antibioticele beta lactamice nu sunt indicate în țările/regiunile cu prevalență semnificativă a *S. pyogenes* cu rezistență la macrolide mediată de ermTR sau mefA (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doza recomandată este de 800 mg o dată pe zi, adică 2 comprimate a câte 400 mg o dată pe zi. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu o cantitate suficientă de apă. Comprimatele pot fi luate cu sau fără alimente. Se poate lua în considerare administrarea Levviax la culcare, pentru a reduce posibilul impact al tulburărilor vizuale și al pierderii conștienței (vezi pct. 4.4).

La pacienți cu vârsta de 18 ani și peste, în funcție de indicație, regimul terapeutic va fi:

- Pneumonii comunitare: 800 mg o dată pe zi, timp de 7 până la 10 zile.
- Acutizări ale bronșitelor cronice: 800 mg o dată pe zi, timp de 5 zile.
- Sinuzite acute: 800 mg o dată pe zi, timp de 5 zile.
- Amigdalite/faringite determinate de *Streptococcus pyogenes*: 800 mg o dată pe zi, timp de 5 zile.

La pacienții cu vârsta între 12 și 18 ani, regimul terapeutic va fi:

- Amigdalite/faringite determinate de *Streptococcus pyogenes*: 800 mg o dată pe zi, timp de 5 zile.

La vârstnici:

La pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei exclusiv pe criteriul vârstei.

La copii:

Levviac nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta sub 12 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Levviac nu este recomandat ca primă alegere la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei <30 ml/min) sau la pacienți cu insuficiență renală severă și insuficiență hepatică concomitentă, deoarece nu este disponibilă o formă farmaceutică cu concentrație optimă (600 mg). Dacă tratamentul cu telitromicină este considerat necesar, acești pacienți pot fi tratați cu doze zilnice alternative de 800 mg și 400 mg, începând cu doza de 800 mg. La pacienții hemodializați, doza trebuie ajustată astfel încât Levviac, în doză de 800 mg să fie administrat după ședința de dializă (vezi, de asemenea, pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă, cu excepția situației în care și funcția renală este sever afectată; cu toate acestea, experiența la pacienții cu insuficiență hepatică este limitată. În consecință, Levviac trebuie utilizat cu prudență (vezi, de asemenea, pct. 4.4 și 5.2).

4.3 Contraindicații

Levviac este contraindicat la pacienții cu miastenia gravis (vezi pct. 4.4).

Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare antibacteriene macrolide sau la oricare dintre excipienți.

Levviac nu trebuie utilizat la pacienți cu antecedente de hepatită și/sau icter asociate cu utilizarea de telitromicină.

Administrarea concomitentă a Levviac cu oricare dintre următoarele substanțe este contraindicată: cisapridă, derivați de alcaloizi ergotaminici (cum sunt ergotamina și dihidroergotamina), pimozidă, astemizol și terfenadină (vezi pct. 4.5).

Levviac nu trebuie administrat concomitent cu simvastatina, atorvastatina și lovastatina. Tratamentul cu aceste medicamente trebuie întrerupt în timpul tratamentului cu Levviac (vezi pct. 4.5).

Levviac este contraindicat la pacienții cu antecedente personale sau heredocolaterale de sindrom QT prelungit (dacă diagnosticul nu se exclude prin ECG) și la pacienții cu istoric de interval QT prelungit dobândit.

La pacienți cu insuficiență renală severă și/sau hepatică, administrarea concomitentă de Levviac și inhibitori puternici ai CYP3A4, cum sunt inhibitorii de protează sau ketoconazolul, este contraindicată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ca în cazul tuturor macrolidelor, datorită potențialului de prelungire a intervalului QT, Levviac trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu boală coronariană, antecedente de aritmii ventriculare, hipokaliemie și/sau hipomagnezie mie necorectate, bradicardie (<50 bătăi/min) sau în timpul administrării concomitente cu medicamente care prelungesc intervalul QT sau cu inhibitori puternici ai CYP 3A4, cum sunt inhibitorii de protează și ketoconazolul.

Ca la aproape toate medicamentele antibacteriene, diareea, mai ales dacă este severă, persistentă și/sau sanguinolentă, apărută în timpul sau după tratamentul cu Levviax, poate fi simptom de colită pseudomembranoasă. Dacă se suspectează colita pseudomembranoasă, tratamentul trebuie întrerupt imediat și pacienții trebuie să primească tratament de susținere și/sau măsuri terapeutice specifice.

La pacienții tratați cu telitromicină s-au raportat exacerbări ale miasteniei gravis, care uneori au apărut în decurs de câteva ore de la administrarea primei doze.

Raportările au inclus deces și insuficiență respiratorie acută cu debut rapid, care pune viața în pericol (vezi pct. 4.8).

În cadrul studiilor clinice efectuate cu telitromicină, s-au observat frecvent modificări ale valorilor enzimelor hepatice. După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de hepatită severă și de insuficiență hepatică, inclusiv cazuri letale (care au fost în general, asociate cu boli pre-existente grave sau medicație concomitentă) (vezi pct. 4.8). Aceste reacții hepatice au fost observate în timpul tratamentului sau imediat după întreruperea acestuia și în cele mai multe cazuri au fost reversibile la întreruperea administrării de telitromicină.

Pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă tratamentul și să se adreseze medicului lor în cazul apariției de semne și simptome care sugerează o afectare hepatică, cum sunt anorexie, icter, urină hiperchromă, prurit sau sensibilitate abdominală.

Levviax trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece experiența clinică la acești pacienți este limitată (vezi pct. 5.2).

Levviax poate determina tulburări vizuale, în special diminuarea capacității de acomodare și de relaxare a acomodării. Tulburările vizuale au inclus vedere încețoșată, dificultate de focalizare și diplopie. Cele mai multe evenimente au fost ușoare până la moderate; totuși, au fost raportate cazuri severe (vezi pct. 4.7 și 4.8).

După punerea pe piață a medicamentului s-au raportat evenimente adverse de pierdere tranzitorie a conștienței inclusiv câteva cazuri asociate cu sindrom vagal (vezi pct. 4.7 și 4.8).

Se poate lua în considerare administrarea Levviax la culcare, pentru a reduce posibilul impact al tulburărilor vizuale și al pierderii conștienței.

Levviax nu trebuie utilizat în timpul și 2 săptămâni după tratamentul cu inductori ai CYP3A4 (cum sunt rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul, sunătoarea). Este posibil ca tratamentul concomitent cu aceste produse să determine concentrații plasmatice subterapeutice ale telitromicinei și astfel să apară risc de eșec terapeutic (vezi pct. 4.5 *Levviax*).

Levviax este un inhibitor al CYP3A4 și trebuie utilizat numai în situații specifice în timpul tratamentului cu alte medicamente care sunt metabolizate de către CYP3A4.

În zonele cu incidență crescută de rezistență la eritromicina A, este în mod special important să se ia în considerare evoluția profilului de sensibilitate la telitromicină și alte antibiotice.

În pneumonia comunitară, eficacitatea a fost demonstrată la un număr limitat de pacienți cu factori de risc, cum este bacteriemia cu pneumococ sau vârsta peste 65 de ani.

Experiența în tratamentul infecțiilor determinate de *S. pneumoniae* penicilino-/sau eritromicino-rezistent este limitată, dar, până în prezent, eficacitatea și ratele de eradicare au fost similare cu cele obținute în tratamentul *S. pneumoniae* sensibil. Este necesară prudență deosebită atunci când agentul patogen suspectat este *S. aureus* și când există probabilitatea rezistenței la eritromicină, pe baza datelor epidemiologice locale.

In vitro, *L. pneumophila* este foarte sensibilă la telitromicină; cu toate acestea, experiența clinică în tratamentul pneumoniilor determinate de *Legionella* este limitată.

Ca în cazul tuturor macrolidelor, *H. influenzae* este clasificat cu sensibilitate intermediară. Acest aspect trebuie luat în considerare atunci când se tratează infecții determinate de *H. influenzae*.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

- Efectele Levviac asupra altor medicamente

Telitromicina este un inhibitor al CYP3A4 și un slab inhibitor al CYP2D6. Studiile *in vivo* cu simvastatină, midazolam și cisapridă au demonstrat o inhibare puternică a CYP3A4 intestinale și o inhibare moderată a CYP3A4 hepatice. Gradul de inhibare al metabolizării diferitelor substraturi ale CYP3A4 este dificil de apreciat. În consecință, Levviac nu trebuie utilizat în timpul tratamentului cu medicamente care sunt substraturi ale CYP3A4, cu excepția situațiilor în care concentrațiile plasmatice ale substratului CYP3A4, eficacitatea sau evenimentele adverse ale acestuia pot fi atent supravegheate. Ca alternativă, tratamentul cu substraturi ale CYP3A4 trebuie întrerupt în timpul administrării Levviac.

Medicamente care pot prelungi intervalul QT

Este de așteptat ca Levviac să crească concentrațiile plasmatice ale cisapridei, pimozidei, astemizolului și terfenadinei. Aceasta poate determina prelungirea intervalului QT și apariția de aritmii cardiace, inclusiv tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară și torsada vârfurilor. Administrarea concomitentă a Levviac cu oricare dintre aceste medicamente este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Este necesară o prudență deosebită atunci când Levviac se administrează la pacienți aflați în tratament cu alte medicamente care pot prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.4).

Derivați din alcaloizi ergotaminici (cum sunt ergotamina și dihidroergotamina)

Prin extrapolare de la eritromicina A și josamicină, administrarea concomitentă de Levviac și derivați de alcaloizi ergotaminici poate determina vasoconstricție severă ("ergotism") cu posibila necroză a extremităților. Această asociere este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Statine

Când simvastatina s-a administrat concomitent cu Levviac, C_{max} a simvastatinei a crescut de 5,3 ori, ASC a simvastatinei de 8,9 ori, C_{max} a simvastatinei acide de 15 ori și ASC a simvastatinei acide de 11 ori. Nu s-au efectuat studii *in vivo* privind interacțiunile cu alte statine, dar Levviac poate avea o interacțiune similară cu lovastatina și atorvastatina, o interacțiune redusă cu cerivastatina și o interacțiune slabă sau inexistentă cu pravastatina și fluvastatina. Levviac nu trebuie utilizat concomitent cu simvastatina, atorvastatina și lovastatina. Tratamentul cu aceste medicamente trebuie întrerupt în timpul tratamentului cu Levviac. Cerivastatina trebuie utilizată cu prudență, iar pacienții vor fi atent supravegheați pentru semnele și simptomele de miopatie.

Benzodiazepine

Când midazolamul s-a administrat concomitent cu Levviac, ASC a midazolamului a crescut de 2,2 ori după administrarea intravenoasă a acestuia și de 6,1 ori după administrarea orală a acestuia. Timpul de înjumătățire plasmatică al midazolamului a crescut de 2,5 ori. Trebuie evitată administrarea concomitentă de Levviac și midazolam, pe cale orală. În cazul administrării intravenoase a midazolamului, dozele trebuie ajustate după cum este necesar, iar pacientul trebuie supravegheat. Aceleași precauții trebuie luate și în cazul altor benzodiazepine care sunt metabolizate de către CYP3A4 (mai ales triazolam, dar, într-o mai mică măsură, și alprazolam). Pentru acele benzodiazepine care nu sunt metabolizate de către CYP3A4 (temazepan, nitrazepam, lorazepam), interacțiunea cu Levviac este puțin probabilă.

Ciclosporină, tacrolimus, sirolimus

Datorită potențialului său de inhibare a CYP3A4, telitromicina poate crește concentrațiile plasmatice ale acestor substraturi ale CYP3A4. De aceea, când se inițiază tratamentul cu telitromicină la pacienți aflați deja în tratament cu oricare dintre aceste medicamente imunosupresoare, se vor monitoriza cu

atenție concentrațiile plasmatice de ciclosporină, tacrolimus sau sirolimus, iar dozele acestora se vor reduce, după cum este necesar. Când se întrerupe administrarea de telitromicină, concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei, tacrolimusului sau sirolimusului vor fi din nou atent monitorizate, iar dozele se vor crește, după cum este necesar.

Metoprolol

Când metoprololul (un substrat CYP2D6) a fost administrat concomitent cu Levviac, $C_{\max}$ și ASC ale metoprololului au crescut cu aproximativ 38%, fără a exista, cu toate acestea, nici un efect asupra timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare al metoprololului. Expunerea crescută la metoprolol poate avea semnificație clinică la pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu metoprolol. La acești pacienți, administrarea concomitentă de Levviac și metoprolol, un substrat CYP2D6, se va lua în considerare cu prudență.

Digoxină

A fost demonstrat potențialul Levviac de a crește concentrațiile plasmatice ale digoxinei. Concentrațiile plasmatice dinaintea dozei următoare, $C_{\max}$, ASC și clearance-ul renal au crescut cu 20%, 73%, 37% și respectiv 27%, la voluntarii sănătoși. Nu au fost observate modificări semnificative statistic ale parametrilor ECG și nici semne de toxicitate digitalică. Cu toate acestea, se va lua în considerare monitorizarea concentrației plasmatice a digoxinei în cazul administrării concomitente de digoxină și Levviac.

Teofilină

Nu există o interacțiune farmacocinetică relevantă clinic între Levviac și teofilina administrată sub formă de preparate cu eliberare prelungită. Cu toate acestea, administrarea concomitentă a acestor două medicamente trebuie să se facă la interval de 1 oră, pentru a evita posibilele reacții adverse digestive, cum sunt greața și vărsăturile.

Anticoagulante orale

La pacienții tratați simultan cu anticoagulante și antibiotice, inclusiv telitromicină, a fost raportată o activitate anticoagulantă crescută. Mecanismele nu sunt cunoscute în totalitate. Cu toate că după administrarea unei singure doze, Levviac nu prezintă interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice relevante clinic cu warfarina, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a valorilor timpului de protrombină/INR (International Normalised Ratio) în cursul tratamentului concomitent.

Contraceptive orale

La subiecții sănătoși nu există nici o interacțiune farmacodinamică sau farmacocinetică relevantă clinic în cazul dozelor mici de contraceptive orale trifazice.

• Efectele altor medicamente asupra Levviac

În timpul administrării concomitente de rifampicină și telitromicină în doze repetate, $C_{\max}$ și ASC ale telitromicinei au scăzut, în medie cu 79% și respectiv 86%. De aceea, administrarea concomitentă de inductori enzimatici ai CYP3A4 (cum sunt rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul sunătoare) poate determina concentrații plasmatice subterapeutice ale telitromicinei și pierderea efectului acesteia. Inducția enzimatică scade treptat în decurs de 2 săptămâni de la întreruperea tratamentului cu inductori ai CYP3A4. Levviac nu trebuie utilizat în timpul și 2 săptămâni după tratamentul cu inductorii CYP3A4.

Studiile privind interacțiunile cu itraconazol și ketoconazol, doi inhibitori ai CYP3A4, au demonstrat creșterea concentrației plasmatice maxime a telitromicinei de 1,22 ori, respectiv de 1,51 ori și a ASC de 1,54 ori, respectiv de 2,0 ori. Aceste modificări ale farmacocineticii telitromicinei nu necesită ajustarea dozei, dacă expunerea la telitromicină rămâne într-un interval de concentrații bine tolerate. Efectul ritonavirului asupra telitromicinei nu a fost studiat, dar poate duce la o creștere mai amplă a expunerii la telitromicină. Această asociere trebuie utilizată cu prudență.

Ranitidina (luată cu 1 oră înainte de Levviac) și antiacidele conținând hidroxid de aluminiu sau magneziu nu au o influență relevantă clinic asupra farmacocineticii telitromicinei.

4.6 Sarcina și alăptarea

Nu există date adecvate privind utilizarea Levviac la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial la om nu este cunoscut. Levviac nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Telitromicina se excretă prin laptele animalelor, realizând concentrații de 5 ori mai mari decât concentrațiile plasmatice ale mamei. Date similare la om nu sunt disponibile. Levviac nu trebuie utilizat la femeile care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Levviac poate determina reacții adverse, cum sunt tulburările vizuale, care pot reduce capacitatea de îndeplinire a anumitor activități. În plus, au fost raportate rare cazuri de pierdere tranzitorie a conștienței, care pot fi precedate de simptome vagale (vezi pct. 4.8). În timpul tratamentului cu Levviac, datorită posibilelor dificultăți vizuale sau pierderii conștienței pacienții trebuie să încerce să reducă la minim activități precum conducerea vehiculelor cu motor, folosirea utilajelor grele sau angajarea în alte activități riscante. Dacă pacienții au tulburări vizuale sau pierdere a conștienței în timpul administrării Levviac, ei nu trebuie să conducă vehicule cu motor, să folosească utilaje grele sau să se angajeze în alte activități riscante (vezi pct. 4.4 și 4.8). Pacienții trebuie avertizați că aceste reacții adverse pot să apară încă de la administrarea primei doze de medicament. Pacienții trebuie atenționați cu privire la efectele potențiale ale acestor reacții asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

La 2461 de pacienți tratați cu Levviac în studii clinice de fază III, au fost raportate următoarele reacții adverse, posibil sau probabil legate de telitromicină. Acestea sunt prezentate în tabelul de mai jos:

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥10%)	Frecvente (≥1/100 până la <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 până la <1/100)	Rare (≥1/10000 până la <1/1000)	Foarte rare (<1/10000)
Tulburări hematologice și limfatice			Eozinofilie		
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeli, cefalee, tulburări ale gustului	Vertij, somnolență, nervozitate, insomnie,	Pierdere tranzitorie a conștienței, parestezii	Parosmie
Tulburări oculare			Vedere încețoșată	Diplopie	
Tulburări cardiovasculare			Înroșirea feței Palpitații	Aritmie atrială, hipotensiune arterială, bradicardie	
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Greață, vărsături, dureri gastro-intestinale,	Infecție orală cu <i>Candida</i> , stomatită		Colită pseudomembranoasă

		flatulență	anorexie, constipație		
Tulburări hepatobiliare		Creșterea enzimelor hepatice (AST, ALT, fosfataza alcalină)	Hepatită	Icter colestatic	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupții cutanate, urticarie, prurit	Eczemă	Eritem multiform
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv					Crampe musculare
Tulburări ale aparatului genital		Infecție vaginală cu <i>Candida</i>			

Tulburările vizuale (<1%) asociate cu utilizarea Levviac, incluzând vedere încețoșată, tulburări de focalizare și diplopie, sunt cel mai adesea ușoare până la moderate. Acestea au apărut de obicei în decurs de câteva ore de la administrarea primei sau celei de a doua doze, au recidivat la reluarea administrării, au avut durată de câteva ore și au fost complet reversibile, fie în timpul tratamentului, fie după întreruperea acestuia. Aceste evenimente nu au fost asociate cu semne de modificări oculare (vezi pct. 4.4 și 4.7).

În studiile clinice, efectul asupra intervalului QTc a fost mic (prelungirea medie de aproximativ 1 msec). În studiile comparative, au fost observate efecte similare cu cele ale claritromicinei, cu $\Delta\text{QTc} > 30$ msec în timpul tratamentului la 7,6%, respectiv 7,0% din pacienți. Nici un pacient din cele două grupuri nu a dezvoltat $\Delta\text{QTc} > 60$ msec. În cadrul acestui program clinic nu s-a raportat nici un caz de torsada vârfulor sau alte aritmii ventriculare grave sau sincopă și nici nu au fost identificate subgrupe de risc.

După punerea pe piață, au fost raportate următoarele reacții (cu frecvență necunoscută):

- Tulburări ale sistemului imunitar: Edem angioneurotic, reacții anafilactice, inclusiv șoc anafilactic
- Tulburări cardiace: Prolungirea intervalului QT/QTc
- Tulburări gastro-intestinale: Pancreatită
- Tulburări hepatobiliare: Hepatită severă și insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4).
- Tulburări ale sistemului nervos: Au fost raportate cazuri de exacerbare cu debut rapid a miasteniei gravis (vezi pct. 4.3 și 4.4).

4.9 Supradozaj

În eventualitatea unui supradozaj acut trebuie evacuat conținutul gastric. Pacienții trebuie atenți să supravegheți și trebuie să li se administreze tratament simptomatic și de susținere. Trebuie menținută hidratarea adecvată. Trebuie determinați electroliții sanguini (mai ales potasiul). Datorită potențialului de prelungire a intervalului QT și a riscului crescut de aritmie, este necesară monitorizare ECG.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: macrolide, lincosamide și streptogramine, codul ATC: J01FA15.

Telitromicina este un derivat semisintetic de eritromicină A, aparținând ketolidelor, o clasă de medicamente antibacteriene înrudită cu macrolidele.

Mecanism de acțiune

Telitromicina inhibă sinteza proteinelor acționând la nivel ribozomal.

Afinitatea telitromicinei pentru subunitatea 50S a ribozomului bacterian este de 10 ori mai mare decât cea a eritromicinei A, atunci când tulpina este sensibilă la eritromicina A. Împotriva tulpinilor rezistente la eritromicina A, datorită mecanismului de rezistență MLS_B , telitromicina are o afinitate pentru subunitatea 50S a ribozomului bacterian de peste 20 de ori mai mare, comparativ cu cea a eritromicinei A.

Telitromicina interferează cu translația la nivelul 23S al ARN-ului ribozomal, unde interacționează cu domeniile V și II. În plus, telitromicina este capabilă să blocheze formarea subunităților ribozomale 50S și 30S.

Concentrații minime inhibitorii critice

Valorile CMI recomandate pentru telitromicină, separând germenii sensibili de cei intermediar sensibili și pe aceștia din urmă de cei rezistenți, sunt: sensibili $\leq 0,5$ mg/l, rezistenți > 2 mg/l.

Spectru antibacterian

Prevalența rezistenței poate varia geografic și în timp pentru speciile selectate, iar informațiile locale despre rezistență sunt utile mai ales atunci când se tratează infecții severe. După cum este necesar, trebuie cerut sfatul experților când prevalența locală a rezistenței este în măsură să facă îndoielnică utilitatea medicamentului cel puțin în anumite tipuri de infecții.

Aceste informații servesc numai ca un ghid orientativ despre probabilitatea ca microorganismele să fie sensibile la telitromicină.

Specii frecvent sensibile

Bacterii Gram-pozitiv aerobe

Streptococcus aureus sensibil la meticilină (SASM)*

Streptococi Lancefield de grup C și G (β hemolitic)

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae**

Streptococi viridans

Bacterii Gram-negativ aerobe

Legionella pneumophila

*Moraxella catarrhalis**

Altele

*Chlamydophila pneumoniae**

Chlamydia psittaci

*Mycoplasma pneumoniae**

Specii pentru care rezistența dobândită poate pune probleme

Bacterii Gram-pozitiv aerobe

Staphylococcus aureus rezistent la metilicilină (SARM)+

*Streptococcus pyogenes**

Bacterii Gram-negativ aerobe

Haemophilus influenzae\$*

Haemophilus parainfluenzae\$

Organisme cu rezistență moștenită

Bacterii Gram-negativ aerobe

Acinetobacter

Enterobacteriaceae

Pseudomonas

* Eficacitatea clinică a fost demonstrată pentru izolate sensibile în indicațiile clinice aprobate.

\$ sensibilitate naturală intermediară

+ Dintre SARM, frecvența germenilor cu rezistență la MLS_{BC} este de peste 80%, telitromicina nu este activă împotriva MLS_{BC}

Rezistență

Telitromicina nu induce rezistență la MLS_B *in vitro* în cazul *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* și *Streptococcus pyogenes*, fenomen legat de cele 3 grupări keto ale sale. Dezvoltarea rezistenței *in vitro* la telitromicină datorată mutației spontane este rară. Majoritatea SARM sunt rezistenți la eritromicina A printr-un mecanism MLS_B constitutiv.

Rezultatele *in vitro* au arătat că telitromicina este afectată de mecanismele de rezistență la eritromicină legate de *ermB* sau *mefA*, dar mai puțin decât eritromicina. În timp ce expunerea la telitromicină a selectat mutanți pneumococi cu CMI crescute, acestea au rămas în intervalul propus de sensibilitate.

Pentru *Streptococcus pneumoniae* nu există rezistență încrucișată sau co-rezistență între telitromicină și alte clase de medicamente antibacteriene, inclusiv rezistență la eritromicină A și/sau la penicilină.

Pentru *Streptococcus pyogenes*, rezistența încrucișată apare pentru tulpinile înalt rezistente la eritromicină A.

Efecte asupra florei orale și intestinale

Într-un studiu comparativ la voluntari sănătoși, administrarea timp de 10 zile de telitromicină 800 mg pe zi și claritromicină 500 mg de două ori pe zi, a arătat o reducere similară și reversibilă a florei orale și intestinale. Cu toate acestea, în contrast cu claritromicina, în timpul tratamentului cu telitromicină nu au apărut tulpini rezistente de streptococi alfa în salivă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, telitromicina este destul de rapid absorbită. Valoarea medie a concentrației plasmatice maxime de aproximativ 2 mg/l se atinge în decurs de 1-3 ore după administrarea unei doze unice de 800 mg telitromicină. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 57% după o doză unică de 800 mg. Viteza și gradul absorbției nu sunt afectate de ingestia de alimente, de aceea comprimatele de Levviac pot fi administrate indiferent de alimente.

Concentrația plasmatică constantă dinaintea următoarei administrări, cuprinsă în medie între 0,04 și 0,07 mg/l, se atinge în decurs de 3-4 zile de administrare a telitromicinei în doză unică de 800 mg pe zi

La starea de echilibru, ASC este de aproximativ 1,5 ori mai mare comparativ cu cea obținută după o doză unică.

La pacienți, concentrația plasmatică maximă și cea dinaintea următoarei administrări la starea de echilibru au fost în medie de $2,9 \pm 1,6$ mg/l (interval 0,02-7,6 mg/l), respectiv de $0,2 \pm 0,2$ mg/l (interval 0,010 până la 1,29 mg/l), în cadrul unui regim terapeutic cu doză unică de 800 mg pe zi.

Distribuție

Legarea de proteine *in vitro* este de aproximativ 60% până la 70%. Telitromicina este larg distribuită în organism. Volumul aparent de distribuție este de $2,9 \pm 1,0$ l/kg. Distribuția rapidă a telitromicinei în țesuturi determină concentrații semnificativ mai mari ale acesteia în majoritatea țesuturilor țintă, față de plasmă. Concentrațiile tisulare maxime totale în lichidul epitelial alveolar, macrofagele alveolare, mucoasa bronșică, amigdale și țesutul de la nivelul sinusurilor au fost 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 și respectiv de $6,96 \pm 1,58$ mg/kg. La 24 de ore după administrarea dozei, concentrațiile tisulare totale în lichidul epitelial alveolar, macrofagele alveolare, mucoasa bronșică, amigdale și țesutul de la nivelul sinusurilor au fost de $0,84 \pm 0,65$ mg/l, 162 ± 96 mg/l, $0,78 \pm 0,39$ mg/kg, $0,72 \pm 0,29$ mg/kg și respectiv de $1,58 \pm 1,68$ mg/kg. Concentrația maximă de telitromicină în celulele sanguine albe a fost în medie de 83 ± 25 mg/l.

Metabolizare

Telitromicina se metabolizează în principal în ficat. După administrarea orală, două treimi din doză se elimină sub formă de metaboliți și o treime sub formă nemodificată. Principalul compus circulant în plasmă este telitromicina. Metabolitul circulant principal reprezintă aproximativ 13% din ASC a telitromicinei și are o activitate antimicrobiană redusă comparativ cu medicamentul administrat. Alți metaboliți au fost detectați în plasmă, urină și fecale, reprezentând 3% sau mai puțin din ASC plasmatică.

Telitromicina este metabolizată atât de izoenzimele CYP450, cât și de enzime non-CYP. Principala enzimă CYP450 implicată în metabolizarea telitromicinei este CYP3A4. Telitromicina este un inhibitor al CYP3A4 și al CYP2D6, dar are efect limitat sau deloc asupra CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 și 2E1.

Eliminare

După administrarea orală de telitromicină marcată radioactiv, 76 % din radioactivitate se regăsește în fecale și 17% în urină. Aproximativ o treime din telitromicină s-a eliminat sub formă nemodificată; 20% prin fecale și 12% prin urină. Telitromicina are o farmacocinetică moderat non-lineară. Clearance-ul non-renal scade odată cu creșterea dozei. Clearance-ul total (medie $\pm$ DS) este de aproximativ 58 ± 5 l/oră după administrarea intravenoasă, cu un clearance renal de aproximativ 22% din acesta. Telitromicina are o eliminare plasmatică triexponențială, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin distribuție scurt, de 0,17 ore. Timpul principal de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 2-3 ore, iar timpul de înjumătățire plasmatică terminal, mai puțin important, este de 10 ore, la o doză unică de 800 mg pe zi.

Grupe speciale de populație

Insuficiență renală

Intr-un studiu cu doze multiple, la 36 de subiecți cu grade diferite de insuficiență renală, au fost observate o creștere de 1,4 ori a $C_{max,ss}$ și o creștere de 2 ori a ASC (0-24)_{ss} la doze multiple de 800 mg în grupul cu insuficiență renală severă (CLCR <30 ml/min) comparativ cu voluntarii sănătoși și se recomandă o doză redusă de Levviac (vezi pct. 4.2). Pe baza datelor observate, o doză zilnică de 600 mg este aproximativ echivalentă cu expunerea țintă observată la subiecții sănătoși. Pe baza datelor simulate, o schemă de doze zilnice care alternează 800 mg cu 400 mg la pacienții cu insuficiență renală severă, poate determina o ASC (0-48) aproximativ egală cu cea obținută la subiecții sănătoși care primesc 800 mg o dată pe zi.

Nu a fost evaluat efectul dializei asupra eliminării telitromicinei.

Insuficiență hepatică

Într-un studiu cu doză unică (800 mg) la 12 pacienți și într-un studiu cu doze repetate (800 mg) la 13 pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la severă (Clasa Child-Pugh A, B și C), C_{max} , ASC și $t_{1/2}$ ale telitromicinei au fost similare cu cele obținute la subiecți sănătoși, echivalenți ca vârstă și sex. În ambele studii, la pacienții cu insuficiență hepatică fost observată o eliminare renală crescută.

Datorită experienței limitate la pacienții cu capacitate de metabolizare hepatică scăzută, Levviax trebuie administrat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

Pacienți vârstnici

La subiecții cu vârsta peste 65 de ani (vârstă mediană 75 de ani), concentrația plasmatică maximă și ASC ale telitromicinei au crescut de aproximativ 2 ori comparativ cu cele ale subiecților sănătoși tineri. Aceste modificări ale farmacocineticii nu necesită ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica telitromicinei la copii cu vârsta sub 12 ani nu a fost încă studiată. Datele limitate obținute de la adolescenți cu vârsta de 13 până la 17 ani, au arătat că la această grupă de vârstă concentrațiile plasmatică ale telitromicinei au fost similare cu cele obținute la pacienți cu vârsta de 18 până la 40 de ani.

Sex

Farmacocinetica telitromicinei este similară la bărbați și femei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile de toxicitate cu telitromicină, în doze repetate, cu durata de 1, 3 și 6 luni, efectuate la șobolan, câine și maimuță au arătat că ficatul a fost ținta principală a toxicității, cu creșterea enzimelor hepatice și leziuni histologice. Aceste efecte au dovedit o tendință de regresie după întreruperea tratamentului. Expunerea plasmatică, bazată pe fracțiunea liberă a substanței active, la nivele la care nu s-au observat reacții adverse, este de 1,6 până la de 13 ori expunerea clinică anticipată.

La șobolani și câini, la care s-a administrat telitromicină în doze repetate de 150 mg/kg și zi sau mai mult, timp de 1 lună și de 20 mg/kg și zi sau mai mult, timp de 3-6 luni s-a observat apariția fosfolipidozei (acumulare intracelulară de fosfolipide) în diferite organe și țesuturi (ficat, rinichi, plămân, timus, splină, vezică biliară, ganglioni mezenterici, tract gastro-intestinal). Această administrare corespunde la concentrații de expunere sistemică la substanța activă de cel puțin 9 ori mai mari decât concentrațiile plasmatică anticipate la om după 1 lună și, respectiv, sub concentrațiile plasmatică anticipate la om după 6 luni. S-a dovedit reversibilitatea acestui fenomen după întreruperea tratamentului. Nu se cunoaște semnificația acestor descoperiri pentru om.

Similar cu anumite macrolide, telitromicina determină *in vivo* o prelungire a intervalului QTc la câine și a duratei potențialului de acțiune în fibrele Purkinje la iepure *in vitro*. Efectele au fost evidențiate la concentrații plasmatică ale fracțiunii libere a medicamentului de 8 până la de 13 ori mai mari decât concentrațiile plasmatică anticipate în clinică. Hipokaliemia și chinidina au avut efecte aditive/supraaditive *in vitro*, în timp ce sotalolul a determinat o evidentă potențare. Telitromicina, dar nu și principalul său metabolit la om, a avut o acțiune inhibitorie asupra HERG și a canalelor Kv 1,5.

Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere au arătat o reducere a maturării gameților la șobolan și reacții adverse asupra fertilizării. La doze mari a apărut embriotoxicitate și s-a observat o creștere a frecvenței osificării incomplete și a anomaliilor scheletale. Studiile la șobolan și iepure au fost neconcludente în ceea ce privește potențialul teratogen și au existat evidențe echivoce, la doze mari, privind reacțiile adverse asupra dezvoltării fetale.

Telitromicina și principalul său metabolit la om nu au demonstrat potențial genotoxic *in vitro* și *in vivo*. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu telitromicină.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Celuloză microcristalină
Povidonă K25
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Film:

Talc
Macrogol 8000
Hipromeloză 6 cp
Dioxid de titan E171
Oxid galben de fer E172
Oxid roșu de fer E172

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Nu necesită precauții speciale.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare cavitate a blisterului conține câte două comprimate.

Disponibil sub formă de ambalaje a câte 10, 14, 20 și 100 comprimate.
Bilsteri opace din PVC/Aluminiu

Disponibil sub formă de ambalaj cu 5 x 2 comprimate.
Bilsteri perforate unidoză, opace, din PVC/Aluminiu

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/192/001-005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 9 Iulie 2001

Date primei reînnoiri a autorizației: 9 Iulie 2006

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA II

- A. DEȚINĂTORUL(II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE
RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**

A. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei:

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

B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală.

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

Nu este cazul.

- **ALTE CONDIȚII**

Deținătorul acestei autorizații de punere pe piață va trebui să depună RPAS la fiecare 6 luni.

Produsul medicinal nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Produsul medicinal nu mai este autorizat

A.ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
Cutie

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Levviac 400 mg comprimate filmate
Telitromicină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține telitromicină 400 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 comprimate filmate
14 comprimate filmate
20 comprimate filmate
100 comprimate filmate
5 x 2 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP {lună/an}

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/01/192/001 10 comprimate
EU/1/01/192/002 14 comprimate
EU/1/01/192/003 20 comprimate
EU/1/01/192/004 100 comprimate
EU/1/01/192005 5x2 comprimate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie {număr}

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Levviac

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ
--

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Levviac 400 mg comprimate filmate
Telitromicină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ
--

Aventis Pharma S.A.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP {lună/an}

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie {număr}

5. ALTE INFORMAȚII

Produsul medicinal nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

Levviax 400 mg comprimate filmate Telitromicină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este Levviax și pentru ce se utilizează
2. Înainte să luați Levviax
3. Cum să luați Levviax
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Levviax
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE LEVVIAX ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

Levviax aparține unui grup de medicamente numite ketolide, o clasă de antibiotice înrudită cu familia macrolidelor. Antibioticele opresc creșterea bacteriilor care determină infecții.

Levviax se utilizează la adulți și adolescenți în vârstă de 12 ani și peste, pentru tratamentul infecțiilor determinate de bacterii împotriva cărora medicamentul este activ. LevviaxLa adolescenți în vârstă de 12 ani și peste, Levviax poate fi utilizat pentru tratamentul infecțiilor în gât. La adulți, Levviax poate fi utilizat pentru tratamentul infecțiilor în gât, infecțiilor sinusurilor, infecțiilor respiratorii la pacienții cu dificultăți respiratorii cronice și pneumonii.

2. ÎNAINTE SĂ LUAȚI LEVVIAX

Nu luați Levviax:

- dacă aveți miastenia gravis, o afecțiune rară care determină slăbiciune musculară.
- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la telitromicină, la oricare alt antibiotic macrolidic sau la oricare dintre celelalte componente ale Levviax. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.
- dacă, în trecut, ați avut hepatită și/sau icter în timp ce ați luat Levviax
- dacă luați anumite medicamente pentru a scădea concentrația sanguină a colesterolului sau a altor lipide.
- dacă dumneavoastră sau cineva din familia dumneavoastră are o modificare ECG numită "sindrom QT prelungit".
- în timp ce utilizați alte medicamente care conțin oricare dintre următoarele substanțe active:
 - ergotamină sau dihidroergotamină (sub formă de comprimate sau inhalații pentru migrenă)
 - terfenadină sau astemizol (alergii)
 - cisapridă (tulburări digestive)
 - pimozidă (tulburări psihice).
- dacă aveți insuficiență renală severă și/sau insuficiență hepatică severă, nu luați Levviax în timp ce utilizați alte medicamente care conțin oricare dintre următoarele substanțe active:
 - ketoconazol (tratament antifungic)

- un medicament numit inhibitor de protează (tratament al infecției cu HIV)

Vezi, de asemenea, pct. “Administrarea altor medicamente”.

Aveți grijă deosebită când utilizați Levviac:

- dacă aveți anumite afecțiuni cardiace cum sunt boală coronariană, aritmii ventriculare, bradicardie sau dacă ați avut anumite anomalii ale analizelor de sânge, cum este scăderea concentrației de potasiu sau de magneziu din sânge.
- adresați-vă imediat medicului dumneavoastră în caz de diaree severă, prelungită sau sanguinolentă, apărută în timpul sau după administrarea de Levviac comprimate, deoarece poate fi necesară întreruperea tratamentului. Diareea poate fi semnul unei inflamații a colonului (*colita pseudomembranoasă*), care poate să apară după tratamentul cu antibiotice.
- dacă aveți tulburări vizuale (vedere încețoșată, dificultăți de focalizare, vedere dublă)
- dacă aveți pierdere tranzitorie a conștienței (sincopă).
- dacă aveți o afecțiune a ficatului.
- Levviac comprimate nu se recomandă copiilor cu vârsta sub 12 ani.

Vezi, de asemenea, pct. “Nu luați Levviac” ”Utilizarea altor medicamente” și „Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor”.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Nu trebuie să utilizați Levviac împreună cu alte medicamente care conțin ergotamină sau comprimate care conțin dihidroergotamină sau inhalante cu ergotamină pentru migrenă, terfenadină sau astemizol pentru afecțiuni alergice, cisapridă pentru tulburări digestive și pimozidă pentru afecțiuni psihice. Nu trebuie să luați Levviac dacă utilizați anumite medicamente pentru a controla concentrația sanguină a colesterolului sau a altor lipide, de tipul simvastatinei.

Vezi, de asemenea, pct. “Nu luați Levviac”.

Este important, îndeosebi pentru medicul dumneavoastră, să știe dacă utilizați medicamente care conțin fenitoină și carbamazepină (pentru epilepsie), rifampicină (antibiotic), fenobarbital sau sunătoare, medicamente cum sunt tacrolimus, ciclosporină sau sirolimus (pentru transplant de organ) sau metoprolol (pentru tulburări cardiace) sau medicamentul utilizat în infecția cu HIV, ritonavir. Levviac

Utilizarea Levviac cu alimente și băuturi

Levviac poate fi luat cu sau fără alimente.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă nu luați Levviac comprimate deoarece siguranța Levviac în timpul sarcinii este insuficient stabilită. Dacă alăptați, nu luați Levviac comprimate.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Evitați conducerea vehiculelor sau alte activități riscante în timp ce luați Levviac. Dacă aveți probleme de vedere sau vă pierdeți tranzitoriu conștiența în timp ce luați Levviac, nu conduceți vehicule, nu folosiți utilaje grele și nu vă angajați în activități riscante.

Administrarea de Levviac poate determina reacții adverse cum sunt tulburările de vedere, care pot să scadă capacitatea necesară pentru a desfășura anumite activități. Au fost raportate cazuri rare de pierdere tranzitorie a conștienței (sincopă) care pot fi precedate de simptome vagale (stare de rău, disconfort gastro-intestinal). Aceste simptome pot să apară imediat după prima doză de Levviac.

3. CUM SĂ LUAȚI LEVVIAC

Medicul dumneavoastră vă va spune câte comprimate de Levviac să luați, la ce ore și pentru cât timp.

Durata obișnuită a tratamentului este de 5 zile pentru infecțiile în gât, infecțiile sinusurilor, infecțiile respiratorii la pacienții cu dificultăți respiratorii cronice și de 7-10 zile pentru pneumonie. Doza recomandată de Levviac la adulți și copii cu vârsta de 12 ani și peste, este de două comprimate a câte 400 mg o dată pe zi (800 mg o dată pe zi).

Dacă aveți insuficiență renală severă, trebuie să luați doze zilnice alternative de 800 mg (două comprimate de 400 mg) și 400 mg (un comprimat de 400 mg), începând cu doza de 800 mg.

Înghițiți comprimatele întregi, cu un pahar cu apă.

Se recomandă să luați comprimatele la aceeași oră în fiecare zi. Pe cât posibil, luați comprimatele înainte de culcare, pentru a reduce posibilul impact al tulburărilor vizuale și a pierderii conștienței.

Dacă luați mai mult decât trebuie din Levviac

Dacă, accidental, ați luat un comprimat în plus, probabil nu vi se va întâmpla nimic. Dacă, accidental, ați luat mai multe comprimate în plus, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Dacă este posibil, luați cu dumneavoastră comprimatele sau cutia, pentru a le arăta medicului sau farmacistului.

Dacă uitați să luați Levviac

Dacă uitați să luați o doză, luați-o cât mai repede posibil. Cu toate acestea, dacă se apropie timpul pentru următoarea doză, nu mai luați doza uitată și luați numai doza următoare, la ora obișnuită.

Dacă încetați să luați Levviac

Luați comprimatele pe toată durata de timp prescrisă de către medicul dumneavoastră, chiar dacă începeți să vă simțiți mai bine înainte de a le fi terminat pe toate. Dacă înceteți prea devreme să mai luați comprimatele, infecția poate reveni sau starea dumneavoastră se poate înrăutăți.

De asemenea, dacă întrerupeți prea devreme tratamentul, puteți contribui la apariția rezistenței bacteriene la acest medicament.

În cazul în care considerați că vă afectează o reacție adversă, adresați-vă imediat unui medic, înainte de a lua doza următoare.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, Levviac poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea acestora sunt ușoare și trecătoare, dar, în cazuri foarte rare au fost raportate reacții adverse hepatice grave și insuficiență hepatică, incluzând cazuri letale. De aceea, dacă apar oricare din următoarele reacții adverse, încetați să mai luați Levviac și spuneți imediat medicului dumneavoastră:

- Reacții alergice sau cutanate cum sunt umflarea feței, reacții alergice generalizate cum sunt șoc alergic sau afecțiuni grave ale pielii, asociate cu pete roșii și vezicule.
- Diaree severă, persistentă sau sanguinolentă asociată cu durere abdominală sau febră, care poate fi semnul unei inflamații intestinale grave, care poate, foarte rar, să apară după tratamentul cu antibiotice.
- Semne și simptome ale unei hepatite (afecțiune a ficatului) cum sunt îngălbenirea pielii și a ochilor, urină închisă la culoare, mâncărime, pierderea poftei de mâncare sau durere abdominală.
- Înrăutățirea unei afecțiuni numită miastenia gravis, o boală rară care determină slăbiciune musculară.

Reacțiile adverse grave de mai sus sunt mai puțin frecvente (1 din 1000 până la 1 din 100 de pacienți), rare (1 din 10000 până la 1 din 1000 de pacienți) sau foarte rare (sub 1/10000 de pacienți inclusiv raportări izolate), dar pot necesita îngrijire medicală de urgență.

Următoarele reacții adverse enumerate mai jos sunt însoțite de o estimare a frecvenței cu care pot să apară.

Cea mai frecventă reacție adversă (10 sau mai mulți din 100 de pacienți) care poate să apară la Levviac este diareea, de obicei, ușoară și temporară.

Alte reacții adverse care pot să apară frecvent (1 până la 10 din 100 pacienți) la Levviac sunt: Greață, vărsături, dureri abdominale, flatulență (gaze în exces), amețeli, dureri de cap, tulburări ale gustului, infecție vaginală cu *Candida* (infecție datorată unei ciuperci, asociată cu mâncărime locală, senzație de arsură și secreție albă), creșterea valorilor enzimelor hepatice (detectată prin analize de sânge).

Reacțiile adverse mai puțin frecvente sau rare (1 din 10000 de pacienți până la mai puțin de 1 pacient din 100) care pot să apară la Levviac sunt:

Constipație, anorexie (pierderea poftelor de mâncare), stomatită (inflamație a mucoasei bucale), infecții ale mucoasei bucale cu *Candida* (infecție fungică), hepatită, erupții cutanate, urticarie, prurit (mâncărime), eczemă, somnolență, insomnie, nervozitate, vertij, parestezii (furnicături la mâini sau picioare), tulburări de vedere (vedere încețoșată, tulburări de focalizare, vedere dublă), înroșirea feței, pierderea tranzitorie a conștienței (sincopă), aritmie, bradicardie sau palpitații (modificarea frecvenței cardiace sau a ECG), hipotensiune arterială (tensiune arterială scăzută), eozinofilie (creșterea numărului anumitor globule sanguine albe, detectată prin analize de sânge).

Reacțiile adverse foarte rare (mai puțin de 1 din 10000 de pacienți) care pot să apară la Levviac sunt: Tulburări ale mirosului, crampe musculare.

Reacții adverse suplimentare care pot să apară la Levviac sunt:

modificări ale electrocardiogramei (ECG) denumite prelungire a intervalului QT și inflamație a pancreasului (pancreatită).

În timpul supravegherii de după punerea pe piață a fost raportată insuficiență hepatică (frecvența nu se cunoaște).

Dacă oricare dintre aceste reacții adverse este supărătoare, severă sau nu dispăre pe parcursul tratamentului, spuneți medicului dumneavoastră.

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ LEVVIAC

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați Levviac după data de expirare înscrisă pe cutie.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPPLEMENTARE

Ce conține Levviac

- Substanța activă este telitromicina
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, povidonă K25, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu în nucleu, precum și talc, macrogol 8000, hipromeloză 6 cp, dioxid de titan E171, oxid galben de fer E172 și oxid roșu de fer E172 în film.

Cum arată Levviac și conținutul ambalajului

Comprimatele de Levviac 400 mg sunt filmate, biconvexe, alungite, de culoare portocaliu deschis, inscripționate cu „H3647” pe una din fețe și cu „400” pe cealaltă față.

Comprimatele Levviac sunt ambalate în blistere. Fiecare cavitate a blisterului conține două comprimate. Sunt disponibile ambalaje de 10, 5x2, 14, 20 și 100 comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

Deținătorul autorizației de punere pe piață al Levviac este:

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

Producătorul Levviac este:

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

sanofi-aventis Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Aventis Pharma AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

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

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

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.