

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK 1

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Levviac 400 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg telitromicina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Svetlo oranžne, podolgovate, bikonveksne tablete z oznako H3647 na eni strani in 400 na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Pri predpisovanju zdravila Levviac je treba upoštevati uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil in podatke o lokalni prevalenci odpornosti (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

Levviac je indiciran za zdravljenje naslednjih okužb:

Pri bolnikih, starih 18. let in starejših:

- Blage ali zmerne pljučnice, dobljene v domačem okolju (glejte poglavje 4.4).
- Zdravljenje okužb, ki so jih ali bi jih lahko povzročili sevi, odporni proti betalaktamskim ali makrolidnim antibiotikom ali obojim (glede na anamnezo bolnika ali nacionalne in/ali regionalne podatke o odpornosti), ki jih pokriva protibakterijski spekter telitromicina (glejte poglavji 4.4 in 5.1):
 - akutnega poslabšanja kroničnega bronhitisa.
 - akutnega sinuzitisa.

Pri bolnikih, starih 12 let in starejših :

- Tonzilitisa/faringitisa, ki ga povzroča *Streptococcus pyogenes*, kot alternativa, kadar betalaktamski antibiotiki niso primerni v državah/regijah s signifikantno prevalenco proti makrolidom odpornega *S. pyogenes*, če je odpornost posledica ermTR ali mefA (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Priporočeni odmerek je 800 mg enkrat na dan, tj. dve 400 mg tableti enkrat na dan. Tablete je treba pogoltniti cele, z zadostno količino vode. Tablete se lahko vzamejo s hrano ali brez nje.

Premisliti je treba o možnosti jemanja zdravila Levviac pred spanjem, da bi se tako zmanjšal potencialni vpliv na motnje vida in izgubo zavesti (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, starih 18 let in starejših, je shema zdravljenja glede na indikacijo:

- Pljučnica, dobljena v domačem okolju: 800 mg enkrat na dan od 7 do 10 dni.
- Akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa: 800 mg enkrat na dan 5 dni.
- Akutni sinuzitis: 800 mg enkrat na dan 5 dni.
- Tonzilitis/faringitis, ki ga povzroča *Streptococcus pyogenes* : 800 mg enkrat na dan 5 dni.

Pri bolnikih, starih 12 do 18 let, je shema zdravljenja:

- Tonzilitis/faringitis, ki ga povzroča *Streptococcus pyogenes*: 800 mg enkrat na dan 5 dni.

Starejši:

Pri starejših bolnikih odmerka ni treba prilagajati zgolj zaradi starosti.

Otroci:

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Levvix pri otrocih pod 12 let ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Okvarjeno delovanje ledvic:

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Levvix se ne priporoča kot zdravilo prve izbire pri hudi okvari ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali pri bolnikih tako s hudo okvaro ledvic kot s hkratno okvaro jeter, saj optimalni odmerek (600 mg) ni na voljo. Če je zdravljenje s telitromicinom potrebno, je treba bolnike zdraviti alternirajoče, z izmeničnimi dnevnimi odmerki 800 mg in 400 mg in začetnim odmerkom 800 mg.

Bolnikom na hemodializi je odmerjanje treba prilagoditi tako, da dobijo Levvix 800 mg po dializi (glejte poglavje 5.2)

Okvarjeno delovanje jeter:

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi, če ni hudo prizadeto tudi delovanje ledvic, vendar so izkušnje z bolniki, ki imajo okvarjeno delovanje jeter, omejene. Zato je treba zdravilo Levvix uporabljati previdno (glejte tudi poglavje 4.4 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Levvix je kontraindicirano pri bolnikih z miastenijo gravis (glejte poglavje 4.4).

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, katerokoli makrolidno protibakterijsko zdravilo ali katerokoli pomožno snov.

Zdravila Levvix ne smete uporabljati pri bolnikih z anamnezo hepatitisa in/ali zlatenice, povezanih z uporabo telitromicina.

Kontraindicirana je sočasna uporaba zdravila Levvix in katerekoli od naslednjih snovi: cisaprida, derivatov ergot alkaloidov (kot sta ergotamin in dihidroergotamin), pimoziida, astemizola in terfenadina (glejte poglavje 4.5).

Zdravila Levvix se ne sme uporabljati sočasno s simvastatinom, atorvastatinom in lovastatinom. Zdravljenje s temi zdravili je treba med zdravljenjem z zdravilom Levvix prekiniti (glejte poglavje 4.5).

Levvix je kontraindiciran pri bolnikih z anamnezo kongenitalnega sindroma podaljšanega intervala QT ali družinsko anamnezo tega sindroma (če ni izključen z EKG) ter pri bolnikih s pridobljenim podaljšanjem intervala QT.

Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic in/ali jeter je sočasna uporaba zdravila Levvix in močnih inhibitorjev CYP3A4, kot so npr. zaviralci proteaz ali ketokonazol, kontraindicirana.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zaradi možnosti podaljšanja intervala QT je treba zdravilo Levvix – tako kot makrolide – uporabljati previdno pri bolnikih s koronarno boleznijo srca, z anamnezo ventrikularnih aritmij, nekorigirano hipokaliemijo in/ali hipomagneziemijo, bradikardijo (< 50 utripov/min) ter med sočasno uporabo zdravila Levvix z zdravili, ki podaljšujejo interval QT, ali močnimi zaviralci CYP3A4, kot so npr. zaviralci proteaz in ketokonazol.

Driska, zlasti če je huda, trdovratna in/ali krvava, je lahko med zdravljenjem z zdravilom Levvix ali po njem – tako kot pri skoraj vseh protibakterijskih zdravilih – posledica psevdomembranskega

kolitisa. Če obstaja sum na psevdomembranski kolitis, je treba zdravljenje takoj prekiniti, bolnika pa zdraviti s podpornimi ukrepi in/ali specifično terapijo.

Pri bolnikih, ki so se zdravili s telitromicinom, so poročali o poslabšanjih miastenije gravis, katera so se včasih pojavila že v nekaj urah po zaužitju prvega odmerka. Poročila so vključevala smrtno izide in življenjsko nevarno akutno dihalno odpoved s hitrim nastopom (glejte poglavje 4.8).

V kliničnih študijah s telitromicinom so pogosto opazili spremembe jetrnih encimov. V postmarketinškem obdobju so poročali o primerih hudega hepatitisa in odpovedi jeter, vključno s smrtnimi primeri (ki so bili praviloma povezani z resnimi osnovnimi boleznimi ali sočasnimi zdravili) (glejte poglavje 4.8). Te jetrne reakcije so opazili med ali takoj po zdravljenju in so bile večinoma reverzibilne po ukinitvi telitromicina.

Bolnikom je treba naročiti, naj prekinijo zdravljenje in se posvetujejo s svojim zdravnikom v primeru pojava znakov in simptomov bolezni jeter kot so anoreksija, zlatenica, temen urin, pruritus ali občutljiv trebuh.

Pri bolnikih z okvaro jeter je treba zdravilo Levvixax zaradi omejenih izkušenj uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2).

Zdravilo Levvixax lahko povzroči motnje vida, še posebej upočasnitev sposobnosti za akomodacijo in sprostitve akomodacije. Motnje vida so vključevale zamegljen vid, težave s fokusiranjem in dvojni vid. Večina dogodkov je bila blagih do zmernih, vendar pa so poročali tudi o hudih primerih (glejte poglavji 4.7 in 4.8).

Po pridobitvi dovoljenja za promet so poročali o prehodnih izgubah zavesti. Posamezni primeri so bili povezani z vagalnim sindromom (glejte poglavji 4.7 in 4.8).

Premisliti je treba o možnosti jemanja zdravila Levvixax pred spanjem, da bi se tako zmanjšal potencialni vpliv na motnje vida in izgubo zavesti (glejte poglavje 4.4).

Zdravila Levvixax se ne sme uporabljati med zdravljenjem z induktorji CYP3A4 (kot so rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, šentjanževka) in še 2 tedna po zdravljenju z njimi. Med sočasno uporabo teh zdravil obstaja možnost za pojav subterapevtskih koncentracij telitromicina in s tem za neuspeh zdravljenja (glejte poglavje 4.5).

Levvixax je zaviralec CYP3A4, zato se ga sme le v posebnih okoliščinah uporabiti med zdravljenjem z drugimi zdravili, ki se presnavljajo s CYP3A4.

V predelih z veliko incidenco odpornosti proti eritromicinu A je posebno pomembno upoštevati razvoj vzorca dovzetnosti za telitromicin in druge antibiotike.

Pri pljučnicah, dobljenih v domačem okolju, je bila učinkovitost dokazana pri omejenem številu bolnikov z dejavniki tveganja, kakršna sta pnevmokokna bakteriemija ali starost nad 65 let.

Izkušnje z zdravljenjem okužb, ki jih povzroča na penicilin ali eritromicin odporni *S. pneumoniae*, so omejene, vendar so bili klinična učinkovitost in deleži eradikacije doslej podobni kot pri zdravljenju dovzetnega *S. pneumoniae*. Previdnost je potrebna, če je domnevni patogen *S. aureus* in je glede na lokalno epidemiologijo verjetno, da je odporen proti eritromicinu.

L. pneumophila je *in vitro* zelo občutljiva za telitromicin, a klinične izkušnje z zdravljenjem pljučnic, ki jih povzroča legionela, so omejene.

Tako kot pri makrolidih se *H. influenzae* uvršča med srednje občutljive. To je treba upoštevati pri zdravljenju okužb, ki jih povzroča *H. influenzae*.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

- Vpliv zdravila Levvix na druga zdravila

Telitromicin je zaviralec CYP3A4 in šibki zaviralec CYP2D6. *In vivo* raziskave s simvastatinom, midazolamom in cisapridom so pokazale močno inhibicijo črevesnega CYP3A4 in zmerno inhibicijo jetrnega CYP3A4. Stopnjo inhibicije z različnimi substrati CYP3A4 je težko predvideti. Zato se zdravila Levvix ne sme uporabljati med zdravljenjem z zdravili, ki so substrati CYP3A4, razen kadar je mogoče natančno nadzorovati plazemske koncentracije, učinkovitost ali neželene učinke takšnega substrata. Zdravljenje s substratom CYP3A4 med terapijo z zdravilom Levvix je sicer treba prekiniti.

Zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT

Pričakovati je, da zdravilo Levvix zviša plazemske koncentracije cisaprida, pimozida, astemizola in terfenadina. Posledica so lahko podaljšanje QT intervala in motnje srčnega ritma, vključno z ventrikularno tahikardijo, ventrikularno fibrilacijo in *torsade de pointes*. Sočasna uporaba zdravila Levvix in katerega od teh zdravil je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Previdnost je potrebna med uporabo zdravila Levvix pri bolnikih, ki jemljejo druga zdravila s potencialom za podaljšanje QT intervala (glejte poglavje 4.4).

Derivati alkaloidov ergot (kot sta ergotamin in dihidroergotamin)

Po ekstrapolaciji z eritromicina A in josamicina bi lahko sočasno zdravljenje z zdravilom Levvix in alkaloidnimi derivati povzročilo hudo vazokonstrikcijo ("ergotizem") z možno nekrozo okončin. Ta kombinacija je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Statini

Med sočasno uporabo simvastatina in zdravila Levvix so ugotovili 5,3-kratno zvišanje C_{max} simvastatina in 8,9-kratno zvišanje njegove AUC ter 15-kratno zvišanje C_{max} simvastatinske kisline in 11-kratno zvišanje njene AUC. Raziskav medsebojnega delovanja z drugimi statini *in vivo* ni bilo, vendar lahko zdravilo Levvix povzroči podobne interakcije z lovastatinom in atorvastatinom, manjše interakcije s cerivastatinom ter majhne ali sploh nobenih s pravastatinom in fluvastatinom. Zdravila Levvix se ne sme uporabljati sočasno s simvastatinom, atorvastatinom in lovastatinom. Zdravljenje s temi zdravili je treba med terapijo z zdravilom Levvix prekiniti. Cerivastatin je treba uporabljati previdno in bolnike skrbno nadzorovati, da bi odkrili znake in simptome miopatije.

Benzodiazepini

Med sočasno uporabo midazolama in zdravila Levvix se je AUC midazolama po intravenski aplikaciji midazolama zvišala za 2,2-krat, po peroralni pa za 6,1-krat. Razpolovni čas midazolama se je podaljšal za približno 2,5-krat. Sočasni peroralni uporabi midazolama in zdravila Levvix se je treba izogibati. Intravenski odmerek midazolama je treba prilagoditi, če je potrebno, bolnika pa nadzirati. Ista opozorila je treba upoštevati pri drugih benzodiazepinih, ki se presnavljajo s CYP3A4 (zlasti pri triazolamu, v manjši meri pa tudi pri alprazolamu). Pri benzodiazepinih, ki se ne presnavljajo s CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam), medsebojno delovanje z zdravilom Levvix ni verjetno.

Ciklosporin, takrolimus, sirolimus

Zaradi potenciala za zaviranje CYP3A4 lahko telitromicin zviša koncentracije teh substratov CYP3A4 v krvi. Če se torej telitromicin uvede pri bolnikih, ki že dobivajo katero od teh imunosupresivnih zdravil, je treba koncentracije ciklosporina, takrolimusa ali sirolimusa natančno nadzorovati in njihove odmerke zmanjšati, če je potrebno. Po koncu uporabe telitromicina je treba koncentracije ciklosporina, takrolimusa ali sirolimusa znova natančno nadzorovati in njihove odmerke zvečati, če je potrebno.

Metoprolol

Med sočasno uporabo metoprolola (substrata CYP2D6) in zdravila Levvix, sta se C_{max} in AUC metoprolola zvišali za okrog 38%, vendar ni bilo učinka na razpolovno dobo izločanja metoprolola.

Povečana izpostavljenost metoprololu bi lahko bila klinično pomembna pri bolnikih s srčnim popuščanjem, zdravljenih z metoprololom. Pri teh bolnikih je potrebna previdnost ob sočasnem jemanju zdravila Levvix in metoprolola, substrata CYP2D6.

Digoksin

Dokazano je, da Levvix zviša koncentracije digoksina v plazmi. Pri zdravih prostovoljcih so se najnižje koncentracije v plazmi zvišale za 20%, C_{max} za 73%, AUC za 37 in ledvični očistek za 27%. Pomembnih sprememb v parametrih EKG ni bilo in znakov toksičnosti digoksina niso opazili. Kljub temu je treba med sočasno uporabo digoksina in zdravila Levvix razmisliti o nadziranju koncentracije digoksina v serumu.

Teofilin

Med zdravilom Levvix in teofilinom, uporabljenim v obliki s podaljšanim sproščanjem, ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij. Da pa bi se izognili možnim neželenim učinkom na prebavo, kot sta navzeja in bruhanje, mora med sočasnim jemanjem teh dveh zdravil od uporabe enega do uporabe drugega miniti ena ura.

Peroralni antikoagulant

Pri bolnikih, ki so istočasno prejemali antikoagulate in antibiotike, vključno s telitromicinom, so poročali o povečani aktivnosti antikoagulantov. Mehanizem ni v popolnosti znan. Čeprav po uporabi enega odmerka Levvix nima klinično pomembnih farmakokinetičnih ali farmakodinamičnih interakcij z varfarinom, je potrebno razmisliti o pogostejšem nadziranju protrombinskega časa/INR (»International Normalised Ratio«) med sočasnim zdravljenjem.

Peroralni kontraceptivi

Pri zdravih preiskovankah ni farmakodinamičnih ali klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij z nizkoodmernimi trifaznimi peroralnimi kontraceptivi.

• Vpliv drugih zdravil na zdravilo Levvix

Med sočasnim zdravljenjem z rifampicinom in telitromicinom v ponavljajočih se odmerkih se je C_{max} telitromicina v povprečju znižala za 79%, njegova AUC pa za 86%. Med sočasno uporabo induktorjev CYP3A4 (kot so rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, šentjanževka) zato obstaja možnost za pojav subterapevtskih koncentracij telitromicina in izgubo učinka. Indukcija se postopoma zmanjša v 2 tednih po prenehanju zdravljenja z induktorji CYP3A4. Zdravila Levvix se ne sme uporabljati med zdravljenjem z induktorji CYP3A4 in še 2 tedna po zdravljenju z njimi.

V raziskavah interakcij z itakonazolom in ketokonazolom, zaviralcema CYP3A4, se je najvišja koncentracija telitromicina v plazmi s prvim zvišala za 1,22-krat in z drugim za 1,51-krat, AUC pa s prvim za 1,54-krat in z drugim za 2,0-krat. Te spremembe farmakokinetike telitromicina ne zahtevajo prilagoditve odmerka, ker ostaja izpostavljenost telitromicinu znotraj območja, ki ga bolniki dobro prenašajo. Učinek ritonavirja na telitromicin ni raziskan; lahko bi povzročil izrazitejšo zvečanje izpostavljenosti telitromicinu. Kombinacijo je treba uporabljati previdno.

Ranitidin (zaužit 1 uro pred zdravilom Levvix) ali antacid z aluminijevim in magnezijevim hidroksidom nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko telitromicina.

4.6 Nosečnost in dojenje

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Levvix pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Levvix ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno.

Telitromicin se izloča z mlekom doječih živali v koncentracijah, ki so približno 5-krat tolikšne kot v materini plazmi. Ustrezni podatki za ljudi ni. Doječe ženske ne smejo uporabljati zdravila Levvix.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Levviac lahko povzroči neželene učinke, kot so motnje vida, ki lahko zmanjšajo zmožnost za opravljanje nekaterih nalog. Poročali so tudi o redkih primerih prehodne izgube zavesti, pred katero se lahko pojavijo vagalni simptomi (glejte poglavje 4.8). Zaradi možnih težav z vidom ali izgube zavesti, morajo bolniki med zdravljenjem z zdravilom Levviac omejiti aktivnosti, kot so vožnja motornih vozil, upravljanje s težkimi stroji ali vključevanje v druge nevarne aktivnosti. Če se med zdravljenjem z zdravilom Levviac pri bolnikih pojavijo motnje vida ali izguba zavesti, bolniki ne smejo voziti motornih vozil, upravljati s težkimi stroji ali se vključevati v druge nevarne aktivnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Bolnike je treba seznaniti, da seti neželeni učinkilahko pojavijo že po prvem odmerku zdravila. Bolnike je treba opozoriti na potencialne učinke takšnih dogodkov glede zmožnosti vožnje ali upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Pri 2461 bolnikih, zdravljenih z zdravilom Levviac v kliničnih preskušanjih III. faze, so bili opisani naslednji neželeni učinki, ki so morda ali verjetno povezani s telitromicinom in so navedeni spodaj.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistemi	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)	Zelo redki (< 1/10.000)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			eozinofilija		
Bolezni živčevja		omotica, glavobol, motnje okusa	vrtočlavica, somnolenca, živčnost, nespečnost	prehodna izguba zavesti, parestezije	parozmija
Očesne bolezni			zamegljen vid	diplopija	
Srčno-žilne bolezni			pordevanje palpitacije	atrijska aritmija, hipotenzija, bradikardija	
Bolezni prebavil	driska	navzea, bruhanje, bolečine v prebavilih, flatulenca	oralna okužba s <i>Candido</i> , stomatitis, anoreksija, zaprtje		pseudomembranski kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje jetrnih encimov (AST, ALT, alkalne fosfataze)	hepatitis	holestatski ikterus	
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj, urtikarija, pruritus	ekcem	multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva					mišični krči
Bolezni reprodukcijskih organov		nožnična okužba s <i>Candido</i>			

Motnje vida (< 1%), povezane z uporabo zdravila Levvix, vključno z nejasnim vidom, težavami pri fokusiranju in diplopijo, so bile večinoma blage do zmerne. Značilno so se pojavile v nekaj urah po prvem ali drugem odmerku, se ponovile po nadaljnjem odmerjanju, trajale nekaj ur in bile povsem reverzibilne bodisi med zdravljenjem ali po njegovem koncu. Ti dogodki niso bili povezni z znaki abnormalnosti na očeh (glejte poglavji 4.4 in 4.7).

V kliničnih preskušanjih je bil učinek na QTc majhen (v povprečju približno 1 milisekundo). V primerjalnih preskušanjih so opazili učinke, podobne kot pri klaritromicinu, z medterapijskim $\Delta QTc > 30$ milisekund v 7,6% oz. 7,0% primerov. Pri nobenem bolniku se ni niti v eni niti v drugi skupini pojavil $\Delta QTc > 60$ milisekund. V kliničnem programu niso poročali o *torsade de pointes* ali drugih resnih ventrikularnih aritmijah ali s tem povezanih sinkopah; prav tako niso odkrili nobenih ogroženih podskupin.

Med postmarketinškim obdobjem so poročali o naslednjih reakcijah (pogostost neznana):

- Bolezni imunskega sistema: angionevrotični edem, anafilaktične reakcije vključno z anafilaktičnim šokom.
- Srčne bolezni: podaljšanje QT/QTc intervala.
- Bolezni prebavil: pankreatitis.
- Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov: hud hepatitis in odpoved jeter (glejte poglavje 4.4).
- Bolezni živčevja: poročali so o primerih hitrega pojava poslabšanja miastenije gravis (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru akutnega prevelikega odmerjanja je treba izprazniti želodec. Bolnike je treba natančno opazovati in jim zagotoviti simptomatsko in podporno zdravljenje. Vzdrževati je treba ustrezno hidracijo. Kontrolirati je treba elektrolite v krvi (zlasti kalij). Zaradi možnega podaljšanja intervala QT in večjega tveganja za aritmije je potreben nadzor z EKG.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: makrolidi, linkozamidi in streptogramini, oznaka ATC: J01FA15.

Telitromicin je polsintetični derivat eritromicina A in spada med ketolide, skupino makrolidom sorodnih protibakterijskih zdravil.

Način delovanja

Telitromicin zavira sintezo beljakovin z delovanjem na ribosomski ravni.

Afiniteta telitromicina za podenoto 50S bakterijskega ribosoma je 10-krat večja kot afiniteta eritromicina A, kadar je sev občutljiv za eritromicin A. Pri sevih, ki so zaradi mehanizma odpornosti MLS_B odporni proti eritromicinu A, pa ima telitromicin v primerjavi z eritromicinom A več kot 20-kratno afiniteto za bakterijsko podenoto 50S.

Telitromicin ovira ribosomsko translacijo na ravni 23S ribosomske RNA, kjer interagira z območjema V in II. Poleg tega lahko telitromicin zavira nastajanje ribosomskih podenot 50S in 30S.

Mejni vrednosti

Priporočeni mejni vrednosti MIK za telitromicin, ki ločita občutljive organizme od srednje občutljivih ter srednje občutljive od odpornih, sta: občutljivi $\leq 0,5$ mg/l, odporni > 2 mg/l.

Protibakterijski spekter

Prevalenca odpornosti za izbrane vrste se lahko razlikuje geografsko in v času, zato so zažele lokalne informacije o odpornosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost tega zdravila vprašljiva pri vsaj nekaterih vrstah okužb, je po potrebi treba poiskati nasvet strokovnjaka. Te informacije so le približno vodilo o verjetnosti za občutljivost mikroorganizmov za telitromicin.

<u>Ponavadi občutljive vrste</u>
<u>Aerobne grampozitivne bakterije</u> <i>Staphylococcus aureus</i> občutljiv za meticilin (MSSA)* streptokoki skupine C in G po Lancefieldovi (β -hemolitični) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptokoki skupine Viridans</i>
<u>Aerobne gramnegativne bakterije</u> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> *
<u>Druge</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i> * <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<u>Vrste, pri katerih je pridobljena odpornost lahko problem</u>
<u>Aerobne grampozitivne bakterije</u> <i>Staphylococcus aureus</i> odporen za meticilin (MRSA)+ <i>Streptococcus pyogenes</i> * <u>Aerobne gramnegativne bakterije</u> <i>Haemophilus influenzae</i> \$* <i>Haemophilus parainfluenzae</i> \$
<u>Inherentno odporni organizmi</u>
<u>Aerobne gramnegativne bakterije</u> <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Pseudomonas</i>

* Klinična učinkovitost je bila dokazana za občutljive izolate pri odobrenih kliničnih indikacijah.

\$ naravna intermediarna občutljivost+ Med MRSA je delež MLSBc odpornih sevov več kot 80 %, telitromicin ni aktiven proti MLS_{Bc}.

Odpornost

Telitromicin *in vitro* ne inducira odpornosti MLS_B pri *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* in *Streptococcus pyogenes*; ta lastnost je povezana z njegovo 3-keto funkcijo. Razvoj odpornosti proti telitromicinu *in vitro* zaradi spontane mutacije je redek. Večina MRSA je odpornih proti eritromicinu A zaradi konstitutivnega mehanizma MLS_B.

Rezultati *in vitro* so pokazali, da na telitromicin vpliva odpornost proti eritromicinu po mehanizmi, povezanih z ermB ali mefA, vendar v manjši meri kot na eritromicin. Izpostavljenost telitromicinu lahko povzroči selekcijo pnevmokoknih mutantov z zvečanimi MIK, vendar so MIK ostale znotraj pričakovanega območja občutljivosti.

Pri *Streptococcus pneumoniae* ni navzkrižne odpornosti ali soodpornosti med telitromicinom in drugimi skupinami protibakterijskih zdravil, vključno z eritromicinsko A in/ali penicilinsko rezistenco.

Pri *Streptococcus pyogenes* se navzkrižna odpornost pojavi pri sevih, zelo odpornih proti eritromicinu A.

Učinek na oralno in fekalno floro

V primerjalni raziskavi pri zdravih prostovoljcih sta telitromicin 800 mg na dan in klaritromicin 500 mg dvakrat na dan 10 dni povzročila podobno in reverzibilno zmanjšanje oralne in fekalne flore. V nasprotju s klaritromicinom pa se med zdravljenjem s telitromicinom v slini niso pojavili odporni sevi streptokokov alfa.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Telitromicin se po peroralni uporabi precej hitro absorbira. Med uporabo 800 mg telitromicina enkrat na dan doseže povprečno najvišjo koncentracijo v plazmi približno 2 mg/l v 1 do 3 urah po odmerku. Absolutna biološka uporabnost po enem 800 mg odmerku je približno 57%. Uživanje hrane ne vpliva na hitrost niti na obseg absorpcije, tako da je mogoče tablete Levviax jemati ne glede na hrano.

Povprečne najnižje plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja, ki znašajo od 0,04 do 0,07 mg/l, so dosežene po 3 do 4 dneh uporabe 800 mg telitromicina enkrat na dan. AUC v stanju dinamičnega ravnovesja se v primerjavi s posamičnim odmerkom zviša za približno 1,5-krat.

Med terapevtskim režimom odmerjanja 800 mg enkrat na dan sta bili pri bolnikih povprečna najvišja in najnižja plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja $2,9 \pm 1,6$ mg/l (razpon 0,02-7,6 mg/l) in $0,2 \pm 0,2$ mg/l (razpon 0,010-1,29 mg/l).

Porazdelitev

In vitro je vezava na beljakovine približno 60 do 70 %. Telitromicin se široko porazdeljuje po vsem telesu. Volumen porazdelitve je $2,9 \pm 1,0$ l/kg. Zaradi hitre porazdelitve v tkiva je koncentracija telitromicina v večini ciljnih tkiv pomembno višja kot v plazmi. Najvišje celokupne tkivne koncentracije so bile $14,9 \pm 11,4$ mg/l v epitelijski tekočini, $318,1 \pm 231$ mg/l v alveolnih makrofagih, $3,88 \pm 1,87$ mg/kg v bronhialni sluznici, $3,95 \pm 0,53$ mg/kg v tonzilah in $6,96 \pm 1,58$ mg/kg v sinusih. Celokupne tkivne koncentracije 24 ur po odmerku so bile $0,84 \pm 0,65$ mg/l v epitelijski tekočini, 162 ± 96 mg/l v alveolnih makrofagih, $0,78 \pm 0,39$ mg/kg v bronhialni sluznici, $0,72 \pm 0,29$ mg/kg v tonzilah in $1,58 \pm 1,68$ mg/kg v sinusih. Povprečna najvišja koncentracija telitromicina v belih krvnih celicah je bila 83 ± 25 mg/l.

Presnova

Telitromicin se presnavlja predvsem v jetrih. Po peroralni uporabi se dve tretjini odmerka izločita v obliki presnovkov, ena tretjina pa nespremenjena. Glavna spojina, ki kroži v plazmi, je telitromicin. Njegov glavni presnovek v obtoku predstavlja približno 13% AUC telitromicina in ima v primerjavi z matičnim zdravilom majhno protimikrobno delovanje. Drugi presnovki, odkriti v plazmi, urinu in blatu, predstavljajo 3% plazemske AUC ali manj.

Telitromicin se presnavlja tako z izoencimi CYP450 kot z ne-CYP encimi. Glavni encim CYP450, udeležen v presnovi telitromicina, je CYP3A4. Telitromicin je zaviralec CYP3A4 in CYP2D6, na CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 in 2E1 pa ima majhen učinek ali ga sploh nima.

Izločanje

Po peroralni uporabi radioaktivno označenega telitromicina so določili 76% radioaktivnosti v blatu in 17 % v urinu. Približno ena tretjina telitromicina se je izločila nespremenjenega; 20% z blatom in 12% z urinom. Telitromicin ima enostavno nelinearno farmakokinetiko. Neledvični očistek se zmanjšuje, ko se odmerek povečuje. Skupni očistek (povprečje $\pm$ SD) po intravenski uporabi je približno 58 ± 5 l/h, pri čemer gre okoli 22% tega na račun ledvičnega očistka. Padec koncentracije telitromicina v plazmi je eksponenten v treh fazah s kratkim razpolovnim časom porazdelitve 0,17 ure. Pri odmerku 800 mg enkrat na dan je glavni razpolovni čas izločanja telitromicina od 2 do 3 ure, terminalni, manj pomembni razpolovni čas, pa približno 10 ur.

Posebne skupine bolnikov

-Okvara ledvic

V raziskavi z večkratnimi odmerki, v katero so vključili 36 oseb z različno stopnjo okvare ledvic, so v skupini bolnikov s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) v primerjavi z zdravimi prostovoljci pri večkratnih odmerkih po 800 mg ugotovili 1,4-kratno povečanje $C_{max, ss}$ in 2-kratno povečanje AUC (0-24h)_{ss}, zato je priporočeno zmanjšanje odmerka zdravila Levvixax (glejte poglavje 4.2). Glede na podatke je odmerek 600 mg približno ekvivalenten ciljni izpostavljenosti opazovani pri zdravih osebah. Izmeničen dnevni režim odmerjanja po 800 mg in 400 mg pri bolnikih s hudo okvaro ledvic približa AUC (0-48) zdravim prostovoljcem glede na podatke, pridobljene s simulacijo.

-Okvara jeter

V študiji posamičnega odmerka (800 mg) pri 12 bolnikih in študiji večkratnih odmerkov (800 mg) pri 13 bolnikih z blago do hudo insuficienco jeter (razred A, B in C po Child-Pughu), so bili C_{max} , AUC in $t_{1/2}$ telitromicina podobni kot pri zdravih preiskovancih, po starosti in spolu usklajenih z bolniki. V obeh študijah so pri bolnikih z okvaro jeter opazili večje izločanje skozi ledvice. Zaradi omejenih izkušenj pri bolnikih z zmanjšano presnovno kapaciteto jeter je treba zdravilo Levvixax pri bolnikih z jetrno okvaro uporabljati previdno (glejte tudi poglavje 4.4).

-Starejše osebe

Pri preiskovancih, starejših od 65 let (mediana 75 let), sta bili najvišja plazemska koncentracija in AUC telitromicina približno 2-krat višji kot pri mladih zdravih odraslih. Te spremembe farmakokinetike ne zahtevajo prilagoditve odmerka.

-Pediatrični bolniki

Farmakokinetika telitromicina v skupini pediatričnih bolnikov do 12. leta starosti še ni raziskana. Omejeni podatki za pediatrične bolnike, stare od 13 do 17 let, kažejo, da so koncentracije telitromicina v tej starostni skupini podobne koncentracijam pri bolnikih, starih od 18 do 40 let.

-Spol

Farmakokinetika telitromicina je podobna pri moških in ženskah.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Raziskave toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih telitromicina pri podganah, psih in opicah, ki so trajale 1, 3 in 6 mesecev, so pokazale, da so glavna tarča toksičnosti jetra; pojavijo se zvišanje jetrnih encimov in histološki znaki okvare. Ti učinki so po koncu zdravljenja kazali nagnjenost k vračanju v prejšnje stanje. Glede na prosto frakcijo zdravilne učinkovine, je bila plazemska izpostavljenost ob koncentracijah, pri katerih ni opaznih neželenih učinkov, od 1,6- do 13-kratne pričakovane klinične izpostavljenosti.

Pri uporabi telitromicina pri podganah in psih v ponavljajočih odmerkih po 150 mg/kg/dan ali več 1 mesec oz. 20 mg/kg/dan ali več od 3 do 6 mesecev so opazali fosfolipidozo (znotrajcelično kopičenje fosfolipidov), ki je prizadela številne organe in tkiva (npr. jetra, ledvice, pljuča, priželjc, vranico, žolčnik, mezenterične bezgavke, prebavila). Takšna uporaba ustreza sistemski izpostavljenosti proste zdravilne učinkovine in sicer vsaj 9-kratni pričakovani ravni pri človeku po 1 mesecu in manj kot 1-kratni pričakovani ravni pri človeku po 6 mesecih. Ugotovljena je bila reverzibilnost po prekinitvi zdravljenja. Pomen teh izsledkov za človeka ni znan.

Podobno kot nekateri makrolidi je telitromicin povzročil podaljšanje QTc intervala pri psih ter trajanje akcijskega potenciala v kunčjih Purkinjevih vlaknih *in vitro*. Učinki so bili očitni pri plazemskih koncentracijah prostega zdravila, ki so bile od 8- do 13-krat višje od pričakovane klinične koncentracije. Hipokaliemija in kinidin sta imela *in vitro* aditivne/supraaditivne učinke, pri sotalolu pa je bila opazna potenciacija. Telitromicin – ne pa njegovi glavni presnovki pri ljudeh – je deloval zaviralno na kanale HERG in Kv1,5.

Raziskave vpliva na sposobnost razmnoževanja so pri podganah pokazale zmanjšano dozorevanje gamet in neželene učinke na oploditev. Pri velikih odmerkih je bila očitna embriotoksičnost in pogostejše so opazili nepopolno osifikacijo ter anomalije okostja. Raziskave pri podganah in kuncih niso dale dokončnega odgovora o možni teratogenosti; dokazi o neželenih učinkih na fetalni razvoj ob velikih odmerkih so bili nezanesljivi.

Telitromicin in njegovi glavni presnovki pri človeku so dali negativen rezultat v poskusih genotoksičnega potenciala *in vitro* in *in vivo*. Raziskav kancerogenosti s telitromicinom ni bilo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
povidon K25
premrežen natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Obloga tablete:

smukec
makrogol 8000
hipromeloza 6 cp
titanov dioksid E171
rumeni železov oksid E172
rdeči železov oksid E172

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje ni posebnih navodil.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsak predelek pretisnega omota vsebuje dve tableti.

Na voljo so pakiranja po 10, 14, 20 in 100 tablet.
Neprosojni PVC/aluminijasti pretisni omoti.

Na voljo je pakiranje 5 x 2 tableti.
Perforirani neprosojni PVC/aluminijasti pretisni omot za enkratni odmerek.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/01/192/001-005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 09.julij.2001
Datum prvega podaljšanja dovoljenja za promet: 09.julij.2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

DODATEK II

- A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA,
ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. IMETNIK DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

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

B. POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, PREDPISANI IMETNIKU DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Izdaja zdravila je le na recept.

- **POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Navedba smiselno ni potrebna.

- **DRUGI POGOJI**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora predložiti PSUR-e vsakih 6 mesecev .

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
Škatla

1. IME ZDRAVILA

Levviac 400 mg filmsko obložene tablete
telitromicin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg telitromicina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

10 filmsko obloženih tablet
14 filmsko obloženih tablet
20 filmsko obloženih tablet
100 filmsko obloženih tablet
5 x 2 filmsko obloženi tableti

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

Za peroralno uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do {MM/LLLL}

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serija {številk}

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Levvi

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

1. IME ZDRAVILA

Levviac 400 mg filmsko obložene tablete
telitromicin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Aventis Pharma S.A.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Upor. do {MM/LLLL}

4. ŠTEVILKA SERIJE

Serija {števila}

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

Levviac 400 mg filmsko obložene tablete telitromicin

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo Levviac in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Levviac
3. Kako jemati zdravilo Levviac
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Levviac
6. Dodatne Informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO LEVVIAC IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Levviac spada v skupino zdravil, imenovanih ketolidi, nov razred antibiotikov, sorodnih makrolidom. Antibiotiki ustavijo rast bakterij, ki povzročajo okužbe.

Levviac se uporablja pri odraslih in mladostnikih od 12. leta dalje za zdravljenje okužb z bakterijami, proti katerim to zdravilo deluje. Pri mladostnikih starih 12 let ali več je z zdravilom Levviac mogoče zdraviti okužbe žrela. Pri odraslih se Levviac lahko uporablja za zdravljenje okužb žrela, okužb sinusov, okužb pljuč pri bolnikih z dolgotrajnimi težavami z dihanjem in pljučnico.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO LEVVIAC

Ne jemljite zdravila Levviac

- če imate miastenijo gravis, redko bolezen, ki povzroča šibkost mišic.
- če ste alergični na (preobčutljivi za) telitromicin, katerikoli makrolidni antibiotik ali katerikoli drugo sestavino zdravila Levviac. Če ste v dvomih, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- če ste imeli hepatitis in/ali zlatenico med jemanjem zdravila Levviac kdaj v preteklosti
- če jemljete določena zdravila za uravnavanje koncentracije holesterola ali drugih maščob v krvi.
- če imate vi ali kdo v vaši družini na elektrokardiogramu (EKG) nepravilnost, imenovano "sindrom podaljšanega intervala QT".
- če uporabljate katero od zdravil, ki vsebujejo naslednje zdravilne učinkovine:
 - ergotamin ali dihidroergotamin (tablete ali inhalatorje pri migreni)
 - terfenadin ali astemizol (pri alergijskih težavah)
 - cisaprid (pri prebavnih težavah)
 - pimozid (pri psihiatričnih težavah).
- če imate hudo okvaro ledvic in/ali hudo okvaro jeter, ne jemljite zdravila Levviac skupaj z zdravili, ki vsebujejo katero od naslednjih zdravilnih učinkovin:
 - ketokonazol (antimikotično zdravljenje)
 - zdravilo imenovano proteazni inhibitor (zdravljenje okužbe s HIV).

Glejte tudi poglavje "Jemanje drugih zdravil".

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Levvix

- če ste imeli določene težave s srcem, kot so koronarna bolezen srca, prekatne motnje srčnega ritma ali bradikardijo, ali če ste imeli zaradi bolezni nenormalne določene krvne izvide, npr. hipokaliemijo, hipomagneziemijo.
- če se vam med jemanjem tablet Levvix ali po njem pojavi huda, dolgotrajna ali krvava driska; v tem primeru se nemudoma posvetujte z zdravnikom, ker bo zdravljenje morda treba prekiniti. Morda gre za znak vnetja črevesa (*pseudomembranski kolitis*), ki se lahko pojavi po zdravljenju z antibiotiki.
- če imate bolezen jeter.
- če imate težave z vidom (zamegljen vid, oteženo fokusiranje, dvojni vid).
- če doživite prehodno izgubo zavesti (omedlevico).
- Uporaba tablet Levvix ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih pod 12 let.

Glejte tudi poglavja "Ne jemljite zdravila Levvix", "Jemanje drugih zdravil" in "Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev".

Jemanje drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta, ker lahko nekatera medsebojno delujejo z zdravilom Levvix.

Zdravila Levvix ne smete uporabljati z zdravili, ki vsebujejo ergotamin, tabletami dihidroergotamina ali inhalatorji ergotamina za migreno, s terfenadinom ali astemizolom za alergijske težave, cisapridom za prebavne motnje ali pimozidom za psihiatrične motnje. Zdravila Levvix ne smete uporabljati, če jemljete določena zdravila za obvladovanje koncentracije holesterola ali drugih maščob v krvi, npr. simvastatin.

Glejte tudi poglavje "Ne jemljite zdravila Levvix".

Posebno pomembno je, da zdravniku poveste, če jemljete zdravila, ki vsebujejo fenitoin ali karbamazepin (za epilepsijo), rifampicin (antibiotik), fenobarbital ali šentjanževko, zdravila, kot so takrolimus, ciklosporin in sirolimus (za presaditev organa), ali metoprolol (proti določenim srčnim motnjam) ali zdravilo proti HIV, ritonavir.

Jemanje zdravila Levvix skupaj s hrano in pijačo

Levvix lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, ne jemljite tablet Levvix, ker varnost zdravila Levvix med nosečnostjo ni zadostno dokazana.

Če dojite, ne jemljite tablet Levvix.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med jemanjem zdravila Levvix morate vožnjo vozil in opravljanje drugih nevarnih opravil omejiti. Če imate med jemanjem zdravila Levvix težave z vidom ali omedlite, ne smete voziti vozil, upravljati s težkimi stroji ali se vključevati v nevarne aktivnosti. Jemanje tablet Levvix lahko povzroči neželene učinke, kot so motnje vida, ki lahko zmanjšajo zmožnost za opravljanje določenih nalog. Poročali so redkih primerih prehodne izgube zavesti (omedlevanje), pred katero se lahko pojavijo vagalni simptomi (slabost, gastrointestinalne težave). Takšni simptomi se lahko pojavijo že po prvem odmerku zdravila Levvix.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO LEVVIAX

Vaš zdravnik vam bo povedal, koliko tablet zdravila Levvix jemljite, kdaj in kako dolgo.

Ponavadi traja zdravljenje 5 dni pri okužbah žrela, okužbah sinusov, okužbah pljuč pri bolnikih z dolgotrajnimi težavami z dihanjem ter od 7 do 10 dni pri pljučnici.

Priporočeni odmerek zdravila Levvixax za odrasle in otroke od 12. leta dalje je dve 400 mg tableti enkrat na dan (800 mg enkrat na dan).

Če imate hudo ledvično popuščanje, jemljite izmenično dnevni odmerek 800 mg (dve 400 mg tableti) in 400 mg (ena 400 mg tableta), z začetnim odmerkom 800 mg.

Tablete pogoltnite cele s kozarcem vode.

Najbolje je, da jih jemljete vsak dan ob istem času. Če je možno tablete jemljite pred spanjem, da bi se tako zmanjšal možen vpliv na motnje vida in izgubo zavesti.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Levvixax, kot bi smeli

Če po nesreči vzamete eno tableto preveč, se najverjetneje ne bo zgodilo nič. Če po nesreči vzamete nekaj tablet preveč, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Če je mogoče, vzemite s seboj tablete ali škatlico, da jih boste pokazali zdravniku ali farmacevtu.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Levvixax

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite čim prej. Če pa je že blizu čas za naslednji odmerek, preskočite izpuščen odmerek in vzemite naslednjo tableto ob običajnem času.

Če ste prenehali jemati zdravilo Levvixax

Dokončajte celotno zdravljenje, ki vam ga je predpisal zdravnik, tudi če se začnete počutiti bolje, še preden ste porabili vse. Če tablete nehate jemati premalu, se okužba lahko vrne ali se vam stanje poslabša.

Če tablete nehate jemati premalu, lahko poleg tega povzročite razvoj odpornosti bakterij proti zdravilu.

Če se vam zdi, da imate kakšen neželen učinek, to takoj povejte zdravniku, da vam bo svetoval, preden vzamete naslednji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo Levvixax neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Večina jih je blagih in prehodnih, toda poročali so o zelo redkih primerih resnih škodljivih jetrnih reakcij in odpovedi jeter, vključno s smrtnimi primeri. Zdravilo Levvixax zato neahajte jemati in takoj povejte svojemu zdravniku, če se pojavi karkoli od naslednjega:

- Alergijske ali kožne reakcije, npr. oteklost obraza, splošne alergijske reakcije, vključno z alergijskim šokom, ali resne kožne spremembe, ki jih spremljajo rdeče lise, mehurji.
- Huda, trdovratna ali krvava driska, ki jo spremljajo bolečine v trebuhu ali zvišana telesna temperatura; lahko gre za znak resnega vnetja črevesa, ki se zelo redko pojavi po zdravljenju z antibiotiki.
- Znaki in simptomi hepatitisa (bolezen jeter) kot so porumenelost kože in oči, temen urin, srbenje, izguba apetita ali bolečine v trebuhu.
- Poslabšanje stanja, imenovanega miastenija gravis, redke bolezni, ki povzroči šibkost mišic.

Zgoraj omenjeni resni neželeni učinki so občasni (1 od 1000 do manj kot 1 od 100), redki (1 od 10.000 do manj kot 1 od 1.000 bolnikov) ali zelo redki (manj kot 1/10.000 bolnikov vključno s posameznimi primeri), vendar utegnejo zahtevati nujno medicinsko pomoč.

Drugi neželeni učinki, naštetih spodaj, so navedeni z oceno pogostnosti, s katero se lahko pojavijo.

Najpogostejši neželeni učinek (10 ali več na 100 bolnikov), ki se lahko pojavi pri zdravljenju z zdravilom Levvixax, je driska; ponavadi je blaga in prehodna.

Drugi neželeni učinki, ki se pri zdravljenju z zdravilom Levvix lahko pojavijo pogosto (1 do 10 na 100 bolnikov), so:

- slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, napenjanje (čezmerni vetrovi), omotica, glavoboli, motnje okusa, nožnična okužba s *Candido* (glivična okužba, ki jo spremlja lokalno srbenje, pekoč občutek in bel izcedek), zvišanje jetrnih encimov (ugotovi se s preiskavo krvi).

Občasni ali redki neželeni učinki (1 na 10.000 do manj kot 1 na 100 bolnikov), ki se lahko pojavijo pri zdravljenju z zdravilom Levvix, so:

- zaprtje, anoreksija (izguba teka), stomatitis (vnetje v ustih), peroralna okužba s *Candido* (glivična okužba), hepatitis, izpuščaj, urtikarija (koprivnica), pruritus (srbenje), ekcem, zaspanost, nespečnost, živčnost, vrtoglavica, parestezije (mravljinčenje v rokah in stopalih), motnje vida (nejasen vid, težave pri fokusiranju, dvojni vid), pordevanje, prehodna izguba zavesti (omedlevanje), motnje srčnega ritma, bradikardija ali palpitacije (spremembe v srčnem utripu ali na EKG), hipotenzija (nizek krvni tlak), eozinofilija (povečanje števila določenih belih krvnih celic, ugotovi se s preiskavo krvi).

Zelo redki neželeni učinki (manj kot 1 od 10.000 bolnikov), ki se lahko pojavijo z zdravilom Levvix, so: motnje voha, mišični krči.

Dodatni neželeni učinki, ki se lahko pojavijo z zdravilom Levvix, so: nepravilnosti v elektrokardiogramu (EKG), t. i. podaljšanje intervala QT, in vnetje trebušne slinavke (pankreatitis).

Med postmarketinškim obdobjem so poročali o odpovedi jeter (pogostnost ni znana).

Če je kateri od teh neželenih učinkov moteč, hud ali med nadaljevanjem zdravljenja ne mine, povejte svojemu zdravniku.

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA LEVVIAX

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila Levvix ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojniku.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo Levvix

- Zdravilna učinkovina je telitromicin.
- Pomožne snovi v jedru tablete so mikrokristalna celuloza, povidon K25, premreženi natrijev karmelozat, magnezijev stearat ter v filmski oblogi smukec, makrogol 8000, hipromeloza 6 cp, titanov dioksid E171, rumeni železov oksid E172, rdeči železov oksid E172.

Izgled zdravila Levvix in vsebina pakiranja

Levvix 400 mg tablete so svetlo oranžne, podolgovate, bikonveksne, filmsko obložene tablete z oznako "H3647" na eni strani in "400" na drugi.

Tablete Levvix so pakirane v pretisnih omotih. Vsak predelek pretisnega omota vsebuje dve tableti.

Na voljo so v pakiranjih po 10, 5 x 2, 14, 20 in 100 tablet. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Levviax je:

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

Izdelovalec zdravila Levviax je:

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Belgique/België/Belgien

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

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

sanofi-aventis Malta Ltd.
Tel: +356 21493022

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

Aventis Pharma AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Eesti

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

Österreich

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

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ.: +30 210 90 01 6 00

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

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

România

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

Ireland

sanofi-aventis Pharma Ltd.
Tel: +353 (0) 1 403 5600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Lietuva

UAB sanofi-aventis Lietuva
Tel: +370 5 2755224

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Navodilo je bilo odobreno