

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levviac 400 mg filmdragerade tabletter.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg telitromycin.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.
Ljusorange, avlånga, bikonvexa tabletter, präglade med H3647 på ena sidan och 400 på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vid förskrivning av Levviac bör hänsyn tas till lokala riktlinjer angående lämplig användning av antibakteriella medel och den lokala förekomsten av resistens (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

Levviac är indicerat för behandling av följande infektioner:

Hos patienter 18 år och äldre:

- Samhällsförvärd pneumoni, mild eller måttlig (se avsnitt 4.4). Behandling av infektioner orsakade av bakterier med påvisad eller misstänkt betalaktam- och/eller makrolidresistens (enligt anamnes eller nationell och/eller regional kännedom om resistens) vilka täcks av telitromycinets antibakteriella spektrum (se avsnitt 4.4 och 5.1).
 - Akut exacerbation av kronisk bronkit
 - Akut sinuit
- *Hos patienter 12 år och äldre:* Tonsillit/faryngit, orsakad av *Streptococcus pyogenes*, som alternativ när betalaktamantibiotika inte är lämpliga i länder/regioner med en signifikant förekomst av makrolid resistent *S. pyogenes* när denna är medierad av ermTR eller mefA (se avsnitt 4.4 och 5.1)

4.2 Dosering och administreringssätt

Rekommenderad dos är 800 mg en gång dagligen, d v s två tabletter à 400 mg en gång dagligen. Tabletterna skall sväljas hela med tillräcklig mängd vatten. Tabletterna kan intas tillsammans med eller utan samtidigt födointag. Intag av Levviac vid sänggående bör övervägas för att minska den eventuella inverkan av synstörningar och risken för medvetlöshet (se avsnitt 4.4).

Hos patienter 18 år och äldre beroende på indikation är behandlingsregimen:

- Samhällsförvärd pneumoni: 800 mg en gång dagligen under 7 till 10 dagar.
- Akut exacerbation av kronisk bronkit: 800 mg en gång dagligen under 5 dagar.
- Akut sinuit: 800 mg en gång dagligen under 5 dagar.
- Tonsillit/faryngit orsakad av *Streptococcus pyogenes*: 800 mg en gång dagligen under 5 dagar.

Hos patienter mellan 12 och 18 år är behandlingsregimen:

- Tonsillit/faryngit orsakad av *Streptococcus pyogenes*: 800 mg en gång dagligen under 5 dagar.

Äldre patienter:

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter baserat enbart på ålder.

Barn:

Levviac rekommenderas ej hos barn under 12 år pga att data om säkerhet och effekt saknas (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion:

Ingen dosjustering är nödvändig vid milt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Levviac rekommenderas inte som ett förstahandsval hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller hos patienter med både allvarligt nedsatt njurfunktion och samtidigt nedsatt leverfunktion eftersom den optimala doseringen (600 mg) inte finns att tillgå. Om telitromycin behandling bedöms nödvändig bör patienterna behandlas med alternerande dagliga doser på 800 mg och 400 mg, med en första dos på 800 mg.

Hos patienter som genomgår hemodialys bör doseringen justeras så att Levviac 800 mg ges efter dialysbehandlingen (se även avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion:

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion, såvida inte njurfunktionen är allvarligt nedsatt, erfarenhet hos patienter med nedsatt leverfunktion är dock begränsad. Levviac bör därför användas med försiktighet (se även avsnitt 4.4 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Levviac är kontraindicerat hos patienter med myasthenia gravis (se avsnitt 4.4).

Överkänslighet mot den aktiva substansen, något annat makrolidantibiotikum, eller mot något av hjälpämnen.

Levviac ska inte användas av patienter med hepatit och/eller gulsot i anamnesen som kan associeras till behandling med telitromycin.

Samtidig administrering av Levviac och någon av följande substanser är kontraindicerad: cisaprid, mjöldrygealkaloider (såsom ergotamin och dihydroergotamin), pimoqid, astemizol, och terfenadin (se avsnitt 4.5).

Levviac ska inte användas samtidigt som simvastatin, atorvastatin och lovastatin. Behandling med dessa läkemedel ska avbrytas under behandling med Levviac (se avsnitt 4.5).

Levviac är kontraindicerat för patienter med medfött långt QT-syndrom eller då långt QT-syndrom finns i släkten (om ej exkluderat av EKG) och för patienter med känd förvärvad QT-förlängning.

Hos patienter med gravt nedsatt njur- och/eller leverfunktion är samtidig administrering av Levviac och potenta CYP3A4-hämmare, såsom proteashämmare och ketokonazol, kontraindicerad.

4.4 Varningar och försiktighet

Liksom för makrolider, beroende på risk för ökat QT-intervall, ska Levviac användas med försiktighet hos patienter med kranskärlssjukdom, sjukdomshistoria med ventrikulära arytmier, icke-korrigerad hypokalemi och/eller hypomagnesemi, bradykardi (<50bpm), eller vid samtidig behandling med Levviac och läkemedel som förlänger QT-intervallet eller potenta CYP3A4-hämmare såsom proteashämmare och ketokonazol.

Liksom vid behandling med nästan alla antibakteriella medel kan diarré, speciellt om den är svår, långvarig och/eller blodig, under eller efter behandling med Levviac, orsakas av *pseudomembranös kolit*. Vid misstanke om *pseudomembranös kolit* måste behandlingen avbrytas omedelbart och patienten behandlas med stödjande åtgärder och/eller ges specifik behandling.

Försämring av myasthenia gravis har rapporterats hos patienter som behandlats med telitromycin och inträffade ibland inom några timmar efter intag av den första dosen.

Död och livshotande akut andningssvikt med ett snabbt insättande har rapporterats (se avsnitt 4.8).

Förändringar av leverenzymerna har ofta observerats i kliniska studier med telitromycin. Fall av svår hepatit och leversvikt, inklusive fall med dödlig utgång (vilka generellt har associerats med allvarlig underliggande sjukdom eller annan samtidig medicinering), har rapporterats vid klinisk användning (se avsnitt 4.8). Dessa hepatiska reaktioner observerades under eller omedelbart efter behandling, och var i de flesta fall reversibla efter utsättning av telitromycin.

Patienter bör uppmanas att avbryta behandlingen och kontakta läkare om tecken och symtom på leverpåverkan, såsom anorexi, ikterus, mörkfärgad urin, pruritus eller ömmande buk, utvecklas.

På grund av begränsad erfarenhet ska Levviax användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Levviax kan orsaka synstörningar särskilt i form av förlängsammad ackommodationsförmåga samt ögats förmåga till avslappning. Synstörningarna inkluderade dimsyn, fokuseringssvårigheter och diplopi. De flesta fallen var milda till måttliga men även allvarliga fall har rapporterats (se avsnitt 4.7 och 4.8).

Efter godkännandet för försäljning av Levviax har oönskade händelser med övergående medvetlöshet inklusive några fall associerade med vagalt syndrom rapporterats (se avsnitt 4.7 och 4.8).

Intag av Levviax vid sänggående bör övervägas för att minska den eventuella inverkan av synstörningar och risken för medvetlöshet.

Levviax bör ej användas under och två veckor efter behandling med CYP3A4-inducerare (såsom rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, Johannesört). Samtidig behandling med dessa läkemedel kan förmodligen resultera i subterapeutiska nivåer av telitromycin och därmed innebära en risk för behandlingssvikt (se avsnitt 4.5).

Levviax är en hämmare av CYP3A4 och ska endast användas under speciella omständigheter vid behandling med andra läkemedel som metaboliseras av CYP3A4.

I områden med hög förekomst av erytromycin-A resistens är det särskilt viktigt att beakta utvecklingen av känslighetsmönstret för telitromycin och andra antibiotika.

Vid samhällsförvärd pneumoni har effekten visats på ett begränsat antal patienter med riskfaktorer såsom pneumokockbakteremi eller ålder över 65 år.

Erfarenhet av behandling av infektioner orsakade av penicillin- eller erytromycinresistenta *S. pneumoniae* är begränsad, men hittills har klinisk effekt och utläkningshastigheten varit jämförbar med behandling av känsliga *S. pneumoniae*. Försiktighet ska iakttas när *S. aureus* är den misstänkta patogenen och det finns en risk för erytromycinresistens baserat på lokal epidemiologi.

L. pneumophila är mycket känslig för telitromycin *in vitro*. Dock är den kliniska erfarenheten av behandling av pneumoni orsakad av *legionella* begränsad.

Liksom för makrolider är *H. influenzae* klassificerad som intermediärt känslig. Detta ska beaktas vid behandling av infektioner orsakade av *H. influenzae*.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

- Effekt av Levviax på andra läkemedel:

Telitromycin är en hämmare av CYP 3A4 och en svag hämmare av CYP 2D6. *In vivo* studier med simvastatin, midazolam och cisaprid har visat en potent hämning av CYP3A4 i tarm och en måttlig hämning av CYP3A4 i levern. Nivån av hämningen med olika CYP 3A4-substrat är svår att förutsäga. Därför ska Levviac inte användas under behandling med läkemedel som är CYP3A4-substrat såvida inte plasmakoncentrationer av CYP3A4-substratet, effekt eller biverkningar nog kan följas. Alternativt ska behandlingen med CYP3A4-substrat avbrytas under behandling med Levviac.

Läkemedel som kan förlänga QT-intervallet

Levviac förväntas öka plasmanivåer av cisaprid, pimoizid, astemizol och terfenadin. Detta kan resultera i förlängning av QT-intervallet och hjärtarytmier inklusive ventrikulär takykardi, ventrikulär fibrillering och torsades de pointes. Samtidig administrering av Levviac och något av ovanstående läkemedel är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Försiktighet är befogad när Levviac ges till patienter som behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.4).

Mjöldrygealkaloider (t. ex. ergotamin och dihydroergotamin):

Genom extrapolering från erytromycin A och josamycin, kan samtidig behandling med Levviac och alkaloidderivat leda till allvarlig vasokonstriktion ("ergotism") som kan ge nekros i armar och ben. Kombinationen är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Statiner:

När simvastatin administrerades tillsammans med Levviac sågs en 5,3-faldig ökning av C_{max} för simvastatin och en 8,9-faldig ökning av AUC för simvastatin, en 15-faldig ökning i C_{max} för simvastatinsyra och en 11-faldig ökning i AUC för simvastatinsyra. *In vivo* interaktionsstudier med andra statiner har inte utförts, men Levviac kan producera en liknande interaktion med lovastatin och atorvastatin, en mindre interaktion med cerivastatin och liten eller ingen interaktion med pravastatin och fluvastatin. Levviac ska inte användas samtidigt som simvastatin, atorvastatin eller lovastatin. Behandling med dessa läkemedel ska avbrytas vid behandling med Levviac. Cerivastatin ska användas med försiktighet och patienterna observeras nogga med avseende på symtom på myopati.

Bensodiazepiner:

När midazolam administrerades samtidigt med Levviac, ökade AUC för midazolam 2,2-faldigt efter en intravenös administrering av midazolam och 6,1-faldigt efter oral administrering. Halveringstiden för midazolam ökade ca 2,5-faldigt. Oral administrering av midazolam samtidigt med Levviac ska undvikas. Intravenös dos av midazolam ska justeras i lämplig grad och patienterna ska följas. Samma försiktighet ska iaktas för övriga bensodiazepiner som metaboliseras genom CYP3A4, (särskilt triazolam men även i mindre utsträckning alprazolam). För de bensodiazepiner som inte metaboliseras via CYP3A4 (temazepam, nitrazepam, lorazepam) är en interaktion med Levviac osannolik.

Cyklosporin, takrolimus, sirolimus:

På grund av dess CYP3A4-hämmande potential, kan telitromycin öka blodkoncentrationerna för dessa CYP3A4-substrat. När behandling med telitromycin påbörjas hos patienter som redan får någon av dessa immunosuppressiva läkemedel, cyklosporin, takrolimus eller sirolimus, måste nivåerna följas noggrant och doserna sänkas i lämplig grad. När behandling med telitromycin avslutas, ska nivåerna av cyklosporin, takrolimus eller sirolimus återigen följas noggrant och dosen av dem ökas i lämplig grad.

Metoprolol:

Vid samtidig administrering av metoprolol (ett CYP2D6-substrat) och Levviac, ökade C_{max} och AUC för metoprolol med ca 38%. Elimineringshalveringstiden för metoprolol påverkades emellertid inte. Den ökade exponeringen för metoprolol kan vara av klinisk betydelse hos patienter som har hjärtsvikt och behandlas med metoprolol. Hos dessa patienter bör samtidig användning av Levviac och metoprolol, ett CYP2D6-substrat, nogga övervägas.

Digoxin:

Levviac har visats öka plasmakoncentrationerna av digoxin. Dalvärdena i plasma, C_{max} , AUC, och renalt clearance ökade 20%, 73%, 37% respektive 27%, hos friska frivilliga. Inga signifikanta

förändringar i EKG-parametrar eller tecken på digoxintoxicitet sågs. Vid samtidig behandling med Levviac och digoxin bör man ändå överväga att följa serumnivåerna av digoxin.

Teofyllin:

Ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion föreligger mellan Levviac och teofyllin givet i en beredning med förlängd frisättning. Intaget av de två preparaten bör dock ske med en timmes intervall för att undvika möjliga magbiverkningar såsom illamående och kräkning.

Perorala antikoagulantia:

Ökad antikoagulationsaktivitet har rapporterats hos patienter med samtidig behandling med antikoagulantia och antibiotika, inklusive telitromycin. Kunskapen om mekanismerna för detta är ofullständig. Fastän Levviac inte har någon kliniskt relevant farmakokinetisk eller farmakodynamisk interaktion med warfarin efter singeldosadministrering, bör en mer frekvent övervakning av protrombintid/INR (International Normalised Ratio) värden övervägas under samtidig behandling.

Perorala antikonceptionella medel:

Det finns ingen farmakodynamisk eller kliniskt relevant farmakokinetisk interaktion med trifasiska orala antikonceptionella lågdosmedel hos friska individer.

• Effekt av andra läkemedel på Levviac

Under samtidig administrering av rifampicin och telitromycin vid upprepad dosering, minskade i genomsnitt C_{max} och AUC av telitromycin med 79% respektive 86%. Därför kan förmodligen samtidig administrering av CYP3A4-inducerare (såsom rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital, Johannesört) resultera i subterapeutiska nivåer av telitromycin och minskad effekt. Induktionen minskar gradvis under två veckor efter avslutad behandling med CYP3A4-inducerare. Levviac bör ej användas under och två veckor efter behandling med CYP3A4-inducerare.

Interaktionsstudier med itraconazol och ketokonazol, två CYP3A4-hämmare, visade att de maximala plasmakoncentrationerna för telitromycin ökade 1,22- respektive 1,51-faldigt. AUC ökade 1,54- respektive 2,0-faldigt. Dessa ändringar i telitromycins farmakokinetik föranleder inte nödvändigtvis dosjusteringar eftersom telitromycinexponeringen kvarstår inom ett vältolererat intervall. Effekten av ritonavir på telitromycin har inte studerats och kan leda till en större ökning i telitromycinexponering. Kombinationen ska användas med försiktighet.

Ranitidin (taget 1 timme före Levviac) och antacida innehållande aluminium- och magnesiumhydroxid har ingen kliniskt relevant påverkan på telitromycins farmakokinetik.

4.6 Graviditet och amning

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med Levviac saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd. Levviac ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Telitromycin utsöndras i mjölk hos digivande djur i koncentrationer som är cirka 5 gånger högre än de i moderns plasma. Motsvarande data för människa saknas. Levviac skall inte användas av kvinnor som ammar.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Levviac kan ge biverkningar, såsom synrubbingar, som kan påverka förmågan att utföra vissa uppgifter. Dessutom har sällsynta fall av övergående medvetlöshet, som kan föregås av vagala symptom, rapporterats (se avsnitt 4.8). På grund av eventuella synstörningar eller risk för medvetlöshet bör patienten minimera aktiviteter så som att framföra fordon, använda maskiner eller delta i andra riskfyllda aktiviteter under behandlingen med Levviac. Om patienten upplever synförändringar eller medvetlöshet vid intag av Levviac skall patienten inte framföra fordon, använda maskiner eller delta i andra riskfyllda aktiviteter (se avsnitt 4.4 och 4.8). Patienterna bör informeras

om att dessa biverkningar kan uppkomma redan efter den första dosen. Patienterna bör varnas för att effekten av dessa biverkningar kan påverka förmågan att köra bil eller handha maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar rapporterades med ett möjligt eller troligt samband till telitromycin hos 2461 patienter i fas III-studier. Dessa visas nedan.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Mycket vanlig (≥ 1/10)	Vanlig (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanlig (≥1/1 000 till <1/100)	Sällsynt (≥1/10 000 till <1/1 000)	Mycket sällsynt (<1/10 000)
Blodet och lymf-systemet			Eosinofili		
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel, huvudvärk, smak-rubbningar	Vertigo, somnolens, nervositet, sömnlöshet	Övergående medvetlöshet, parestesi	Parosmi
Ögon			Dimsyn	Diplopi	
Hjärtat och blodkärl			Hudrodnad, palpitationer	Förmaks-arytmi, hypotension, bradykardi	
Magtarmkanalen	Diarré	Illamående, kräkningar, magsmärtor, flatulens	Oral <i>Candida</i> infektion, stomatit, anorexi, förstoppning,		Pseudo-membranös kolit
Lever- och gallvägar		Förhöjda leverenzymvärden (ASAT, ALAT, alkaliska fosfataser)	Hepatit	Kolestatisk ikterus	
Hud och subkutan vävnad			Hudutslag, urtikaria, pruritus	Eksem	Erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv					Muskelkramper
Sjukdomar i reproduktionsorganen		Vaginal <i>Candida</i> infektion			

Synrubbningar (<1%) vilka associerats med användning av Levviax, inklusive dimsyn, svårighet att fokusera samt diplopi, var mest milda till moderata. Typiskt var att de uppkom inom ett fåtal timmar efter första eller andra dosen, återkom vid påföljande doser, pågick flera timmar och var fullt reversibla antingen under behandlingens gång eller efter slutförd behandling. Dessa biverkningar har ej associerats med tecken på förändringar i ögonen (se avsnitt 4.4 och 4.7).

Effekten på QTc var liten i kliniska studier (medelvärde ca 1 millisekund). Vid jämförande studier visades effekter liknande de som observerats med klaritromycin med en ΔQTc under behandling >30 millisekunder hos 7,6% respektive 7,0% av fallen. Ingen patient i någon av grupperna utvecklade en ΔQTc > 60 millisekunder. Det fanns inga rapporter på Torsade de Pointes eller andra allvarliga ventrikulära arytmier eller relaterad svimning i det kliniska programmet och inga subgrupper med särskild risk identifierades.

Vid klinisk användning har följande reaktioner rapporterats (frekvens okänd):

- Immunsystemet: Angioneurotiskt ödem, anafylaktiska reaktioner inklusive anafylaktisk chock.
- Hjärtat: Förlängning av QT/QTc-intervallet.
- Magtarmkanalen: Pankreatit.
- Lever- och gallvägar: Svår hepatit och leversvikt (se avsnitt 4.4).
- Centrala och perifera nervsystemet: Fall av snabbt insättande försämring av myasthenia gravis har rapporterats (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.9 Överdoser

Vid akut överdosering skall magsäcken tömmas. Patienten skall övervakas noga och ges symptomatisk och stödjande behandling. Adekvat vätskebalans skall upprätthållas. Serumelektrolyter (särskilt kalium) skall kontrolleras. Pga risken för förlängning av QT-intervallet och den ökade risken för arrytmi ska EKG-monitorering utföras.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: makrolider, linkosamider och streptograminer, ATC-kod: J01FA15.

Telitromycin är ett semisyntetiskt derivat av erytromycin-A som hör till ketoliderna, en klass av antibakteriella medel besläktad med makroliderna.

Verkningsmekanism

Telitromycin hämmar proteinsyntesen på ribosomal nivå.

Affiniteten hos telitromycin till subenhet 50S i bakteriernas ribosomer är 10-faldigt högre än hos erytromycin A hos stammar som är känsliga för erytromycin A. Hos stammar som är resistenta mot erytromycin A p g a en MLS_B-mekanism, visar telitromycin mer än 20-faldigt högre affinitet än erytromycin till subenhet 50S i bakterien.

Telitromycin interfererar med den ribosomala translationen vid 23S i ribosomalt RNA, där det interagerar med domän V och II. Dessutom har telitromycin förmåga att blockera bildningen av ribosomsubenheterna 50S och 30S.

Brytpunkter

De rekommenderade brytpunkterna för MIC för telitromycin, som skiljer känsliga från intermediärt känsliga organismer och intermediärt känsliga från resistenta organismer är: känslig $\leq 0,5$ mg/l, resistent > 2 mg/l.

Antibakteriellt spektrum

Resistensprevalensen kan variera geografiskt och över tiden för speciella species och lokal information om resistens är önskvärd, speciellt vid behandling av allvarliga infektioner. Om nödvändigt bör expertutlåtande sökas när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet, åtminstone vid vissa typer av infektioner, kan ifrågasättas. Denna information ger endast ungefärliga riktlinjer för sannolikheten huruvida mikroorganismer kommer att vara känsliga för telitromycin.

<u>Vanligen känsliga arter</u> <u>Aeroba grampositiva bakterier</u> <i>Staphylococcus aureus</i> meticillinkänsliga (MSSA)* Lancefield-grupp C och G (β -hemolytiska) streptokocker <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * Streptokocker i viridansgruppen
<u>Aeroba gramnegativa bakterier</u> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>*
<u>Övriga</u> <i>Chlamydophila pneumoniae</i>* <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>*
Arter för vilka förvärvat resistens kan vara ett problem <u>Aeroba grampositiva bakterier</u> <i>Staphylococcus aureus</i> meticillinresistent (MRSA)+ <i>Streptococcus pyogenes</i>* <u>Aeroba gramnegativa bakterier</u> <i>Haemophilus influenzae</i>\$* <i>Haemophilus parainfluenzae</i>\$
Inneboende resistent organism <u>Aeroba gramnegativa bakterier</u> <i>Acinetobacter</i> <i>Enterobacter</i> <i>Pseudomonas</i>

*Klinisk effekt har visats för känsliga isolat vid de godkända indikationerna.

\$ Naturlig intermediär känslighet

+ Bland MRSA är andelen av MLS_{Bc} resistent stammar mer än 80%, telitromycin är inte aktiv mot MLS_{Bc}.

Resistens

Telitromycin inducerar inte MLS_B-resistens *in vitro* hos *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, eller *Streptococcus pyogenes*, vilket beror på dess 3-keto-grupp. Utveckling av resistens *in vitro* mot telitromycin på grund av spontan mutation är sällsynt. Majoriteten av MRSA är resistent för erytromycin-A genom en konstitutiv MLS_B-mekanism.

In vitro-resultat har visat att telitromycin påverkas av erytromycin ermB eller mefA relaterade resistensmekanismer men i mindre utsträckning än erytromycin. Trots att exponering för telitromycin selekterade pneumokockmutanter med ökade MIC, stannade MIC inom det föreslagna känslighetsintervallet.

För *Streptococcus pneumoniae* finns ingen kors- eller samresistens mellan telitromycin och andra antibakteriella klasser inklusive erytromycin A- och/eller penicillinresistens.

För *Streptococcus pyogenes* förekommer korsresistens för högnivå erytromycin-A resistent stammar.

Effekt på oral och fekal flora

I en jämförande studie på friska frivilliga visade telitromycin 800 mg dagligen och klaritromycin 500 mg två gånger dagligen i tio dagar en liknande och reversibel reduktion av oral och fekal flora. I motsats till klaritromycin utvecklades dock inga resistenta stammar av alfa-streptokocker i saliv vid behandling med telitromycin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Telitromycin absorberas relativt snabbt efter oral administrering. En genomsnittlig maximal plasmakoncentration på cirka 2 mg/l nåddes inom 1-3 timmar efter dosering en gång dagligen av telitromycin 800 mg. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 57% efter en singeldos på 800 mg. Absorptionshastigheten och absorptionsgraden påverkas inte av födointag och Levviak kan därför intas med eller utan föda.

Genomsnittliga dalvärden i plasmakoncentrationer mellan 0,04 och 0,07 mg/l vid steady-state nås inom 3 till 4 dagar med doseringen 800 mg telitromycin en gång dagligen. Vid steady-state är AUC ca 1,5-faldigt högre än efter en singeldos.

Genomsnittliga maximala plasmakoncentrationer och dalvärden vid steady-state hos patienter var $2,9 \pm 1,6$ mg/l (0,02-7,6 mg/l) och $0,2 \pm 0,2$ mg/l (0,010 till 1,29 mg/l), vid den terapeutiska dosen av doser på 800 mg 1 gång dagligen.

Distribution

In vitro-proteinbindningen är ca 60-70%. Telitromycin har en omfattande distribution i kroppen. Distributionsvolymen är $2,9 \pm 1,0$ l/kg. Den snabba distributionen av telitromycin till vävnaderna ger signifikant högre telitromycinkoncentrationer i de flesta målvävnader än i plasma. Den maximala totala vävnadskoncentrationen i det bronkepiteltäckande vätskeskiftet, alveolära makrofager, bronkepitel, tonsiller och sinusvävnad var $14,9 \pm 11,4$ mg/l, $318,1 \pm 231$ mg/l, $3,88 \pm 1,87$ mg/kg, $3,95 \pm 0,53$ mg/kg respektive $6,96 \pm 1,58$ mg/kg. Den totala vävnadskoncentration 24 timmar efter dos i lungepitelvätska, alveolära makrofager, bronkialslem, tonsiller och sinusvävnad var $0,84 \pm 0,65$ mg/l, 162 ± 96 mg/l, $0,78 \pm 0,39$ mg/kg, $0,72 \pm 0,29$ mg/kg respektive $1,58 \pm 1,68$ mg/kg. Medelvärde på den maximala koncentrationen i vita blodkroppar för telitromycin var 83 ± 25 mg/l.

Metabolism

Telitromycin metaboliseras huvudsakligen i levern. Efter oral administrering elimineras två tredjedelar av dosen som metaboliter och en tredjedel i oförändrad form. Telitromycin är den huvudsakliga substansen i plasma. Huvudmetaboliten i cirkulationen motsvarar 13% av telitromycins AUC och har ringa antimikrobiell aktivitet jämfört med modersubstansen. Andra metaboliter detekterades i plasma, urin och feces och motsvarar mindre än eller lika med 3% av plasma AUC.

Telitromycin metaboliseras både av CYP450 isoenzymer och icke-CYP-enzym. Det huvudsakliga CYP450-enzymet involverat i metabolismen av telitromycin är CYP3A4. Telitromycin är en hämmare av CYP3A4 och CYP2D6, men har ingen eller begränsad effekt på CYP1A, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 och 2E1.

Elimination

Efter oral administrering av radioaktivt märkt telitromycin återfanns 76% i feces och 17% i urin. Ungefär en tredjedel av telitromycinet eliminerades i oförändrad form; 20% i feces och 12% i urinen. Telitromycin uppvisar måttlig icke-linjär farmakokinetik. Icke-renalt clearance minskar med ökad dos. Totalt clearance (medel $\pm$ SD) är cirka 58 ± 5 l/timme efter intravenös administrering och renalt clearance representerande cirka 22% av detta. Telitromycin uppvisar ett triexponentiellt sönderfall från plasma med en snabb distributionshalveringstid på 0,17 timmar. Den dominerande halveringstiden för

telitromycin är 2-3 timmar och den terminala, mindre viktiga halveringstiden är cirka 10 timmar vid doseringen 800 mg en gång dagligen.

Särskilda patientgrupper

- Nedsatt njurfunktion

I en multidosstudie med 36 patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion sågs en 1,4-faldig ökning av $C_{max,ss}$ och en 2-faldig ökning av AUC (0-24)ss vid 800 mg multipla doser hos gruppen av patienter med gravt nedsatt njurfunktion (CLCR <30 ml/min) jämfört med friska frivilliga och en reducerad dos av Levviax rekommenderas. (Se avsnitt 4.2). Baserat på observerade data är en 600 mg daglig dos approximativt ekvivalent med observerad målexponering hos friska frivilliga. Baserat på simulerade data kan en alternerande daglig dosering på 800 mg och 400 mg hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion approximeras AUC (0-48 timmar) hos friska frivilliga som erhåller 800 mg en gång dagligen.

- Nedsatt leverfunktion

I en endosstudie (800 mg) på 12 patienter och en multidosstudie (800 mg) på 13 patienter med lätt till gravt nedsatt leverfunktion (Child Pugh Klass A, B och C) var C_{max} , AUC och $t_{1/2}$ för telitromycin jämförbara med de värden som erhöles hos ålders- och könsmatchade friska individer. I båda studierna observerades en högre renal elimination hos patienter med nedsatt leverfunktion. Pga. begränsad erfarenhet hos patienter med nedsatt metabolisk kapacitet i levern bör Levviax användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion (se även avsnitt 4.4).

- Äldre personer

Hos personer över 65 (median 75 år) ökade de maximala plasmakoncentrationerna och AUC-värdena för telitromycin 2-faldigt jämfört med dem som erhöles hos unga friska vuxna. Förändringarna i farmakokinetiken kräver inte någon dosjustering.

- Barn

Farmakokinetiken hos telitromycin har ännu inte studerats i barn yngre än 12 år. Begränsade data på patienter i åldern 13-17 år visade att telitromyckoncentrationerna i denna åldersgrupp var likvärdiga med koncentrationerna hos patienter 18-40 år.

- Kön

Farmakokinetiken för telitromycin hos män och kvinnor är likvärdig.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier med upprepad dos i 1, 3 och 6 månader med telitromycin genomförda i rått, hund och apa visade att levern var det huvudsakliga målorganet för toxicitet med öknings av leverenzymerna och histologiska tecken på skada. Dessa effekter visade en tendens på tillbakagång efter avslutad behandling. Plasmaexponeringar baserat på fri fraktion av aktiv substans vid nivån då inga oönskade effekter sågs varierade från 1,6 till 13 gånger den förväntade kliniska exponeringen.

Fosfolipidos (intracellulär ansamling av fosfolipider) som påverkar ett flertal organ och vävnader (t ex lever, njure, lunga, brästhjälte, gallblåsa, tarmkäcklymfkörtlar, mag-tarmkanalen) har observerats hos rått och hund som givits telitromycin med upprepade doser på 150 mg/kg/dygn eller mer under 1 månad och 20 mg/kg/dygn eller mer under 3-6 månader. Denna administrering motsvarar nivåer av fri aktiv substans på minst 9 gånger det förväntade värdet hos människa efter 1 månad respektive lägre än det förväntade värdet hos människa efter 6 månader. Reversibilitet har påvisats efter upphörande av behandlingen. Signifikansen av dessa fynd hos människa är okänt.

I likhet med vissa makrolider, orsakade telitromycin en förlängning av QTc-intervallet hos hundar och på durationen av aktionspotentialen i Purkinjefibrer från kanin *in vitro*. Effekten kunde påvisas vid plasmanivåer av obunden substans på 8 till 13 gånger den förväntade kliniska nivån. Hypokalemi och kinidin hade additiva/supraadditiva effekter *in vitro* medan potentiering noterades med sotalol.

Telitromycin, men inte dess huvudmetaboliter hos människa, hade en hämmande aktivitet på HERG och Kv1.5 kanalerna.

Reproduktionsstudier visade minskad könscellsmognad hos råtta och negativ påverkan på fertilisering. Vid höga doser sågs embryotoxicitet och en ökning av ofullständig förbening och av skelettanomalier noterades. Studier på råtta och kanin var ofullständiga med avseende på teratogen potential. Det fanns tvetydiga tecken på negativa effekter på fosterutvecklingen vid höga doser.

Telitromycin och dess huvudmetaboliter hos människa var negativa i tester på genotoxisk potential *in vitro* och *in vivo*. Carcinogenicitetsstudier på telitromycin har inte genomförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa
Povidon K25
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Drageringshölje:

Talk
Makrogol 8000
Hypromellos 6 cp
Titandioxid E171
Gul järnoxid E172
Röd järnoxid E172

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Två tabletter finns i varje blisterbubbla.

Tillgängliga förpackningar: 10, 14, 20 och 100 tabletter.
Ogenomskinliga PVC/Aluminiumblisterförpackningar.

Tillgänglig förpackning 5 x 2 tabletter.
Ogenomskinliga, perforerade PVC/Aluminiumblisterförpackningar, endos.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/01/192/001-005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 9 juli 2001
Datum för första förnyat godkännande: 9 juli 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

BILAGA II

- A. INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM
ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A INNEHAVARE AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts:

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

B VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

Receptbelagt läkemedel.

- **VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

Ej relevant.

- **ÖVRIGA VILLKOR**

Innehavaren av godkännandet för försäljning förbinder sig att insända säkerhetsuppdateringar var 6 månad.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Kartong****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Levviac 400 mg filmdragerade tabletter
Telitromycin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg telitromycin

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

10 filmdragerade tabletter
14 filmdragerade tabletter
20 filmdragerade tabletter
100 filmdragerade tabletter
5 x 2 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat {MM/ÅÅÅÅ}

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Levviac

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levviac 400 mg filmdragerade tabletter.
Telitromycin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Aventis Pharma S.A.

3. UTGÅNGSDATUM

Exp {MM/ÅÅÅÅ}

4. BATCHNUMMER

Lot {nummer}

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Levviac 400 mg filmdragerade tabletter Telitromycin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
 - Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Levviac är och vad det används för
2. Innan du tar Levviac
3. Hur du tar Levviac
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Levviac ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD LEVVIAC ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Levviac tillhör en grupp läkemedel som kallas ketolider, en ny klass av antibiotika som är besläktad med makroliderna. Antibiotika stoppar tillväxten av bakterier som orsakar infektioner.

Levviac används till vuxna och ungdomar över 12 år för att behandla infektioner som orsakas av bakterier som läkemedlet har effekt mot. Hos ungdomar över 12 år kan Levviac användas för att behandla: halsinfektioner. Hos vuxna kan Levviac användas för att behandla halsinfektioner, bihåleinfektioner, akut försämring av kronisk luftvägssjukdom (bronkit) och lunginflammation.

2. INNAN DU TAR LEVVIAC

Ta inte Levviac

- om du har myasthenia gravis, en sällsynt sjukdom som orsakar muskelsvaghet
- om du är allergisk (överkänslig) mot telitromycin, mot annat makrolidantibiotikum eller något av övriga innehållsämnen i Levviac. Om du är osäker tala med läkare eller apotekspersonal.
- om du tidigare fått hepatit och/eller gulsot när du tagit Levviac.
- om du tar vissa läkemedel för att kontrollera kolesterolhalten eller andra fetter i blodet
- om du eller någon i din familj vet om att ni har haft onormala avvikelser vid EKG kallat "långt QT-syndrom".
- om du tar andra läkemedel innehållande någon av följande aktiva substanser:
 - ergotamin eller dihydroergotamin (tabletter eller inhalator för migrän)
 - terfenadin eller astemizol (allergiska problem)
 - cisaprid (matsmältningsproblem)
 - pimozid (psykiska problem)
- om du har gravt nedsatt njurfunktion och/eller gravt nedsatt leverfunktion, ta inte Levviac om du samtidigt tar andra läkemedel innehållande någon av följande aktiva substanser:
 - ketokonazol (mot svamp)
 - läkemedel kallas proteashämmare (HIV-behandling)

Se även avsnittet "Intag av andra läkemedel".

Var särskilt försiktig med Levviac

- om du tidigare har haft vissa hjärtproblem såsom hjärtkärlsjukdom, kammararytmier, bradykardi eller om du haft onormala blodprover vid ett medicinskt tillstånd såsom hypokalemi eller hypomagnesemi.
- om du får svår eller långvarig och/eller blodig diarré när du tar eller efter du har tagit Levviac tabletter, rådgör med din läkare så snart som möjligt eftersom det kan bli nödvändigt att avbryta behandlingen. Detta kan vara ett tecken på tjocktarmsinflammation (*pseudomembranös kolit*) som kan uppträda efter behandling med antibiotika.
- om du har en leversjukdom.
- om du upplever synstörningar (dimsyn, svårighet att fokusera, dubbelseende)
- om du upplever övergående medvetlöshet (svimning)
- Levviac tabletter rekommenderas inte hos barn och ungdomar under 12 år.

Se även avsnitten "Ta inte Levviac", "Intag av andra läkemedel" samt "Körförmåga och användning av maskiner".

Intag av andra läkemedel

Tala om för läkare om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana, eftersom vissa av dem kan påverka eller påverkas av Levviac.

Du ska inte använda Levviac tillsammans med:

- läkemedel som innehåller ergotamin eller dihydroergotamin mot migrän
- terfenadin eller astemizol för allergiska problem
- cisaprid för matsmältningsproblem
- pimozid för psykiska problem

Du ska inte använda Levviac om du tar vissa läkemedel för att kontrollera kolesterolhalten eller andra fetter i blodet så som simvastatin.

Se även avsnittet "Ta inte Levviac".

Det är särskilt viktigt för din doktor att känna till om du använder läkemedel som innehåller:

- fenytoin eller karbamazepin (mot epilepsi)
- rifampicin (antibiotika)
- fenobarbital
- Johannesört
- takrolimus, ciklosporin eller sirolimus (vid organtransplantation)
- metoprolol (vid hjärtsjukdom)
- ritonavir mot HIV.

Intag av Levviac med mat och dryck

Levviac kan tas med eller utan föda.

Graviditet och amning

Använd inte Levviac om du är gravid eftersom säkerheten hos Levviac tabletter i samband med graviditet inte är tillräckligt studerad.

Ta inte Levviac tabletter om du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Begränsa användningen av fordon och andra riskfyllda aktiviteter medan du använder Levviac. Kör inte, använd inte maskiner och delta inte i riskfyllda aktiviteter om du har synproblem eller svimmar när du använder Levviac. Användning av Levviac tabletter kan ge biverkningar såsom synrubbingar, vilka kan minska din förmåga att utföra vissa uppgifter. Sällsynta fall av övergående medvetlöshet (svimning), som kan föregås av s.k. vagala symptom (olustkänsla, obehag från mag-tarmkanalen), har rapporterats. Dessa symptom kan uppträda redan efter den första dosen av Levviac.

3. HUR DU TAR LEVVIAX

Din läkare kommer att tala om för dig hur många tabletter du ska ta av Levviac, när de ska tas och under hur lång tid.

Den vanligaste behandlingstiden är 5 dagar för halsinfektioner, bihåleinfektioner och akut försämring av kronisk luftrörskatarr (bronkit) och 7-10 dagar för lunginflammation.

Den rekommenderade doseringen av Levviac för vuxna och barn 12 år och äldre är två tabletter à 400 mg en gång dagligen (800 mg en gång dagligen). Om du har gravt nedsatt njurfunktion ska du ta alternerande dagliga doser på 800 mg (två tabletter à 400 mg) och 400 mg (en tablett à 400 mg), med en första dos på 800 mg.

Svälj tabletterna hela tillsammans med ett glas vatten.

Det är bäst att ta tabletterna vid samma tidpunkt varje dag. Om möjligt ta tabletterna när du går och lägger dig för att minska den eventuella inverkan av synstörningar och risken för medvetlöshet (svimning).

Om du har tagit för stor mängd av Levviac

Om du råkar ta en tablett för mycket är det inte troligt att det händer något. Om du av misstag tar flera tabletter för mycket, kontakta din läkare eller apotekspersonal. Om möjligt, ta med dina tabletter eller förpackningen och visa för läkaren eller apotekspersonalen.

Om du har glömt att ta Levviac

Om du glömt att ta en dos, ta den så snart som möjligt. Om det närmar sig tiden för din nästa dos, hoppa över den missade dosen och ta nästa tablett vid vanlig tidpunkt.

Om du slutar att ta Levviac

Ta hela kuren med tabletterna som din doktor har forskrivit, även om du börjar känna dig bättre innan du tagit alla tabletterna. Om du slutar ta tabletterna för tidigt kan infektionen komma tillbaka eller så kan ditt tillstånd försämrats.

Om du slutar ta tabletterna för tidigt kan du också bidra till uppkomst av resistens mot läkemedlet hos bakterierna.

Om du upplever att du lider av en biverkan, tala om detta så snabbt som möjligt för din läkare för att få råd innan du tar nästa dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Levviac orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. De flesta är lätta och övergående, men mycket sällsynta fall av allvarliga leverbiverkningar och leversvikt, inklusive dödsfall har rapporterats. Så, om något av följande händer, sluta ta Levviac och kontakta din läkare omedelbart:

- Allergiska reaktioner eller hudreaktioner såsom ansiktssvullnad, allmänna allergiska reaktioner inklusive allergisk chock, eller allvarlig hudsjukdom med röda fläckar och blåsbildning.
- Allvarliga, långvariga eller blodiga diarréer med samtida buksmärtor eller feber, vilket kan vara tecken på en allvarlig tarminflammation som kan uppträda i mycket sällsynta fall efter antibiotikabehandling.
- Tecken och symtom på hepatit (leversjukdom) såsom gulfärgning av hud och ögon, mörkfärgad urin, kliande, nedsatt aptit eller buksmärtor.
- Försämring av myasthenia gravis, en sällsynt sjukdom som orsakar muskelsvaghet.

Ovanstående allvarliga biverkningar är mindre vanliga (1 av 1000 till mindre än 1 av 100), sällsynta (1 av 10 000 till mindre än 1 av 1 000 patienter) eller mycket sällsynta (mindre än 1 av 10 000 patienter inklusive enstaka rapporter), men kan kräva brådskande medicinska åtgärder.

Övriga biverkningar finns uppräknade nedan med en uppskattning av frekvensen som de uppträder med.

De vanligaste biverkningen (10 eller fler av 100 patienter) hos Levviax är diarré, vanligen lindrig och tillfällig.

Andra vanliga biverkningar (1 - 10 av 100 patienter) hos Levviax är:

- Illamående, kräkningar, magsmärtor, flatulens (väderspänningar), yrsel, huvudvärk, smakerändringar, vaginal *Candida* infektion (svampinfektion i slidan med klåda, brännande känsla och vita flytningar), förhöjda leverenzymmer (som påvisas med blodtest).

Mindre vanliga och sällsynta biverkningar (1 av 10 000 - mindre än 1 av 100 patienter) som kan uppträda hos Levviax är:

- Förstoppning, anorexi (aptitförlust), stomatit (inflammation i munnen), oral *Candida* infektion (svampinfektion), gulsot, hudutslag, urtikaria (nässelutslag), pruritus (klåda), eksem, dåsighet, sömnsvårigheter, nervositet, svindel, parestesi (myrkrypningar i händer eller fötter), synrubbningar (dimsyn, svårighet att fokusera, dubbelseende), hudrodnad, övergående medvetlöshet (svimning), arytmi, bradykardi eller palpitationer (förändringar i hjärtfrekvensen eller i EKG), hypotension (lågt blodtryck), eosinofili (ökning av vissa vita blodkroppar, påvisas med blodtest).

Mycket sällsynta biverkningar (mindre än 1 av 10 000 patienter) som kan uppträda hos Levviax är:

- Luktförändringar, muskelkramper.

Ytterligare biverkningar som kan uppträda hos Levviax är:

- Onormala avvikelser vid EKG kallat "långt QT-syndrom" och inflammerad bukspottkörtel (pankreatit).
Efter marknadsföring har leversvikt rapporterats (frekvens okänd)

Om någon av dessa biverkningar blir besvärande, allvarlig, eller inte avklingar under behandlingstiden, tala med din läkare.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR LEVVIAx SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på förpackningen.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är telitromycin.
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, povidon K25, kroscarmellosnatrium och magnesiumstearat i tabletkärnan samt talk, makrogol 8000, hypromellos 6 cp, titandioxid E171, gul järnoxid E172 och röd järnoxid E172 i filmdrageringen.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Levviac 400 mg tabletter är ljusorange, avlånga, bikonvexa och filmdragerade samt märkta med "H3647" på ena sidan och "400" på den andra.

Levviac finns i blisterförpackningar. Det finns två tabletter i varje bubbla på kartan. De är tillgängliga i förpackningar om 10, 5x2, 14, 20 och 100 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Innehavare av godkännandet för försäljning av Levviac är:

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

Tillverkare av Levviac är:

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

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

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

Portugal

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

France

sanofi-aventis france

România

sanofi-aventis România S.R.L.

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

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

Denna bipacksedel godkändes senast