

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Roxithromycin Orifarm 150 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Roxithromycin Orifarm 300 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Roksitromysiini 150 mg ja 300 mg.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

150 mg tabletti sisältää 1,12 mg vedetöntä glukoosia.

300 mg tabletti sisältää 2,24 mg vedetöntä glukoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

150 mg kalvopäällysteiset tabletit: valkoisia tai melkein valkoisia, pyöreitä, kuperia, läpimitaltaan 9 mm:n kokoisia kalvopäällysteisiä tabletteja.

300 mg kalvopäällysteiset tabletit: valkoisia tai melkein valkoisia, pyöreitä, kuperia, läpimitaltaan 11 mm:n kokoisia kalvopäällysteisiä tabletteja.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Roxithromycin Orifarm on indisoitu roksitromysiinille herkkien mikro-organismien aiheuttamien infektioiden hoitoon. Tällaisia infektoita ovat:

Hengitystieinfektiot: keuhkokuumeet avohoidossa, varsinkin kun aiheuttaja on *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* (ornitoosi) tai *Chlamydia pneumoniae* (TWAR). Tonsilliitti, faryngiitti ja akuutti välikorvatulehdus potilailla, jotka ovat yliherkkiä beetalaktaamiantibioteille, tai jos hoito beetalaktaamiantibioteilla on sopimaton muista syistä.

Virsa- ja sukupuolielinten infektiot, kun aiheuttaja on *Chlamydia trachomatis* -bakteeri (eli uretriitti tai servisiitti).

Iho- ja pehmytkudosinfektiot, kuten furunkuloosi, pyoderma, märkärupi tai erysipelas potilailla, jotka ovat yliherkkiä beetalaktaamiantibioteille, tai jos hoito beetalaktaamiantibioteilla on sopimaton muista syistä.

Antibiottiresistenssistä sekä antibakteeristen lääkeaineiden asianmukaisesta käytöstä ja niiden määräämisestä annettuja virallisia/valtakunnallisia ohjeita pitäisi seurata.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Normaaliannos on 150 mg 2 kertaa vuorokaudessa (joka 12. tunti).
Keuhkokuumeepotilaita voidaan hoitaa annostuksella 300 mg kerran vuorokaudessa.

Annostus munuaisten vajaatoiminnassa:

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa (ks. 5.2).

Annostus maksan vajaatoiminnassa:

Roxithromycin Orifarm-valmisteen annostusta 150 mg 2 kertaa päivässä (ja 300 mg) ei suositella potilaille, joilla on vakava maksan vajaatoiminta. Jos roksitromysiiniä on käytettävä näillä potilailla kliinisistä syistä, voidaan normaali vuorokausiannos puolittaa (=150 mg).

Varovaisuutta tulee noudattaa, jos roksitromysiiniä annetaan potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. 4.4).

Annostusta ei tarvitse muuttaa *vanhuksilla* (ks. 5.2).

Pediatriset potilaat:

Yli 40 kg painavien *lasten* annostus on sama kuin aikuisilla.

Roksitromysiiniä ei suositella alle 40 kg painaville lapsille.

Hoidon kesto:

Yleensä Roxithromycin Orifarm -hoitoa jatketaan 3 tai 4 päivää kliinisten oireiden paranemisen jälkeen.

Beetahemolyyttisen streptokokin aiheuttamien infektioiden hoidon tulee jatkua ainakin 10 päivää myöhäisten komplikaatioiden ehkäisemiseksi (esim. reumakuume, glomerulonefriitti).

Antotapa

Oraalinen.

Tabletit tulisi ottaa ainakin 15 minuuttia ennen ateriaa.

4.3 Vasta-aiheet

Tunnettu yliherkkyys makrolideille tai jollekin valmisteen apuaineelle.

Samanaikainen vasokonstriktivisten ergotalkaloidien käyttö (ergotamiini, dihydroergotamiini) (ks. myös kohta 4.5).

Samanaikainen käyttö lääkaineiden kanssa, joiden terapeuttinen leveys on kapea ja jotka ovat CYP3A4:n substraatteja (esim. astemitsoli, sisapridi, pimotsidi ja terfenadiini) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Peristaltiikkaa lamauttavien lääkeaineiden käyttö on vasta-aiheista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Makrolidiantibioottien ja vasokonstriktivisten ergotalkaloidien yhteiskäytön yhteydessä on ilmoitettu vaikeaa vasokonstriktiota ("ergotismi"), johon on mahdollisesti liittynyt raajojen nekroosia. Ennen roksitromysiinin määräämistä on aina tarkistettava, ettei potilas käytä näitä alkaloideja (ks. kohta 4.5).

Vaikeat rakkulaiset ihoreaktiot

Roksitromysiinistä on ilmoitettu vaikeiden rakkulaisten ihoreaktioiden tapauksia, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP). Jos AGEPin, Stevens-Johnsonin oireyhtymän tai toksisen epidermaalisen nekrolyysin oireita (kuten etenevää ihottumaa, johon liittyy usein rakkuloita tai limakalvovaurioita) ilmaantuu, roksitromysiinihoito on lopetettava.

Varotoimet

Roksitromysiiniä ei suositella potilaille, joilla on vakava maksan vajaatoiminta, ja sitä tulisi antaa varoen potilaille, joilla on vähäinen tai keskivaikea maksan vajaatoiminta.

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

Noin 10 % peroraalisesta annoksesta erittyy munuaisteitse roksitromysiininä ja sen metaboliitteina. Annostusta ei pidä muuttaa, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta.

Lääkevalmisteiden kanssa, mahdollisesti pidentäviä QT-aikaa

Pidentynyttä QT-aikaa on havaittu, kun hoidossa käytetään roksitromysiiniä sisältäviä makrolideja. Varovaisuus on tarpeen, jos roksitromysiiniä käytetään:

- potilailla, joilla on atrioventrikulaarinen katkos, sydämen rytmihäiriö, dokumentoitu hankinnainen QT-ajan pidentyminen tai synnynnäinen QT-ajan pidentyminen.
- potilailla, joilla on proarytmisiä sairauksia (esim. hoitamaton hypokalemia, hypomagnesemia tai kliinisesti merkitsevä bradycardia).
- yhdessä muiden mahdollisesti QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5). Näitä ovat ryhmän IA (esim. kinidiini, prokaiiniamidi, disopyramidi) ja ryhmän III (esim. dofetilidi, amiodaroni) rytmihäiriölääkkeet, sitalopraami, trisykliset masennuslääkkeet, metadoni, tietyt psykoosilääkkeet (esim. fentiatsiinit, pimotsidit), fluorokinolonit (esim. moksifloksasiini), tietyt sienilääkkeet (esim. flukonatsoli, pentamidiini), tietyt viruslääkkeet (esim. telapreviiri) ja lääkkeet kuten astemitsoli ja sisapridi.

Kuten muutkin makrolidit, roksitromysiini saattaa aiheuttaa myasthenia graviksen pahenemista.

Clostridium difficile -tauti: Roksitromysiinihoidon aikana tai sen jälkeen ilmaantuva ripuli voi johtua pseudomembranoottisesta koliitista etenkin, jos ripuli on vaikeaa, pitkittynyttä ja/tai veristä. Jos pseudomembranoottista koliittia epäillään, roksitromysiinihoito on keskeytettävä heti.

Tämän lääkeaineen vaikutusta lapsilla ei ole dokumentoitu. Roksitromysiiniä 150/300 mg ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille tai potilaille, jotka painavat alle 40 kg.

Hoidon jatkuessa yli 14 päivää tulisi tehdä normaalit maksan ja munuaisten toimintakokeet, sekä tarkastaa veriarvot säännöllisin väliajoin.

Tämä lääkevalmiste sisältää glukoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta..

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vasta-aiheiset yhdistelmät

Vasokonstriktiiviset ergotalkaloidit (ks. kohta 4.3).

Antiperistalti (katso kohta 4.3).

Astemitsoli, sisapridi, pimotsidi

Roksitromysiini on heikko CYP3A4-estäjä. Muiden maksan CYP3A-isoentsyymien välityksellä metaboloituvien lääkkeiden (esim. astemitsoli, sisapridi tai pimotsidi) käytön yhteydessä on esiintynyt QT-ajan pitenemistä ja/tai sydämen rytmihäiriöitä (tyypillisesti kääntyvien kärkien takykardiaa), kun näiden lääkkeiden pitoisuudet seerumissa ovat suurentuneet kyseisen isoentsyymien merkittävien estäjien kuten tiettyjen makrolidiantibioottien aiheuttaman yhteisvaikutuksen vuoksi. Roksitromysiinin kyky muodostaa komplekseja CYP3A:n kanssa ja siten estää muiden lääkkeiden CYP3A4-välitteistä metaboliaa on vähäinen tai olematon. Kliinisten yhteisvaikutusten mahdollisuutta roksitromysiinin ja edellä mainittujen lääkkeiden kanssa, ei kuitenkaan pystytä vahvistamaan eikä poissulkemaan

luotettavasti. Roksitromysiinin käyttö yhdessä tällaisten lääkkeiden kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Terfenadiini

Joillakin makrolideilla on farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia terfenadiinin kanssa, minkä seurauksena seerumin terfenadiinipitoisuus nousee. Tämä saattaa aiheuttaa vakavan kammiorytmihäiriön, kuten torsade de pointes. Vaikka tällaista reaktiota ei ole osoitettu roksitromysiinin yhteydessä eivätkä tutkimukset rajoitetulla määrällä terveitä koehenkilöitä ole osoittaneet farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia tai relevantteja EKG-muutoksia, roksitromysiinin ja terfenadiinin samanaikaista annostelua ei suositella.

Samanaikainen käyttö seuraavien lääkevalmisteiden käyttöä ei suositella

Mahdollisesti QT-aikaa pidentävät lääkevalmisteet

Varovaisuus on tarpeen, jos roksitromysiiniä käytetään yhdessä muiden mahdollisesti QTaikaan pidentävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.4). Näitä ovat ryhmän IA (esim. kinidiini, prokaiiniamiidi, disopyramidi) ja ryhmän III (esim. dofetilidi, amiodaroni) rytmihäiriölääkkeet, sitalopraami, trisykliset masennuslääkkeet, metadoni, tietyt psykoosilääkkeet (esim. fentiatsiinit), fluorokinolonit (esim. moksifloksasiini), tietyt sienilääkkeet (esim. flukonatsoli, pentamidiini) ja tietyt viruslääkkeet (esim. telapreviiri).

Varfariini ja muut antikoagulantit

Vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu yhteisvaikutuksia varfariinin kanssa. Roksitromysiiniä ja K-vitamiiniantagonisteja käyttäneillä potilailla on kuitenkin havaittu protrombiiniajan pitenemistä tai INR-arvon (International Normalized Ratio) suurenemista, mikä voi johtua infektiosta. INR-arvoja on hyvä seurata, jos roksitromysiiniä ja Kvitamiiniantagonisteja käytetään samanaikaisesti.

Disopyramidi

In vitro -tutkimus on osoittanut, että roksitromysiini saattaa syrjäyttää proteiiniin sitoutuneen disopyramidin. *In vivo* tällainen vaikutus saattaa johtaa vapaan disopyramidin seerumipitoisuuksien nousuun. Tämän vuoksi potilaiden sydänsähkökäyrää (EKG) tulee seurata sekä, jos mahdollista, disopyramidipitoisuutta seerumissa on tarkkailtava.

Varotoimet

Digoksiini ja muut sydänglykosidit

Terveillä vapaaehtoisilla tehty tutkimus osoitti, että roksitromysiini saattaa tehostaa digoksiinin imeytymistä. Tämä vaikutus, joka on myös muilla makrolideilla, saattaa hyvin harvoin johtaa sydänglykosidin toksisuuteen. Oireina tästä voivat olla pahoinvointi, oksentelu, ripuli, päänsärky ja huimaus. Sydänglykosidien toksisuus saattaa myös aiheuttaa sydämen johtumis- ja/tai rytmihäiriöitä. Tämän vuoksi potilaiden, jotka saavat samanaikaisesti roksitromysiiniä ja digoksiinia tai jotain muuta sydänglykosidia, sydänsähkökäyrää (EKG) tulee seurata sekä sydänglykosidipitoisuutta seerumissa on tarkkailtava. Seuranta on välttämätöntä, jos mahdolliseen ydänglykosidiyliannostukseen viittaavia oireita kehittyi.

Luokan IA ja III rytmihäiriölääkkeet

Roxithromycin, kuten muutkin makrolidit, tulee käyttää varoen potilaalla, joka sai IA ja III rytmihäiriölääkkeet (ks. kohta 4.4).

HMG-CoA-reduktaasin estäjät

Roksitromysiinin ja HMG-CoA-reduktaasin estäjien (statiinien) samanaikaisesti käyttöön liittyy lihaksiin kohdistuvien haittavaikutusten, kuten rhabdomyolysin riski, johtuen mahdollisesta lisääntyneestä altistuksesta statiineille. Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä samanaikaisesti roksitromysiinia ja HMG-CoA-reduktaasin estäjiä, ja potilaita tulee tarkkailla myopatian merkkien ja oireiden varalta.

Samanaikainen käyttö on otettava huomioon

Midatsolaami

Roksitromysiinin ja midatsolaamin samanaikainen käyttö saattaa lisätä midatsolaamin AUC:tä ja pidentää eliminaation puoliintumisaikaa johtaen midatsolaamin vaikutuksen voimistumiseen potilailla, joita on hoidettu roksitromysiinillä. Roksitromysiinin ja midatsolaamin interaktiosta ei ole ratkaisevaa todistusaineistoa.

Teofylliini/syklosporiini A

Roksitromysiinin käyttö potilailla, jotka saavat teofylliiniä tai syklosporiini A:ta, saattaa johtaa teofylliini- tai syklosporiini A-pitoisuuksien lievään nousuun seerumissa, mutta tämä ei yleensä edellytä normaaliannoksen muuttamista.

Bromokriptiini

Roksitromysiini voi merkittävästi kasvattaa bromokriptiinin AUC:tä ja plasmapitoisuuksia, mikä lisää haittavaikutusten riskiä.

Rifabutiini

Roksitromysiini voi suurentaa plasman rifabutiinipitoisuuksia.

Muiden

Roksitromysiinillä ei ole osoitettu olevan kliinisesti merkitseviä interaktioita karbamatsepiinin, ranitidiinin, alumiini- tai magnesiumhydroksidin tai estrogeenia ja progesteronia sisältävien oraalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus: Roksitromysiiniä ei pitäisi käyttää raskauden aikana. Roksitromysiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tarkkoja tietoja. Useilla eläinlajeilla tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu teratogeenisuutta eikä sikiötoksisuutta, kun annos on ollut enintään 200 mg/kg/vrk tai 40 kertaa ihmisen hoitoannos.

Imetys: Roksitromysiinin käytöstä imetyksen aikana ei ole kliinistä kokemusta. Pieni määrä roksitromysiinista erittyy äidinmaitoon (ks. kohta 5.2). Käyttöä imetyksen aikana ei suositella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaille, jotka ajavat autoa tai käyttävät koneita, on kerrottava mahdollisesta huimauksesta. Näön heikkeneminen ja näön hämärtyminen saattavat vaikuttaa potilaan ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn (kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintyvyys on noin 4 % (150 mg x 2) ja 10 % (300 mg x 1). Näillä annostuksilla gastrointestinaalisten haittavaikutusten osuus on 3 % ja 7 %, eli kerran päivässä tapahtuvalla annostuksella esiintyy enemmän haittavaikutuksia.

Infektiot <i>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):</i>	Superinfektiot (pitkäaikaisessa käytössä) <i>Clostridium difficile</i> –koliitti (pseudomembranoottinen koliitti)
Veri ja imukudos <i>Melko harvinainen (≥1/1 000, < 1/100):</i>	Eosinofilia
<i>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):</i>	Agranulosytoosi, neutropenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä <i>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä</i>	Anafylaktinen sokki

<i>arviointiin):</i>	
Psyykkiset häiriöt <i>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):</i>	Aistiharhat, sekavuustila (sekavuus)
Hermosto <i>Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$):</i> <i>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):</i>	Päänsärky, huimaus Parestesiat, dysgeusia (makuhäiriö), ageusia (makuainin menetys), parosmia (hajuainin häiriö), anosmia (hajuainin menetys)
Silmät <i>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):</i>	Näön heikkeneminen, näön hämärtyminen
Kuulo ja tasapainoelin <i>Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):</i> <i>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):</i>	Korvien soiminen (tinnitus) Ohimenevä kuulon menetys, huonokuuloisuus, huimaus
Sydän¹ <i>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):</i>	QT-ajan piteneminen, kammiotakykardia, kääntyvien kärkien takykardia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina <i>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):</i>	Bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö <i>Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$):</i> <i>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):</i>	Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, dyspepsia (keskiylävatsan kipu) Veriripuli, haimatulehdus, pseudomembraaninen koliitti (kohta 4.4)
Maksa ja sappi <i>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):</i>	Kolestaattinen hepatiitti (kolestaattinen tai hepatosellulaarinen akuutti hepatiitti)
Iho ja ihonalainen kudος <i>Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$):</i> <i>Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):</i> <i>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):</i>	Ekseema Urtikaria, erythema multiforme Angioödeema, purppura, Stevens Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) (ks. kohta 4.4)
Tutkimukset <i>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):</i>	Kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvo, kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo, kohonnut alkalinen fosfataasiarvo

¹ Kuten muidenkin makrolidien, QT-ajan piteneminen, kammiotakykardia ja kääntyvien kärkien harvoin raportoitu roksitromysiini.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55, FI-00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Toksisuus: Alhainen akuutti toksisuus, mutta kokemus yliannostuksesta on vähäistä.

Oireet: pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Haittavaikutuksia, kuten päänsärkyä ja huimausta saattaa esiintyä, ja yliannostus saattaa vahvistaa näitä oireita.

Hoito: Yliannostustapauksessa vatsa tulisi tyhjentää mahahuuhtelulla ja potilasta tulisi hoitaa lääkkeillä ja osmoottisella ulostuslääkkeellä. Jatkohoito on oireenmukaista. Spesifistä antidoottia ei ole.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

ATC-koodi: JO1FA06, makrolidiantibiootti.

Roksitromysiini on semisynteettinen makrolidi, jonka rakenne muistuttaa läheisesti erytromysiinin rakennetta. Roksitromysiini on stabiili happamassa ympäristössä, ja sillä on lähinnä bakteriostaattinen vaikutus. Antibakteerinen vaikutus perustuu sitoutumiseen bakteerien ribosomeihin, mikä estää proteiinisynteesin.

Raja-arvot

Alla muutamien, EU-alueella sijaitsevien, kansallisten komiteoiden antamat raja-arvot roksitromysiinille:

DIN 58940	$S \leq 2 \text{ mg/ml}$	$R \geq 8 \text{ mg/l}$
SRGA (Ruotsi)	$S \leq 1 \text{ mg/ml}$	$R \geq 8 \text{ mg/l}$
SFM (Ranska)	$S \leq 1 \text{ mg/ml}$	$R \geq 4 \text{ mg/l}$
CRG (Alankomaat)	$S \leq 1 \text{ mg/ml}$	$R \geq 1 \text{ mg/l}$

Mikro-organismeista esim. *Staphylococcus* spp:tä pidetään herkkänä MIC-arvoilla (mg/l) ≤ 2 ja resistentinä ≥ 8 . *Haemophilus* spp. on herkkä MIC-arvon ollessa 8 ja resistentti ≥ 32 . Streptokokit ovat herkkiä MIC-arvoilla $\leq 0,25$ ja resistenttejä ≥ 1 .

Herkyys

Hankitun resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja aika ajoin joidenkin lajien kohdalla. Siksi paikallinen resistenssitilanne olisi aina oltava selvillä, varsinkin kun hoidetaan vakavia infektiota. Tässä annettu tieto tiettyjen lajien mahdollisesta herkkyydestä roksitromysiinille on vain suuntaa antava.

Resistenssi

Ribosomaalinen alayksikkö on muuttunut resistenteilla bakteereilla. Tämä resistenssi vaikuttaa kaikkiin makrolideihin, ja roksitromysiinin ja erytromysiinin välillä on havaittu lähes täydellinen ristiresistenssi.

Seuraavat arvot ovat DIN 58940:n mukaisia (raja-arvot)

<u>Anaerobit:</u> <i>Bacteroides fragilis</i> Useimpien anaerobien herkkyys vaihtelee	
<u>Muut:</u> <i>V. cholerae</i>	

Resistentit mikro-organismit:

(+) ilmaisee tehoa kliinisissä olosuhteissa.	Hankitun resistenssin taso Euroopassa, jos vaihtelevuutta esiintyy (annettu %:eina)
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Enterococcus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <ul style="list-style-type: none"> • erytromysiiniresistentti • erytromysiini- ja oksasilliiniresistentti • oksasilliiniresistentti • metisilliiniresistentti <i>Staphylococcus epidermidis</i> (2 mg/l) <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <ul style="list-style-type: none"> • erytromysiiniresistentti • erytromysiini- ja oksasilliiniresistentti 	> 90-100 > 90 92,8 91,7 98 > 90 > 90-100
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> (+) <i>H. parainfluenzae</i> (+) Gramnegatiiviset aerobit <i>Enterobacteriaceae</i> Gramnegatiiviset suolistobakteerit <i>Pasteurella multocida</i> <i>Pseudomonas</i> spp.	41
<u>Anaerobit:</u> <i>Clostridium difficile</i> Anaerobiset gramnegatiiviset sauvat	
<u>Muut:</u> <i>Mycoplasma hominis</i> (+)	

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen: Maksimaalisen imeytymisen saavuttamiseksi tabletit tulee nauttia ainakin 15 minuuttia ennen ateriala. Roksitromysiinin kinetiikka on epälineaarinen, eivätkä AUC- ja C_{max} -arvot kasva suhteessa annoksen suuruuteen. Keskimääräiset C_{max} -arvot terveillä koehenkilöillä ovat 5,8-10,1 µg/ml kerta-annoksen ollessa 150 mg ja 7,2-12,0 µg/ml kerta-annoksen ollessa 300 mg. Kumulaatiota esiintyy jonkin verran 15 päivää kestävästä toistuvasta annostelusta jälkeen, C_{max} -keskiarvon noustessa arvoihin 6,57-9,3 µg/ml (150 mg) ja 10,4-10,9 µg/ml (300 mg). Plasman maksimipitoisuudet saavutetaan noin 1-2 tunnissa.

Sitoutuminen plasman proteiineihin kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina on 80-96 %. Roksitromysiini sitoutuu (saturoituvasti) suurella affiniteetilla happamiin alfa-1-glykoproteiineihin, ja heikolla affiniteetilla (ei-saturoituvasti) albumiiniin. Sitoutuminen riippuu konsentraatiosta, kun pitoisuus ylittää 4 mg/ml.

Jakautuminen: Roksitromysiini penetroituu hyvin eri kudoksiin ja elimistön nesteisiin. Moniannostutkimuksissa korkeita kudospitoisuuksia on todettu keuhkoissa, kitarisoissa, poskionteloiden limakalvolla, eturauhasessa ja kohdussa 6 ja 12 tuntia annostelun jälkeen.

Roksitromysiini kumuloituu makrofageihin ja polymorfonukleaarisiin neutrofiileihin; solunulkoisen ja solunsisäisen pitoisuuden suhde vaihtelee 14:sta 190:een. Veri-aivoesteen läpäisy on vähäistä.

Puoliintumisaikasi on ilmoitettu 6,3-16 tuntia kerta-annoksen jälkeen annosten ollessa 150-450 mg. Toistuvan annon jälkeen puoliintumisaikasi on ilmoitettu 12-13 tuntia, mikä saa aikaan terapeutiset plasmapitoisuudet suositelluilla annoksilla.

Erittäin pieniä määriä roksitromysiiniä erittyy ihmisen rintamaitoon. Käytännössä erittyvä osuus on alle 0,05 % lääkeannoksesta.

Biotransformaatio ja eliminaatio: Yli puolet annoksesta erittyy muuttumattomana. Roksitromysiini metaboloituu pääasiassa maksassa. Kolme metaboliittia on todettu ulosteesta ja virtsasta: desklaadinoosi-roksitromysiini, N-monodemetyyli-roksitromysiini ja N-dimetyyli-roksitromysiini.

Oraalisen annostuksen jälkeen pääosa roksitromysiinistä erittyy ulosteiden ja osa keuhkojen kautta. Vain pieni osa annoksesta erittyy virtsaan, jonka vuoksi roksitromysiiniä annetaan munuaisten vajaatoiminnasta sairastaville potilaille annosta muuttamatta.

Eriyispotilasryhmät: Oraalisen 150 mg:n annoksen jälkeen puoliintumisaikasi voi pidentyä noin 25 tuntiin ja C_{max} nousta maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla; ks. kohta 4.2. Loppuvaiheen munuaistauti ei muuttanut C_{max} -arvoja terveiden koehenkilöiden arvoihin verrattuna.

Kun roksitromysiiniä annettiin vauvoille ja lapsille 2,5 mg kahdesti päivässä kuuden päivän ajan, olivat C_{max} -keskiarvot 10,1 µg/ml (5-13 kuukauden ikäisillä), 8,7 µg/ml (2-4-vuotiailla) ja 8,8 µg/ml (5-12-vuotiailla).

Roksitromysiinin puoliintumisaikasi plasmassa on pidempi iäkkäillä potilailla. AUC ja maksimipitoisuudet toistuvan annon jälkeen ovat kuitenkin vain kohtalaisesti suuremmat verrattuna nuorempien potilaiden vastaaviin arvoihin. Sen tähden annoksen mukauttaminen ei ole tarpeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Roksitromysiinin, kuten erytromysiinin, on osoitettu aiheuttavan *in vitro* annosriippuvaista QRS-kompleksin keston pitkittymistä. Tällaista vaikutusta ei ole havaittu ihmisellä, mutta sen esiintyvyyttä pidetään mahdollisena kliinisessä käytössä.

Muuta lääkärin kannalta olennaista prekliinistä tietoa, joka koskee yleistä toksisuutta, reproduktiivisia vaikutuksia tai genotoksisuutta, ei ole sen lisäksi, mitä valmisteyhteenvedossa on mainittu muualla toisten otsikoiden alla.

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

maissitärkkelys

hydroksipropyyliselluloosa

vedetön kolloidinen piidioksidi

natriumitärkkelysglykolaatti (tyyppi A ja B)

poloksameeri 188

povidoni (K 30)

magnesiumstearaatti

talkki

Kalvopäällyste:

propyleeniglykoli

vedetön glukoosi
titaanidioksidi (E171)
hypromelloosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC-alumiini-läpipainopakkaus

150 mg: 14, 15, 20 ja 100 tablettia

300 mg: 7 ja 10 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7 MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

5260 Odense S

Tanska

8 MYYNTILUVAN NUMEROT

150 mg: 20825

300 mg : 20826

9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.8.2005

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.06.2018