

VALMISTEYHTEENVETO

1 LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Roxithromycin Sandoz 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

Roxithromycin Sandoz 300 mg kalvopäällysteiset tabletit

2 VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg roksitromysiiniä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,04 mmol (3,42 mg) natriumia ja 1,71 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg roksitromysiiniä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,09 mmol (2 mg) natriumia ja 5,13 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3 LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

150 mg tabletti, kalvopäällysteinen:

Valkoinen, pyöreä ja kupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja toisella puolella kohokuvio "R 150".

Vaikka tabletissa on jakouurre, tablettia ei saa murtaa.

300 mg tabletti, kalvopäällysteinen:

Valkoinen, pyöreä ja kupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja toisella puolella kohokuvio "R 300".

Vaikka tabletissa on jakouurre, tablettia ei saa murtaa.

4 KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Roxithromycin Sandoz on indisoitu roksitromysiinielle herkkien mikro-organismien aiheuttamien infektioiden hoitoon. Tällaisia infektoita ovat:

Hengitystieinfektiot: Keuhkokuumeet avohoidossa, varsinkin kun aiheuttaja on *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila psittaci* (ornitoosi) tai *Chlamydomphila pneumoniae* (TWAR).

Tonsilliitti, faryngiitti ja akuutti välikorvatulehdus potilailla, jotka ovat yliherkkiä

beetalaktaamiantibiooteille, tai jos hoito beetalaktaamiantibiooteilla on sopimaton muista syistä.

Virts- 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 beetalaktaamiantibiooteille, tai jos hoito beetalaktaamiantibiooteilla on sopimaton muista syistä.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Tabletit tulisi ottaa ainakin 15 minuuttia ennen ateriaa.

Normaaliannos on 150 mg 2 kertaa vuorokaudessa (joka 12. tunti).

Keuhkokuumeopotilaita voidaan hoitaa annostuksella 300 mg kerran vuorokaudessa.

Annostus munuaisten vajaatoiminnassa:

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

Annostus maksan vajaatoiminnassa:

Roxithromycin Sandozin annostusta 150 mg 2 kertaa päivässä (ja 300 mg) ei suositella potilaille, joilla on vakava maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4). 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. kohta 4.4).

lääkkäät potilaat:

Annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat:

Yli 40 kg painavien lasten annostus on sama kuin aikuisilla.

Roksitromysiiniä ei suositella alle 40 kg painaville lapsille.

Roxithromycin Sandoz -tabletit eivät sovi alle 6-vuotiaille lapsille, joiden hoidossa voidaan käyttää muita valmistemuotoja.

Hoidon kesto:

Yleensä Roxithromycin Sandoz -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).

4.3 Vasta-aiheet

Roksitromysiini on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, makrolidiantibiooteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

- samanaikainen käyttö vasokonstriktiivisten ergotalkaloidien (kuten ergotamiinia tai dihydroergotamiinia sisältävien lääkkeiden) kanssa, sillä vasokonstriktiivinen vaikutus saattaa voimistua (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5)
- samanaikainen hoito lääkaineilla, joiden terapeuttinen leveys on leveä ja jotka ovat CYP3A4:n substraatteja. Tämä koskee etenkin astemitsolin, sisapridin, pimotsidin ja terfenadiinin kaltaisia vaikuttavia aineita, jotka saattavat aiheuttaa kammioarytmioita (kääntyvien kärkien takykardiaa) ja/tai QT-ajan pitenemistä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ergotismi

Makrolidiantibioottien ja ergotamiinin tai dihydroergotamiinin (joilla on vasokonstriktiivinen vaikutus) yhteiskäytön yhteydessä on ilmoitettu vaikeaa vasokonstriktiota, johon on mahdollisesti liittynyt raajojen nekroosia. Ennen roksitromysiinin määräämistä on aina tarkistettava, ettei potilas käytä samanaikaisesti ergotalkaloideja eikä niiden johdoksia (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Vaikeat rakkulaiset ihoreaktiot

Roksitromysiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu vaikeiden rakkulaisten ihoreaktioiden tapauksia, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä ja akuuttia yleistynyttä eksantematoottista pustuloosia (AGEP). Jos AGEPin, Stevens–Johnsonin oireyhtymän tai toksisen epidermaalisen nekrolyysin oireita (kuten etenevää ihottumaa, johon liittyy usein rakkuloita tai limakalvovaurioita) ilmaantuu, roksitromysiinihoito on lopetettava.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnan yhteydessä roksitromysiinin käyttö ei ole suositeltavaa. Jos roksitromysiinin käyttö on kuitenkin ehdottoman aiheellista, maksa-arvoja on seurattava. Annos on puolitettava, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Noin 10 % perorallisesta annoksesta erittyy munuaisteitse roksitromysiininä ja sen metaboliitteina. Annosta ei yleensä tarvitse muuttaa, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, on kuitenkin suositeltavaa seurata seerumin roksitromysiinipitoisuuksia ja mahdollisesti pienentää annosta tai pidentää antoväliä (ks. kohta 4.2).

Kardiovaskulaariset tapahtumat

Roksitromysiiniä saa määrätä seuraavien tilojen yhteydessä vain tarkan riski-hyötyarvion jälkeen:

- sepelvaltimotauti
- synnynnäinen tai hankittu pidentynyt QT-aika
- suvussa oleva pitkän QT-ajan syndrooma (jollei sitä ole poissuljettu EKG:llä)
- hypokalemia, hypomagnesemia
- kliinisesti merkittävä bradykardia
- oireinen sydämen vajaatoiminta
- aiemmat rytmihäiriöt.

Epidemiologisissa tutkimuksissa, joissa on tutkittu makrolidien aiheuttamien kardiovaskulaaristen häirtävien vaikutusten riskiä, on saatu vaihtelevia tuloksia. Joissakin havainnointitutkimuksissa on havaittu harvinaista lyhytaikaista rytmihäiriön, sydäninfarktin ja

kardiovaskulaarisen kuolleisuuden riskiä, joka liittyy makrolideihin, roksitromysiini mukaan lukien. Näitä havaintoja tulee punnita suhteessa hoidon etuihin, kun roksitromysiiniä määrätään.

Varovaisuus on tarpeen, jos roksitromysiiniä käytetään 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), fluorokinolonit (esim. moksifloksasiini), tietyt sienilääkkeet (esim. flukonatsoli, pentamidiini) ja tietyt viruslääkkeet (esim. telapreviiri).

Clostridium difficile -infektioon liittyvät häiriöt

Jos ensimmäisten viikkojen aikana roksitromysiinihoidon jälkeen ilmaantuu vaikeaa, pitkittynyttä ja/tai veristä ripulia, pseudomembranoottisen koliitin mahdollisuus on otettava huomioon (ks. myös kohta 4.8). Jos pseudomembranoottista koliittia epäillään, roksitromysiinihoito on keskeytettävä heti.

Myasthenia gravis

Kuten muutkin makrolidit, roksitromysiini saattaa aiheuttaa myasthenia graviksen pahenemista.

Yliherkkyysoireet

Jos vaikeita, akuutteja yliherkkyysoireita esiintyy (esim. kasvojen, kielen ja kurkunpään turvotus ja hengitysteiden ahtautuminen, anafylaksi), roksitromysiinihoito on lopetettava heti ja asianmukaisiin akuuttihoitotoimiin on ryhdyttävä (ks. kohta 4.8).

Tutkimukset

Roksitromysiinin käytön aikana on seurattava veriarvoja ja maksan ja munuaisten toimintaa etenkin, jos roksitromysiinin käyttö on pitkäkestoista (hoito kestää yli kaksi viikkoa) (ks. kohta 4.8).

Iäkkäät potilaat

Annosta ei yleensä tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

Lapset

150 mg:n roksitromysiiniannoksen käytöstä lapsilla ei ole kokemusta. 300 mg:n roksitromysiiniannosta ei saa käyttää lapsilla eikä aikuisilla, joiden paino on alle 40 kg.

Potilaiden, joilla on harvainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vasta-aiheet yhdistelmät

- Vasokonstriktiiviset ergotalkaloidit (ergotamiini, dihydroergotamiini ja näiden johdokset; ks. kohta 4.3 ja 4.4).

- Vaikka roksitromysiini on suhteellisen heikko sytokromi P450:n (CYP3A4:n) estäjä, sen estovaikutus voi suurentaa tämän entsyymin välityksellä metaboloituvien lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa ja voimistaa niiden haittavaikutuksia.
- **Astemitsoli, sisapridi, pimotsidi**
Muiden CYP3A-isoentsyymien substraattien käytön yhteydessä on esiintynyt QT-ajan pitenemistä ja sydämen rytmihäiriöitä (tyypillisesti kääntyvien kärkien takykardiaa), kun näiden lääkkeiden pitoisuudet seerumissa ovat suurentuneet kyseisen isoentsyymin estäjien aiheuttaman yhteisvaikutuksen vuoksi. Roksitromysiinillä on vain vähäinen kyky muodostaa komplekseja CYP3A:n kanssa ja siten estää tämän isoentsyymin substraattien metaboliaa. Kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten mahdollisuutta roksitromysiinin ja edellä mainittujen aineiden kanssa ei pystytä vahvistamaan eikä poissulkemaan. Roksitromysiinin käyttö yhdessä tällaisten aineiden kanssa on siis vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
- **Terfenadiini**
Tietyt makrolidit voivat suurentaa seerumin terfenadiinipitoisuuksia farmakokineettisten yhteisvaikutusten vuoksi. Tämä saattaa aiheuttaa kammioarytmiaa, etenkin kääntyvien kärkien takykardiaa. Tällaista reaktiota ei ole ilmoitettu roksitromysiinin käytön yhteydessä eikä tutkimus pienellä määrällä tutkimushenkilöitä osoittanut merkittäviä EKG-muutoksia. Roksitromysiinin ja terfenadiinin samanaikainen käyttö on kuitenkin vasta-aiheista.

Yhdistelmät, joita ei suositella

- **QT-aikaa pidentävät lääkevalmisteet**
Erityinen varovaisuus on tarpeen, jos roksitromysiiniä käytetään yhdessä muiden QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.4). Näitä ovat:
 - Ryhmän IA (esim. kinidiini, prokaiiniamidi, disopyramidi) ja ryhmän III (esim. dofetilidi, amiodaroni) rytmihäiriölääkkeet
 - Sitalopraami
 - Masennuslääkkeet (esim. trisykliset masennuslääkkeet)
 - Metadoni
 - Psykoosilääkkeet (esim. fentiatsiinit)
 - Fluorokinolonit (esim. moksifloksasiini)
 - Sienilääkkeet (esim. flukonatsoli, pentamidiini)
 - Viruslääkkeet (esim. telapreviiri).
- **Varfariini ja muut antikoagulantit**
Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä farmakologian tutkimuksissa ei ole havaittu yhteisvaikutuksia varfariinin kanssa. Roksitromysiiniä ja K-vitamiiniantagonisteja käyttäneillä potilailla on kuitenkin havaittu yksittäistapauksissa antikoagulaatiovaikutuksen voimistumista (protrombiiniajan pitenemistä, PR- ja INR-arvojen suurenemista, Quickin arvon pienenemistä). Tämä voi johtua infektiosta. Samanaikaisen käytön yhteydessä on aiheellista seurata hyytymisarvoja (Quickin arvo, INR tai PR).
- **Disopyramidi**
In vitro-tutkimus on osoittanut, että roksitromysiini syrjäyttää plasman proteiineihin sitoutuneen disopyramidin. Tällainen vaikutus *in vivo* voi johtaa vapaan disopyramidin

pitoisuuden nousuun seerumissa. Tämän vuoksi EKG:tä tulee seurata ja, jos mahdollista, seerumin disopyramidipitoisuutta on tarkkailtava.

Tiettyjä yhdistelmiä koskevat suositellut varotoimet

- Digoksiini ja muut sydänglykosidit

Terveillä vapaaehtoisilla tehty tutkimus osoitti, että roksitromysiini saattaa tehostaa digoksiinin imeytymistä. Tämä vaikutus, joka on yleinen myös muilla makrolideilla, saattaa hyvin harvoin johtaa sydänglykosidin toksisuuden lisääntymiseen. Oireina tästä voivat olla pahoinvointi, oksentelu, ripuli, päänsärky ja huimaus. Sydänglykosidien toksisuus saattaa myös aiheuttaa sydämen johtumishäiriötä/repolarisaatiohäiriötä ja/tai rytmihäiriötä. Siten potilailta, jotka saavat samanaikaisesti roksitromysiiniä ja digoksiinia tai muuta sydänglykosidia, tulee seurata EKG:tä, ja jos mahdollista, myös seerumin sydänglykosidipitoisuuksia on seurattava. Seuranta suositellaan etenkin, jos sydänglykosidiyliannostukseen viittaavia oireita kehitty.

Yhdistelmät, joiden yhteydessä voidaan odottaa yhteisvaikutuksia

- HMG-CoA-reduktaasin estäjät (statiinit)

Roksitromysiinin ja HMG-CoA-reduktaasin estäjän yhteiskäytössä on olemassa mahdollinen lihaksiin kohdistuvien haittavaikutusten, kuten rabdomyolyysin, riski mahdollisesti suurentuneen statiinialtistuksen seurauksena. Varovaisuus on suositeltavaa, jos HMG-CoA-reduktaasin estäjää ja roksitromysiiniä käytetään samanaikaisesti. Potilaita on seurattava myopatian oireiden ja löydösten varalta.

- Midatsolaami

Roksitromysiinin (300 mg vuorokaudessa) ja midatsolaamin (15 mg per os; CYP3A4:n substraatti) samanaikainen käyttö suurensi tutkimuksissa midatsolaamin biologista hyötyosuutta (AUC-arvoa) 47 %, mikä voi johtaa midatsolaamin vaikutusten korostumiseen.

- Teofylliini

Roksitromysiinin ja teofylliinin samanaikainen käyttö voi johtaa seerumin teofylliinipitoisuuksien suurenemiseen ja teofylliinin toksisuuden lisääntymiseen. Annosta ei yleensä tarvitse muuttaa. Tästä syystä seerumin teofylliinipitoisuuksia on seurattava roksitromysiinihoidon aikana etenkin, jos potilas saa suuria teofylliiniannoksia.

- Bromokriptiini

Roksitromysiini saattaa suurentaa bromokriptiinin biologista hyötyosuutta (AUC-arvoa) ja plasman bromokriptiinipitoisuuksia, jolloin bromokriptiinin haittavaikutusriski voi suurentua.

- Siklosporiini

Roksitromysiinin ja siklosporiinin samanaikainen käyttö voi suurentaa seerumin siklosporiinipitoisuuksia. Eräessä kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin roksitromysiinin vaikutusta siklosporiinialtistukseen. 8 sydänsiirtopotilasta, jotka olivat käyttäneet siklosporiinia vähintään 1 kuukauden ajan, sai 150 mg roksitromysiiniä kahdesti vuorokaudessa. Tässä tutkimuksessa roksitromysiini suurensi plasman siklosporiinipitoisuuksia noin 50 %. Pitoisuudet pienenevät nopeasti, kun

roksitromysiinin käyttö lopetettiin. Siklosporiiniannosta ei yleensä tarvitse muuttaa. On kuitenkin aiheellista seurata seerumin siklosporiinipitoisuuksia ja etenkin potilaan munuaistoimintaa.

- **Rifabutiini**

Roksitromysiini voi suurentaa plasman rifabutiinipitoisuuksia.

Muut yhdistelmät

Roksitromysiinillä ei ole kliinisesti merkitseviä interaktioita seuraavien aineiden kanssa:

- alumiini- tai magnesiumhydroksidi
- ranitidiini
- karbamatsepiini.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Raskauksia koskevaa kliinistä kokemusta ei ole. Useilla eläinlajeilla tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu teratogeenisuutta eikä sikiötoksisuutta, kun annos on ollut enintään 200 mg/kg/vrk (40 kertaa suurempi kuin ihmisen suositeltu hoitoannos). Roksitromysiiniä ei silti pidä antaa raskausaikana, ellei se ole selvästi aiheellista huolellisen hyöty-riskiarvion jälkeen.

Imetys

Lääkkeen käytöstä imetysaikana ei ole kliinistä kokemusta. Rintamaitoon erittyy vain hyvin pieniä määriä roksitromysiiniä (alle 0,05 % annetusta annoksesta). Imetetyllä vauvalla voi kuitenkin esiintyä suolistoflooran häiriöitä, hiivakolonisaatiota ja herkistymistä.

Roksitromysiiniä ei pidä antaa imetyksen aikana.

On siis päätettävä, lopetetaanko imetys vai lopetetaanko roksitromysiinihoito, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidon hyödyt äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Käyttötarkoituksen mukaisessakin käytössä tämä lääke voi vaikuttaa käyttäjän reagointiin (esim. huimauksen vuoksi; ks. myös kohta 4.8) siinä määrin, että ajokyky, koneiden käyttökyky ja kyky työskennellä epävarmalla alustalla voi heikentyä. Tämä koskee etenkin hoidon alkua, annoksen suurentamistilanteita, lääkkeen vaihtamistilanteita sekä samanaikaista käyttöä alkoholin kanssa.

Näköhäiriöt ja näön hämärtyminen voivat vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Infektiot

Harvinainen: Candida-superinfektiot, esim. suun ja emättimen limakalvoilla

Tuntematon: superinfektiot (pitkäaikaisessa hoidossa), *Clostridium difficile* -koliitti (pseudomembranoottinen enterokoliitti) (ks. kohta 4.4)

Veri ja imukudos

Melko harvinainen: eosinofilia

Tuntematon: agranulosytoosi, neutropenia, trombosytopenia

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen: yliherkkyysoireyksiöt

Tuntematon: anafylaktinen sokki

Psyykkiset häiriöt

Tuntematon: aistiharhat, sekavuustilat (sekavuus)

Hermosto

Yleinen: päänsärky, huimaus

Tuntematon: parestesiat, makuaistin ja/tai hajuaistin häiriöt, makuaistin ja/tai hajuaistin menetys

Silmät

Tuntematon: näköhäiriö, näön hämärtyminen

Kuulo ja tasapainoelin

Tuntematon: ohimenevä kuurous, hypoacusis, kiertoaiimaus, tinnitus

Sydän*

Tuntematon: QT-ajan piteneminen, sydämen rytmihäiriöt (kuten kammiotakykardia), kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinainen: hengenahdistus

Tuntematon: bronkospasmi

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: pahoinvointi, oksentelu, dyspepsia, ripuli, vatsakipu, yökkäily

Tuntematon: verinen ripuli, haimatulehdus

Maksa ja sappi

Tuntematon: ikterus, akuutti maksasoluvaurio (hepatiitti), johon saattaa liittyä kolestaasia

Iho ja ihonalainen kudos

Yleinen: iho-/limakalvoreaaktiot (punoitus, turvotus, kutina)

Melko harvinainen: erythema multiforme, urtikaria

Tuntematon: angioedeema (kasvojen, kielen ja/tai kurkunpään turvotus), purppura, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (ks. kohta 4.4)

Tutkimukset

Tuntematon: ohimenevä transaminaasiarvojen suureneminen (ASAT, ALAT), GGT-arvon, AFOS-arvon ja bilirubiiniarvon suureneminen

* Kuten muidenkin makrolidien käytön yhteydessä, hoidon yhteydessä on ilmoitettu QT-ajan pitenemistä, kammiotakykardiaa ja kääntyvien kärkien takykardiaa. Näitä on ilmoitettu harvoin roksitromysiinin käytön yhteydessä.

Muuta tietoa

Mikä tahansa antibioottihoito voi johtaa kyseiselle lääkkeelle epäherkkien taudinaiheuttajien lisääntymiseen. Potilaita on seurattava tällaisten patogeenien aiheuttamien sekundaaristen infektioiden merkkien varalta. Sekundaariset infektiot on hoidettava asianmukaisesti.

Toimintaohjeet haittavaikutusten varalta

Pseudomembranoottinen koliitti

Tässä tapauksessa lääkärin on harkittava roksitromysiinihoidon lopettamista käyttöaiheesta riippuen ja aloitettava tarvittaessa välittömästi asianmukainen hoito (esim. erityisillä antibiooteilla/kemoterapia-aineilla, joiden kliininen teho on osoitettu). Suolen motiliteettia (peristaltiikkaa) heikentäviä lääkkeitä ei saa käyttää.

Vaikeat akuutit yliherkkyysoireet (esim. anafylaksi)

Tässä tapauksessa roksitromysiinihoito on lopetettava välittömästi ja asianmukaiset tavanomaiset akuuttitoimenpiteet on aloitettava (esim. antihistamiinien, kortikosteroidien ja sympatomimeettien anto ja tarvittaessa mekaaninen ventilaatio) (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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

Yliannostustapauksessa on aiheellista ryhtyä valmisteen eliminaatiota tehostaviin toimiin ja antaa oireenmukaista hoitoa. Spesifistä antidoottia ei ole.

Yliannostuksen oireet

Toistaiseksi asiasta ei ole havaintoja. Voimakkaat ruoansulatuskanavaan kohdistuvat haittavaikutukset ja mahdollisesti maksatoksisuus ovat odotettavissa (ks. myös kohta 4.8).

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Yleiset ominaisuudet

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Roksitromysiini on semisynteettinen makrolidi, jossa on 14-atominen laktonirengas.

ATC koodi: JO1FA06

Vaikutusmekanismi

Roksitromysiinin vaikutusmekanismi perustuu proteiinisynteesin estoon lääkkeen sitoutuessa bakteerien ribosomien 50S alayksikköön. Tämä johtaa useimmissa tapauksessa bakteriostaattiseen vaikutukseen.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Teho riippuu pääasiassa ajanjaksosta, jonka aikana vaikuttavan aineen pitoisuus on yli patogeenin MIC-raja-arvon.

Resistenssimekanismit

Roksitromysiiniresistenssi voi aiheutua seuraavista mekanismeista:

- Ulosvirtaus: Solukalvon ulosvirtauspumppujen määrän lisääntyminen voi johtaa resistenssiin. Tämä vaikuttaa vain makrolideihin, joissa on 14- tai 15-atominen laktonirengas (M-fenotyyppi).
- Kohderakenteen muutos: 23S rRNA:n metylaatio vähentää affiniteettia ribosomin sitoutumiskohtaan. Tämä johtaa makrolidi- (M), linkosamidi- (L) ja streptogramiini B -resistenssiin (MLSB-fenotyyppi).
- Makrolidien entsyymaattisella deaktivoitumisella on vain toissijainen kliininen merkitys.

M-fenotypillä on täydellinen ristiresistenssi roksitromysiinin ja atsitromysiinin, klaritromysiinin ja erytromysiinin välillä. MLSB-fenotypillä on lisäksi ristiresistenssi klindamysiinin ja streptogramiini B:n kanssa. Spiramysiinin (16-jäseninen makrolidi) kohdalla ristiresistenssi on osittaista.

Raja-arvot

Roksitromysiinin testauksessa käytetään tavanomaista laimennossarjaa. Tulokset arvioidaan roksitromysiinin raja-arvojen pohjalta. Herkille ja resistenteille mikrobeille on määritetty seuraavat raja-arvot:

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) -organisaation määrittelemät raja-arvot

<i>Staphylococcus</i> spp.	$S \geq 1,0 \text{ mg/l}$ ja $R > 2,0 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus</i> spp., ryhmä A, B, C ja G	$S \geq 0,5 \text{ mg/l}$ ja $R > 1,0 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$S \geq 0,5 \text{ mg/l}$ ja $R > 1,0 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$S \geq 1,0 \text{ mg/l}$ ja $R > 16 \text{ mg/l}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \geq 0,5 \text{ mg/l}$ ja $R > 1,0 \text{ mg/l}$

Herkkyyys

Hankitun resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja aika ajoin joidenkin lajien kohdalla. Siksi paikallinen resistenssitilanne olisi aina oltava selvillä, varsinkin kun hoidetaan vakavia infektioita. Tarpeen mukaan on turvauduttava asiantuntija-apuun, kun paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että roksitromysiinin hyödyllisyys ainakin jonkin tyyppin infektioiden kohdalla on kyseenalainen.

<u>Yleisesti herkät kannat</u>
Grampositiiviset aerobit <i>Streptococcus pyogenes</i> ¹
Gramnegatiiviset aerobit
<i>Moraxella catarrhalis</i>

Muut
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<u>Kannat, joilla hankittu resistenssi voi olla ongelma</u>
Grampositiiviset aerobit
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisilliiniherkkä)
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺ (metisilliiniresistenssi)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Gramnegatiiviset aerobit
<i>Haemophilus influenzae</i> [§]
<u>Luonnostaan resistentit</u>
Gramnegatiiviset aerobit
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Muut
<i>Mycoplasma hominis</i>

§ Luontainen keskitason herkkyys.

⁺ Suuria resistenssimääriä (> 50%) on havaittu yhdellä tai useammalla EU:n alueella.

¹ Resistenssimäärä joissakin tutkimuksissa $\geq 10\%$.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen kerta-annoksen jälkeen: Kun roksitromysiiniä annettiin tutkittaville suun kautta, vaikuttava aine imeytyi nopeasti. Noin 60 % suun kautta annetusta määrästä imeytyy. Roksitromysiiniä todetaan seerumissa 15 minuutin kuluttua valmisteen annosta; huippupitoisuudet veressä saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua. Kun aikuisille tutkittaville annettiin kerta-annoksena suun kautta 150 mg roksitromysiiniä, plasman huippupitoisuuden keskiarvo oli 6,6 mg/l ja plasman lääkepitoisuuden keskiarvo 12 tunnin kuluttua annostelusta oli 1,8 mg/l.

300 mg:n roksitromysiinikerta-annoksen jälkeen plasman huippupitoisuuden keskiarvo on 9,7 mg/l. Tämä pitoisuus saavutetaan noin 1,5 tunnin kuluttua. 12 tunnin jälkeen lääkkeen pitoisuus plasmassa on 2,9 mg/l ja 24 tunnin jälkeen 1,2 mg/l.

Roksitromysiinin kinetiikka on epälineaarinen.

Imeytyminen toistuvien annosten jälkeen

Plasman lääkepitoisuudet, jotka tehoavat herkkiin patogeeneihin 24 tunnin ajan, saavutettiin antamalla 150 mg:n annoksia 12 tunnin välein. Kun valmistetta annetaan toistuvasti 12 tunnin välein, vakaa tila saavutetaan 2–4 vuorokaudessa. Tässä tapauksessa vaikuttavan aineen pitoisuudet olivat seuraavat:

Huippupitoisuus plasmassa 9,3 mg/l ja minimipitoisuus plasmassa 3,6 mg/l (juuri ennen seuraavaa annosta, kun annosväli on 12 tuntia).

Kun 300 mg:n roksitromysiiniannoksia annettiin 24 tunnin välein 11 vuorokauden ajan, plasman huippupitoisuus oli 10,9 mg/l. Tämä arvo on odotettua pienempi, sillä roksitromysiinin kinetiikka ei ole lineaarinen suhteessa annokseen. Vakaassa tilassa jäännöspitoisuus 24 tunnin kuluttua on 1,7 mg/l.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Iäkkäät potilaat

Kun kerta-annoksena annetaan yksi 300 mg:n kalvopäällysteinen tabletti, plasman huippupitoisuus on 17,8 mg/l ja se saavutetaan noin 1,5 tunnin kuluttua. Kinetiikan epälineaarisuus on voimakkaampaa iäkkäillä potilailla, joten plasman lääkepitoisuus suurenee odotettua vähemmän toistuvien annosten jälkeen.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Kun kerta-annoksena annetaan yksi 300 mg:n kalvopäällysteinen tabletti, plasman huippupitoisuus on 10,2 mg/l ja se saavutetaan 2,2 tunnin kuluttua. 12 tunnin kuluttua plasman lääkepitoisuus on edelleen 3,4 mg/l.

Pitoisuudet kudoksissa

Roksitromysiinin jakautumistilavuus on 0,4 l/kg. Kun roksitromysiini annetaan suun kautta, saavutetaan suuret roksitromysiinipitoisuudet keuhkoissa, eturauhasessa, lisäkiveksessä ja ihossa. Roksitromysiiniä ei kuitenkaan todettu aivo-selkäydinnesteessä potilailla, joiden aivokalvot eivät olleet tulehtuneet. Roksitromysiini kertyy ihmisen makrofageihin, monosyytteihin ja neutrofiileihin.

Proteiineihin sitoutuminen

Sitoutuminen seerumin proteiineihin riippuu pitoisuuksista, ja lääke sitoutuu ensisijaisesti happamaan α -1-glykoproteiiniin. Seerumin vapaan roksitromysiinin osuus suurenee seerumin roksitromysiinipitoisuuden myötä. Pitoisuusalueella 0,84–4,2 mg/l seerumin proteiineihin sitoutunut osuus on 96,4 %:n ja 93,3 %:n välillä. Seerumin roksitromysiinipitoisuuden ollessa 8,4 mg/l se on 86,6 % ja pitoisuuden ollessa 12,6 mg/l taas 73,4 %.

Biotransformaatio

Noin 35 % roksitromysiinistä metaboloituu maksassa. Kolme metaboliittia on todettu virtsasta ja ulosteesta.

Puoliintumisaika seerumissa

Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on aikuisilla noin 8–12 tuntia ja lapsilla noin 20 tuntia.

Maksan vajaatoimintapotilailla puoliintumisaika pitenee.

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla eliminaation puoliintumisaika on noin 16 tuntia.

Eliminaatio

Roksitromysiini eliminoituu sappeen, ja noin 54 % erittyy ulosteeseen. Noin 30 % ulosteeseen erittyvästä aineesta koostuu inaktiivisista metaboliiteista. Noin 10 % annetusta annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Munuaispuhdistuma riippuu sekä annoksesta että ajasta. Kokonaispuhdistuman ja ei-munuaisteitse tapahtuvan puhdistuman arvot ovat seuraavat:

$Cl_{tot} = 3,63 \pm 0,49$ ml/min

$Cl_{nonrenal} = 3,24 \pm 0,59$ ml/min

Noin 10–20 % annetusta annoksesta erittyy uloshengityksen mukana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kuten muitakin makrolideja käytettäessä, altistus roksitromysiinille voi johtaa QT-ajan pitenemiseen.

Toistuvaisannosten toksisuus: Suurten peroraalisten annosten (400 mg/kg/vrk 4 viikon ajan) anto rotalle ja apinalle aiheutti maksaan kohdistuvaa toksisuutta. Rotalla todettiin myös urosten sukupuolielimiin, endokriiniseen haimaan, hampaisiin ja luustoon kohdistuvaa toksisuutta. Kalsiumin imeytymisen väheneminen johti luuston negatiiviseen kalsiumtasapainoon.

Koiralla todettiin maksaan ja urosten sukupuolirauhasiin kohdistuvaa toksisuutta sekä eksokriinisen haiman muutoksia 6 kuukautta kestäneen altistuksen jälkeen.

Nuorilla koirilla roksitromysiini aiheutti muutoksia ruston luutumisessa päivästä 6 alkaen. Nuorilla apinoilla suurten peroraalisten roksitromysiiniannosten anto 4 viikon ajan aiheutti histologisia muutoksia reisiluun epifyysiin.

Lisääntymistutkimuksissa emolle toksisten annosten anto rotalle, hiirelle ja kanille lisäsi implantaation jälkeisiä sikiökuolemia ja johti sikiöiden painon pienenemiseen.

Roksitromysiini läpäisee istukan, ja sen pitoisuus seerumissa on noin 25 % sen pitoisuudesta emon seerumissa.

Geenitoksisuus: Tavanomaiset geenitoksisuustestit tuottivat negatiiviset tulokset.

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin: mikrokiteinen selluloosa, hydratoitu kolloidinen piidioksidi, kroskarmelloosinatrium, poloksameeri 188, povidoni K30, magnesiumstearaatti.

Päällyste: laktoosimonohydraatti, hypromelloosi, makrogoli 4000, titaanidioksidi (E171).

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

150 mg tabletti, kalvopäällysteinen:

PVC-alumiini -läpipainopakkaus: 5, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100, 250 ja 500 kalvopäällysteistä tablettia

300 mg tabletti, kalvopäällysteinen:

PVC-alumiini -läpipainopakkaus: 5, 6, 7, 10, 14, 15, 16, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100, 250 ja 500 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7 MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Itävalta

8 MYYNTILUVAN NUMEROT

150 mg 16507
300 mg 16508

9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.02.2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16.06.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.06.2019