

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 (1 mg) natriumia ja 3,42 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 roksitromysiinille herkkien mikro-organismien aiheuttamien infektioiden hoitoon. Tällaisia infektioita 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.

Virtsa- 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 annettu 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 hättävien 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 isoentsyymien estäjien aiheuttaman yhteisvaikutuksen vuoksi. Roksitromysiinillä on vain vähäinen kyky muodostaa komplekseja CYP3A:n kanssa ja siten estää tämän isoentsyymien 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 kammiorytmiä, 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 pienemistä). 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 rhabdomyolyyisin, 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, kierto- ja 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-/limakalvoreaktiot (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 tutkimuskeskus Fimea pyytetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa on aiheellista ryhtyä valmisteen eliminaatiota tehostaviin toimiin ja antaa oireenmukaista hoitoa. Spesifistä antidootia 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-fenotyypillä on täydellinen ristiresistenssi roksitromysiinin ja atsitromysiinin, klaritromysiinin ja erytromysiinin välillä. MLSB-fenotyypillä 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 resistentille 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 turvaututtava asiantuntija-apuun, kun paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että roksitromysiinin hyödyllisyys ainakin jonkin tyyppin infektioissa 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>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydia 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

eritty muuttumattomana virtsaan. Munuaispuhdistuma riippuu sekä annoksesta että ajasta. Kokonaispuhdistuman ja ei-munuaisteitse tapahtuvan puhdistuman arvot ovat seuraavat:

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

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

Noin 10–20 % annetusta annoksesta eritty 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 luutumisen päiväästä 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 myymissä.

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

18.06.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Roxithromycin Sandoz 150 mg filmdragerade tabletter

Roxithromycin Sandoz 300 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 150 mg roxitromycin.

Hjälpämnen med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 0,04 mmol (1 mg) natrium och 3,42 mg laktos (som monohydrat).

En filmdragerad tablett innehåller 300 mg roxitromycin.

Hjälpämnen med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 0,09 mmol (2 mg) natrium och 5,13 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

150 mg filmdragerad tablett:

En vit, rund och konvex filmdragerad tablett med en skåra på ena sidan och "R 150"präglat på andra sidan.

Skåran är inte avsedd för delning av tablett.

300 mg filmdragerad tablett:

En vit, rund och konvex filmdragerad tablett med en skåra på ena sidan och "R 300"präglat på andra sidan.

Skåran är inte avsedd för delning av tablett.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Roxithromycin Sandoz är indicerat för behandling av infektioner orsakade av mikroorganismer som är känsliga för roxitromycin. Sådana infektioner är:

Luftvägsinfektioner: Pneumoni inom öppenvård, särskilt orsakad av *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* (ornitos) eller *Chlamydia pneumoniae* (TWAR). Tonsillit, faryngit och akut mellanörefinflammation hos patienter som är överkänsliga för

betalaktamantibiotika eller om behandling med betalaktamantibiotika är olämplig av andra skäl.

Urogenitala infektioner orsakade av *Chlamydia trachomatis* (dvs. uretrit eller cervicit).
Hud- och mjukdelsinfektioner, såsom furunkulos, pyoderma, impetigo eller erysipelas hos patienter som är överkänsliga för betalaktamantibiotika eller om behandling med betalaktamantibiotika är olämplig av andra skäl.

Officiella/nationella anvisningar om antibiotikaresistens och lämplig användning och förskrivande av antibakteriella läkemedel ska följas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Tabletterna bör intas minst 15 minuter före måltid.
Normaldosering är 150 mg 2 gånger dagligen (var 12:e timme).
Pneumonipatienter kan behandlas med dosen 300 mg en gång dagligen.

Dosering vid nedsatt njurfunktion:
Dosen behöver inte justeras hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Dosering vid nedsatt leverfunktion:
Behandling med Roxithromycin Sandoz 150 mg 2 gånger dagligen (och 300 mg) rekommenderas inte hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4). Om roxitromycin måste användas hos dessa patienter av kliniska orsaker, kan den normala dagliga dosen halveras (= 150 mg).
Försiktighet ska iaktas om roxitromycin ges till patienter med milt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Äldre:
För äldre personer behövs ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population:
Dosen för barn som väger mer än 40 kg är den samma som för vuxna.
Roxitromycin rekommenderas inte för barn som väger mindre än 40 kg.
Roxithromycin Sandoz-tabletter lämpar sig inte för barn under 6 år, som kan behandlas med andra beredningsformer.

Behandlingstid:
Vanligtvis fortsätts behandlingen med Roxithromycin Sandoz 3–4 dagar efter att de kliniska symtomen har försvunnit.
Behandlingen av infektioner orsakade av betahemolytisk streptokock ska fortsätta i minst 10 dagar för att förebygga sena komplikationer (t.ex. reumatisk feber, glomerulonefrit).

4.3 Kontraindikationer

Roxitromycin är kontraindicerat i följande fall:
- överkänslighet mot den aktiva substansen, mot makrolidantibiotika eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

- samtidig behandling med vasokonstriktiva ergotalkaloider (inklusive läkemedel som innehåller ergotamin eller dihydroergotamin), eftersom den vasokonstriktiva effekten kan potentieras (se även avsnitt 4.4 och 4.5)
- samtidig behandling med läkemedel som har ett brett terapeutiskt fönster och som är CYP3A4-substrat. Detta gäller aktiva substanser särskilt liknande astemizol, cisaprid, pimoqid och terfenadin som kan orsaka kammararytmier (torsades de pointes) och/eller förlängning av QT-tiden (se avsnitten 4.4 och 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Ergotism

Svår vasokonstriktion ("ergotism") med möjlig nekros av extremiteterna har rapporterats när makrolidantibiotika har administrerats med ergotamin eller dihydroergotamin (som har en vasokonstriktiv effekt). Innan roxitromycin förskrivs måste samtidig behandling med ergotalkaloider eller dess derivat alltid uteslutas (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Svåra bullösa hudreaktioner

Fall av allvarliga bullösa hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) har rapporterats med roxitromycin. Om symtom på AGEP, Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys (t.ex. progressiva hudutslag, ofta med blåsor eller slemhinneskador) uppträder, ska behandlingen med roxitromycin avbrytas.

Nedsatt leverfunktion

Behandling med roxitromycin rekommenderas inte vid nedsatt leverfunktion. Om användning av roxitromycin ändå är absolut nödvändigt, ska levervärden övervakas. Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion ska dosen halveras (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Utsöndring av roxitromycin och dess metaboliter via njurarna uppgår till endast ca 10 % av en peroral dos. Ingen dosjustering behövs vid nedsatt njurfunktion. Om patienten har svårt nedsatt njurfunktion rekommenderas ändå uppföljning av roxitromycinkoncentrationen i serum och eventuell minskning av dosen eller förlängning av administreringsintervallet (se avsnitt 4.2).

Kardiovaskulära händelser

Roxitromycin får förskrivas enbart efter en noggran beömning av risk-nyttaförhållandet vid följande tillstånd:

- kranskärslsjukdom
- medfött eller förvärvat långt QT-syndrom
- långt QT-syndrom i familjen (om det inte har uteslutits med EKG)
- hypokalemi, hypomagnesemi
- kliniskt signifikant bradykardi
- symtomatisk hjärtsvikt
- tidigare rytmrubbningar.

Epidemiologiska studier där man har undersökt risken för kardiovaskulära biverkningar som makrolider orsakar har gett varierande resultat. Vissa observationsstudier har visat en sällsynt risk för kortvariga rytmrubbningar, hjärtinfarkt och kardiovaskulär död som har ett samband

med makrolider, inklusive roxitromycin. Dessa observationer ska vägas mot fördelarna med behandlingen, när roxitromycin förskrivs.

Försiktighet ska iakttas om roxitromycin används tillsammans med andra läkemedel som kan förlänga QT-tiden (se avsnitt 4.5). Sådana läkemedel är klass IA (t.ex. kinidin, prokainamid, disopyramid) och klass III (t.ex. dofetilid, amiodaron) antiarytmika, citalopram, tricykliska antidepressiva läkemedel, metadon, vissa antipsykotika (fentiaziner), fluorokinoloner (t.ex. moxifloxacin), vissa antimykotika (t.ex. flukonazol, pentamidin) och vissa antivirala läkemedel (t.ex. telaprevir).

Rubbningar associerade med *Clostridium difficile*-infektion

Om svår, förlängd och/eller blodig diarré förekommer under de första veckorna efter roxitromycinbehandlingen ska risken för pseudomembranös kolit beaktas (se även avsnitt 4.8). Vid misstanke om pseudomembranös kolit ska roxitromycinbehandlingen avbrytas omedelbart.

Myasthenia gravis

Liksom andra makrolider kan roxitromycin orsaka förvärring av myasthenia gravis.

Överkänslighetsreaktioner

Om svåra, akuta överkänslighetsreaktioner (t.ex. svullnad i ansiktet, tungan och struphuvudet och förträngning av luftvägarna, anafylaksi) förekommer ska roxitromycinbehandlingen avslutas omedelbart och lämpliga akuta behandlingsåtgärder vidtas (se avsnitt 4.8).

Undersökningar

Under användning av roxitromycin ska blodvärden och lever- och njurfunktionen övervakas, särskilt vid långtidsanvändning av roxitromycin (behandlingen varar i över två veckor) (se avsnitt 4.8).

Äldre

Det är vanligtvis inte nödvändigt att justera dosen till äldre patienter.

Barn

Det finns ingen erfarenhet av användning av dosen 150 mg roxitromycin hos barn. Dosen 300 mg roxitromycin får inte användas hos barn eller vuxna som väger mindre än 40 kg.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindicerade kombinationer

- Vasokonstriktiva ergotalkaloider (ergotamin, dihydroergotamin och deras derivat, se avsnitt 4.3 och 4.4).

- Även om roxitromycin är en relativt svag hämmare av cytokrom P450 (CYP3A4) kan dess hämmande effekt öka plasmakoncentrationerna av läkemedel som metaboliseras via detta enzym och förstärka deras biverkningar.
- **Astemizol, cisaprid, pimozid**
Behandling med andra substrat för CYP3A-isoenzym har associerats med förlängning av QT-tiden och hjärtarytmier (typiskt torsades de pointes) när serumkoncentrationerna av dessa läkemedel har ökat på grund av interaktionen orsakad av hämmare av detta isoenzym. Roxitromycin har begränsad förmåga att bilda komplex med CYP3A och därigenom att hämma metabolismen av substrat för detta isoenzym. Risken för kliniskt signifikanta interaktioner mellan roxitromycin och ovannämnda läkemedel kan inte bekräftas eller uteslutas. En kombination med roxitromycin och dessa läkemedel är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
- **Terfenadin**
Vissa makrolider kan öka serumkoncentrationen av terfenadin på grund av farmakokinetiska interaktioner. Detta kan resultera i ventrikulär arytm, särskilt torsade de pointes. En sådan reaktion har inte rapporterats vid användning av roxitromycin och en studie med ett begränsat antal försökspersoner visade inga relevanta EKG-förändringar, Samtidig användning av roxitromycin och terfenadin är dock kontraindicerad.

Kombinationer som inte rekommenderas

- **Läkemedel som kan förlänga QT-tiden**
Särskild försiktighet bör iaktas när roxitromycin används tillsammans med andra läkemedel som kan förlänga QT-tiden (se avsnitt 4.4). Dessa inkluderar:
 - Klass IA (t.ex. kinidin, prokainamid, disopyramid) och klass III (t.ex. dofetilid, amiodaron) antiarytmika
 - Citalopram
 - Antidepressiva läkemedel (t.ex. tricykliska antidepressiva)
 - Metadon
 - Antipsykotiska medel (t.ex. fentiaziner)
 - Fluorokinoloner (t.ex. moxifloxacin)
 - Antimykotika (t.ex. flukonazol, pentamidin)
 - Antivirala medel (t.ex. telaprevir).
- **Warfarin och andra antikoagulantia**
Ingen interaktion med warfarin har påvisats i farmakologiska studier hos friska frivilliga försökspersoner. Dock har enskilda fall av potentiell antikoagulationseffekt (ökning i protrombintid, PR- och INR-värden, minskning av Quicks värde) rapporterats hos patienter behandlade med roxitromycin och vitamin K-antagonister. Detta kan bero på infektionen i sig. Som en försiktighetsåtgärd bör koagulationsvärden (Quicks värde, INR eller PR) övervakas under samtidig behandling.
- **Disopyramid**
En *in vitro*-studie har visat att roxitromycin kan tränga bort proteinbundet disopyramid. En sådan effekt *in vivo* kan resultera i ökade serumnivåer av fri disopyramid. Därför bör EKG och, om möjligt, serumnivåerna av disopyramid övervakas.

Försiktighetsåtgärder för användning av vissa kombinationer

- **Digoxin och andra hjärtglykosider**

En studie på friska frivilliga har visat att roxitromycin kan öka absorptionen av digoxin. Ett liknande fenomen har beskrivits för andra makrolider och kan i mycket sällsynta fall resultera i ökad hjärtglykosidtoxicitet. Detta kan ge symtom som illamående, kräkningar, diarré, huvudvärk och yrsel. Hjärtglykosidtoxicitet kan också orsaka överledningsrubbningar/repolariseringsstörningar och/eller rytmrubbningar. Patienter som samtidigt behandlas med roxitromycin och digoxin eller någon annan hjärtglykosid ska därför monitoreras med EKG och, om möjligt, ska även serumnivån av hjärtglykosider övervakas. Dessa kontroller rekommenderas särskilt om symtom som tyder på överdosering av hjärtglykosid uppkommer.

Kombinationer som kan förväntas ha interaktioner

- **HMG-CoA reductashämmare (statiner)**

När roxitromycin och en HMG-CoA-reduktashämmare kombineras, finns det potentiell risk för muskelrelaterade biverkningar, såsom rabdomyolys på grund av en möjlig ökning av statinexponeringen. Försiktighet bör iakttas när en HMG-CoA-reduktashämmare kombineras med roxitromycin. Patienterna ska monitoreras för tecken och symtom på myopati.

- **Midazolam**

Behandling med roxitromycin (300 mg per dag) i kombination med midazolam (15 mg oralt; substrat för CYP3A4) ökade midazolams biotillgänglighet (AUC) med 47 %, vilket kan leda till förstärkta effekter av midazolam.

- **Teofyllin**

Samtidig användning av roxitromycin och teofyllin kan leda till ökad serumkoncentration av teofyllin och ökad toxicitet av teofyllin. Dosen behöver vanligtvis inte justeras. Därför ska serumkoncentrationer av teofyllin övervakas under roxitromycinbehandlingen särskilt om patienten får höga teofyllindoser.

- **Bromokriptin**

Roxitromycin kan öka biotillgängligheten (AUC) av bromokriptin och plasmakoncentrationen av bromokriptin, så att risken för biverkningar av bromokriptin kan öka.

- **Ciklosporin**

Samtidig användning av roxitromycin och ciklosporin kan öka serumkoncentrationen av ciklosporin. I en klinisk studie utvärderades effekten av roxitromycin på exponeringen för ciklosporin. I studien fick 8 hjärtransplanterade patienter, som behandlats med ciklosporin i minst 1 månad, 150 mg roxitromycin två gånger dagligen. I denna studie ökade roxitromycin plasmakoncentrationen av ciklosporin med 50 %, men denna minskade snabbt när roxitromycin sattes ut. Ciklosporindosen behöver vanligtvis inte justeras. Serumkoncentrationen av ciklosporin och särskilt patientens njurfunktion bör dock kontrolleras.

- **Rifabutin**

Roxitromycin kan öka plasmakoncentrationen av rifabutin.

Andra kombinationer

Det finns inga kliniskt signifikanta interaktioner med följande substanser:

- aluminiumhydroxid eller magnesiumhydroxid
- ranitidin
- karbamazepin.

4.6 Gravitet och amning

Graviditet

Det finns ingen klinisk erfarenhet av graviditeter. Studier på flera olika djurarter har inte visat någon teratogenicitet eller fostertoxicitet vid doser på högst 200 mg/kg/dag (40 gånger större än rekommenderad terapeutisk dos för människa). Roxitromycin ska dock inte ges under graviditet, om det inte är klart nödvändigt efter en noggrann bedömning av risk-nyttaförhållandet.

Amning

Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av läkemedlet under graviditet. Enbart mycket små mängder roxitromycin utsöndras i bröstmjolk (mindre än 0,05 % av den administrerade dosen). Hos ett ammat barn kan dock rubbningar i tarmflora, jästkolonisering och överkänslighet förekomma. Roxitromycin ska inte ges under amning. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avstå från behandling med roxitromycin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Även vid indicerad användning kan detta läkemedel påverka användarens reaktioner (t.ex. på grund av yrsel, se också avsnitt 4.8) i den omfattning att körförmågan, förmågan att använda maskiner och förmågan att arbeta på ostadigt underlag kan försvagas. Detta gäller särskilt i början av behandlingen, när dosen ökas, läkemedlet byts samt vid samtidig användning med alkohol.

Synrubbningar och dimsyn kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Frekvensen har fastställts enligt följande: vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Infektioner och infestationer

Sällsynta: Candida-superinfektioner, t.ex. på slemhinnorna i munnen och slidan
Ingen känd frekvens: superinfektioner (vid långtidsanvändning), *Clostridium difficile*-kolit (pseudomembranös enterokolit) (se avsnitt 4.4)

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: eosinofili

Ingen känd frekvens: agranulocytos, neutropeni, trombocytopeni

Immunsystemet

Mindre vanliga: överkänslighetsreaktioner

Ingen känd frekvens: anafylaktisk chock

Psykiska störningar

Ingen känd frekvens: hallucinationer, förvirring

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk, yrsel

Ingen känd frekvens: parestesier, rubbningar i smak- och/eller luktsinnet, förlust av smak- och/eller luktsinnet

Ögon

Ingen känd frekvens: synrubbningar, dimsyn

Öron och balansorgan

Ingen känd frekvens: tillfällig dövhet, hypoacusis, rotatorisk yrsel, tinnitus

Hjärtat*

Ingen känd frekvens: QT-förlängning, rytmrubbningar (t.ex. ventrikulär takykardi), torsade de pointes (se avsnitt 4.4 och 4.5)

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta: andnöd

Ingen känd frekvens: bronkospasm

Magtarmkanalen

Vanliga: illamående, kräkningar, dyspepsi, diarré, buksmärta, kväljningar

Ingen känd frekvens: blodiga diarréer, pankreatit

Lever och gallvägar

Ingen känd frekvens: ikterus, akut levercellskada (hepatit) med eventuell kolestas

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: hud-/slemhinnereaktioner (rodnad, svullnad, klåda)

Mindre vanliga: erythema multifforme, urtikaria

Ingen känd frekvens: angioödem (svullnad i ansiktet, tungan och/eller struphuvudet), purpura, Stevens-Johnsons syndrom, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), toxisk epidermal nekrolys (se avsnitt 4.4)

Undersökningar

Ingen känd frekvens: övergående förhöjning av transaminaser (ASAT, ALAT), förhöjning av GGT, AFOS och bilirubin

*Liksom för andra makrolider har QT-förlängning, ventrikulär takykardi och torsades de pointes rapporterats. I sällsynta fall har dessa rapporterats i samband med användning av roxitromycin.

Övrig information

Vilken som helst antibiotikabehandling kan leda till ökad förekomst av patogener som är okända för läkemedlet i fråga. Patienter ska övervakas för tecken på sådana sekundära infektioner som dessa patogener orsakar. Sekundära infektioner ska behandlas på lämpligt sätt.

Anvisningar för biverkningar

Pseudomembranös kolit

I detta fall ska läkaren överväga att avsluta behandlingen med roxitromycin beroende på indikationen och vid behov omedelbart påbörja lämplig behandling (t.ex. med speciella antibiotika/kemoterapeutiska medel vars kliniska effekt har påvisats). Läkemedel som nedsätter tarmmotiliteten (peristaltiken) får inte användas.

Svåra akuta överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaxi)

I detta fall ska roxitromycinbehandlingen avslutas omedelbart och lämpliga, vanliga akutåtgärder påbörjas (t.ex. administrering av antihistaminer, kortikosteroider och sympatomimetika och vid behov mekanisk ventilation) (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I överdoseringsfall bör åtgärder som effektiviserar elimineringen av läkemedlet vidtas samt symptomatisk behandling ges. Det finns ingen specifik antidot.

Symtom på överdosering

Tills vidare finns det inga observationer av överdoseringssymtom. Kraftiga biverkningar i magtarmkanalen och eventuell levertoxicitet kan förväntas (se även avsnitt 4.8).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Vanliga egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Roxitromycin är en semisyntetisk makrolid med en 14-ledad laktoring.

ATC-kod: JO1FA06

Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för roxitromycin baseras på hämning av proteinsyntes genom bindning till subenheten 50S i bakteriernas ribosomer. Detta leder i de flesta fall till en bakteriostatisk effekt.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Effekten beror i huvudsak på tidsperioden under vilken koncentrationen av den aktiva substansen ligger över patogenens MIC-gränsvärde.

Resistensmekanismer

Roxitromycinresistens kan orsakas av följande mekanismer:

- Utflöde: Resistens kan orsakas av ett ökat antal utflödespumpar i cellmembranet. Detta påverkar enbart makrolider med 14- och 15-ledade laktonringar (M-fenotyp).
- Förändring av målstrukturen: Metylering av 23S rRNA minskar affiniteten till ribosomens bindningsställe. Detta resulterar i resistens mot makrolider (M), linkosamider (L) och streptogramin B (MLSB-fenotyp).
- Enzymatisk deaktivering av makrolider har enbart sekundär klinisk betydelse.

M-fenotyp har fullständig korsresistens mellan roxitromycin och azitromycin, klaritromycin och erytromycin. MLSB-fenotyp har dessutom korsresistens mot klindamycin och streptogramin B. För spiramycin (16-ledad makrolid) är korsresistensen partiell.

Brytpunkter

Roxitromycin testas med den vanliga spädningsserien. Resultaten utvärderas utifrån brytpunkterna för roxitromycin. Följande brytpunkter har fastställts för känsliga och resistenta mikrober:

Brytpunkter fastställda av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)

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

Känslighet

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tiden för utvalda arter. Därför ska lokal resistenssituation alltid utredas, speciellt vid behandling av allvarliga infektioner. Expertråd ska anlitas vid behov när den lokala resistenssituationen är sådan att nyttigheten av roxitromycin vid åtminstone vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

Vanligtvis känsliga stammar:
Grampositiva aerobes
<i>Streptococcus pyogenes</i> ¹
Gramnegativa aerobes
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Övriga
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Legionella pneumophila</i>

<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<u>Stammar för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem</u>
Grampositiva aerobes
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinkänslig)
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺ (meticillinresistens)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Gramnegativa aerobes
<i>Haemophilus influenzae</i> [§]
<u>Naturligt resistent</u>
Gramnegativa aerobes
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Övriga
<i>Mycoplasma hominis</i>

§ Naturlig intermediär känslighet.

+ Hög resistens (> 50 %) har observerats inom ett eller flera EU-områden.

1 Resistens i vissa studier ≥ 10 %.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption efter engångsdos: Efter oral administrering av roxitromycin till försökspersoner absorberades den aktiva substansen snabbt. Cirka 60 % av den oralt administrerade dosen absorberas. Roxitromycin konstateras i serum 15 minuter efter administrering; maximal koncentration i blod uppnås inom cirka 2 timmar. Vid oral administrering av en engångsdos av 150 mg roxitromycin var den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen 6,6 mg/l och den genomsnittliga läkemedelskoncentrationen i plasma 12 timmar efter administreringen 1,8 mg/l.

Efter administrering av 300 mg roxitromycin är den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen 9,7 mg/l. Denna koncentration uppnås inom cirka 1,5 timmar. Efter 12 timmar är läkemedelskoncentrationen i plasma 2,9 mg/l och efter 24 timmar 1,2 mg/l.

Roxitromycin har icke-linjär kinetik.

Absorption efter upprepad dosering

Läkemedelskoncentrationer i plasma som har effekt på känsliga patogener i 24 timmar uppnåddes genom att ge doser om 150 mg med 12 timmars mellanrum. Vid upprepad administrering av läkemedlet med 12 timmars mellanrum uppnås steady state inom 2–4 dagar. I detta fall var koncentrationerna av den aktiva substansen följande:
Maximal plasmakoncentration 9,3 mg/l och minimikoncentration i plasma 3,6 mg/l (strax före följande dos när dosintervallet är 12 timmar).

Vid administrering av 300 mg roxitromycin med 24 timmars mellanrum i 11 dagar var den maximala plasmakoncentrationen 10,9 mg/l. Detta värde är mindre än väntat, eftersom kinetiken för roxitromycin är icke-linjär i förhållande till dosen. Vid steady state är restkoncentrationen 1,7 mg/l efter 24 timmar.

Farmakokinetik i specialgrupper

Äldre

Vid administrering av en 300 mg filmdragerad tablett som engångsdos är den maximala plasmakoncentrationen 17,8 mg/l och den uppnås inom cirka 1,5 timmar. Icke-linjäriteten av kinetiken är kraftigare hos äldre patienter, så läkemedelskoncentrationen i plasma ökar mindre än förväntat efter upprepad dosering.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Vid administrering av en 300 mg filmdragerad tablett som engångsdos är den maximala plasmakoncentrationen 10,2 mg/l och den uppnås inom 2,2 timmar. Efter 12 timmar är läkemedelskoncentrationen i plasma fortfarande 3,4 mg/l.

Koncentrationer i vävnader

Distributionsvolymen för roxitromycin är 0,4 l/kg. Vid oral administrering av roxitromycin uppnås höga roxitromycinkoncentrationer i lungorna, prostatan, bitestikeln och huden. Roxitromycin konstaterades dock inte i hjärn-ryggmärgsvätskan hos patienter vars hjärnhinnor inte var inflammerade. Roxitromycin ackumuleras i människans makrofager, monocytter och neutrofiler.

Proteinbindning

Bindningen till serumproteiner beror på koncentrationerna, och läkemedlet binder främst till surt α -1-glykoprotein. Andelen fritt roxitromycin i serum ökar med roxitromycinkoncentrationen i serum. Inom koncentrationsområdet 0,84–4,2 mg/l ligger andelen som bundit till serumprotein mellan 96,4 % och 93,3 %. När roxitromycinkoncentrationen i serum är 8,4 mg/l är andelen 86,6 % och när koncentrationen är 12,6 mg/l är andelen 73,4 %.

Metabolism

Cirka 35 % av roxitromycin metaboliseras i levern. Tre metaboliter har identifierats i faeces och urin.

Halveringstid i serum

Halveringstiden för eliminering i plasma är cirka 8–12 timmar hos vuxna och cirka 20 timmar hos barn.

Halveringstiden är längre hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion är halveringstiden för eliminering cirka 16 timmar.

Eliminering

Roxitromycin elimineras i gallan och cirka 54 % utsöndras i faeces. Cirka 30 % av substansen som utsöndras i faeces består av inaktiva metaboliter. Cirka 10 % av den administrerade dosen utsöndras oförändrat i urinen. Njurclearance är både dos- och tidsberoende. Värdena för totalclearance och icke-renal clearance är följande:

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

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

Cirka 10–20 % av den administrerade dosen utsöndras med utandning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Liksom vid användning av andra makrolider kan exponering för roxitromycin leda till förlängning av QT-tiden.

Flerdostotoxicitet: Administrering av höga perorala doser (400 mg/kg/dag i 4 veckor) hos råtta och apa orsakade levertoxicitet. Hos råtta konstaterades också toxicitet på könsorganen hos hanråtta, den endokrina delen av bukspottkörteln, tänderna och skelettet. Minskad kalciumabsorption ledde till negativ kalciumbalans i skelettet.

Hos hund konstaterades toxicitet i levern och könskörtlarna hos hanhund samt förändringar i den exokrina delen av bukspottkörteln efter exponering i 6 månader.

Hos unga hundar orsakade roxitromycin förändringar i förbeningen av brosket från och med dag 6. Hos unga apor orsakade administrering av höga perorala roxitromycindoser i 4 veckor histologiska förändringar i epifysen i lårbenet.

I reproduktionsstudier ökade administrering av modertoxiska doser hos råtta, mus och kanin fosterdöd efter implantering och ledde till minskad fostervikt.

Roxitromycin passerar placentan och dess koncentration i serum är cirka 25 % av koncentrationen i moderns serum.

Gentoxicitet: Vanliga gentoxicitetstest gav negativa resultat.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna: mikrokristallin cellulosa, hydratiserad kolloidal kiseldioxid, kroskarmellosnatrium, poloxamer 188, povidon K30, magnesiumstearat.

Ytterhölje: laktosmonohydrat, hypromellos, makrogol 4000, titandioxid (E171).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

150 mg filmdragerad tablett:

PVC-aluminiumblister: 5, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100, 250 och 500 filmdragerade tabletter

300 mg filmdragerad tablett:

PVC-aluminiumblister: 5, 6, 7, 10, 14, 15, 16, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100, 250 och 500 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Österrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

150 mg 16507
300 mg 16508

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11 februari 2002
Datum för den senaste förnyelsen: 16 juni 2005

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.06.2021