

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 infektioita 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).

Keuhkokuumepotilaita 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 lääkeaineiden 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, prokaiiniamiidi, 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 QTaikkaa pidentävien lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.4). 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).

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 K-vitamiiniantagonisteja 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 sydänglykosidiyliannostukseen viittaavia oireita kehittyä.

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 rhabdomyolyysin riski, johtuen mahdollisesta lisääntyneestä altistuksesta statiineille. Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä samanaikaisesti roksitromysiiniä 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 teofylliinia 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.

Muut

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 ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$):</i> <i>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):</i>	Eosinofilia Agranulosytoosi, neutropenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä <i>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):</i>	Anafylaktinen sokki
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 (makuainestien menetys), parosmia (hajuaistin häiriö), anosmia (hajuaistin menetys)
Silmät	Näön heikkeneminen, näön hämärtyminen

<i>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):</i>	
Kuulo ja tasapainoelin <i>Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):</i>	Korvien soiminen (tinnitus)
<i>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):</i>	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>	Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, dyspepsia (keskiylävatsan kipu)
<i>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):</i>	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>	Ekseema
<i>Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):</i>	Urtikaria, erythema multiforme
<i>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):</i>	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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon 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 lääkehiilellä ja osmoottisella ulostuslääkkeellä. Jatkohoito on oireenmukaista. Spesifistä antidoottia ei ole.

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

ATC-koodi: JO1FA06, makrolidiantibiotti.

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 ≤ 2 mg/ml	R ≥ 8 mg/l
SRGA (Ruotsi)	S ≤ 1 mg/ml	R ≥ 8 mg/l
SFM (Ranska)	S ≤ 1 mg/ml	R ≥ 4 mg/l
CRG (Alankomaat)	S ≤ 1 mg/ml	R ≥ 1 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 ≤ 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 infektioita. 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)

Herkät mikro-organismit

(+) ilmaisee tehoa kliinisissä olosuhteissa	Hankitun resistenssin taso Euroopassa, jos vaihtelevuutta esiintyy (annettu %:eina)
<u>Grampositiiviset aerobit:</u> <i>Arcanobacterium haemolyticum</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (+) <i>Staphylococcus aureus</i> <ul style="list-style-type: none"> • erytromysiiniherkkä <i>Staphylococcus aureus</i> <ul style="list-style-type: none"> • metisilliiniherkkä <i>Staphylococcus aureus</i> <ul style="list-style-type: none"> • oksasilliiniherkkä 	16,7

<i>Staphylococcus aureus</i> <ul style="list-style-type: none"> • koagulaasinegatiivinen 	16,7	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> <ul style="list-style-type: none"> • oksasilliiniherkkä 		
<i>Streptococcus agalactiae</i>		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (+)		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <ul style="list-style-type: none"> • penisilliiniherkkä 		9,4
<i>Streptococcus pyogenes</i> (+)		0
<i>Streptococcus A</i> -ryhmä	0	
<i>Streptococcus viridans</i> ryhmä (+)		
β -hemolyttiset streptokokit (+)		
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</u>		
<i>Bordetella pertussis</i>		
<i>Campylobacter</i>		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		
<i>Neisseria meningitidis</i>		
<i>Moraxella catarrhalis</i> (+)		
<u>Anaerobit:</u>		
<i>Clostridium perfringens</i>		
<u>Muut:</u>		
<i>Chlamydia trachomatis</i> (+)		
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (+)		
<i>Chlamydia psittaci</i>		
<i>Gardnerella vaginalis</i> (+)		
<i>Legionella pneumophila</i>		
<i>Mycoplasma hominis</i> (+)		
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (+)	8	
<i>Ureaplasma urealyticum</i> (+)		

Osittain herkät mikro-organismit:

(+) ilmaisee tehoa kliinisissä olosuhteissa	Hankitun resistenssin taso Euroopassa, jos vaihtelevuutta esiintyy (annettu %:ina)
<u>Grampositiiviset aerobit:</u>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	58,5
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	39,1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> <ul style="list-style-type: none"> • oksasilliiniresistentti 	42,5
<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 %:ina)
<u>Grampositiiviset aerobit:</u>	
<i>Enterococcus</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i> <ul style="list-style-type: none"> • erytromysiiniresistentti • erytromysiini- ja oksasilliiniresistentti • oksasilliiniresistentti • metisilliiniresistentti 	> 90-100 > 90 92,8 91,7

<i>Staphylococcus epidermidis</i> (2 mg/l)	98
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	
• erytromysiiniresistentti	> 90
• erytromysiini- ja oksasilliiniresistentti	> 90-100
<u>Gramnegatiiviset aerobit:</u>	
<i>Haemophilus influenzae</i> (+)	41
<i>H. parainfluenzae</i> (+)	
Gramnegatiiviset aerobit	
<i>Enterobacteriaceae</i>	
Gramnegatiiviset suolistobakteerit	
<i>Pasteurella multocida</i>	
<i>Pseudomonas</i> spp.	
<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 ateraa. 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 toistuvan annostelun 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 % lääkannoksesta.

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

Erityispotilasryhmät: 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 puoliintumisaika 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 pakkaus koot

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 käsitte lyohjeet

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.8.2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.6.2009

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.01.2022

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Roxithromycin Orifarm 150 mg tabletter, filmdragerade

Roxithromycin Orifarm 300 mg tabletter, filmdragerade

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Roxitromycin 150 mg och 300 mg.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje 150 mg tablett innehåller 1,12 mg vattenfri glukos.

Varje 300 mg tablett innehåller 2,24 mg vattenfri glukos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad.

150 mg filmdragerade tabletter: vita eller nästan vita, runda, konvexa, filmdragerade tabletter med en diameter på 9 mm.

300 mg filmdragerade tabletter: vita eller nästan vita, runda, konvexa, filmdragerade tabletter med en diameter på 11 mm.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Roxithromycin Orifarm är indicerat för behandling av infektioner orsakade av mikroorganismer som är känsliga för roxitromycin. Sådana infektioner är till exempel:

Luftvägsinfektioner: lunginflammation i öppenvård, särskilt om den orsakas av *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* (ornitos) eller *Chlamydia pneumoniae* (TWAR). Tonsillit, faryngit och akut mediaotit hos patienter med överkänslighet mot betalaktamantibiotika eller när behandling med betalaktamantibiotika är olämplig av andra skäl.

Urogenitala infektioner orsakade av bakterien *Chlamydia trachomatis* (alltså uretrit eller cervicit).

Hud- och mjukdelsinfektioner som furunkulos, pyoderma, impetigo eller erysipelas hos patienter med överkänslighet mot betalaktamantibiotika eller när behandling med betalaktamantibiotika är olämplig av andra skäl.

Officiella/nationella riktlinjer för antibiotikaresistens och lämplig användning och förskrivning av antibakteriella medel bör följas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Normaldosen är 150 mg två gånger per dygn (var 12:e timme).

Patienter med lunginflammation kan behandlas med 300 mg en gång per dygn.

Dosering vid njursvikt:

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Dosering till patienter med nedsatt leverfunktion:

Användning av Roxithromycin Orifarm 150 mg två gånger dagligen (och 300 mg dagligen) rekommenderas inte till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion. Om roxitromycin av kliniska skäl behöver användas till dessa patienter kan den normala dagliga dosen halveras (=150 mg). Var försiktig vid administrering av roxitromycin till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Ingen dosjustering krävs för äldre (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population:

Barn som väger mer än 40 kg ska få samma dos som vuxna.

Roxitromycin rekommenderas inte till barn som väger mindre än 40 kg.

Behandlingens varaktighet:

Behandling med Roxithromycin Orifarm fortsätter vanligtvis i 3 eller 4 dagar efter det att de kliniska symtomen har förbättrats.

Behandling av infektioner orsakade av betahemolytiska streptokocker bör pågå i minst 10 dagar för att förhindra sena komplikationer (till exempel reumatisk feber, glomerulonefrit).

Administreringssätt

Oral användning.

Tabletterna ska tas minst 15 minuter före måltid.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot makrolider eller mot något hjälpämne i preparatet.

Samtidig användning av vasokonstriktiva ergotalkaloider (ergotamin, dihydroergotamin) (se även avsnitt 4.5).

Samtidig användning av läkemedel med snävt terapeutiskt område och som är substrat av CYP3A4 (till exempel astemizol, cisaprid, pimozid och terfenadin) (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Användning av peristaltikdämpande medel är kontraindicerat.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Vid samtidig användning av makrolidantibiotika och vasokonstriktiva ergotalkaloider har allvarlig vasokonstriktion (ergotism) rapporterats, eventuellt med nekros i extremiteterna. Innan roxitromycin förskrivs bör det alltid kontrolleras att patienten inte tar dessa alkaloider (se avsnitt 4.5).

Allvarliga hudreaktioner med blåsor

Fall av allvarliga hudreaktioner med blåsor, som Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och akut generaliserad exantematisk pustulos (AGEP) har rapporterats vid användning av roxitromycin. Om symtom på AGEP, Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys (som progressivt utslag, ofta med blåsor eller slemhinneskador) uppstår, ska behandlingen med roxitromycin avbrytas.

Försiktighetsåtgärder

Roxitromycin bör inte administreras till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion och bör användas med försiktighet till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter.

Ungefär 10 % av en oral dos utsöndras via njuren som roxitromycin och dess metaboliter.

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion.

Med läkemedel, som möjligen förlänger QT-intervallet

Långt QT-intervall har observerats vid användning av makrolider som innehåller roxitromycin.

Försiktighet bör iakttas i följande fall när roxitromycin används:

- hos patienter med atrioventrikulärt block, hjärtarytmi, dokumenterat förvärvat långt QT-intervall eller medfött långt QT-intervall.
- hos patienter med proarytmiska tillstånd (till exempel okontrollerad hypokalemi, hypomagnesemi eller kliniskt signifikant bradykardi).
- i kombination med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.5). Sådana är läkemedel i klass IA (till exempel kinidin, prokainamid, disopyramid) och i klass III (till exempel dofetilid, amiodaron) antiarytmika, citalopram, tricykliska antidepressiva, metadon, vissa antipsykotika (till exempel fenotiaziner, pimozider), fluorokinoloner (till exempel moxifloxacin), vissa antimykotika (till exempel flukonazol, pentamidin) och vissa antivirala medel (till exempel telaprevir) och läkemedel som astemizol och cisaprid.

Liksom andra makrolider kan roxitromycin orsaka försämring av myastenia gravis.

Clostridium difficile-sjukdom: Diarré som uppträder under eller efter behandling med roxitromycin kan bero på pseudomembranös kolit, särskilt om diarrén är allvarlig, långvarig och/eller blodig. Vid misstanke om pseudomembranös kolit ska behandlingen med roxitromycin avbrytas omedelbart.

Effekten av detta läkemedel hos barn har inte dokumenterats. Roxitromycin 150/300 mg är inte avsett för barn eller patienter som väger mindre än 40 kg.

Om behandlingen fortsätter i mer än 14 dagar ska normala lever- och njurfunktionstester utföras och blodvärdena kontrolleras regelbundet.

Läkemedlet innehåller glukos. Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte ta detta läkemedelspreparat.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kontraindicerade kombinationer

Vasokonstriktiva ergotalkaloider (se avsnitt 4.3).

Antiperistaltik (se avsnitt 4.3).

Astemizol, cisaprid, pimozid

Roxitromycin är en svag CYP3A4-hämmare. Ökade QT-intervall och/eller hjärtarytmier (vanligtvis polymorf ventrikeltakykardi) har inträffat vid användning av andra läkemedel som metaboliseras av leverenzymet CYP3A (till exempel astemizol, cisaprid eller pimozid) när halterna av dessa läkemedel i serum ökade beroende på samverkan med hämmare av detta isoenzym, till exempel vissa makrolidantibiotika. Förmågan hos roxitromycin att bilda komplex med CYP3A och därigenom hämma CYP3A4-medierad metabolism hos andra läkemedel är begränsad eller obefintlig. Risken för kliniska interaktioner mellan roxitromycin och ovannämnda läkemedel kan dock inte bekräftas eller uteslutas på ett tillförlitligt sätt. Samtidig användning av roxitromycin och sådana läkemedel är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Terfenadin

Vissa makrolider uppvisar farmakokinetiska interaktioner med terfenadin, vilket ger ökad terfenadinhalt i serum. Detta kan orsaka allvarliga ventrikulära arytmier, till exempel polymorf ventrikeltakykardi. Även om en sådan reaktion inte har visats med roxitromycin och studier på ett begränsat antal friska försökspersoner inte har visat farmakokinetiska interaktioner eller väsentliga EKG-förändringar, rekommenderas att undvika samtidig användning av roxitromycin och terfenadin.

Samtidig användning av följande läkemedel rekommenderas inte:

Läkemedel som eventuellt kan öka QT-intervallet

Var försiktig när roxitromycin används i kombination med andra läkemedel som eventuellt kan öka QT-intervallet (se avsnitt 4.4).

Sådana är läkemedel i klass IA (till exempel kinidin, prokainamid, disopyramid) och i klass III (till exempel dofetilid, amiodaron) antiarytmika, citalopram, tricykliska antidepressiva, metadon, vissa antipsykotika (till exempel fenotiaziner), fluorokinoloner (till exempel moxifloxacin), vissa antimykotika (till exempel flukonazol, pentamidin) och vissa antivirala medel (till exempel telaprevir).

Warfarin och andra antikoagulantia

Inga interaktioner med warfarin har observerats i frivilliga studier.

Patienter som behandlats med roxitromycin och vitamin K-antagonister har dock rapporterats ha förlängd protrombintid eller ökat INR-värde (International Normalized Ratio), vilket kan bero på en infektion.

Det är lämpligt att följa upp INR när roxitromycin och vitamin K-antagonister administreras samtidigt.

Disopyramid

En *in vitro*-studie har visat att roxitromycin kan tränga undan proteinbunden disopyramid. *In vivo* kan denna effekt leda till ökad halt av fritt disopyramid i serum. Därför ska patienterna övervakas med ett elektrokardiogram (EKG) och om möjligt ska disopyramidhalten i serum övervakas.

Försiktighetsåtgärder

Digoxin och andra hjärtglykosider

En studie på friska frivilliga visade att roxitromycin kan öka absorptionen av digoxin. Denna effekt, som också förekommer tillsammans med andra makrolider, kan i sällsynta fall leda till hjärtglykosidtoxicitet. Symtom på detta kan vara illamående, kräkningar, diarré, huvudvärk och yrsel. Hjärtglykosidtoxicitet kan också leda till ledningsfel i hjärtat och/eller arytmier. Därför ska patienter som får samtidig behandling med roxitromycin och digoxin eller någon annan hjärtglykosid övervakas med EKG och hjärtglykosidhalten i serum övervakas. Övervakning är nödvändig om symtom som tyder på eventuell överdosering av hjärtglykosid utvecklas.

Klass IA och III läkemedel mot arytmier

Roxitromycin ska, liksom andra makrolider, användas med försiktighet hos patienter som får läkemedel mot arytmier IA och III (se avsnitt 4.4).

HMG-CoA-reduktashämmare

Vid samtidig användning av roxitromycin och HMG-CoA-reduktashämmare (statiner) finns risk för negativa muskeffekter, som rabdomyolys, beroende på eventuell ökad exponering för statiner. Var försiktig vid samtidig användning av roxitromycin och HMG-CoA-reduktashämmare, och följ upp patienterna angående tecken och symtom på myopati.

Hänsyn till samtidig användning bör tas för följande preparat:

Midazolam

Samtidig användning av roxitromycin och midazolam kan öka AUC och elimineringshalveringstiden för midazolam, vilket leder till en ökad effekt av midazolam hos patienter som behandlas med roxitromycin. Det finns inga avgörande tecken på interaktion mellan roxitromycin och midazolam.

Teofyllin/ciklosporin A

Användning av roxitromycin hos patienter som får teofyllin eller ciklosporin A kan leda till en lätt ökning av halterna av teofyllin eller ciklosporin A, men detta kräver vanligtvis ingen ändring av den normala dosen.

Bromokriptin

Roxitromycin kan avsevärt öka AUC och bromokriptinhalten i plasma, vilket leder till ökad risk för biverkningar.

Rifabutin

Roxitromycin kan öka rifabutinhalten i plasma.

Övrigt

Roxitromycin har inte visat sig ha kliniskt betydande interaktion med karbamazepin, ranitidin, aluminium eller magnesiumhydroxid eller med orala preventivmedel som innehåller östrogen och progesteron.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet: Roxitromycin ska inte användas under graviditeten. Exakta data från behandling av gravida kvinnor med roxitromycin saknas. Studier på flera djurarter har inte visat några teratogena eller fetotoxiska effekter vid doser upp till 200 mg/kg/dygn eller 40 gånger den terapeutiska dosen till människa.

Amning: Det finns ingen klinisk erfarenhet av roxitromycin under amning. En liten mängd roxitromycin utsöndras i bröstmjölks (se avsnitt 5.2). Användning under amning rekommenderas inte.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som kör bil eller använder maskiner ska informeras om risken för yrsel. Synnedläggning och dimsyn kan påverka patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner (avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Incidensen av biverkningar är ungefär 4 % (150 mg x 2) och 10 % (300 mg x 1). Vid dessa doser är andelen gastrointestinala biverkningar 3 % respektive 7 %, alltså en högre andel vid dosering en gång dagligen.

Infektioner och infestationer <i>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):</i>	Superinfektioner (vid långvarig användning) <i>Clostridium difficile</i> -kolit (pseudomembranös kolit)
Blodet och lymfsystemet <i>Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$):</i> <i>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):</i>	Eosinofili Agranulocytos, neutropeni, trombocytopeni
Immunsystemet <i>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):</i>	Anafylaktisk chock
Psykiska störningar <i>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):</i>	Hallucinationer, förvirringstillstånd
Centrala och perifera nervsystemet <i>Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$):</i> <i>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):</i>	Huvudvärk, yrsel Parestesi, dysgeusi (störning av smaksinnet), ageusi (förlust av smaksinnet), parosmi (störning av luktsinne), anosmi (förlust av luktsinne)
Ögon <i>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):</i>	Synnedläggning, dimsyn
Öron och balansorgan <i>Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$):</i> <i>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):</i>	Ringningar i öronen (tinnitus) Övergående hörselnedsättning, dålig hörsel, yrsel
Hjärta¹	

<i>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):</i>	Ökade QT-intervall, ventrikulär takykardi, polymorf ventrikeltakykardi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum <i>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):</i>	Bronkospasm
Magtarmkanalen <i>Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$):</i>	Illamående, diarré, kräkningar, dyspepsi (smärta i övre mellersta delen av buken)
<i>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):</i>	Bloddiarré, pankreatit, pseudomembranös kolit (avsnitt 4.4)
Lever och gallvägar <i>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):</i>	Kolestatisk hepatit (kolestatisk eller hepatocellulär akut hepatit)
Hud och subkutan vävnad <i>Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$):</i>	Eksem
<i>Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):</i>	Urtikaria, erythema multiforme
<i>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):</i>	Angioödem, purpura, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, akut generaliserad exantematisk pustulos (AGEP) (se avsnitt 4.4)
Undersökningar <i>Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):</i>	Förhöjda värden för aspartataminotransferas, alaninaminotransferas och alkalisk fosfatas

¹ Liksom för andra makrolider har ökat QT-intervall, ventrikulär takykardi och polymorf ventrikeltakykardi rapporterats i sällsynta fall i samband med roxitromycin.

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 via

Webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Toxicitet: Låg akut toxicitet, men det finns bara begränsad erfarenhet av överdosering.

Symtom: illamående, kräkningar och diarré. Biverkningar som huvudvärk och yrsel kan förekomma och överdosering kan förvärra dessa symtom.

Vård: Vid överdosering ska magsäcken tömmas genom magsköljning och patienten behandlas med tråkol och osmotiskt laxermedel. Ytterligare behandling är symtomatisk. Det finns inget specifikt motgift.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

ATC-kod: J01FA06, makrolidantibiotika.

Roxitromycin är en halvsyntetisk makrolid med en struktur som liknar erytromycinets. Roxitromycin är stabilt i sur miljö och har huvudsakligen bakteriostatisk aktivitet. Den antibakteriella aktiviteten baseras på bindning till bakteriella ribosomer, vilket hämmar proteinsyntesen.

Gränsvärden

Nedan följer de gränsvärden för roxitromycin som fastställts av några nationella kommittéer inom EU:

DIN 58940	S ≤ 2 mg/ml	R ≥ 8 mg/l
SRGA (Sverige)	S ≤ 1 mg/ml	R ≥ 8 mg/l
SFM (Frankrike)	S ≤ 1 mg/ml	R ≥ 4 mg/l
CRG (Nederländerna)	S ≤ 1 mg/ml	R ≥ 1 mg/l

När det gäller mikroorganismer anses till exempel *Staphylococcus* spp. vara känsligt vid MIC-värden (mg/l) ≤ 2 och resistenta ≥ 8. *Haemophilus* spp. är känsligt med en MIC på 8 och resistent mot ≥ 32. Streptokocker är känsliga med MIC-värden ≤ 0,25 och resistenta med MIC ≥ 1.

Känslighet

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och från tid till annan för vissa arter. Därför bör den lokala resistensbilden alltid klarläggas, särskilt vid behandling av allvarliga infektioner. Den här angivna informationen om vissa arters potentiella känslighet för roxitromycin är endast vägledande.

Resistens

Den ribosomala delenheten hos resistenta bakterier har ändrats. Resistensen påverkar alla makrolider och nästan fullständig korsresistens har observerats mellan roxitromycin och erytromycin.

Följande värden är enligt din 58940 (gränsvärden)

Känsliga mikroorganismer

(+) indikerar effekt under kliniska förhållanden	Förvärvad resistensnivå i Europa om variabilitet föreligger (anges i %)
<u>Grampositiva aerob:</u>	
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i> (+)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	
• erytromycinkänslig	
<i>Staphylococcus aureus</i>	
• meticillinkänslig	
<i>Staphylococcus aureus</i>	16,7
• oxacillinkänslig	
<i>Staphylococcus aureus</i>	
• koagulasnegativ	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	
• oxacillinkänslig	16,7
<i>Streptococcus agalactiae</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (+)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
• penicillinkänslig	9,4
<i>Streptococcus pyogenes</i> (+)	
<i>Streptococcus</i> A-grupp	0
<i>Streptococcus viridans</i> grupp (+)	
β-hemolytiska streptokocker (+)	

<u>Gramnegativa aerobier:</u> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Campylobacter</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> (+)	
<u>Anaerobier:</u> <i>Clostridium perfringens</i>	
<u>Övriga:</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (+) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (+) <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> (+) <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma hominis</i> (+) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (+) <i>Ureaplasma urealyticum</i> (+)	8

Delvis känsliga mikroorganismer:

(+) indikerar effekt under kliniska förhållanden	Förvärvad resistensnivå i Europa om variabilitet föreligger (anges i %)
<u>Grampositiva aerobier:</u> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <ul style="list-style-type: none"> • oxacillinresistent 	58,5 39,1 42,5
<u>Anaerobier:</u> <i>Bacteroides fragilis</i> De flesta anaerobier varierar i känslighet	
<u>Övriga:</u> <i>V. cholerae</i>	

Resistenta mikroorganismer:

(+) indikerar effekt under kliniska förhållanden.	Förvärvad resistensnivå i Europa om variabilitet föreligger (anges i %)
<u>Grampositiva aerobier:</u> <i>Enterococcus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <ul style="list-style-type: none"> • erytromycinresistent • erytromycin- och oxacillinresistent • oxacillinresistent • meticillinresistent <i>Staphylococcus epidermidis</i> (2 mg/l) <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <ul style="list-style-type: none"> • erytromycinresistent • erytromycin- och oxacillinresistent 	> 90–100 > 90 92,8 91,7 98 > 90 > 90–100
<u>Gramnegativa aerobier:</u> <i>Haemophilus influenzae</i> (+) <i>H. parainfluenzae</i> (+) Gramnegativa aerobier <i>Enterobacteriaceae</i> Gramnegativa tarmbakterier <i>Pasteurella multocida</i> <i>Pseudomonas</i> spp.	41

<u>Anaerob:</u> <i>Clostridium difficile</i> Anaeroba gramnegativa stavar	
<u>Övriga:</u> <i>Mycoplasma hominis</i> (+)	

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption: För att uppnå maximal absorption ska tablettarna tas minst 15 minuter före måltid. Kinetiken för roxitromycin är icke-linjär och AUC och C_{\max} -värdena ökar inte proportionellt med dosen. Medelvärden för C_{\max} -värden hos friska försökspersoner är 5,8–10,1 µg/ml för en engångsdos på 150 mg och 7,2–12,0 µg/ml för en engångsdos på 300 mg. Viss ackumulering inträffar efter 15 dagars upprepad dosering, med genomsnittliga C_{\max} -värden från 6,57–9,3 µg/ml (150 mg) och från 10,4–10,9 µg/ml (300 mg). Maximal halt i plasma uppnås inom ungefär 1–2 timmar.

Plasmaproteinbindning vid kliniskt relevanta halter är 80–96 %. Roxitromycin binder (saturerande) med hög affinitet till sura alfa-1-syra glykoproteiner och med låg affinitet (osaturerande) till albumin. Bindningen är koncentrationsberoende när halten överstiger 4 mg/ml.

Distribution: Roxitromycin tränger väl in i olika vävnader och kroppsvätskor. I multipeldosstudier har höga halter i vävnad observerats i lungorna, tonsillerna, munhålan, slemhinna, prostata och livmoder 6 till 12 timmar efter dosering. Roxitromycin ackumuleras i makrofager och polymorfonukleära neutrofiler; förhållandet mellan halterna utanför och inne i cellerna varierar från 14 till 190. Preparatet passerar i liten utsträckning genom blod-hjärnbarriären.

En halveringstid på 6,3–16 timmar efter en engångsdos på 150–450 mg har rapporterats. Efter upprepad dosering har en halveringstid på 12–13 timmar rapporterats, vilket leder till terapeutiska halter i plasma vid den rekommenderade dosen.

Mycket små mängder roxitromycin utsöndras i bröstmjölk. I praktiken är den utsöndrade fraktionen mindre än 0,05 % av läkemedelsdosen.

Metabolism och eliminering: Mer än hälften av dosen utsöndras oförändrad. Roxitromycin metaboliseras huvudsakligen i levern. Tre metaboliter har identifierats i feces och urin: deskladinosroxitromycin, N-monodemetyloxitromycin och N-didemetyloxitromycin.

Efter oral administrering utsöndras merparten av roxitromycin genom feces och en del utsöndras genom lungorna. Endast en liten del utsöndras via urinen, varför roxitromycin kan ges i oförändrad dos till patienter med nedsatt njurfunktion.

Särskilda patientgrupper: Efter en oral dos på 150 mg kan preparatets halveringstid förlängas till ungefär 25 timmar och C_{\max} kan öka hos patienter med nedsatt leverfunktion; se avsnitt 4.2. Njursjukdom i slutstadiet ändrade inte C_{\max} -värden, jämfört med friska försökspersoner.

När roxitromycin 2,5 mg två gånger dagligen administrerades till spädbarn och barn under sex dagar, var de genomsnittliga C_{\max} -värdena 10,1 µg/ml (5–13 månader), 8,7 µg/ml (2–4 år) och 8,8 µg/ml (5–12 år).

Halveringstiden för roxitromycin i plasma är förlängd hos äldre patienter. AUC och maximal halt efter upprepad dosering är dock endast måttligt högre jämfört med motsvarande värden för yngre patienter. Därför behövs ingen dosjustering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Roxitromycin, liksom erytromycin, har *in vitro* visats orsaka dosberoende förlängning av QRS-komplexet. En sådan effekt har inte setts hos människa, men bedöms vara möjlig vid klinisk användning.

Det finns inga andra prekliniska data avseende allmäntoxicitet och genotoxicitet som är relevanta för läkaren, utöver vad som anges under andra rubriker i produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletkärna:

majsstärkelse
hydroxietylcellulosa
vattenfri kolloidal kiseldioxid
natriumstärkelseglykolat (typ A och B)
poloxamer 188
povidon (K 30)
magnesiumstearat
talk

Filmdragering:

propylenglykol
vattenfritt glukos
titandioxid (E171)
hypromellos

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Läkemedlet kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC-aluminiumblister

150 mg: 14, 15, 20 och 100 tabletter

300 mg: 7 och 10 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

150 mg: 20825

300 mg: 20826

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12.8.2005

Datum för den senaste förnyelsen: 11.6.2009

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

3.1.2022