

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Roksitromysiini 150 mg ja 300 mg.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

150 mg tabletti sisältää 1,12 mg vedetöntä glukoosia.

300 mg tabletti sisältää 2,24 mg vedetöntä glukoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

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

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Tabletit tulisi ottaa ainakin 15 minuuttia ennen ateriaa.

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

Keuhkokuumeepotilaita voidaan hoitaa annostuksella 300 mg kerran vuorokaudessa.

Annostus munuaisten vajaatoiminnassa:

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

Annostus maksan vajaatoiminnassa:

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

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

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

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).

4.3 Vasta-aiheet

Tunnettu yliherkkyys makrolideille tai jollekin valmisteen apuaineelle.

Samanaikainen vasokonstriktiivisten ergotalkaloidien käyttö (ks. myös kohta 4.5).

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset

Makrolidiantibioottien ja vasokonstriktiivisten 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).

Varotoimet

Varovaisuutta tulee noudattaa ja hoito aloittaa vasta tarkan diagnoosin jälkeen, jos roksitromysiiniä annetaan potilaille, joilla on jo ennestään havaittu hypokalemia, AV-johtumishäiriö, sydämen rytmihäiriö tai pidentynyt QT-aika.

Roksitromysiiniä ei suositella potilaille, joilla on vakava maksan vajaatoiminta, ja sitä tulisi antaa varoen potilaille, joilla on vähäinen tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Maksa-arvoja on seurattava säännöllisesti potilailla, joilla on merkkejä maksan vajaatoiminnasta tai jos roksitromysiinin aikaisempi käyttö on aiheuttanut maksan toiminnan häiriöitä. Roksitromysiini-hoidon lopettamista tulee harkita, jos maksa-arvot heikkenevät hoidon aikana.

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

Varovaisuus on tarpeen, jos roksitromysiiniä käytetään yhdessä muiden mahdollisesti QTaikkaa 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).

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.

Peristaltiikkaa lamauttavien lääkeaineiden käyttö on vasta-aiheista.

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).

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 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 Kvitamiiniantagonisteja käytetään samanaikaisesti.

Disopyramidi

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

Varotoimet

Digoksiini ja muut sydänglykosidit

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

Luokan IA ja III rytmihäiriölääkkeet

Roxithromycin, kuten muutkin makrolidit, tulee käyttää varoen potilaalla, joka sai IA ja III rytmihäiriölääkkeet.

HMG-CoA-reduktaasin estäjät

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

Samanaikainen käyttö on otettava huomioon

Midatsolaami/triatsolaami

Roksitromysiinin ja midatsolaamin tai triatsolaamin samanaikainen käyttö saattaa lisätä midatsolaamin/triatsolaamin AUC:tä ja pidentää eliminaation puoliintumisaikaa johtaen vaikutuksen voimistumiseen.

Teofylliini

Roksitromysiinin käyttö potilailla, jotka saavat suuria määriä teofylliinia, saattaa johtaa teofylliinipitoisuuksien nousuun seerumissa ja siten teofylliinitoksisuuden voimistumiseen. Teofylliinipitoisuuksien seuraamista suositellaan hoidon aikana, varsinkin jos potilaan teofylliinipitoisuus ennen hoitoa ylittää 15 µg/ml tai kyseessä on teofylliinihoito saava lapsipotilas.

Bromokriptiini

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

Siklosporiini

Eräessä kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin roksitromysiinin vaikutusta siklosporiinialtistukseen. 8 sydänsiirtopotilasta, jotka käyttivät siklosporiinia vähintään 1 kuukauden ajan, sai 150 mg roksitromysiiniä kahdesti vuorokaudessa 11 päivän ajan. Roksitromysiini suurensi plasman siklosporiinipitoisuuksia 50 %. Pitoisuudet pienenevät vähitellen, kun roksitromysiinin käyttö lopetettiin. Roksitromysiinin samanaikainen annostus siklosporiinin kanssa saattaa aiheuttaa siklosporiinipitoisuuksien nousua. Siklosporiiniantonnosta ei yleensä tarvitse muuttaa.

Rifabutiini

Roksitromysiini voi suurentaa plasman rifabutiinipitoisuuksia.

Muiden

Roksitromysiinillä ei ole osoitettu olevan kliinisesti merkitseviä interaktioita Karbamatsepiinin tai ranitidiinin kanssa.

Antasidit

Alumiinia tai magnesiumia sisältävät antasidit saattavat alentaa makrolidien biologista hyväksikäytettävyyttä. Tältä yhteisvaikutukselta voidaan kuitenkin välttyä ottamalla antasidit 2 tuntia ennen tai jälkeen makrolidin.

Ergotamiini /dihydroergotamiini

Roksitromysiinin ja ergotamiinin, tai dihydroergotamiinin, samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa perfuusiohäiriöitä, varsinkin sormissa ja varpaissa.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus: 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. Roksitromysiinin turvallisuutta ihmisikiölle ei ole vahvistettu. Roksitromysiiniä ei pitäisi käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä.

Imetys: Roksitromysiinin käytöstä imetyksen aikana ei ole kliinistä kokemusta. Pieni määrä roksitromysiinista erittyy äidinmaitoon. Käyttöä imetyksen aikana ei suositella.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaille, jotka ajavat autoa tai käyttävät koneita, on kerrottava mahdollisesta huimauksesta.

4.8 Haittavaikutukset

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

Infektiot <i>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):</i>	Superinfektiot (pitkäaikaisessa käytössä) <i>Clostridium difficile</i> –koliitti (pseudomembranoottinen koliitti)
Veri ja imukudos: <i>Melko harvinainen (≥1/1 000, < 1/100):</i> <i>Harvinainen (≥1/10 000, <1/1 000)</i>	Eosinofilia Muutoksia veriarvoissa (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>	Päänsärky, huimaus
<i>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):</i>	Parestesiat
Kuulo ja tasapainoelin: <i>Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$):</i>	Ohimenevä kuulon menetys, huonokuuloisuus, huimaus ja korvien soiminen (tinnitus)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: <i>Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$):</i>	Bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö: <i>Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$):</i>	Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, dyspepsia (keskiylävatsan kipu)
<i>Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):</i>	Ummetus, ilmavaivat
<i>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)</i>	Veriripuli
Maksa ja sappi: <i>Melko harvinainen ($1/1\ 000$, $< 1/100$):</i>	Transaminaasien ja/tai alkalisten fosfataasien ja/tai bilirubiinin nousu
<i>Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$):</i>	Palautuva kolestaasi. Kolestaattinen hepatiitti (kolestaattinen tai hepatosellulaarinen akuutti hepatiitti)
Iho ja ihonalainen kudos: <i>Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$):</i>	Ihottuma
<i>Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$):</i>	Punoitus, urtikaria, erythema multiforme
<i>Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$):</i>	Ekseema, Stevens-Johnsonin oireyhtymä
<i>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):</i>	purppura, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: <i>Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$):</i>	Heikkous, epämukava olo, angioödeema, anafylaktinen reaktio, maku- ja/tai hajuaistin häiriöt
Sydän¹ <i>Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):</i>	QT-ajan piteneminen, kammiotakykardia, kääntyvien kärkien takykardia

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 tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä

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

4.9 Yliannostus

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

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

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

5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

ATC-koodi: JO1FA06, 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	$S \leq 2 \text{ mg/ml}$	$R \geq 8 \text{ mg/l}$
SRGA (Ruotsi)	$S \leq 1 \text{ mg/ml}$	$R \geq 8 \text{ mg/l}$
SFM (Ranska)	$S \leq 1 \text{ mg/ml}$	$R \geq 4 \text{ mg/l}$
CRG (Alankomaat)	$S \leq 1 \text{ mg/ml}$	$R \geq 1 \text{ mg/l}$

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

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. Tässä annettu tieto tiettyjen lajien mahdollisesta herkkyydestä roksitromysiinille on vain suuntaa antava.

Resistenssi

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

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

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

Resistentit mikro-organismit:

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

5.2 Farmakokineetiikka

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

Sitoutuminen plasman proteiineihin kliinisesti merkittävinä 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 terapeutitset plasmapitoisuudet suositelluilla annoksilla.

Biotransformaatio ja eliminaatio: Yli puolet annoksesta erittyy muuttumattomana. Roksitromysiini metaboloituu pääasiassa maksassa. Kolme metaboliittia on todettu ulosteesta ja virtsasta: deskladinoosiroksitromysiini, N-monodemetyyliroksitromysiini ja N-dimetyyliroksitromysiini.

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.

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

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

6 FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

maissitärkkelys
hydroksipropyyliselluloosa
vedetön kolloidinen piidioksidi
natriumitärkkelysglykolaatti (tyyppi A ja B)
poloksameeri 188
povidoni (K 30)
magnesiumstearaatti
talkki

Kalvopäilyste:

propyleeniglykoli
vedetön glukoosi
titaanidioksidi (E171)
hypromelloosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC-alumiini-läpipainopakkaus

150 mg: 14, 15, 20 ja 100 tablettia

300 mg: 7 ja 10 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7 MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

5260 Odense S

Tanska

8 MYYNTILUVAN NUMEROT

150 mg: 20825

300 mg : 20826

9 MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.8.2005

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.02.2016