

24. marts 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Roxithromycin "Medical Valley", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

31524

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Roxithromycin "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

En filmovertrukket tablet indeholder 150 mg roxithromycin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

En filmovertrukket tablet indeholder 0,9 mg glucosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

150 mg filmovertrukne tabletter: runde, bikonvekse, hvide, filmovertrukne tabletter med delekærv på den ene side.

Diameter: 9,5–9,8 mm.

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Roxithromycin "Medical Valley" er indiceret til behandling af infektioner, der er forårsaget af roxithromycin-følsomme mikroorganismer. Sådanne infektioner omfatter:

*Luftvejsinfektioner:* Pneumoni erhvervet uden for hospital, især pneumoni, der skyldes *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydiae psittaci* (ornithosis) eller *Chlamydia pneumoniae* (TWAR). Tonsillitis, pharyngitis og akut otitis media hos patienter med overfølsomhed over for betalaktam-antibiotika, eller når behandling dermed af andre grunde anses for uegnet.

*Urogenitale infektioner,* der skyldes *Chlamydia trachomatis* (navnlig urethritis eller cervicitis).

*Hud- og bløddelsinfektioner*: såsom furunkulose, pyoderma, impetigo, rosen hos patienter med overfølsomhed over for betalaktam-antibiotika, eller når behandling dermed af andre grunde findes uegnet.

Officielle/nationale retningslinjer vedrørende antibakteriel resistens, korrekt brug og ordination af antibiotika bør tages i betragtning.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Den normale dosis er 1 tablet på 150 mg to gange dagligt (hver 12. time).

Patienter med pneumoni kan behandles med en dosis på 300 mg én gang dagligt.

*Dosering ved nedsat nyrefunktion*

Dosisændring er ikke nødvendig i tilfælde af nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

*Dosering ved nedsat leverfunktion*

Roxithromycin "Medical Valley" frarådes hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Hvis behandling med roxithromycin af kliniske grunde er absolut nødvendig i denne patientgruppe, kan der administreres halvdelen af den sædvanlige daglige dosis.

Roxithromycin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

Hos *ældre patienter* er dosisændring ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*

Hos *børn* med en legemsvægt over 40 kg bør doseringen være den samme som hos voksne.

Roxithromycin er frarådet hos børn med en legemsvægt under 40 kg.

Behandlingsvarighed:

Som hovedregel bør behandling med Roxithromycin "Medical Valley" administreres i yderligere 3 til 4 dage efter bedring af de kliniske symptomer.

Behandling i mindst 10 dage er indiceret ved behandling af infektioner med ß-hæmolytiske streptokokker for at forhindre senkomplikationer (f.eks. gigtfeber, glomerulonephritis).

Administration

Oral.

Tabletten bør tages senest 15 minutter før et måltid.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof, over for andre makrolider eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Samtidig behandling med vasokonstriktive sekalealkaloider (se pkt. 4.5).
* Samtidig administration af lægemidler, som har et smalt terapeutisk vindue, og som er substrater for CYP3A4 (f.eks. astemizol, cisaprid, pimozid og terfenadin) (se også pkt. 4.4 og 4.5).
* Peristaltikhæmmende midler er kontraindiceret.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Svær vasokonstriktion ("ergotisme") med mulig nekrose af ekstremiteterne er blevet rapporteret, når antibiotika af makrolidtypen er blevet administreret samtidig med vasokonstriktive sekalealkaloider. Det skal altid sikres, at der ikke behandles med disse alkaloider, før der ordineres roxithromycin (se pkt. 4.5)

Svære bulløse reaktioner

Der er rapporteret om tilfælde af svære bulløse hudreaktioner, som f.eks. Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) med roxithromycin. Hvis der opstår tegn eller symptomer på AGEP, SJS eller TEN (f.eks. progressivt hududslæt, ofte med blistre eller slimhindelæsioner), bør roxithromycinbehandlingen seponeres.

Forsigtighedsregler

Roxithromycin bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion, og der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med let til moderat nedsat leverfunktion.

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre.

Renal udskillelse af roxithromycin og dets metabolitter udgør ca. 10 % af en oral dosis. Doseringen bør forblive uændret ved nedsat nyrefunktion.

*Lægemidler, der potentielt kan forlænge QT-intervallet*

Der er set forlænget QT-interval ved behandling med makrolider, herunder roxithromycin. Der skal udvises forsigtighed, når roxithromycin administreres til:

* patienter med forstyrrelser i den atrioventrikulære overledning, hjertearytmi, dokumenteret erhvervet forlængelse af QT-intervallet eller medfødt forlænget QT-interval.
* patienter, der udviser proarytmiske tilstande (f.eks. ukorrigeret hypokaliæmi, hypomagnesiæmi eller klinisk signifikant bradykardi).
* patienter, der tager andre lægemidler, som potentielt kan forlænge QT-intervallet (se pkt. 4.5). Disse omfatter antiarytmika i klasse IA (f.eks. quinidin, procainamid, disopyramid) og klasse III (f.eks. dofetilid, amiodaron), citalopram, tricykliske antidepressiva, methadon, visse antipsykotika (f.eks. phenothiaziner, pimozid), fluorquinoloner (f.eks. moxifloxacin), visse svampemidler (f.eks. fluconazol, pentamidin), visse antivirale lægemidler (f.eks. telaprevir) og lægemidler som astemizol og cisaprid.

Ligesom det er tilfældet med andre makrolider, kan roxithromycin potentielt forværre myasthenia gravis.

Clostridium difficile-associeret sygdom: Diarré under eller efter behandling med roxithromycin kan være et symptom på pseudomembranøs colitis, især hvis den er voldsom, vedvarende og/eller blodig. Ved mistanke om pseudomembranøs colitis skal roxithromycin seponeres øjeblikkeligt.

Lægemidlets virkning hos børn er ikke dokumenteret. Roxithromycin er ikke beregnet til brug hos børn og voksne med en legemsvægt under 40 kg.

Ved behandling ud over 14 dage bør der foretages regelmæssige rutinemæssige laboratorieundersøgelser af nyrer, lever og blod.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder glucose. Bør ikke anvendes til patienter med glucose/galactose­malabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Samtidig anvendelse af følgende andre lægemidler er kontraindiceret**

Vasokonstriktive sekalealkaloider (se pkt. 4.3).

Peristaltikhæmmende midler (se pkt. 4.3).

*Astemizol, cisaprid, pimozid*

Roxithromycin er en svag CYP3A4-hæmmer. Andre lægemidler, som f.eks. astemizol, cisaprid eller pimozid, der metaboliseres af hepatisk CYP3A4-isozym, er blevet associeret med forlængelse af QT-intervallet og/eller hjertearytmi (typisk torsades de pointes) som følge af en stigning i serumkoncentrationen på grund af interaktion med signifikante hæmmere af dette isozym, herunder visse makrolid-antibiotika. Selvom roxithromycin har en begrænset eller manglende evne til at danne kompleks med CYP3A og dermed hæmme metabolismen af andre lægemidler, som metaboliseres af dette isozym, kan muligheden for klinisk interaktion mellem roxithromycin og de ovennævnte lægemidler dog hverken påvises eller udelukkes med sikkerhed. Derfor frarådes samtidig anvendelse af roxithromycin og disse lægemidler (se pkt. 4.3).

*Terfenadin*

Nogle makrolider interagerer med terfenadin med øget serumkoncentration af terfenadin til følge. Dette kan forårsage svære ventikulære rytmier, som for eksempel torsades de pointes. Selvom denne reaktion ikke er påvist med roxithromycin, og studier med et begrænset antal raske frivillige forsøgspersoner ikke har påvist nogen farmakokinetisk interaktion eller relevante EKG-ændringer, kan kombinationen af roxithromycin og terfenadin ikke anbefales.

**Samtidig anvendelse af følgende lægemidler frarådes**

*Lægemidler med potentiale til at forlænge QT-intervallet*

Forsigtighed er påkrævet, når roxithromycin administreres til patienter, der tager andre lægemidler med potentiale til at forlænge QT-intervallet (se pkt. 4.4). Disse omfatter antiarytmika i klasse IA (f.eks. quinidin, procainamid, disopyramid) og klasse III (f.eks. dofetilid, amiodaron), citalopram, tricykliske antidepressiva, methadon, visse antipsykotika (f.eks. phenothiaziner), fluorquinoloner (f.eks. moxifloxacin), visse svampemidler (f.eks. fluconazol, pentamidin), og visse antivirale lægemidler (f.eks. telaprevir).

*Warfarin og andre antikoagulantia*

Der er ikke fundet interaktion med warfarin i studier med frivillige; dog er der fundet stigninger i protrombintiden eller international normaliseret ratio (INR), som muligvis kan forklares ved selve infektionen, hos patienter behandlet med roxithromycin og vitamin K-antagonister. INR bør overvåges ved samtidig behandling med roxithromycin og vitamin K-antagonister.

*Disopyramid*

Et *in vitro-*studie har vist, at roxithromycin kan fortrænge proteinbunden disopyramid. En sådan effekt *in vivo* vil kunne resultere i øgede serumkoncentrationer af fri disopyramid. Derfor bør EKG og om muligt serumkoncentrationen af disopyramid kontrolleres.

**Forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Digoxin og andre hjerteglykosider*

Et studie med raske frivillige har vist, at roxithromycin kan øge absorptionen af digoxin. Denne effekt, som er fælles for andre makrolider, kan meget sjældent resultere i hjerteglykosid-toksicitet. Dette kan vise sig ved symptomer såsom kvalme, opkastning, diarré, hovedpine eller svimmelhed; hjerteglykosid-toksicitet kan også udløse ledningsforstyrrelser og/eller forstyrrelse af hjerterytmen. Patienter i behandling med roxithromycin og digoxin eller andet hjerteglykosid bør derfor EKG-monitoreres, og serumkoncentrationen af hjerteglykosid bør kontrolleres. Dette er obligatorisk, hvis der forekommer symptomer, som kan tyde på hjerteglykosid-overdosering.

*Antiarytmika i klasse IA og III*

Roxithromycin bør, som andre makrolider, anvendes med forsigtighed hos patienter, som får antiarytmika i klasse IA og III (se pkt. 4.4).

*HMG-CoA-reduktasehæmmere*

Når roxithromycin og en HMG-CoA-reduktasehæmmer (statin) kombineres, er der en potentiel risiko for muskelrelaterede bivirkninger, såsom rhabdomyolyse, på grund af den mulige stigning i statineksponeringen. Der bør udvises forsigtighed ved kombination af statiner og roxithromycin, og patienterne bør overvåges for sygdomstegn og symptomer på myopati.

**Kombinationer, der skal tages i betragtning**

*Midazolam*

Samtidig administration af roxithromycin og midazolam kan øge AUC og elimination­halveringstiden af midazolam, hvilket resulterer i forstærket effekt af midazolam hos patienter i behandling med roxithromycin. Der er ingen afgørende evidens for interaktion mellem roxithromycin og midazolam.

*Theophyllin/ciclosporin A*

Brug af roxithromycin til patienter, der får theophyllin eller ciclosporin A, kan være forbundet med en mindre stigning i serumkoncentrationen af theophyllin eller ciclosporin A, men dette kræver generelt ikke en ændring i den sædvanlige dosering.

*Bromocriptin*

Roxithromycin kan bevirke en væsentlig stigning i AUC og plasmakoncentrationen af bromocriptin med risiko for øgede bivirkninger.

*Rifabutin*

Roxithromycin kan øge plasmakoncentrationen af rifabutin.

*Andre*

Der er ingen klinisk signifikant interaktion med carbamazepin, ranitidin, aluminium- eller magnesiumhydroxid, orale kontraceptiva indeholdende østrogener og progesteroner.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Roxithromycin bør ikke anvendes under graviditet. Der er utilstrækkelige data på anvendelse af roxithromycin til gravide kvinder. Dyreforsøg har ikke påvist teratogene eller føtotoksiske virkninger ved doser op til 200 mg/kg/dag, eller 40 gange den terapeutiske humane dosis.

Amning

Der er ingen klinisk erfaring med anvendelse i ammeperioden. Der udskilles små mængder roxithromycin i modermælken (se pkt. 5.2). Anvendelse i ammeperioden frarådes.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Roxithromycin "Medical Valley" påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Personer, der fører motorkøretøj eller betjener maskiner, bør informeres om risikoen for svimmelhed. Synsnedsættelse og sløret syn kan påvirke patientens evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Den totale bivirkningsfrekvens er henholdsvis ca. 4 % (150 mg×2) og 10 % (300 mg×1). Henholdsvis 3 % og 7 % er gastrointestinale bivirkninger, dvs. frekvensen stiger ved dosering med én daglig dosis.

Bivirkningerne er klassificeret efter systemorganklasse. Hyppighederne er defineret som følger: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥1/1000 til <1/100), sjælden (≥ 1/10.000, < 1/1000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Systemorganklasse | Almindelig | Ikke almindelig | Sjælden | Ikke kendt |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  |  |  | Superinfektion (ved langvarig brug), clostridium difficile colitis (pseudomembranøs colitis). |
| Blod og lymfesystem |  | Eosinofili |  | Agranulocytose, neutropeni, trombocytopeni |
| Immunsystemet |  |  |  | Anafylaktisk shock |
| Psykiske forstyrrelser |  |  |  | Hallucinationer, konfusion |
| Nervesystemet | Svimmelhed, hovedpine |  |  | Paræstesi, dysgeusi (forstyrrelser i smagssans), ageusi (manglende smagssans), parosmi (forstyrrelser i lugtesans), anosomi (manglende lugtesans). |
| Øjne |  |  |  | Synsnedsættelse, sløret syn |
| Øre og labyrint |  | Tinnitus |  | Forbigående døvhed, hypoacusis, vertigo |
| Hjerte1 |  |  |  | QT-interval­forlængelse, ventrikulær takykardi, Torsades de Pointes |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  |  | Bronkospasmer |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme, opkastning, dyspepsi (epigatriske smerter), diarré |  |  | Blodig diarré, pancreatitis, pseudomembranøs colitis (pkt. 4.4). |
| Lever og galdeveje |  |  |  | Cholestatisk hepatitis (cholestatisk eller hepatocellulær akut hepatitis). |
| Hud og subkutane væv | Eksem | Nældefeber, erythema multiforme |  | Angiødem, purpura, Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) (se pkt. 4.4). |
| Undersøgelser |  |  |  | Øget aspartat-aminotransferase (ASAT), øget alanin-aminotransferase (ALAT), øget basisk fosfatase |

**1**Som med andre makrolider er der indberettet sjældne tilfælde af QT-forlængelse, ventrikulær takykardi og Torsades de Pointes i forbindelse med roxithromycin.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

*Toksicitet:* Lav akut toksicitet, men der er begrænset erfaring med overdosering.

Symptomer: kvalme, opkastning og diarré. Bivirkninger som hovedpine og svimmelhed kan forekomme og forstærkes ved overdosering.

I tilfælde af en overdosis skal maven tømmes ved ventrikelaspiration, og patienten skal behandles med aktivt kul og med et osmotisk virkende afføringsmiddel. Yderligere behandling er symptomatisk. Der findes ingen specifik antidot.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: J 01 FA 06. Makrolid-antibiotika.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Roxithromycin er et semisyntetisk makrolid med en struktur tæt beslægtet med erythromycin. Roxithromycin er stabilt i surt miljø og er hovedsageligt bakteriostatisk. Den antibakterielle virkning udøves ved binding til bakteriernes ribosomer, hvorved proteinsyntesen hæmmes.

*Breakpoints*

I EU er følgende breakpoints for roxithromycin fastlagt af nationale myndigheder:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| DIN58940  SRGA (SE)  SFM (FR)  CRG (NL) | S ≤ 2 mg/ml  S ≤ 1 mg/ml  S ≤ 1 mg/ml  S ≤ 1 mg/ml | R ≥ 8 mg/l  R ≥ 8 mg/l  R ≥ 4 mg/l  R ≥ 1 mg/l |

Mikroorganismer som *Stafylococcus* spp. vurderes at være følsomme ved MIC-værdier (i mg/l) ≤ 2 og resistente ved MIC ≥ 8. *Hæmofilius* spp. er følsomme ved 8 og resistente ved MIC ≥ 32. Streptokokker er følsomme ved MIC ≤ 0,25 og resistente ved MIC ≥ 1.

*Følsomhed*

Prævalensen af erhvervet resistens kan variere geografisk og med tiden for udvalgte arter. Derfor bør den lokale resistenssituation altid tages i betragtning, især ved behandling af svære infektioner. Informationerne her giver kun tilnærmet vejledning om sandsynligheden for, at specifikke arter er følsomme over for roxithromycin.

*Resistens*

Den ribosomale subumit er ændret i resistente bakterier. Denne resistens rammer alle makrolider, og der er næsten komplet krydsresistens mellem roxithromycin og erythromycin.

*Følgende værdier er i overensstemmelse med DIN 58940 (Breakpoints):*

|  |  |
| --- | --- |
| Følsomme mikroorganismer |  |
| (+) angiver behandlingseffekt under kliniske forhold. | Europæisk udbredelse af erhvervet resistens, hvor denne vides at variere  (i %) |
| Grampositive aerober: |  |
| *Arcanobacterium haemolyticum* |  |
| *Corynebacterium diphtheriae* |  |
| *Listeria monocytogenes*  *Staphylococcus aureus* (+) |  |
| *Staphylococcus aureus*   * erythromycin-følsom |  |
| *Staphylococcus aureus*   * methicillin-følsom |  |
| *Staphylococcus aureus*   * oxacillin-følsom | 16,7 |
| *Staphylococcus aureus*   * koagulase-negativ |  |
| *Staphylococcus aureus*   * oxacillin-følsom | 16,7 |
| *Streptococcus agalactiae* |  |
| *Streptococcus pneumoniae* (+)  *Streptococcus pneumoniae*   * penicillin-følsom | 9,4 |
| *Streptococcus pyogenes* (+) |  |
| *Streptococcus-*gruppe A  *Streptococcus viridans-*gruppe (+)  β-hæmolytiske streptokokker (+) | 0 |
| Gramnegative aerober: |  |
| *Bordetella pertussis* |  |
| *Campylobacter* |  |
| *Neisseria gonorrhoaae* |  |
| *Neisseria meningitidis* |  |
| *Moraxella catarrhalis* (+) |  |
| Anaerober: |  |
| *Clostridium perfringens* |  |
| Andre: |  |
| *Chlamydia trachomatis* (+) |  |
| *Chlamydia pneumoniae* (+) |  |
| *Chlamydia psittaci* |  |
| *Gardnerella vaginalis* (+) |  |
| *Legionella pneumophila*  *Mycoplasma hominis* (+) |  |
| *Mycoplasma pneumoniae* (+) | 8 |
| *Ureaplasma urealyticum* (+) |  |
| Intermediært følsomme mikroorganismer: |  |
| (+) angiver behandlingseffekt under kliniske forhold. | Europæisk udbredelse af erhvervet resistens, hvor denne vides at variere  (i %) |
| Grampositive aerober: |  |
| *Staphylococcus aureus* | 58,5 |
| *Staphylococcus haemolyticus* | 39,1 |
| *Staphylococcus haemolyticus*   * oxacillin-resistent | 42,5 |
| Anaerober: |  |
| *Bacteroides fragilis* |  |
| De fleste anaerober viser varierende følsomhed |  |
| Andre: |  |
| *V. cholerae* |  |
| Resistente mikroorganismer: |  |
| (+) angiver behandlingseffekt under kliniske forhold. | Europæisk udbredelse af erhvervet resistens, hvor denne vides at variere  (i %) |
| Grampositive aerober: |  |
| *Enterococcus* |  |
| *Staphylococcus aureus*   * erythromycin-resistent * erythromycin-oxacillin-resistent * oxacillin-resistent * methicillin-resistent | > 90-100  > 90  92,8  91,7 |
| *Staphylococcus epidermidis* (2 mg/l) | 98 |
| *Staphylococcus haemolyticus*   * erythromycin-resistent * erythromycin-oxacillin-resistent | > 90  > 90-100 |
| Gramnegative aerober: |  |
| *Haemophilus influenzae* (+) | 41 |
| *H. parainfluenzae* (+) |  |
| Gramnegative aerober |  |
| *Enterobacteriaceae* |  |
| Gramnegative intestinale bakterier |  |
| *Pasteurella multocida* |  |
| *Pseudomonas* spp. |  |
| Anaerober: |  |
| *Clostridium difficile* |  |
| Anaerobe gramnegative stave |  |
| Andre: |  |
| *Mycoplasma hominis* (+) |  |

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

For at opnå maksimal absorption bør tabletten tages mindst 15 minutter før et måltid.

Roxithromycin udviser non-lineær kinetik, og AUC og Cmax øges ikke proportionalt med dosis. Efter enkeltdoser på 150 mg og 300 mg til raske frivillige lå middelværdierne for Cmax henholdsvis i området 5,8-10,1 µg/ml og 7,2-12,0 µg/ml. Ved gentagen dosering i op til 15 dage ses en marginal akkumulation med middelværdier for Cmax på 6,57-9,3 µg/ml (150 mg) og 10,4-10,9 µg/ml (300 mg). Maksimal plasmakoncentration opnås efter cirka 1-2 timer.

Proteinbindingen er 80-96% ved klinisk relevante koncentrationer. Roxithromycin bindes med høj affinitet til alfa-1-glykoproteiner (mættet binding) og med lav affinitet til albumin (umættet binding). Bindingen er koncentrationsafhængig ved koncentrationer over 4 mg/ml.

Fordeling

Roxithromycin penetrerer let forskellige vævstyper og kropsvæsker. Særligt høje vævskoncentrationer er set i lunger, tonsiller, sinus mucosa, prostata og uterus 6 og 12 timer efter administration i studier med gentagen dosering. Roxithromycin akkumuleres i makrofager og polymorfnukleære neutrofiler; intracellulære/ekstracellulære koncentrationsratioer varierer mellem 14 og 190. Passagen over blod-hjerne-barrieren er begrænset.

Halveringstiden ved enkeltdosering ligger mellem 6,3 og 16 timer ved doser på 150-450 mg. Efter gentagen dosering er halveringstiden 12-13 timer, hvilket giver terapeutiske plasmakoncentrationer ved de anbefalede doser.

Roxithromycin udskilles næsten ikke i modermælken. I praksis udskilles under 0,05 % af den administrerede dosis.

Biotransformation og elimination

Mere end halvdelen af dosis udskilles uomdannet. Roxithromycin metaboliseres overvejende i leveren. Tre metabolitter er blevet identificeret i fæces og urin: descladinoseroxithromycin, N-monodemethylroxithromycin og N-didemethyl­roxithromycin.

Efter oral indtagelse sker udskillelsen overvejende i fæces og til en vis grad via lungerne. Kun en lille mængde udskilles i urinen, og derfor kan roxithromycin administreres i uændret dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Særlige populationer

Hos patienter med nedsat leverfunktion kan halveringstiden forlænges til cirka 25 timer, og Cmax øges efter oral administration af en dosis på 150 mg, se pkt. 4.2. Ved nyresygdom i slutstadiet var Cmax uændret i forhold til raske forsøgspersoner.

Hos spædbørn og børn, der fik roxithromycin 2,5 mg/kg to gange daglig i 6 dage, var middelværdierne for Cmax henholdsvis 10,1 µg/ml (aldersgruppe 5-13 måneder), 8,7 µg/ml (aldersgruppe 2-4 år) og 8,8 µg/ml (aldersgruppe 5-12 år).

Plasmahalveringstiden af roxithromycin er forhøjet hos ældre patienter. Dosisjustering er dog ikke nødvendig, idet AUC og maksimale koncentrationer efter gentagen dosering kun er moderat øget i forhold til yngre patienter.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Det er påvist, at roxithromycin, ligesom erythromycin, udløser en koncentrationsafhængig QRS-forlængelse *in vitro*. Sådanne virkninger er ikke set hos mennesker, men anses for mulige ved klinisk brug.

Der er ikke andre prækliniske data vedrørende generel toksicitet, virkninger på reproduktion og genotoksicitet, der er relevante for den ordinerende læge, bortset fra de data, der allerede er beskrevet under andre overskrifter i dette produktresumé.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne:

Cellulose, mikrokrystallinsk

Stivelse, pregelatineret

Carmellosenatrium, lavsubstitueret

Povidon (K-30)

Glyceroldibehenat

Magnesiumstearat

Silica, kolloid vandfri

Poloxamer (type 188)

Filmovertræk:

Glucosemonohydrat

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Macrogol (type 400)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

23 måneder

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Blisterkort af PVC/aluminium i papæske.

Pakningsstørrelser: 20, 24, 25 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

62349

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

3. juli 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

24. marts 2021