

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

**Renicin 150 mg filmsko obložene tablete**  
**Renicin 300 mg filmsko obložene tablete**

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg roksitromicina.  
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg roksitromicina.

Pomožne snovi z znanim učinkom: brezvodna laktoza.

Ena 150 mg filmsko obložena tableta vsebuje 3,36 mg brezvodne laktoze.

Ena 300 mg filmsko obložena tableta vsebuje 0,84 mg brezvodne laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

150 mg tablete so bele do skoraj bele, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete.  
300 mg tablete so bele do skoraj bele, bikonveksne filmsko obložene tablete z zarezo na obeh straneh. Tableta se lahko deli na dve enaki polovici.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Okužbe, ki jih povzročajo za roksitromicin občutljivi mikroorganizmi:

- okužbe zgornjega dela dihal (tonsilitis, faringitis, angina, akutno vnetje obnosnih votlin),
- okužbe spodnjega dela dihal (pljučnica, bronhitis),
- vnetje srednjega ušesa,
- odontogene okužbe,
- okužbe kože in mehkih tkiv (vključno s furunkulozo, piodermijo, impetigom, erizipelom),
- acne vulgaris,
- akutni enterokolitis in sistemske okužbe, ki jih je povzročil *Campylobacter jejuni*,
- razjeda na dvanajstniku in želodcu ter kronični gastritis (ki ga je povzročil *Helicobacter pylori*),
- okužbe, ki jih povzročajo mikoplazme, klamidije in legionela,
- okužbe rodil in sečil,
- druge okužbe z bakterijami, ki so občutljive za roksitromicin, pri bolnikih, ki so preobčutljivi za penicilin,
- davica,
- oslovski kašelj,
- preprečevanje revmatske vročice.

Pri jemanju zdravila Renicin je treba upoštevati uradne smernice glede primerne uporabe protibakterijskih sredstev.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje in način uporabe zdravila sta odvisna od stopnje izraženosti okužbe, občutljivosti patogenega organizma in bolnikovega splošnega zdravstvenega stanja.

### Odmerjanje

#### Odrasli in otroci/mladostniki, ki tehtajo več kot 30 kg

Običajen dnevni odmerek (bolniki, ki tehtajo več kot 40 kg) je 300 mg, to je ena 150-miligramska tableta na 12 ur zjutraj in zvečer ali ena 300-miligramska tableta vsakih 24 ur. Pri otrocih, ki tehtajo od 30 do 40 kg, je običajen dnevni odmerek ena 150 mg tableta na vsakih 12 ur.

#### Odmerjanje v primeru nepravilnega delovanja jeter/ledvične insuficience

Bolnikom s hudo jetrno okvaro odmerek zmanjšamo: dajemo 150 mg enkrat na dan (ena tableta po 150 mg na vsakih 24 ur, pred jedjo).

Enako odmerjamo zdravilo tudi bolnikom s hujšo ledvično okvaro, kadar je očistek kreatinina manjši kot 0,25 ml/s (15 ml/min) (glejte poglavje 4.4).

V primeru hude ledvične insuficience je priporočljivo tudi spremljanje koncentracije roksitromicina v serumu.

#### Odmerjanje pri starejših osebah

Zmanjševanje odmerkov običajno ni potrebno (v primeru zmanjšane delovanja ledvic, do katerega je prišlo le zaradi starosti).

#### Način in trajanje uporabe

Filmsko obloženo tableto je treba vzeti ne da bi jo žvečili, z obilno količino tekočine, 15 minut pred obrokom hrane.

Trajanje uporabe je odvisno od kliničnih in bakterioloških izvidov. Po odpravi simptomov je treba zdravljenje nadaljevati še najmanj dva dneva.

Pri streptokoknih okužbah mora zdravljenje trajati najmanj 10 dni, da bi se izognili ponovitvi okužbe ali poznejšim zapletom. Tudi zdravljenje uretritisa, cervicitisa in cervovaginitisa ne sme trajati manj kot 10 dni. Vendarle pa se, dokler niso na razpolago dodatne klinične izkušnje, roksitromicina ne sme jemati dlje kot 4 tedne.

## 4.3 Kontraindikacije

Uporaba roksitromicina je kontraindicirana v primeru:

- preobčutljivosti na roksitromicin, makrolidne antibiotike ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- sočasnega zdravljenja z vazoaktivnimi ergot alkaloidi (glejte poglavje 4.5)
- sočasnega jemanja zdravil z majhno terapevtsko širino, ki so substrati CYP3A4 (npr. astemizol, cisaprid, pimozid in terfenadin) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

## 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri sočasni uporabi makrolidnih antibiotikov in vazokonstriktorno delujočih ergot alkaloidov so poročali o zelo izraziti vazokonstrikciji ("ergotizmu") z možno nekrozo okončin. Preden se predpiše roksitromicin, se je treba vselej prepričati, da bolnik teh alkaloidov ne uporablja (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Roksitromicin se lahko daje le po skrbni presoji razmerja med koristmi in tveganji v primerih:

- prirojenega ali pridobljenega podaljšanega QT intervala,
- hipokaliemije, hipomagneziemije,
- klinično pomembne bradikardije,
- simptomatične srčne insuficience,
- aritmij v anamnezi.

Previdnost je potrebna, kadar se roksitromicin uporablja pri bolnikih, ki jemljejo druga zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.5). To vključuje antiaritmike iz skupine IA (npr. kinidin, prokainamid, dizopiramid) in iz skupine III (npr. dofetilid, amiodaron), citalopram, triciklične antidepresive, metadon, nekatere antipsihotike (npr. fenotiazine), fluorokinolone (npr. moksifloksacin), nekatera protiglivična zdravila (npr. flukonazol, pentamidin) in nekatera protivirusna zdravila (npr. telaprevir).

Pri hudi jetrni insuficienci uporaba roksitromicina ni priporočljiva. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je treba roksitromicin uporabljati previdno.

Pri starejših bolnikih odmerkov ni treba prilagajati.

Delež roksitromicina in njegovih metabolitov, ki se izloča preko ledvic, znaša približno 10 % peroralnega odmerka. Pri ledvični insuficienci mora odmerjanje ostati nespremenjeno.

Znano je, da poraba drugih makrolidov poslabša stanje miastenije gravis, zato to pričakujemo tudi pri roksitromicinu.

Priporočljivo je spremljanje delovanja jeter in ledvic ter krvne slike, še zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (npr. več kot 2 tedna) (glejte poglavje 4.8).

Obolenje, povezano s *Clostridium difficile*: driska med zdravljenjem z roksitromicinom ali po njem, še zlasti če je huda, trdovratna in/ali krvava, je lahko znak psevdomembranskega kolitisa. V primeru suma na prisotnost psevdomembranskega kolitisa, je treba z dajanjem roksitromicina takoj prenehati.

Pri dolgotrajni uporabi zdravila lahko pride do sekundarnih okužb z odpornimi bakterijami ali glivami.

Zdravilo Renicin vsebuje brezvodno laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

##### **Kontraindicirane kombinacije zdravil**

Vazokonstriktorni ergot alkaloidi (glejte poglavje 4.3).

Roksitromicin je šibek zaviralec CYP3A4.

##### Astemizol, cisaprid, pimoizid

Druga zdravila, kot na primer astemizol, cisaprid ali pimoizid, ki se presnavljajo z jetrnim izoencimom CYP3A, so bila povezana s podaljšanjem intervala QT in/ali srčnimi aritmijami (običajno Torsades de pointes). Zaradi medsebojnega delovanja z izrazitimi zaviralci tega izoencima, vključno z nekaterimi makrolidnimi protibakterijskimi zdravili, se njihova koncentracija v serumu poveča. Roksitromicin nima sposobnosti tvorbe kompleksov s CYP3A, oziroma je taka sposobnost omejena, zato ne more zavirati presnavljanja drugih zdravil preko tega izoencima. Možnosti za pojav kliničnega medsebojnega delovanja

roksitromicina z zgoraj omenjenimi zdravili ni mogoče zanesljivo niti potrditi niti izključiti, zato uporaba roksitromicina skupaj s takimi zdravili ni priporočljiva.

### Terfenadin

Določeni makrolidi imajo farmakokinetične interakcije s terfenadinom, kar privede do povečane koncentracije terfenadina v serumu. To lahko povzroči hudo ventrikularno aritmijo, običajno Torsades de pointes. Čeprav take reakcije pri roksitromicinu niso ugotovili, raziskave pri omejenem številu zdravih prostovoljcev pa niso pokazale nobenih farmakokinetičnih interakcij ali pomembnih sprememb EKG, sočasna uporaba roksitromicina in terfenadina ni priporočljiva.

### **Kombinacije, ki niso priporočljive**

#### Zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT

Kadar se roksitromicin uporablja pri bolnikih, ki jemljejo druga zdravila, ki lahko podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.4), je potrebna previdnost. To vključuje antiaritmike iz skupine IA (npr. kinidin, prokainamid, dizopiramid) in iz skupine III (npr. dofetilid, amiodaron), citalopram, triciklične antidepresive, metadon, nekatere antipsihotike (npr. fenotiazine), fluorokinolone (npr. moksifloksacin), nekatera protiglivična zdravila (npr. flukonazol, pentamidin) in nekatera protivirusna zdravila (npr. telaprevir).

#### Varfarin in drugi antikoagulanti

V raziskavah pri prostovoljcih niso ugotovili nobenih medsebojnih interakcij z varfarinom; vendar pa so poročali o podaljšanju protrombinskega časa ali mednarodnega umerjenega razmerja (International Normalised Ratio (INR)) pri bolnikih, ki so se zdravili z roksitromicinom in antagonistom vitamina K, kar bi bilo mogoče razložiti z epizodo okužbe. Med sočasnim zdravljenjem z roksitromicinom in antagonistom vitamina K je smiselno spremljati vrednost INR.

#### Dizopiramid

*In vitro* raziskava je pokazala, da roksitromicin lahko z beljakovin izrine nanje vezan dizopiramid; posledično se lahko *in vivo* povečajo koncentracije prostega dizopiramida v serumu. Zato je treba spremljati EKG in če je mogoče, koncentracije dizopiramida v serumu.

### **Previdnostni ukrepi**

#### Digoksin in drugi srčni glikozidi

Raziskava pri zdravih prostovoljcih je pokazala, da roksitromicin lahko poveča absorpcijo digoksina. Ta učinek, ki je skupen vsem makrolidom, lahko zelo redko privede do kardiotsičnosti glikozidov.

To se lahko kaže s simptomi, kot so navzea, bruhanje, driska, glavobol ali omotica; toksično delovanje glikozidov na srce lahko izzove motnje v prevajanju v srčni mišici in/ali motnje srčnega ritma. Zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z roksitromicinom in digoksinom ali kakšnim drugim srčnim glikozidom, spremljati EKG in če je mogoče, koncentracije srčnega glikozida v serumu; to je obvezno v primeru pojava simptomov, ki nakazujejo preveliko odmerjanje srčnega glikozida.

Roksitromicin moramo, tako kot druge makrolide, previdno uporabljati pri bolnikih, ki prejemajo antiaritmike razreda IA ali III.

#### Zaviralci HMG-CoA reduktaze

Kadar se roksitromicin in zaviralec HMG-CoA reduktaze (statin) uporabljata sočasno, obstaja možnost pojava neželenih učinkov na mišice, kot je npr. rabdomioliza, zaradi možnega povečanja izpostavljanja statinu.

Previdnost je potrebna, kadar se statin uporablja skupaj z roksitromicinom, pri bolnikih pa je treba biti pozoren na pojavljanje znakov in simptomov miopatije.

## **Upoštevati moramo tudi naslednje kombinacije**

### Midazolam

Sočasna uporaba roksitromicina (300 mg na dan) in midazolama (15 mg peroralno) je povečala AUC midazolama (občutljiv substrat CYP3A4) za 47 %, kar bi lahko povečalo učinke midazolama.

### Teofilin

Zaznali so blago povečanje koncentracij teofilina v plazmi, vendar na splošno zaradi tega ni treba spreminjati običajnega odmerka.

### Bromokriptin

Roksitromicin lahko poveča AUC in koncentracije bromokriptina v plazmi, kar bi lahko povečalo tveganje za pojav neželenih učinkov bromokriptina.

### Ciklosporin

V klinični raziskavi za oceno vpliva roksitromicina na izpostavljenost ciklosporinu je 8 prejemnikov srčnega transplantata, ki so jih zdravili s ciklosporinom najmanj 1 mesec, 11 dni dvakrat na dan prejelo roksitromicin v odmerku 150 mg. Roksitromicin je povzročil 50 % povečanje koncentracij ciklosporina v plazmi, ki pa so se po prenehanju dajanja roksitromicina postopoma zmanjševale.

### Rifabutin

Roksitromicin lahko poveča koncentracijo rifabutina v plazmi.

## **Drugo**

Klinično pomembnih medsebojnih delovanj s karbamazepinom, ranitidinom, aluminijem ali magnezijevim hidroksidom ni.

Znane so študije kliničnih interakcij, na sicer zelo majhnem številu oseb, pri katerih so ugotavljali vplive roksitromicina in peroralnih kontraceptivov, ki vsebujejo estrogene in progestogene. Rezultati so bili negativni.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Raziskave na večih živalskih vrstah niso pokazale nobenih teratogenih ali fetotoksičnih učinkov pri odmerkih do 200 mg/kg/dan ali 40-kratniku terapevtskega odmerka, ki se uporablja pri ljudeh. Varnost uporabe roksitromicina med nosečnostjo pri človeku glede vpliva na zarodek ni bila dokazana.

### Dojenje

Majhne količine roksitromicina se pri ljudeh izločajo v mleko. Če je potrebno, je treba prenehati z dojenjem ali z uporabo tega zdravila pri materi.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Potrebna je pozornost glede možnega pojava omotice.

## **4.8 Neželeni učinki**

Pri razvrstitvi pogostnosti pojavljanja neželenih učinkov je bil uporabljen naslednji dogovor:

---

Zelo pogosti:  $\geq 1/10$

Pogosti:  $\geq 1/100$  do  $<1/10$

Občasni:  $\geq 1/1.000$  do  $<1/100$

Redki:  $\geq 1/10.000$  do  $<1/1.000$

Zelo redki:  $<1/10.000$

Neznana pogostnost: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti

#### Infekcijske in parazitske bolezni

Redki: kandidoza na spolovilih, kandidoza v ustih

Neznana pogostnost: superinfekcija (pri dolgotrajni uporabi); kolitis, povzročen s *Clostridium difficile* (pseudomembranski kolitis)

#### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redki: limfopenija

Občasni: eozinofilija

Neznana pogostnost: agranulocitoza, nevtropenija, trombocitopenija

#### Bolezni imunskega sistema

Pogosti: alergijske reakcije: preobčutljivostna reakcija različne stopnje izraženosti, vključno z reakcijami kože in sluznic, kot so rdečina, otekline, ki jih spremlja srbenje, ali brez srbenja

Redki: angioedem, purpura, otekanje obraza, jezika in/ali grla, dispneja

Zelo redki: resne alergijske reakcije nedaleč od anafilaktičnega šoka. Pri takih reakcijah je potrebno takoj prenehati z zdravljenjem in začeti z običajnimi postopki za nujna stanja (npr. antihistaminiki, kortikosteroidi, simpatomimetiki, in če je potrebno, umetno dihanje).

Neznana pogostnost: anafilaktični šok

#### Psihiatrične motnje

Neznana pogostnost: halucinacije, stanje zmedenosti

#### Bolezni endokrinega sistema

Neznana pogostnost: hiperglikemija

#### Bolezni živčevja

Pogosti: omotica, glavobol

Redki: vrtoglavica

Neznana pogostnost: parestezija, disgevizija (motnje v zaznavanju okusa), agevzija, parosmia (motnje v zaznavanju vonja), anosmia

#### Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Neznana pogostnost: bronhospazem

#### Bolezni prebavil

Pogosti: bolečina v trebuhu, navzea, bruhanje, dispepsija (bolečina v epigastriju), driska, zaprtje, napenjanje, izguba apetita

Redki: pseudomembranski enterokolitis

Neznana pogostnost: krvava driska, pankreatitis

#### Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: povečane ravni transaminaz in/ali alkalne fosfataze in/ali bilirubina

Redki: reverzibilna holestaza, akutni hepatitis, hepatična encefalopatija

Neznana pogostnost: holestatski hepatitis (holestatski ali hepatocelularni akutni hepatitis)

#### Bolezni kože in podkožja

Pogosti: kožni izpuščaji

Občasni: multiformni eritem, rdečina, koprivnica

Redki: ekcem

Neznana pogostnost: angioedem, purpura, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza

#### Preiskave

Neznana pogostnost: povečana raven aspartat aminotransferaze (ASAT), povečana raven alanin aminotransferaze (ALAT), povečana raven alkalne fosfataze v krvi

#### Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Neznana pogostnost: prehodna gluhost, naglušnost, vrtoglavica, tinitus

#### Srčne bolezni (1)

Neznana pogostnost: podaljšanje QT intervala, ventrikularna tahikardija, Torsade de pointes, motnje v delovanju srca

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

*Redki:* oslabelost, neugodje

Poročali so tudi o spremembi barve nohtov.

Tako kot pri drugih makrolidnih antibiotikih so o podaljšanju QT intervala, ventrikularni tahikardiji in Torsade de points pri uporabi roksitromicina redko poročali.

#### **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih**

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti naslednje ukrepe: simptomatsko zdravljenje.

Preveliki odmerki makrolidnih zdravil lahko povzročijo predvsem slabost in bruhanje, v zelo redkih primerih jetrno okvaro.

Specifičnega antidota ni.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

**Farmakoterapevtska skupina:** Makrolidi, linkozamidi in streptogramini, makrolidni antibiotiki, oznaka ATC: J01FA06.

Roksitromicin je polsintetični derivat makrolidnega antibiotika eritromicina. Njegovo protibakterijsko delovanje *in vitro* je podobno delovanju matične učinkovine.

### **Kot občutljive na roksitromicin je mogoče obravnavati naslednje vrste bakterij**

#### Gram-pozitivne

*Streptococcus pyogenes* (skupina A)  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus mitis, sanguis, viridans*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Corynebacterium diphtheriae*  
*Listeria monocytogenes*

#### Neznačilni patogeni

*Chlamydia trachomatis*  
*Chlamydia psittaci*  
*Chlamydia pneumoniae*  
*Gardnerella vaginalis*  
*Legionella pneumophila*  
*Legionella* spp.  
*Mycoplasma pneumoniae*  
*Ureaplasma urealyticum*

#### Gram-negativne

*Bordetella pertussis*  
*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*  
*Helicobacter pylori*  
*Camphylobacter* spp.  
*Haemophilus ducreyi*

### **Naslednje bakterije izkazujejo zmerno občutljivost**

*Staphylococcus aureus* (občutljiv za meticilin/oksacilin)  
*Staphylococcus epidermidis* (občutljiv za meticilin/oksacilin)

### **Odpornost**

*Enterobacteriaceae* kot tudi *Pseudomonas* spp. in *Clostridium difficile* so odporne.

Na meticilin/oksacilin odporen *Staphylococcus aureus* (MRSA) kot tudi sevi *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) so običajno odporni tudi na roksitromicin.

Stafilokokne vrste (kot na primer *S. haemolyticus*), *Haemophilus influenzae* in *Moraxella catarrhalis* so delno odporne; na penicilin G odporni pnevmokoki in enterokoki so vedno odporni tudi na roksitromicin.

### **Mehanizem delovanja**

Roksitromicin tako kot drugi makrolidi zavira nastajanje beljakovin v bakterijski celici. Veže se na podenoto 50S bakterijskega ribosoma in blokira translokacijske reakcije.

Zaradi dobrega prodiranja zdravila v celice učinkuje proti znotrajceličnim bakterijam (*Chlamydia*, *Legionella*, *Listeria*, *Toxoplasma*).

Roksitromicin se kopiči v humanih monocitih, kjer je razmerje med celično in zunajcelično koncentracijo C/E = 14 in je bistveno večje kot pri drugih antibiotikih. Roksitromicin zelo dobro prodira v humane polimorfonuklearne levkocite. Prevzem in koncentracija v humanih makrofagih sta pri roksitromicinu bistveno večja kot pri eritromicinu.

Roksitromicin deluje *in vitro* s humanimi fagociti, polimorfonuklearnimi nevtrofilci in monociti sinergijsko baktericidno. Pri koncentracijah, manjših od MIK, bistveno zvečuje fagocitozo *Staphylococcus aureus* v humanih makrofagih. Po zdravljenju okužbe, ki jo je povzročil *S. aureus* z roksitromicinom, se zveča tudi bakterijska fagocitoza. Stimulacijsko delovanje eritromicina je šibkejše.

Zaviranje aktivacije T-limfocitov z roksitromicinom nakazuje možnost uporabe roksitromicina kot imunosupresivnega in/ali antialergijskega sredstva. Roksitromicin bistveno zavira nastajanje vnetnih citokinov, na primer TNF-alfa (tumor necrosis factor alfa). Te običajno sproščajo fagociti po stimulaciji z bakterijskimi endotoksini.

#### Občutljivost

Pogostnost pridobljene odpornosti se za izbrane vrste lahko spreminja z zemljepisnim položajem in časom, zato je treba redno preverjati lokalne podatke o odpornosti, še posebno pri zdravljenju hudih okužb. V tem poglavju navedeni podatki predstavljajo le smernico kar zadeva verjetno občutljivost določenih patogenov na roksitromicin.

#### Mejne vrednosti

MIK mejne vrednosti za roksitromicin so priporočene s strani EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing).

Organizem	Mejne vrednosti občutljivosti (mg/L)	
	Občutljiv	Odporen
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> skupine A,B,C in G	≤ 0,5	> 1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5	> 1
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	> 16
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5	> 1

#### Specifični podatki za spekter delovanja roksitromicina glede na situacijo, ki se nanaša na odpornost

V tej razpredelnici navedeni podatki predstavljajo trenutne vidike odpornosti (spekter odpornosti v Evropi v odstotkih) za roksitromicin in jih je treba interpretirati pregledno s spektrom delovanja in stanjem, kar zadeva odpornost.

Vrsta bakterije	<i>In vitro</i> podatki
<b>Občutljiv aerob, Gram-pozitiven</b> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (občutljiv na penicilin)	9 %
<i>Staphylococcus aureus</i> (občutljiv na oksacilin)	17 %
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> (občutljiv na oksacilin)	17 %
<b>Drugi občutljivi</b> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	8 %
<b>Vmesni aerob, Gram-pozitiven</b> <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	39 %
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> (odporen na oksacilin)	43 %
<b>Odporen aerob, Gram-pozitiven</b> <i>Staphylococcus aureus</i> (odporen na oksacilin)	93 %
<i>Staphylococcus aureus</i> (odporen na eritromicin)	> 90-100 %

<i>Staphylococcus aureus</i> (odporen na eritromicin-/oksacilin)	> 90 %
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> (odporen na eritromicin)	> 90 %
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> (odporen na eritromicin-/oksacilin)	> 90-100 %

*Streptococcus pyogenes* je lahko odporen na makrolide. Odpornost na makrolide je bila statistično značilna v območju 3,2 % do 31 %. Testirana je bila v 1050 kliničnih izolatih *S. pyogenes* v 11 preiskovalnih centrih v petih državah po Evropi (med julijem 1998 in julijem 1999).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Roksitromicin se po peroralnem jemanju hitro absorbira. Plazemske koncentracije so največje uro in pol do dve uri po zaužitju zdravila. Po uporabi 150-miligranskega odmerka znaša 6,6 do 7,9 mg/l, po zaužitju 300-miligranskega pa 9,1 do 10,8 mg/l. Jemanje roksitromicina 15 minut po obroku povzroči dvakratno zmanjšanje največjih plazemskih koncentracij in površine pod krivuljo plazemskih koncentracij. Jemanje zdravila 15 minut pred jedjo pa na absorpcijo ne vpliva. Koncentracija roksitromicina postane stabilna četrty dan jemanja več odmerkov zdravila na dan, nato se ne kopiči več.

### Porazdelitev

Roksitromicin se tako kot drugi makrolidni antibiotiki obilno porazdeli po celem telesu. Koncentracije so največje v tkivih in telesnih tekočinah (večje od vrednosti  $MIC_{90}$  za občutljive bakterije).

Zdravilo se trdno, specifično in nasičeno veže na  $\alpha_1$ -glikoprotein v plazmi. Plazemski očistek roksitromicina je odvisen od odmerka ali plazemske koncentracije.

### Biotransformacija

Majhen del zaužitega zdravila se presnavlja v jetrih. V seču in blatu so odkrili tri presnovke: deskladinozni derivat, N-monodemetiliran in N-didemetiliran derivat. V blatu so odkrili še dva neidentificirana presnovka.

### Izločanje

Po jemanju enkratnega odmerka roksitromicina se 74,2 % snovi izloči v nespremenjeni aktivni obliki, in sicer 53,4 % z blatom, manj kot 15 % skozi pljuča in 7 do 12 % s sečem.

Razpolovna doba izločanja po enkratnem 150-miligramskem in 300-miligramskem odmerku traja 7,2 do 15,5 ur; pri tem obstajajo večje razlike med bolniki in tudi pri istem bolniku.

Farmakokinetični profil roksitromicina pri otrocih in starejših je podoben kot pri odraslih.

Farmakokinetika roksitromicina pri bolnikih z blago do zmerno ledvično odpovedjo ni odvisna od stopnje ledvične okvare, zato prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina manjši od 0,25 ml/s (15 ml/min)) je bila razpolovna doba izločanja v primerjavi s tistimi z normalnim delovanjem ledvic bistveno daljša.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Po izpostavljanju roksitromicinu, kot so opažali tudi pri drugih predstavnikih, ki spadajo v skupino makrolidnih antibiotikov, lahko pride so podaljšanja QT intervala.

Toksičnost pri ponavljajoči se uporabi: veliki peroralni odmerki 400 mg/kg/dan v obdobju 4 tednov so imeli pri podganah in opicah za posledico škodljive učinke na jetra. Pri podganah je prišlo do dodatnih škodljivih reakcij, ki so prizadele moške spolne organe, endokrini pankreas, zobe in kosti. Poleg tega je zmanjšana absorpcija kalcija imela za posledico negativno ravnotežje kalcija v kosteh.

Pri psih je prišlo do škodljivih sprememb, ki so prizadele jetra in moške spolne žleze, kot tudi, med pet mesecev trajajočim dajanjem roksitromicina, endokrini pankreas.

Pri mladih psih je roksitromicin povzročil spremembe v zakostenevanju hrustancev od šestega dneva dajanja naprej. Pri mladih opicah so visoki peroralni odmerki roksitromicina, ki so jih živali prejemale 4 tedne, povzročili histološke spremembe na epifiznem disku na stegenici.

V raziskavah vplivov na razmnoževanje je pri podganah, miših in kuncih prišlo do povečane izgube plodov po implantaciji in do zmanjšane teže plodov po dajanju odmerkov, ki so bili toksični za matere.

Roksitromicin prehaja preko placente in v plodu doseže približno 25 % koncentracije v serumu pri materi.

Običajne raziskave za preverjanje genotoksičnih učinkov so bile negativne.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Jedro:

poloksamer  
mikrokristalna celuloza (E460)  
povidon  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)  
predgelirani škrob  
krospovidon  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat (E470b)

#### Obloga:

hipromeloza (E464)  
hidroksipropilceluloza  
brezvodna laktoza  
makrogol 400  
titanov dioksid (E171)  
karnauba vosek.

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Zdravilo Renicin 150 mg je na voljo v škatli z enim pretisnim omotom (Alu/PVC/PVDC) po 10 filmsko obloženih tablet.

Zdravilo Renicin 300 mg je na voljo v škatli z enim pretisnim omotom (Alu/PVC/PVDC) po 5, 7 ali 10 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija.

### **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/93/01339/001-004

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 17.12.1993

Datum zadnjega podaljšanja: 17.12.2010

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

17.09.2018