

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Roximstad 150 mg, filmdragerade tabletter  
Roximstad 300 mg, filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Roximstad 150 mg:  
En filmdragerad tablett innehåller 150 mg roxitromycin.

Hjälpämne med känd effekt:  
En filmdragerad tablett innehåller 1,8 mg laktos monohydrat.

Roximstad 300 mg:  
En filmdragerad tablett innehåller 300 mg roxitromycin.

Hjälpämne med känd effekt:  
En filmdragerad tablett innehåller 3,6 mg laktos monohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Roximstad 150 mg:  
Rund vit, bikonvex filmdragerad tablett.

Roximstad 300 mg:  
Avlång vit kapselformad dragerad tablett med benvit kärna och brytskåra på ena sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Roximstad ges för behandling mot infektioner orsakade av roxitromycinkänsliga mikroorganismer. Sådana infektioner inkluderar:

*Luftvägsinfektioner:* Samhällsförvärd pneumoni, i synnerhet pneumoni orsakad av *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci* (ornitos) eller *Chlamydophila pneumoniae* (TWAR).

Tonsillit, faryngit och akut otitis media hos patienter med överkänslighet för betalaktam antibiotika eller när sådan behandling anses som olämplig av andra skäl.

Urogenitala infektioner: orsakade av *Chlamydia trachomatis*.

*Hud- och mjukdelsinfektioner* såsom furunkulos, pyodermi, impetigo, erysipelas hos patienter med överkänslighet för betalaktam antibiotika eller när sådan behandling anses som olämplig av andra skäl.

Hänsyn bör tas till officiella/nationella riktlinjer beträffande antibakteriell resistens och lämplig

användning och förskrivning av antibakteriella medel.

## 4.2 Dosering och administreringssätt

### Dosering

Tabletten ska tas minst 15 minuter före måltid för att säkerställa maximal absorption. Normaldosering är 150 mg 2 gånger dagligen (var 12:e timme).

Patienter med pneumoni kan behandlas med 300 mg 1 gång dagligen.

### *Nedsatt njurfunktion*

För patienter med njurinsufficiens krävs ingen dos justering.

### *Nedsatt leverfunktion*

Roxitromycin ska användas med försiktighet till patienter med lindrig till måttlig nedsatt leverfunktion. Användning av roxitromycin rekommenderas inte till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4). Om behandling med roxitromycin är nödvändig till denna patientgrupp av kliniska skäl, bör hälften av rekommenderad dygns dos (= 150 mg) ges.

Leverfunktionsvärdena måste kontrolleras regelbundet hos patienter med tecken på nedsatt leverfunktion eller om leverfunktionen nedsatts vid tidigare behandling med roxitromycin. Om värdena försämras under behandlingen med Roximstad, bör man överväga att sätta ut behandlingen.

### *Äldre:*

Ingen dos justering behövs.

### *Pediatrisk population:*

För barn som väger mer än 40 kg bör doseringen vara samma som för vuxna.

Roximstad tabletter är inte lämpliga att ge till barn som väger mindre än 40 kg.

Roximstad tabletter är inte lämpliga att ge till barn under 6 år. För dessa patienter finns andra läkemedelsformer att tillgå.

### Administreringssätt

Oral användning.

### Behandlingens längd:

Som regel ges Roximstad i ytterligare 3–4 dagar efter förbättring av de kliniska symptomen.

Behandlingen skall pågå i minst 10 dagar vid behandling av infektioner med beta-hemolytiska streptokocker för att förebygga fördröjda komplikationer (t.ex. reumatisk feber, glomerulonefrit).

## 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot makrolider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering av roxitromycin och någon av följande substanser är kontraindicerat:

- vasokonstriktiva ergotalkaloidderivat (såsom ergotamin och dihydroergotamin) (se avsnitt 4.5)
- läkemedel med smalt terapeutiskt fönster och som är substrat för CYP3A4 (cisaprid, pimozid, astemizol och terfenadin) (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Roxitromycin är kontraindicerat för patienter med medfött långt QT-syndrom eller då långt QT-syndrom finns i släkten (om ej exkluderat av EKG) och för patienter med känd förvärd QT-förlängning (se även avsnitt 4.4).

## 4.4 Varningar och försiktighet

### Varningar

Allvarlig vasokonstriktion ("ergotism") som kan ge nekros i armar och ben har rapporterats när makrolida antibiotika har administrerats samtidigt med vasokonstriktiva ergotalkaloider. Frånvaro av behandling av dessa alkaloider måste alltid kontrolleras innan föreskrivning av roxitromycin (se avsnitt 4.4).

### Försiktighet

Beroende på risk för ökat QT-intervall, ska roxitromycin liksom andra makrolider användas med försiktighet hos patienter med kranskärslssjukdom, sjukdomshistoria med ventrikulära arytmier, icke-korrigerad hypokalemi och/eller hypomagnesemi, bradykardi (<50 bpm).

Försiktighet skall iakttas när roxitromycin ges till patienter som tar:

- läkemedel som förlänger QT-intervallet (se avsnitt 4.5). Dessa inkluderar klass IA (t.ex. kinidin, prokainamid, disopyramid) och klass III (t.ex. dofetilid, amiodaron) antiarytmika, citalopram, tricykliska antidepressiva, metadon, vissa antipsykotika (t.ex. fentiaziner), fluorokinoloner (t.ex. moxifloxacin), vissa medel mot svamp (t.ex. flukonazol, pentamidin), och vissa antivirala läkemedel (t.ex. telaprevir).
- potenta CYP3A4-hämmare, t.ex. proteashämmare och ketokonazol.

Användning av roxitromycin rekommenderas inte till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (t.ex. levercirros med hepatit och/eller ascites). Om behandling med roxitromycin är nödvändig till denna patientgrupp av kliniska skäl, hänvisas till doseringen i avsnitt 4.2.

Leverfunktionsvärdena måste kontrolleras regelbundet hos patienter med tecken på nedsatt leverfunktion eller om leverfunktionen nedsatts vid tidigare behandling med roxitromycin. Om värdena försämras under behandlingen med roxitromycin, dvs. ökning av leverenzymen och/eller bilirubin (gulst), bör man överväga att sätta ut behandlingen.

Roxitromycin skall användas med försiktighet till patienter med mild till måttlig nedsatt leverfunktion.

*Clostridium difficile*-associerad sjukdom: Vid kraftig och ihållande diarré, speciellt om den är svår, långvarig och/eller blodig, under eller efter behandling med roxitromycin, kan vara symtom på *pseudomembranös kolit*. Vid misstanke om *pseudomembranös kolit*, skall roxitromycin behandlingen avbrytas omedelbart. Antiperistaltiska medel är kontraindicerade.

Anafylaktiska reaktioner inklusive angioödem har rapporterats för roxitromycin. Redan efter första administreringen kan anafylaktiska reaktioner utvecklas till en livshotande chock. I sådana fall skall behandlingen med roxitromycin avbrytas och lämplig behandling (t.ex. behandling mot chock) skall påbörjas.

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

Hos vissa patienter har roxitromycin visats sig förlänga QT-intervallet på elektrokardiogram och orsaka ventrikulär takykardi (t.ex. Torsade de Pointes). Om tecken på hjärtarytmi uppkommer under behandling med roxitromycin skall behandlingen avbrytas och EKG skall utföras.

I likhet med andra makrolider kan roxitromycin förvärra eller försvåra myasthenia gravis. Patienter med myasthenia gravis som behandlas med roxitromycin bör rådås att omedelbart uppsöka sjukvård om de upplever att deras symtom förvärras. Behandling med roxitromycin måste därefter avbrytas och stödjande åtgärder vidtas om nödvändigt.

Cirka 10 % av en oral dos av roxitromycin och dess metaboliter utsöndras renalt. Doseringen bör hållas

oförändrad vid nedsatt njurfunktion.

Det är inte nödvändigt att justera dosen hos äldre.

Preparatets effekt har inte dokumenterats på barn. Roximstad 150/300 mg är inte avsett för barn eller patienter som väger mindre än 40 kg.

Speciellt om behandlingsperioden överskrider 14 dagar bör rutinmässiga provtagningar göras regelbundet av njure, lever och blodvärden (se avsnitt 4.8).

#### Hjälpämnen

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Kontraindicerade kombinationer

Roxitromycin är en svag hämmare av CYP3A4 som ökar AUC för midazolam med 47 %. En möjlig kliniskt relevant hämning av CYP3A4 som leder till ökad exponering av samtidigt administrerade läkemedel som är substrat till detta enzym kan inte uteslutas hos vissa patienter. Samtidig administrering av cisaprid, derivat av ergotalkaloider, pimozid, astemizol och terfenadin är därför kontraindicerad och försiktighet bör iaktas vid användning av roxitromycin i kombination med andra läkemedel som har ett smalt terapeutiskt fönster och som metabolieras via CYP3A4.

#### *Astemizol/Cisaprid/Pimozid*

Andra läkemedel, såsom astemizol, cisaprid eller pimozid, som metaboliseras via CYP3A isoenzymer i levern har satts i samband med QT-förlängning och/ eller hjärtarytmier (typiskt Torsades de Pointes) på grund av ökade serumkoncentrationer efter interaktion med signifikant hämmare av detta isoenzym, inklusive några makrolida antibiotika. Även om roxitromycin inte har eller har begränsad förmåga att komplex binda CYP3A och därför hämma metabolismen av andra läkemedel som metaboliseras av dessa isoenzymer kan en potentiel risk för klinisk interaktion av roxitromycin med ovan nämnda läkemedel inte uteslutas med säkerhet, samtidig behandling med dessa substanser och roxitromycin är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

#### *Terfenadin*

Vissa makrolider interagerar med terfenadin, vilket leder till en ökad serumkoncentration av terfenadin. Detta kan resultera i allvarlig ventrikulär arytm, såsom torsade de pointes. Trots att en sådan reaktion inte demonstrerats med roxitromycin och studier med ett begränsat antal friska frivilliga inte har visat någon farmakokinetisk interaktion eller relevanta EKG-förändringar, är kombinationen av roxitromycin och terfenadin kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

#### *Ergotalkaloidderivat*

Samtidig medicinering med roxitromycin och ergotalkaloidderivat (såsom ergotamin och dihydroergotamin) kan leda till allvarlig vasokonstriktion (”ergotism”) med nekros av extremiteter som följd. Kombinationen är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

#### Kombinationer som inte rekommenderas

#### *Läkemedel som kan förlänga QT-intervallet*

Försiktighet bör iaktas när roxitromycin ges till patienter som behandlas med andra läkemedel som kan förlänga QT-intervallet (se avsnitt 4.4). Dessa inkluderar klass IA (t.ex. kinidin, prokainamid,

disopyramid) och klass III (t.ex. dofetilid, amiodaron) antiarytmika, citalopram, tricykliska antidepressiva, metadon, vissa antipsykotika (t.ex. fenotaziner), fluorokinoloner (t.ex. moxifloxacin), vissa antimykotika (t.ex. flukonazol, pentamidin), och vissa virushämmande medel (t.ex. telaprevir).

#### *Warfarin och andra antikoagulantia*

Ingen interaktion med warfarin har hittats i studier på friska frivilliga. Hos patienter som behandlats med roxitromycin och K-vitaminantagonister har dock ökning av protrombintid eller International Normalised Ratio (INR) rapporterats vilket kan bero på antingen en interaktion med roxitromycin eller infektionen (per se). Det är därför klokt att monitorera INR under kombinationsbehandling med roxitromycin och K-vitaminantagonister.

#### *Disopyramid*

En *in-vitro* studie har visat att roxitromycin kan tränga bort proteinbundet disopyramid. En sådan effekt *in vivo* kan resultera i ökade serumnivåer av fri disopyramid. Därför bör EKG och, om möjligt, serumnivåerna av disopyramid kontrolleras.

#### Försiktighetsåtgärder för användning

##### *Digoxin och andra hjärtglykosider*

En studie på friska försökspersoner har visat att roxitromycin kan öka absorptionen av digoxin. Ett liknande fenomen har beskrivits för andra makrolider och kan i mycket sällsynta fall resultera i hjärtglykosid toxicitet. Detta kan visa sig genom symtom som illamående, kräkningar, diarré, huvudvärk eller yrsel, hjärtglykosid toxicitet kan också framkalla förändringar i EKG-parametrar. Patienter som behandlas med roxitromycin och digoxin eller någon annan hjärtglykosid skall därför följas upp med EKG och serumnivån av hjärtglykosider skall kontrolleras. Detta är obligatoriskt om symtom som tyder på hjärtglykosid överdosering har inträffat.

Roxithromycin, liksom andra makrolider, bör användas med försiktighet till patienter som får klass IA och III antiarytmika.

##### *HMG-CoA reductashämmare*

När roxitromycin och en HMG-CoA reductashämmare (statin) kombineras, finns det potentiell risk för muskelrelaterade biverkningar, såsom rabdomyolys på grund av en möjlig ökning av statinexponeringen. Försiktighet bör iaktas när en statin kombineras med roxitromycin och patienterna skall monitoreras för tecken och symtom på myopati.

#### Kombinationer som skall beaktas

##### *Ciklosporin*

I en klinisk studie för att utvärdera effekten av roxitromycin på exponering av ciklosporin, fick 8 hjärttransplanterade patienter som var behandlade med ciklosporin under minst 1 månad, roxitromycin 150 mg två gånger dagligen under 11 dagar. Roxitromycin orsakade en 50 % ökning av plasma koncentrationen av ciklosporin, som minskade successivt vid utsättande av roxitromycin. Dos Anpassning av ciklosporin är vanligtvis inte nödvändig.

##### *Midazolam*

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

##### *Teofyllin*

En liten ökning i plasmakoncentrationen av teofyllin har observerats, men detta kräver i allmänhet inte någon justering av den vanliga dosen.

Behandling med roxitromycin hos patienter som står på höga doser av teofyllin kan orsaka förhöjda serumteofyllinvärden och risk för teofyllinförgiftning. En uppföljning av teofyllinkoncentrationerna

rekommenderas, i synnerhet när teofyllinnivåerna före behandling är högre än 15 mikrog/ml.

#### *Bromokriptin*

Roxitromycin kan öka AUC och plasmakoncentrationer av bromokriptin, vilket kan leda till en ökad risk för biverkningar av substansen.

#### *Rifabutin*

Roxitromycin kan öka plasmakoncentrationen av rifabutin.

#### Andra kombinationer

##### *Karbamazepin, ranitidin, aluminium-eller magnesiumhydroxid*

Det finns ingen kliniskt signifikant interaktion med karbamazepin, ranitidin, aluminium-eller magnesiumhydroxid.

##### *Antikonceptionella medel*

Vissa antibiotika skulle i sällsynta fall kunna minska effekten av p-piller genom att interferera med den bakteriella hydrolysen av steroidkonjugat i tarmen och därmed minska återabsorptionen av okonjugerad steroid. Härigenom skulle plasmanivåerna av aktiv steroid sjunka. Denna ovanliga interaktion skulle kunna inträffa hos kvinnor med hög utsöndring av steroidkonjugat via gallan. Ett 60-tal graviditeter har inträffat hos p-pilleranvändande engelska kvinnor som samtidigt behandlats med antibiotika, framför allt ampicillin, amoxicillin och tetracykliner.

Det föreligger negativa studier av kliniska interaktioner för att bedöma effekterna av trimetoprim, sulfametoxazol, roxitromycin och klaritromycin och orala antikonceptionella medel som innehåller östrogen och gestagen, men det rör sig om mycket litet material.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Studier från flera djurarter har inte visat någon teratogena effekter eller fosterskadande effekter vid doser upp till 200 mg/kg/dag, eller 40 gånger den humana terapeutiska dosen. Säkerheten för roxitromycin för fostret har inte fastställts under graviditet.

Roxitromycin bör användas endast på mycket strikta indikationer under graviditet.

#### Amning

Det finns ingen klinisk erfarenhet från användning under amning: endast mycket små mängder roxitromycin (mindre än 0,05 % av den intagna dosen), passerar över i bröstmjolk. Amning eller behandling av mamman bör därför avbrytas vid behov.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Bilförare och maskinskötare skall uppmärksammas på risken för yrsel. Nedsatt syn och dimsyn kan också påverka patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

## **4.8 Biverkningar**

Den totala frekvensen av biverkningar är cirka 4 % (150 mg x 2) resp. 10 % (300 mg x 1). 3 % resp. 7 % av dessa utgör gastrointestinala biverkningar, dvs. frekvensen ökar vid dosering en gång om dagen.

Biverkningarna presenteras nedan med avseende på organklassificering och frekvens. Frekvenser definieras som:

|                |                                  |
|----------------|----------------------------------|
| Mycket vanliga | ( $\geq 1/10$ )                  |
| Vanliga        | ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )      |
| Mindre vanliga | ( $\geq 1/1000$ , $\leq 1/100$ ) |

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $\leq 1/1\ 000$ )  
 Mycket sällsynta ( $\leq 1/10\ 000$ )  
 Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| Klassificering av organsystem                   | Vanliga                                                       | Mindre vanliga                     | Sällsynta                                                                | Ingen känd frekvens (Erfarenheter efter marknadsföring)                                                                                                       |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infektioner och infestationer</b>            |                                                               |                                    |                                                                          | Superinfektioner med resistenta bakterier eller svampar vid långtidsbehandling.<br><br>Clostridium difficile colitis (Pseudomembranös kolit, se avsnitt 4.4). |
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>                  |                                                               | Eosinophilia.                      | Förändringar i blodstatus.                                               | Agranulocytos, Neutropeni, Trombocytopeni.                                                                                                                    |
| <b>Immunsystemet</b>                            |                                                               |                                    | Angioödem, Anafylaktisk reaktion (se avsnitt 4.4).                       | Anafylaktisk chock.                                                                                                                                           |
| <b>Psykiska störningar</b>                      |                                                               |                                    |                                                                          | Förvirringstillstånd (förvirring), Hallucination, Psykos.                                                                                                     |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>       | Huvudvärk, Yrsel                                              |                                    | Smakförändringar (dysgeusi, ageusi), Luktförändringar (parosmi, anosmi). | Parestesi.                                                                                                                                                    |
| <b>Ögon</b>                                     |                                                               |                                    |                                                                          | Synstörningar, Nedsatt syn, dimsyn.                                                                                                                           |
| <b>Öron och balansorgan</b>                     |                                                               |                                    |                                                                          | Tillfällig dövhet, Hörselnedsättning, Vertigo, Tinnitus.                                                                                                      |
| <b>Hjärtat <sup>(1)</sup></b>                   |                                                               |                                    |                                                                          | QT-förlängning, ventrikulär takykardi och torsades de pointes (se avsnitt 4.4).                                                                               |
| <b>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</b> |                                                               |                                    | Bronkospasm.                                                             |                                                                                                                                                               |
| <b>Magtarmkanalen</b>                           | Illamående, Smärta i epigastriet, Dyspepsi Diarré (se avsnitt | Kräkning, Förstoppning, Flatulens. |                                                                          | Anorexi, Hemorragisk pankreatit.                                                                                                                              |

| Klassificering av organsystem                                       | Vanliga | Mindre vanliga                                                                                    | Sällsynta                                                                      | Ingen känd frekvens (Erfarenheter efter marknadsföring)                                                               |
|---------------------------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                     | 4.4).   |                                                                                                   |                                                                                |                                                                                                                       |
| <b>Lever och gallvägar</b>                                          |         |                                                                                                   | Kolestatisk hepatit, Akut hepatocellulär hepatit (se avsnitt 4.4), Pankreatit. | Gulsot (se avsnitt 4.4).                                                                                              |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                                      | Utslag  | Rodnad, Urtikaria, Erythema multiforme                                                            | Eksem                                                                          | Klåda, Purpura, Toxisk epidermal nekrolys, Stevens- Johnsons syndrom, Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP). |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>                        |         |                                                                                                   |                                                                                | Myasthenia gravis (se avsnitt 4.4).                                                                                   |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings stället</b> |         |                                                                                                   | Svaghet, Obehagskänsla.                                                        |                                                                                                                       |
| <b>Undersökningar</b>                                               |         | Förhöjda transaminaser och/eller alkaliska fosfataser och/eller bilirubinnivåer (se avsnitt 4.4). |                                                                                |                                                                                                                       |

(1) Som med andra makrolider, har fall av QT-förlängning, ventrikulär takykardi och Torsades de Pointes sällan rapporterats för 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:

Läkemedelsverket  
Box 26  
SE-751 03 Uppsala  
www.lakemedelsverket.se

## 4.9 Överdosing

### Toxicitet

Låg akut toxicitet men det finns begränsad erfarenhet av överdosing.

### Symptom

Illamående, kräkningar och diarré. Biverkningar som huvudvärk och yrsel kan tänkas förekomma och förstärkas vid överdosering.

### Behandling

Om befogat ventrikeltömning och behandling med kol. Symptomatisk behandling. Det finns ingen specifik antidot.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Roxitromycin en semisyntetisk makrolid.  
ATC-kod: J01FA06.

#### Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för Roxitromycin utövas genom hämning av proteinsyntesen genom bindning till 50S-subenheten i bakteriens ribosomer. Den antibakteriella effekten kommer härav.

#### PK/PD förhållandet

Primärt är effekten på mikroorganismerna beroende av tiden som serumkoncentrationen överskrider dess MIC-värde.

#### Verkningsmekanismen för resistens

Resistens mot roxitromycin kan bero på följande mekanismer

- Efflux: Ökning av antal effluxpumpar i det cytoplasmiska membranet kan resultera i resistens. Endast 14- och 15-ledade laktonringar (M-fenotyp) påverkas av detta.
- Ändrad målstruktur: Metylering av 23S rRNA minskar affiniteten till ribosomalt bindningsställe. Detta resulterar i resistens mot makrolider (M) linkosamider (L) och streptogramin B (MLS<sub>B</sub>-fenotyp)
- Enzymatisk inaktivering av makrolider är endast av sekundär klinisk relevans.

Bland M fenotyper föreligger komplett kors-resistens mellan roxitromycin, azitromycin, klaritromycin respektive erytromycin. Bland MLS<sub>B</sub> fenotyper kan dessutom kors-resistens med klindamycin och streptogramin B förekomma.

#### Brytpunkter

Minimum inhibitory concentration (MIC)-brytpunkter fastställda av EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) är följande:

|                                         |                             |
|-----------------------------------------|-----------------------------|
| Staphylococcus spp                      | S ≤1,0 mg/l och R >2,0 mg/l |
| Streptococcus spp., grupp A, B, C och G | S ≤0,5 mg/l och R >1,0 mg/l |
| Streptococcus pneumoniae                | S ≤0,5 mg/l och R >1,0 mg/l |
| Haemophilus influenza*                  | S ≤1,0 mg/l och R >16 mg/l  |
| Moraxella catarrhalis                   | S ≤0,5 mg/l och R >1,0 mg/l |

\*Korrelationen mellan H. influenzae makrolid MIC och kliniskt svar är svag. Brytpunkter för makrolider och relaterade antibiotikum har därför satts för att kategorisera vild typ av H. influenza som intermediär.

#### Känslighet

Förekomsten av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tiden för vissa bakterier. Därför är lokal information om resistenssituationen önskvärd, speciellt när allvarliga infektioner behandlas. Om nödvändigt ska expertråd sökas när lokal utbredning av resistens är sådan att nyttan av roxitromycin åtminstone för vissa infektioner är tvivelaktig.

|                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------|
| <b>Vanliga känsliga mikroorganismer</b>                           |
| <b><i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i></b>                 |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> <sup>1</sup>                        |
| <b><i>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</i></b>                 |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                                     |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>                                      |
| <b><i>Övriga mikroorganismer</i></b>                              |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> °                                    |
| <i>Chlamydophila pneumoniae</i> °                                 |
| <i>Chlamydophila psittaci</i>                                     |
| <i>Legionella pneumophila</i> °                                   |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> °                                    |
| <b>Arter för vilka förvärvat resistens kan vara ett problem</b>   |
| <b><i>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</i></b>                 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (Meticillin-känslighet)              |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (Meticillin-resistenta) <sup>+</sup> |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                                   |
| <b>Naturligt resistenta organismer</b>                            |
| <b><i>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</i></b>                 |
| <i>Escherichia coli</i>                                           |
| <i>Klebsiella spp.</i>                                            |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                     |
| <b><i>Övriga mikroorganismer</i></b>                              |
| <i>Mycoplasma hominis</i>                                         |

° Naturlig intermediär känslighet.

<sup>+</sup> En hög grad av resistens (>50 %) har observerats i ett eller flera regioner inom EU.

<sup>1</sup> Graden av resistens är >10 % i vissa studier

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

För maximal absorption bör tabletten intas minst 15 minuter före måltid. Roxitromycin har icke-linjär kinetik. AUC och  $C_{\max}$  ökar ej proportionellt mot dosen. Friska frivilliga som fick engångsdoser om 150 mg och 300 mg uppvisade  $C_{\max}$  medelvärden i intervallet 5,8 – 10,1 mikrog/ml respektive 7,2 – 12,0 mikrog/ml. Vid upprepade doser i upp till 15 dagar uppvisades en marginell ackumulation med  $C_{\max}$  medelvärden om 6,57 – 9,3 mikrog/ml (150 mg) och 10,4 – 10,9 mikrog/ml (300 mg). Maximal plasmakoncentration uppnås efter cirka 1–2 timmar.

Bindningen till plasmaproteiner vid kliniskt relevanta koncentrationer är 80–96 %. Roxitromycin binder med hög affinitet huvudsakligen till sura alfa-1-glykoproteiner (mättad bindning) och med låg affinitet till albumin (omättad bindning): Bindningen är koncentrationsberoende vid koncentrationer över 4 mg/ml.

#### Distribution

Roxitromycin har god penetration till olika vävnader och kroppsvätskor. Höga vävnadskoncentrationer har observerats i lungor, tonsiller, sinusslemhinna, prostata och uterus, 6 och 12 timmar efter administrering i multipeldosstudier. Roxitromycin ackumuleras i makrofager och polymorfkärniga neutrofiler; intracellulärt/extracellulärt koncentrationsförhållande varierar från 14 till 190. Passagen över blod-hjärnbarriären är begränsad.

Halveringstiden efter engångsdoser rapporteras variera från 6,3 – 16 h vid doser om 150 – 450 mg. Efter upprepade doser rapporteras halveringstiden till 12 – 13 timmar vilket resulterar i terapeutiska plasmakoncentrationer vid rekommenderad dosering.

#### Metabolism och eliminering

Mer än hälften av tillförd dos utsöndras oförändrad. Roxitromycin metaboliseras huvudsakligen i levern. Tre metaboliter har identifierats i faeces och urin; deskladinosroxitromycin, N-monodemetyloxitromycin och N-dimetyloxitromycin.

Efter oral dosering, sker utsöndringen huvudsakligen via faeces och till en del via lungorna. Endast en liten del av dosen utsöndras via urinen, varför roxitromycin kan ges i oförändrad dos vid nedsatt njurfunktion.

Hos patienter med nedsatt leverfunktion kan halveringstiden förlängas till ca 25 timmar och  $C_{\max}$  ökar efter intag av oral dos på 150 mg (se avsnitt 4.2). Hos patienter i slutstadiet av njursjukdom var inte  $C_{\max}$  förändrat i jämförelse med friska personer.

Hos spädbarn och barn som fått roxitromycin 2,5 mg/kg 2 gånger dagligen i 6 dagar var  $C_{\max}$  medelvärdena 10,1 mikrog/ml (5 – 13 månader gamla), 8,7 mikrog/ml (2 – 4 år gamla) respektive 8,8 mikrog/ml (5-12 år gamla).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Roxitromycin, i likhet med erytromycin, har *in vitro* visats framkalla en koncentrationsberoende förlängning av durationen av hjärtats aktionspotential. En sådan effekt har inte setts hos människa, men bedöms vara möjlig vid klinisk användning. Det finns inga andra prekliniska data avseende allmäntoxicitet, reproduktionseffekter och genotoxicitet som är relevanta för förskrivaren utöver de som är inkluderade under andra rubriker i produktresumén.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

**Kärna:** mikrokristallin cellulosa, kolloidal vattenfri kiseldioxid, kroskarmellosnatrium, poloxamer 188, povidon, talk, magnesiumstearat.

*Filmdragering*: laktos monohydrat, hypromellos, makrogol 4000, titandioxid (E171).

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

5 år.

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30°C.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blisterförpackning av PVC och aluminium.

Förpackningsstorlekar:

150 mg: 5, 10, 12, 14, 16, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100, 250 och 500 tabletter.

300 mg: 5, 6, 7, 10, 14, 16, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100, 250 och 500 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

150 mg 16952

300 mg 16953

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2001-01-26

Datum för den senaste förnyelsen: 2010-06-16

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2020-11-19