

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Roxitromicina Sandoz 150 mg comprimidos EFG  
Roxitromicina Sandoz 300 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Roxitromicina Sandoz 150 mg comprimidos:  
Roxitromicina (DOE)..... 150 mg.  
Roxitromicina Sandoz 300 mg comprimidos:  
Roxitromicina (DOE).....300 mg

Para excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos con cubierta pelicular blancos, redondos y ranurados.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Infecciones causadas por gérmenes sensibles a roxitromicina.

Es conveniente, para un mejor uso, determinar la sensibilidad de los gérmenes, o su posible resistencia, mediante un antibiograma.

Infecciones del tracto respiratorio superior:

- amigdalitis,
- faringitis,
- rinofaringitis,
- sinusitis,

causadas por *Streptococcus* grupo A, *Streptococcus mitis*, *S. sanguis*, *S. viridans*,  
*Corynebacterium diphtheriae*, *Branhamella catarrhalis*.

Infecciones del tracto respiratorio inferior:

- bronquitis aguda y exacerbación de la bronquitis crónica,
- neumonías bacterianas,
- neumonías atípicas,

causadas por *S. pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*, *Chlamydia psittaci*,  
*Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Infecciones de la piel y tejidos blandos, causadas por *Clostridium*, *Staphylococcus aureus*.

Uretritis no gonocócicas, causadas por *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*,  
*Chlamydia trachomatis*.

#### 4.2 Posología y forma de administración

Roxitromicina Sandoz debe administrarse preferentemente antes de las comidas.

#### Adultos

- *Función hepática normal*: la dosis recomendada es de 300 mg al día, repartidos en dos tomas de 150 mg cada 12 horas, o bien un comprimido de 300 mg una vez al día.

Las molestias gastrointestinales ocurren con relativa mayor frecuencia con los comprimidos de 300 mg; si esto ocurriese, dependiendo de la respuesta del paciente, debería ser considerada la posibilidad de administrar el fármaco en dos dosis diarias de 150 mg cada una en lugar de una de 300 mg.

- *Insuficiencia hepática grave*: la dosis debe reducirse a la mitad (un comprimido de 150 mg al día).

Los comprimidos de 300 mg están contraindicados en pacientes con insuficiencia hepática grave.

- *Insuficiencia renal*: no es necesario modificar el régimen terapéutico.

- *Pacientes ancianos*: no es necesario modificar el régimen terapéutico.

- *En niños con peso superior a 40 kg* se recomienda emplear la forma adultos (Roxitromicina Sandoz 150 mg comprimidos); un comprimido por la mañana y uno por la noche (dosis diaria: 300 mg).

Las formulaciones de Roxitromicina Sandoz comprimidos no son adecuadas para la administración en niños menores de 4 años.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a los macrólidos.

- Tratamiento concomitante con alcaloides derivados del cornezuelo de centeno, en particular ergotamina y dihidroergotamina (ver 4.5 “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

- No se recomienda la administración de roxitromicina en caso de insuficiencia hepática severa. Si fuese necesaria, se justifica la vigilancia regular de los exámenes hepáticos y posiblemente la reducción de la posología diaria.

- Dado que la excreción renal del producto es baja (aproximadamente un 10%), no es preciso modificar el régimen posológico en caso de insuficiencia renal.

- Dado que, a dosis al menos 10 veces superiores a las dosis terapéuticas se ha observado en el animal joven anomalías en el cartílago de conjunción, se recomienda en los niños limitar la posología a 5-8 mg/kg/día, durante un período máximo de 10 días.

- Al igual que con otros antibióticos de amplio espectro se ha descrito la aparición de colitis pseudomembranosa en pacientes tratados con macrólidos.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Se han comunicado reacciones de ergotismo, con posible necrosis periférica, después de la terapia concomitante de macrólidos con alcaloides vasoconstrictores derivados del cornezuelo del centeno. Este tratamiento concomitante está contraindicado. (Ver 4.3 Contraindicaciones)

Ciertos macrólidos son capaces de interactuar farmacocinéticamente con terfenadina, produciendo un incremento de los niveles séricos de ésta. Esto puede resultar en arritmia

ventricular grave, típicamente “torsades de pointes”. Aunque esta reacción no ha sido demostrada con roxitromicina y los estudios efectuados en un número limitado de voluntarios sanos no se ha detectado ninguna interacción farmacocinética ni cambios relevantes en el ECG, no se recomienda la asociación de roxitromicina y terfenadina.

Otros fármacos, como astemizol, cisaprida o pimozída, que son metabolizados por la isoenzima CYP3A hepática, se han asociado con una prolongación del intervalo QT y/o arritmias cardíacas (típicamente “torsades de pointes”) como resultado de un incremento en su nivel plasmático, subsiguiente a la interacción con inhibidores significativos de esta isoenzima, incluyendo algunos macrólidos. Aunque la roxitromicina no tiene o tiene una capacidad limitada de unión a CYP3A y por lo tanto, de inhibir el metabolismo de otros fármacos metabolizados por esta isoenzima, no se puede asegurar ni descartar con plena seguridad una interacción potencial de roxitromicina con los fármacos mencionados. Por lo tanto, no se recomienda la asociación de roxitromicina con estos fármacos.

No se ha observado interacción con la warfarina en estudios en voluntarios sanos; sin embargo, se ha descrito un incremento en el tiempo de protrombina o en la razón normalizada internacional (INR), que puede ser debido al episodio infeccioso, en pacientes tratados con roxitromicina y antagonistas de la vitamina K. Es una práctica prudente realizar monitorizaciones de la razón normalizada internacional (INR) durante el tratamiento combinado con roxitromicina y antagonistas de la Vitamina K

Un estudio *in vitro* ha demostrado que roxitromicina puede desplazar la unión a proteínas de la disopiramida; tal efecto *in vivo* podría resultar en un incremento en los niveles séricos de disopiramida libre.

En consecuencia deberá monitorizarse el ECG y, si es posible, los niveles séricos de disopiramida.

Una interacción de este tipo podría ocurrir con la lidocaína.

Un estudio realizado en voluntarios sanos ha demostrado que la roxitromicina puede incrementar la absorción de digoxina.

Este efecto, común a otros macrólidos, puede conducir muy raramente a toxicidad cardíaca por glucósidos. Esto puede manifestarse por síntomas como náuseas, vómitos, diarrea, cefalea o vértigo; la toxicidad cardíaca por glucósidos también puede desencadenar desórdenes en la conducción cardíaca y/o del ritmo cardíaco. En consecuencia, deberá monitorizarse el ECO y, si es posible, los niveles séricos del glucósido cardíaco en pacientes tratados con roxitromicina y digoxina u otro glucósido cardíaco; esto será indispensable si se manifiestan síntomas que pueden sugerir una sobredosis de glucósidos cardíacos.

Roxitromicina, al igual que otros macrólidos, puede incrementar la concentración y la vida media del midazolam; como consecuencia, los efectos del midazolam pueden verse incrementados y prolongados en pacientes tratados con roxitromicina, por lo que puede ser necesario ajustar la dosis de aquel fármaco. No existe evidencia concluyente de una interacción con triazolam y alfentanilo fármacos que se sabe interaccionan con otros antibióticos macrólidos.

Se ha detectado un ligero incremento en las concentraciones plasmáticas de teofilina o ciclosporina A que, generalmente, no necesita modificar la dosis habitual.

No existe interacción clínicamente significativa con carbamazepina, ranitidina, hidróxido de aluminio o magnesio y anticonceptivos orales que contengan estrógenos y progestágenos.

El efecto bactericida de los antibióticos del grupo beta-lactámico puede ser antagonizado por el efecto bacteriostático de los macrólidos. Se ha observado un antagonismo microbiológico entre macrólidos y lincomicina (*in vitro*) y clindamicina.

### Inhibidores de la HMG-CoA reductasa

Cuando se administran de forma concomitante roxitromicina con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) existe un riesgo potencial de acontecimientos adversos relacionados con el músculo, tales como rabdomiólisis, debido a un posible aumento de la exposición a la estatina. Se debe tener precaución cuando las estatinas se combinan con roxitromicina. Se debe vigilar la posible aparición de signos y síntomas de miopatía en los pacientes.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

La seguridad de roxitromicina para el feto no se ha establecido. La administración de Roxitromicina Sandoz en mujeres embarazadas se realizará valorando siempre la relación beneficio-riesgo de su aplicación.

### Lactancia

Pequeñas cantidades de roxitromicina pasan a la leche materna; por tanto, en caso necesario, se interrumpirá la lactancia o el tratamiento de la madre.

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Debe tenerse en cuenta la posible aparición de sensación de mareo.

## **4.8 Reacciones adversas**

- Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, dolores abdominales (relativamente más frecuentes con el empleo de los comprimidos de 300 mg), diarreas, muy raramente con sangrado.
- Al igual que con otros antibióticos de amplio espectro se ha descrito la aparición de colitis pseudomembranosa en pacientes tratados con macrólidos.
- En casos aislados, se han observado síntomas de pancreatitis; la mayoría de los pacientes habían recibido otros medicamentos para los cuales la pancreatitis era una reacción adversa conocida.
- Trastornos del oído y del laberinto: Frecuencia no conocida: sordera transitoria, hipoacusia, vértigo y tinnitus.
- Reacciones de hipersensibilidad: como con otros antibióticos macrólidos, erupción cutánea, urticaria, angioedema; excepcionalmente, púrpura, broncoespasmo, shock anafiláctico. Se han observado eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica durante el tratamiento con roxitromicina.
- Sensaciones de mareo, cefaleas, parestesias.
- Incrementos moderados en las transaminasas hepáticas (ASAT, ALAT y/o fosfatasa alcalina). Afectación hepática colestática o, más raramente, daño agudo hepatocelular.
- Posible infección por micetos.
- Como con otros macrólidos, se han observado alteraciones del gusto y/u olfato.
- Sobreinfección: al igual que con otros antibióticos, el uso de roxitromicina, especialmente sí es

prolongado, puede provocar un crecimiento de organismos no sensibles. Es esencial la evaluación repetida del estado del paciente. Si aparece sobreinfección durante el tratamiento, deberán tomarse las medidas oportunas.

#### 4.9 Sobredosis

En caso de sobredosificación: lavado gástrico y tratamiento sintomático.  
No existe antídoto específico.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Roxitromicina es un antibiótico macrólido semisintético.

#### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

##### Actividad antibacteriana

El espectro antibacteriano de la roxitromicina es el siguiente.

##### Especies habitualmente sensibles(CMI < 1 mg/l)

- *Streptococcus* spp
- *Streptococcus pneumoniae* \*
- *Staphylococcus meti-S*
- *Neisseria meningitidis*
- *Bordetella pertussis*
- *Branhamella catarrhalis*
- *Corynebacterium diphtheriae*
- *Listeria monocytogenes*
- *Clostridium*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Pasteurella multocida*
- *Chlamydia trachomatis*, *C. Psittaci* y *C. pneumoniae*
- *Legionella pneumophila*
- *Helicobacter pylori*
- *Gardnerella vaginalis*
- *Enterococcus* \*
- *Borrelia burgdorferi*
- *Propionibacterium acnes*
- *Campylobacter jejuni*
- *Campylobacter coli* \*
- *Clostridium perfringens* \*
- *Peptostreptococcus* \*
- *Rhodococcus equi*
- *Porphyromonas*
- *Mobiluncus*

##### Especies moderadamente sensibles

Ante la sospecha de infección por gérmenes pertenecientes a este grupo, se aconseja confirmar la sensibilidad de Los mismos mediante antibiograma antes de iniciar el tratamiento con roxitromicina.

- *Haemophilus influenzae*
- *Vibrio cholerae*
- *Ureaplasma urealyticum*

Especies resistentes (CMI 4 mg/l)

- *Enterobacteriaceae*
- *Pseudomonas* spp
- *Acinetobacter* spp
- *Staphylococcus meti-R* (*S. aureus* y coagulasa negativos)
- *Mycoplasma hominis*
- *Nocardia*
- *Fusobacterium*
- *Bacteroides fragilis*

\* La sensibilidad de la cepa depende de la epidemiología y del nivel de resistencia del país afectado.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### ADULTOS

Absorción:

Roxitromicina se absorbe rápidamente siendo estable en medio ácido. Tras la administración oral de 150 mg a sujetos en ayunas se detecta en el suero a los 15 minutos y el pico sérico (C<sub>máx</sub>) se alcanza a las 2,2 horas.

Como la absorción de roxitromicina disminuye con los alimentos, se recomienda que se administre antes de las comidas.

Distribución:

*Dosis única 150 mg.* Tras la administración oral de una dosis de 150 mg a adultos sanos los parámetros farmacocinéticos son los siguientes:

C <sub>max</sub>	C <sub>min</sub>	t <sub>1/2</sub>
6.6 mg/l	1.8 mg/l (12 horas después de administración)	10.5 horas

*Dosis única 300 mg.* Tras la administración oral de una dosis de 300 mg, a adultos sanos, los parámetros farmacocinéticos son los siguientes:

C <sub>max</sub>	T <sub>max</sub>	Nivel plasmático después de 12 horas	Nivel plasmático después de 24 horas
9.7 mg/l	1.5 horas	2.9 mg/l	1.2 mg/l

*Dosis repetida 150 mg cada 12 horas durante 10 días.*

El estado estacionario en el plasma se alcanza entre el 2º y el 4º día. Las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario son las siguientes:

C <sub>max</sub>	C <sub>min</sub>
9.3 mg/l	3.6 mg/l

*Dosis repetidas 300 mg cada 24 horas durante 11 días.*

En el estado estacionario, las concentraciones plasmáticas son las siguientes:

C <sub>max</sub>	C <sub>min</sub>
10.9 mg/l	1.7 mg/l (24 horas después de administración)

La penetración tisular de roxitromicina es satisfactoria en varios tejidos y fluidos corporales, particularmente en amígdalas, tejido pulmonar y prostático, 6 a 12 h tras la administración de dosis repetidas.

La unión a proteínas plasmáticas es del 96%; la roxitromicina se une esencialmente a la alfa-1-glicoproteína ácida. Esta unión es saturable y desciende cuando las concentraciones plasmáticas de roxitromicina exceden los 4 mg/l.

Roxitromicina se excreta en muy poca cantidad en la leche humana: menos del 0,05% de la dosis administrada.

#### Biotransformación:

Roxitromicina se metaboliza en muy poca cantidad, más de la mitad de la dosis se excreta de forma inalterada. Se han identificado tres metabolitos en orina y heces: el mayoritario es la roxitromicina descladinosa, y los minoritarios son la N-monodemetil roxitromicina y la Ndidemetil roxiromicina. Roxitromicina y sus tres metabolitos se encuentran en orina y heces en proporciones similares.

#### Excreción:

\* Adultos con función hepática y renal normal: tras la administración oral, la roxitromicina, se elimina principalmente por las heces (65%); 72 horas después de la administración oral de roxitromicina marcada con C 14, la radioactividad urinaria representa sólo el 12% del total excretado en orina y heces.

\* Adultos con insuficiencia renal: La excreción renal de roxitromicina y sus metabolitos es de aproximadamente el 10% de la dosis oral. La dosis puede mantenerse inalterada en la insuficiencia renal.

\* Adultos con insuficiencia hepática grave: la vida media se prolonga (25h) y la  $C_{m\acute{a}x}$  se incrementa tras la administración de una dosis oral de 150 mg

\* Adultos ancianos: Después de una única dosis de 300 mg, la concentración máxima en plasma es más elevada que en adultos jóvenes.

En los ancianos la vida media de eliminación es el doble de la vida media en pacientes más jóvenes.

#### Distribución en tejidos:

El estudio de difusión en las amígdalas y adenoides mostró los siguientes resultados:

- La roxitromicina difunde rápidamente en el tejido infectado; la concentración tisular después de una dosis única es similar a la registrada después de cuatro dosis.

- Las concentraciones tisulares permanecen altas hasta 12 horas después de la administración (intervalo de dosificación), siendo iguales o superiores a la concentración plasmática detectada en el mismo tiempo.

- La concentración en la mayoría de los tejidos es igual o superior a la concentración plasmática detectada en el mismo tiempo.

La ausencia de acumulación permite una dosificación cada 12 horas. La comparación de concentraciones plasmáticas entre adultos y niños y la buena difusión tisular apoyan la elección de la dosificación en niños.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

La roxitromicina tiene baja toxicidad aguda ( $DL_{50}$  aprox: 750 mg/kg p.o. en ratones, 1000-1700 mg/kg p.o. en ratas y >2000 mg p.o. en perros).

Después de dosis repetidas, los principales órganos diana fueron el hígado y el páncreas.

A concentraciones plasmáticas no ligadas 30 a 60 veces superiores a las empleadas en clínica, se

han detectado anomalías en el cartílago de crecimiento de animales jóvenes. Estas anomalías no se observaron con concentraciones plasmáticas no ligadas JO a 15 veces superiores a las empleadas en clínica.

Los datos obtenidos por estudios toxicológicos muestran que la roxitromicina no causa teratogénesis en ratón, rata y conejo.

Tampoco se observó evidencia de ningún potencial mutagénico.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina, povidona, croscamelosa sódica, sílice, poloxamer, estearato magnésico.

Cubierta del comprimido:

Blanco Opadry (lactosa, dióxido de titanio, hipromelosa, polietilenglicol)

### **6.2 Incompatibilidades**

No se han descrito

### **6.3 Periodo de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Consérvese en lugar fresco y seco.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Roxitromicina Sandoz 150 mg comprimidos:

Envase de PVC/Al, de 12 comprimidos.

Roxitromicina Sandoz 300 mg comprimidos:

Envase de PVC/Al, de 7 comprimidos.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

No se precisan.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

SANDOZ FARMACEUTICA, S.A.

Avda. Osa Mayor, 4

28023- Aravaca (Madrid)

España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

**Junio de 2002**



## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO