Rulide 300 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 300 mg Roxithromycin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 2,24 mg Glucose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Weiße, bikonvexe Tabletten mit der Prägung „164J“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Infektionen, verursacht durch Roxithromycin-empfindliche Erreger (siehe Abschnitt 5.1),

- Infektionen des oberen Respirationstrakts: Pharyngitis, durch beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A hervorgerufene Tonsillitis, akute bakterielle Sinusitis (nach adäquater Diagnosestellung), akute Otitis media
- Infektionen des unteren Respirationstrakts: akute Exazerbationen einer chronischen Bronchitis (nach adäquater Diagnosestellung), Pneumonien (einschließlich atypischer Pneumonien), Legionärskrankheit
- Infektionen der Haut- und Weichteile: Impetigo, Pyodermie, Erysipel, Abszesse, Furunkulose
- Infektionen des Urogenitaltrakts: Urethritis, Cervicovaginitis, jedoch ausgenommen durch Gonokokken verursachte Infektionen

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Rulide zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 40 kg Körpergewicht

Erwachsene nehmen 1 x täglich 1 Rulide 300 mg Filmtablette ein.

Kinder von 6 – 40 kg Körpergewicht

Die Dosierung beträgt im Allgemeinen für Kinder ab 6 kg Körpergewicht 5 – 8 mg/kg/Tag*. Kinder ab 40 kg KG erhalten die Erwachsenendosis.

* hierfür stehen auch Rulide 50 mg lösliche Tabletten zur Verfügung. Feste orale Darreichungsformen sind für Kinder unter 6 Jahren nicht geeignet.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Aufgrund der geringen renalen Ausscheidung von ca. 10% von Roxithromycin ist keine Dosisanpassung bei diesen Patienten erforderlich. Bei schwerer Niereninsuffizienz wird eine Kontrolle der Serumkonzentration von Roxithromycin und ggf. eine Dosisreduktion oder Verlängerung des Dosierungsintervalls empfohlen.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Grundsätzlich sollten Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen Roxithromycin nicht erhalten. Falls jedoch eine Therapie erforderlich sein sollte, ist die Tagesdosis zu halbieren (=150 mg Roxithromycin/Tag) und die Leberwerte regelmäßig zu kontrollieren.

Bei leichter bis mittelschwerer hepatischer Insuffizienz sollte Roxithromycin vorsichtig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4)

Ältere Patienten

Eine Dosisreduktion ist nur bei altersentsprechender Einschränkung der Nierenfunktion erforderlich.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten werden ¼ Stunde vor den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser) eingenommen.

Dauer der Behandlung

Die Therapiedauer richtet sich nach der Indikation, dem zugrunde liegenden Erreger sowie dem klinischen Bild. Nach Abklingen der Krankheitszeichen soll die Behandlung noch mindestens 3 Tage fortgesetzt werden. Bei Kindern sollte jedoch die Dauer der Behandlung 10 Tage nicht überschreiten, da darüber hinaus noch keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Bei Streptokokken-Infektionen sollte die Therapiedauer aber nicht weniger als 10 Tage umfassen, um Rückfälle bzw. Spätkomplikationen zu vermeiden. Dasselbe gilt für die Behandlung der Urethritis, Cervicitis bzw. Cervicovaginitis.

Bis zum Vorliegen weiterer klinischer Daten sollte Roxithromycin nicht länger als 4 Wochen eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Makrolide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- gleichzeitige Behandlung mit vasokonstriktiv wirkenden Mutterkornalkaloiden (siehe Abschnitt 4.5)
- schwere Leberfunktionsstörungen
- gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln mit einem engen therapeutischen Fenster, die Substrate des

CYP3A4 Systems sind (z.B. Astemizol,Cisaprid, Pimozid und Terfenadin) (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere Erkrankungen im Zusammenhang mit Clostridium difficile:

Obwohl unter der Therapie mit Roxithromycin keine Enterocolitis (deren schwerste Form die pseudomembranöse Kolitis ist, die lebensbedrohlich sein kann) beobachtet wurde, ist bei Auftreten anhaltender, u. U. blutiger Durchfälle auch daran zu denken.

Bei Verdacht auf eine solche Erkrankung ist die Therapie sofort abzubrechen und unverzüglich eine spezifische Behandlung einzuleiten.

Peristaltik-hemmende Medikamente sind in diesen Fällen kontraindiziert.

Von schwerer Vasokonstriktion („Ergotismus“) mit möglicher Nekrose von Extremitäten ist berichtet worden, wenn Makrolide gemeinsam mit vasokonstriktiv wirkenden Muttterkornalkaloiden angewendet wurden. Bevor Roxithromycin verordnet wird, muss deshalb gesichert sein, dass keine gleichzeitige Behandlung mit Mutterkornalkaloiden erfolgt (siehe Abschnitt 4.5).

Schwere bullöse Hautreaktionen

Es wurden Fälle von schweren bullösen Hautreaktionen wie das Stevens-Johnson-Syndrom und Toxisch epidermale Nekrolyse im Zusammenhang mit Roxithromycin berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Symptome oder Anzeichen von SJS oder TEN (z.B.: ein progressiver Hautausschlag, in vielen Fällen mit Blasen oder Schleimhautläsion) vorhanden sind, ist die Behandlung mit Rulide abzubrechen.

Bei Patienten mit einer schweren Leberinsuffizienz wird Roxithromycin nicht empfohlen.

Roxithromycin sollte bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht eingesetzt werden:

- Bei Patienten mit Zeichen einer Leberinsuffizienz sowie bei Patienten, bei denen während einer früheren Roxithromycin-Therapie eine eingeschränkte Leberfunktion beobachtet wurde, müssen die Leberwerte regelmäßig kontrolliert werden. Bei einer Erhöhung der Leberwerte unter Therapie mit Roxithromycin sollte ein Absetzen der Therapie erwogen werden.
- Unter bestimmten Bedingungen können Makrolide, einschließlich Roxithromycin, das QT-Intervall verlängern. Roxithromycin sollte deshalb mit Vorsicht angewendet werden bei:
- Patienten mit kongenitaler oder erworbener Verlängerung des QT-Intervalls,
- bei anhaltenden proarrhythmischen Bedingungen (z.B. unbehandelte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie, klinisch signifikante Bradykardie oder schwerer Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen in der Anamnese),
- gleichzeitige Anwendung von QT-Intervall verlängernden Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5).
- Patienten, die Klasse IA und Klasse III-Antiarrhythmika, sowie Arzneimittel wie z.B. Astemizol, Cisaprid oder Pimozid einnehmen.

Insbesondere bei längerer Behandlung (z.B. bei einer Behandlungsdauer von mehr als 2 Wochen) werden Kontrollen der Leber- und Nierenfunktion sowie des Blutbilds empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Wie bei allen Antibiotika kann es bei einer längerdauernden und/oder wiederholten Anwendung gelegentlich zu einer Überwucherung resistenter Mikroorganismen kommen. Der Zustand des Patienten ist daher regelmäßig zu überprüfen, um ggf. bei Auftreten einer Folgeinfektion geeignete Maßnahmen ergreifen zu können.

Bei Auftreten erster Anzeichen eines angioneurotischen Ödems oder Schockzustandes ist die Therapie mit Roxithromycin sofort abzubrechen und umgehend ein Arzt zu informieren, damit ggf. entsprechende Notfallmaßnahmen durchgeführt werden können.

Wie auch von anderen Makroliden bekannt, kann Roxithromycin eine bestehende Myasthenia gravis verschlechtern.

1 Filmtablette enthält 2,24 mg Glucose. Patienten mit einer seltenen Glucose-Galactose Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- ***Kontraindizierte Kombinationen***

–***vasokonstriktiv wirkenden Mutterkornalkaloiden***

–***Roxithromycin ist ein schwacher Inhibitor des CYP3A4-Systems***

Terfenadin:

Einige Makrolide sind aufgrund ihrer pharmakokinetischen Interaktion mit Terfenadin in der Lage maßgeblich deren Serumkonzentration zu erhöhen. Das kann in einer schweren ventrikulären Arrhythmie resultieren, typischerweise in Torsade de Pointes. Obwohl solch eine Reaktion mit Roxithromycin nicht nachgewiesen werden konnte und Studien mit einer begrenzten Anzahl an gesunden Probanden keine pharmakokinetische Interaktion oder relevante EKG-Änderungen zeigten, wird die Kombination von Roxythromycin und Terfenadin nicht empfohlen.

Astemizol, Cisaprid, Pimozid:

Andere Arzneimittel wie z.B. Astemizol, Cisaprid oder Pimozid, die über das Leberenzym CYP-3-A-Isoenzym metabolisiert werden, stehen aufgrund des Anstiegs ihres Serumlevels im Zusammenhang mit QT-Verlängerungen und/oder Herz- Arrhythmien (typischerweise Torsade de Pointes) und ihrem nachfolgenden Zusammenspiel mit den signifikanten Inhibitoren dieses Isoenzyms, einschließlich einiger Makrolide.

Obwohl Roxithromycin nicht oder nur in geringem Ausmaß mit CYP-3-A Komplexe bilden kann und daher den Stoffwechsel von Arzneimitteln, die durch das Cytochrom P-450-System metabolisiert werden, nicht oder nur in geringem Ausmaß hemmen kann, ist es nicht möglich, klinisch signifikante Wechselwirkungen endgültig nachzuweisen oder auszuschließen.
Daher sollte Roxithromycin nicht zusammen mit diesen Arzneimitteln verabreicht werden.

- ***Nicht empfohlene Kombinationen - Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***

–***Arzneimittel, die eine mögliche Verlängerung des QT-Intervalls hervorrufen können***
Roxithromycin muss bei Patienten, die andere Arzneimittel mit einer möglichen Verlängerung des QT-Intervalls einnehmen, mit Vorsicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4). Dies schließt Klasse IA- (z.B. Quinidin, Procainamid, Disopyramid) und Klasse III-Antiarrhythmika (z.B. Dofetilid, Amiodaron), Citalopram, trizyklische Antidepressiva, Methadon, einige Antipsychotika (z.B. Penothiazin), Fluorchinolone (z.B. Moxifloxacin), einige Antimykotika (z.B. Fluconalzol, Pentamidin) und manche antivirale Arzneimittel (z.B. Telaprevir) ein.
–***trizyklische Antidepressiva und Analoga, Lithiumsalze und Protozoenmittel (z.B. Mefloquin, Artemether, Lumefantrin):***
Bei gleichzeitiger Behandlung mit mehreren Arzneistoffen, die die QT-Zeit verlängern können, steigt die Inzidenz von Rhythmusstörungen vom Typ Torsade de Pointes. Die gleichzeitige Behandlung mit mehreren QT-Zeit verlängernden Arzneimitteln soll möglichst vermieden werden. Ist die gleichzeitige Behandlung notwendig, dann soll sie in niedrigster wirksamer Dosierung und sorgfältiger Überwachung (EKG, eventuell klinische Überwachung) vorgenommen werden.
–***Vitamin-K-Antagonisten:***
In Untersuchungen mit Probanden wurden keine Wechselwirkungen mit Warfarin beobachtet. Jedoch trat bei Patienten, die mit Roxithromycin und Vitamin-K-Antagonisten behandelt wurden, eine Verlängerung der Prothrombinzeit oder Erhöhung der INR auf, die aber durch die Infektion selbst bedingt sein könnte.
Generell sollte jedoch während einer gleichzeitigen Therapie mit Roxithromycin und Vitamin-K-Antagonisten die Prothrombinzeit regelmäßig kontrolliert werden.
–***Disopyramid:***
In einer in vitro-Studie zeigte sich, dass Roxithromycin Disopyramid aus seiner Plasmaeiweißbindung verdrängen kann. Solch ein Effekt in vivo kann möglicherweise in ein Ansteigen des freien Disopyramid resultieren. Daher sollte regelmäßig eine Kontrolle des EKG sowie, falls möglich, des Serumspiegels von Disopyramid erfolgen.
–***Digoxin und andere Herzglykoside:***
In einer Studie mit gesunden Probanden wurde gezeigt, dass Roxithromycin, wie auch andere Makrolide, die Resorption von Digoxin steigern kann. Dadurch kann es sehr selten zu toxischen Effekten der Herzglykoside mit Symptomen wie Nausea, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen oder Schwindel, evtl. auch Reizleitungsstörungen und/oder Arrhythmien, kommen.
Daher sollte regelmäßig eine Kontrolle des EKG sowie, falls möglich, des Serumspiegels von Digoxin erfolgen. Dies ist insbesondere erforderlich, wenn Symptome auftreten, die eine Glykosid-Überdosis nahe legen.

- ***Wechselwirkungen, die zu berücksichtigen sind***

–Midazolam
Eine Kombination von Roxithromycin (300 mg täglich) und Midazolam (15 mg oral), wie auch andere Makrolide, erhöht möglicherweise die AUC und die Halbwertszeit von Midazolam um 47%, wodurch es zu einer Wirkungsverstärkung bzw. -verlängerung kommen kann. Für eine mögliche Wechselwirkung zwischen Roxithromycin und Triazolam liegt bisher kein endgültiger Nachweis vor.
Arzneimitteln, die über das CYP-3-A-System metabolisiert werden
Roxithromycin ist ein schwacher Inhibitor des CYP-3-A-Systems. Die Wirkung von Roxithromycin wird durch die Einwirkung von Arzneimittel erwartungsgemäß halbiert (oder noch weniger), die vorwiegend über CYP-3-A metabolisiert werden. Vorsicht ist geboten, wenn Roxithromycin mit anderen Arzneimitteln, die über CYP-3-A metabolisiert werden, verschrieben wird (wie Rifabutin und Bromocriptin).
–Theophyllin, Ciclosporin:
Bei gleichzeitiger Anwendung mit Roxithromycin kann es zu einem Anstieg der Theophyllin- bzw. Ciclosporin-Serumkonzentration kommen. Eine Anpassung der üblichen Dosis ist im Allgemeinen nicht erforderlich. Bei gleichzeitiger Anwendung werden eine Überwachung des Theophyllin- Serumspiegels sowie eine Überwachung der Ciclosporin-Serumkonzentration und der Nierenfunktion empfohlen.
In klinischen Studien wurde, um den Effekt von Roxithromycin auf Cyclosporin beurteilen zu können, 8 Herztransplant-Patienten, die innerhalb des letzten Monats mit Cyclosporin behandelt wurden, 150 mg Roxithromycinh 2 mal täglich für 11 Tage verabreicht. Durch Roxithromycin kam es zu einem Anstieg der Cyclosporin-Konzentration im Blut um 50 %, der nach Absetzen von Roxithromycin schrittweise zurückging.
–Bromocriptin:
Roxithromycin kann die absolute Bioverfügbarkeit und die Plasmakonzentration von Bromocriptin signifikant erhöhen. Das Risiko von Nebenwirkungen ist dadurch erhöht.
–Rifabutin:
Roxithromycin kann die AUC und Plasmakonzentration von Rifabutin erhöhen, dadurch ist die Gefahr von unerwünschten Wirkungen erhöht.

–HMG-CoA Reduktasehemmer:
Bei der Kombination von Roxithromycin und einem HMG-CoA Reduktasehemmer (Statine) besteht das mögliche Risiko von Nebenwirkungen, die sich auf die Muskulatur beziehen, wie z.B. Rhabdomyolyse, aufgrund einer möglichen Erhöhung der Statin-Konzentration im Blut. Bei einer Kombination von einem Statin mit Roxithromycin wird Vorsicht empfohlen. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie überwacht werden.
Keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen wurden bei der gleichzeitigen Behandlung mit Carbamazepin, Ranitidin, Aluminium- oder Magnesiumhydroxid, H_2-Rezeptorantagonisten, Prednisolon bzw. oralen Kontrazeptiva beobachtet.
In Interaktionsstudien mit geringer Probandenzahl wurden keine Auswirkungen von Roxithromycin auf orale Kontrazeptiva, die Östrogen und Progesteron beinhalten, festgestellt

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Sollte das Präparat an Frauen im gebärfähigen Alter verabreicht werden, ist folgendes zu beachten: Obwohl in tierexperimentellen Untersuchungen an mehreren Tierarten keine teratogenen oder embryotoxischen/ fötotoxischen Wirkungen bei Dosen bis zu 200 mg/kg/Tag oder einem 40fachen der therapeutischen Dosis beobachtet wurden, sollte aufgrund fehlender Untersuchungen am Menschen Roxithromycin während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Die Sicherheit von Roxithromycin für den Fötus während der Schwangerschaft wurde nicht nachgewiesen.

Stillzeit
Roxithromycin tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über. Daher sollten –wenn nötig- das Stillen oder die Behandlung der Mutter beendet werden .

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Durch das mögliche Auftreten von Nebenwirkungen wie z. B. Schwindel könnte die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten beeinträchtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:
Häufig (≥1/100 bis <1/10),
gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100),
selten (≥1/10.000 bis <1/1.000),
sehr selten (<1/10.000),
Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA System Organklasse	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***	***Häufigkeit nicht bekannt***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Superinfektionen (bei längerer Anwendung, siehe Abschnitt 4.4), Clostridium difficile Kolitis (Pseudomembranöse Kolitis)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Eosinophilie			Agranulozytose, Neutropenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems					anaphylaktischer Schock
Psychiatrische Erkrankungen			Halluzinationen, Verwirrung, Psychosen		
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerzen		Benommenheit, Parästhesien, Geschmacks- und Geruchsstörungen, Ageusie, Anosmie		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus		temporäre Gehörlosigkeit, Hypoacusis, Ver-

					tigo
Herzerkrankungen (1)				Verlängerung des QT-Intervalls und Herzrhythmusstörungen (z.B. ventrikuläre Tachykardie, Torsade de Pointes)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					Bronchospasmus
Erkrankung des Gastrointestinal trakts (2)	Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen (Dyspepsie) und Durchfall , unter Umständen blutiger Durchfall, Symptome einer Pankreatitis wurden beobachtet; den meisten Patienten wurden andere Arzneimittel verabreicht, bei denen Pankreatitis eine bekannte Nebenwirkung ist. Pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)				hämorrhagische Diarrhoe, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholestatische, hepatozelluläre, akute Hepatitis		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Rash	Urtikaria, Juckreiz, Erythema multiforme			Purpura, Angioödem , Steven-Johnson Syndrom (SJS), toxisch Epidermale Nekrolyse (TEN) (siehe Abschnitt 4.4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Schwäche, Unbehagen		
Untersuchungen		Anstieg von AST, ALT, Gamma-GT, Bilirubin und/oder alkalischer Phosphatase			

(1) Wie bei anderen Makroliden, wurden selten Fälle von QT Verlängerung, ventrikuläre Tachykardie und Torsade de pointes berichtet.

(2) den meisten Patienten wurden andere Arzneimittel verabreicht, bei denen Pankreatitis eine bekannte Nebenwirkung ist.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht die kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome
Bisher fehlen entsprechende Beobachtungen. Mit ausgeprägten gastrointestinalen Nebenwirkungen und u.U. mit Hepatotoxizität ist zu rechnen.
Therapie
Im Falle einer Überdosierung ist eine symptomatische Behandlung und ggf. eine Magenspülung durchzuführen. Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Makrolide, Lincosamide und Streptogramine;
ATC-Code: J01FA06.
Roxithromycin gehört zur Gruppe der Makrolid-Antibiotika. Es ist ein semisynthetisches Erythromycin-Derivat mit einem 14-gliedrigen Lactonring.
Wirkungsweise
Der Wirkungsmechanismus beruht auf der Hemmung der Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Hieraus resultiert zumeist eine bakteriostatische Wirkung.
Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik
Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.
Resistenzmechanismen:
Eine Resistenz gegenüber Roxithromycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:
- Efflux: Eine Resistenz kann durch Erhöhung der Anzahl von Effluxpumpen in der Zytoplasmamembran hervorgerufen werden, von der ausschließlich 14- und 15-gliedrige Makrolide betroffen sind (sog. M-Phänotyp),
- Veränderung der Zielstruktur: durch Methylierung der 23S rRNS ist die Affinität zu den ribosomalen Bindungsstellen verringert, wodurch es zur Resistenz gegenüber Makroliden (M), Linkosamiden (L) und Streptograminen der Gruppe B (S_B) kommt (sog. MLS_B-Phänotyp),
- Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist nur von geringer klinischer Bedeutung.

Beim M-Phänotyp liegt eine vollständige Kreuzresistenz von Roxithromycin mit Azithromycin, Clarithromycin, bzw. Erythromycin vor. Beim MLS_B-Phänotyp besteht zusätzlich Kreuzresistenz mit Clindamycin und Streptogramin B. Mit dem 16-gliedrigen Makrolid Spiramycin besteht eine partielle Kreuzresistenz.
Grenzwerte.
Die Testung von Roxithromycin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Die Beurteilung der Ergebnisse erfolgt auf der Basis der Grenzwerte für Roxithromycin. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:
EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	***Sensibel***	***Resistent***
Staphylococcus spp.	≤1 mg/l	>2 mg/l
Streptococcus spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
Streptococcus pneumoniae	≤0,5 mg/l	>1 mg/l
Haemophilus influenzae	≤1 mg/l	>16 mg/l
Moraxella catarrhalis	≤0,5 mg/l	>1 mg/l

Prävalenz der erworbenen Resistenz
Die Prävalenz der erworbenen Resistenz der einzelnen Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind - insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen - lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls aufgrund der lokalen Situation die Wirksamkeit von Roxithromycin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Roxithromycin anzustreben.
Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus natio-

nalen Resistenzüberwachungsprojekten und –studien (Stand: Dezember 2012):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Streptococcus pyogenes
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Haemophilus influenzae $
Moraxella catarrhalis
Andere Mikroorganismen
Chlamydia trachomatis °
Chlamydophila pneumoniae °
Chlamydophila psittaci °
Legionella pneumophila °
Mycoplasma pneumoniae °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent) +
Streptococcus pneumoniae Ω
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Escherichia coli
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa
Andere Mikroorganismen
Mycoplasma hominis

Die angegebenen Kategorisierungen basieren teilweise auf Daten zu Erythromycin.

° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

$ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.

Ω Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter < 0%.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Roxithromycin weist eine nicht-lineare Kinetik auf, AUC und C_{max} steigen nicht proportional zur Dosis an.

Resorption nach einmaliger Verabreichung

Nach oraler Verabreichung wird Roxithromycin rasch in den Körper aufgenommen. Die Resorptionsrate beträgt ca. 60%. Roxithromycin ist 15 Minuten nach Verabreichung im Serum nachweisbar; maximale Blutspiegel werden nach ca. 2 Stunden erreicht. Nach oraler Einmalgabe von 150 mg Roxithromycin wurden bei erwachsenen Probanden folgende Werte ermittelt: durchschnittliche maximale Plasmakonzentration 6,6 mg/l, durchschnittliche Plasmakonzentration nach 12 Stunden 1,8 mg/l.

Nach Einmalgabe von 300 mg Roxithromycin beträgt der durchschnittliche maximale Plasmaspiegel 9,7 mg/l. Dieser Wert wird nach ca. 1,5 Stunden erreicht. Nach 12 Stunden liegt der Plasmaspiegel bei 2,9 mg/l und nach 24 Stunden bei 1,2 mg/l.

Resorption nach mehrmaliger Verabreichung

Durch die Verabreichung von 150 mg im Abstand von 12 Stunden lassen sich für 24 Stunden wirksame Plasmakonzentrationen gegenüber empfindlichen Erregern erreichen. Nach wiederholter Gabe im 12-stündigen Intervall wird der Steady-state innerhalb von 2 – 4 Tagen erreicht. Mittlere Wirkstoffkonzentrationen: maximale Plasmakonzentration 9,3 mg/l, minimale Plasmakonzentration 3,6 mg/l.

Aufgrund der nicht dosislinearen Kinetik beträgt die maximale Plasmakonzentration nach Gabe von 300 mg Roxithromycin im Abstand von 24 Stunden über 11 Tage nur 10,9 mg/l.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Roxithromycin beträgt 0,4 l/kg. Nach oraler Gabe werden hohe Konzentrationen in Lunge, Prostata, Nebenhoden und Haut erreicht. Bei nicht-entzündeten Meningen war Roxithromycin nicht im Liquor cerebrospinalis nachweisbar. Roxithromycin wird in Makrophagen, Monozyten und neutrophilen Granulozyten angereichert.

Proteinbindung

Die Serumproteinbindung erfolgt konzentrationsabhängig überwiegend an saures Alpha-1-Glykoprotein. Der freie Roxithromycinanteil steigt mit zunehmender Serumkonzentration an. Im Konzentrationsbereich 0,84 bis 4,2 mg/l liegt die Serumproteinbindung zwischen 96,4 und 93,3%; bei einer Serumkonzentration von 8,4 mg/l liegt sie bei 86,6% und bei einer Konzentration von 12,6 mg/l bei 73,4%.

Biotransformation
Roxithromycin wird zu ca. 35% in der Leber metabolisiert. Drei Metabolite wurden identifiziert; sie sind im Urin und in den Faeces nachweisbar.
Elimination Serumhalbwertszeit
Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt beim Erwachsenen ca. 8 – 12 Stunden und bei Kindern ca. 20 Stunden. Bei Leberinsuffizienz ist die Halbwertszeit verlängert. Bei schwerer Niereninsuffizienz beträgt die Eliminationshalbwertszeit ca. 16 Stunden.
Roxithromycin wird über die Galle eliminiert und zu etwa 54% mit den Faeces ausgeschieden. Etwa 30% der eliminierten Dosis in den Faeces besteht aus inaktiven Metaboliten. Ca. 10% der Dosis erscheint unverändert im Urin. Die renale Clearance ist sowohl dosis- als auch zeitabhängig. Etwa 10 – 20% der Dosis wird abgeatmet.
Pharmakokinetik besonderer Patientengruppen
Ältere Patienten
Nach Einzelgabe von 300 mg Roxithromycin wird der maximale Plasmaspiegel nach ca. 1,5 Stunden erreicht; er beträgt im Durchschnitt 17,8 mg/l. Der Unterschied zu einer linearen Kinetik ist bei älteren Patienten ausgeprägter. Daher ist der Anstieg der Plasmakonzentration nach wiederholter Verabreichung niedriger als erwartet.
Patienten mit Niereninsuffizienz
Nach Einzelgabe von 300 mg Roxithromycin wird der maximale Plasmaspiegel nach 2,2 Stunden erreicht und beträgt 10,2 mg/l (3,4 mg/l nach 24 Stunden). Bei schwerer Niereninsuffizienz beträgt die Eliminationshalbwertszeit ca. 16 Stunden.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann sich die Halbwertszeit bis auf etwa 25 Stunden verlängern und Cmax steigt nach Einnahme einer oralen Dosis von 150 mg an (siehe Abschnitt 4.2)
Säuglinge und Kinder
Bei Säuglingen oder Kindern, die 6 Tage lang Roxithromycin 2,5 mg/kg erhielten, lagen die mittleren Cmax-Werte bei 10,1 µg/ml (5 – 13 Monate alt), 8,7 µg/ml (2 – 4 Jahre alt) bzw. 8,8 µg/ml (5 – 12 Jahre alt).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
Roxithromycin zeigt eine geringe akute Toxizität. Bei wiederholter Anwendung hoher oraler Gaben (400 mg/kg KG/Tag über 4 Wochen) kam es bei Ratten und Affen zu toxischen Effekten an der Leber, bei Ratten zusätzlich zu toxischen Reaktionen an den männlichen Geschlechtsorganen, dem endokrinen Pankreas, den Zähnen und den Knochen. Darüber hinaus kam es aufgrund einer verringerten Calciumresorption zu einer negativen Calciumbilanz im Knochen.
Bei Hunden traten toxische Veränderungen an der Leber und den männlichen Gonaden sowie bei einer 6-monatigen Gabe auch am endokrinen Pankreas auf.
In den Reproduktionsstudien kam es bei maternotoxischen Dosen bei Ratte, Maus und Kaninchen zu erhöhten fetalen Verlusten nach Implantation und zur Verringerung der Fetengewichte.
Weiters wurden keine teratogenen oder mutagenen Wirkungen beobachtet.
Bei freien Plasmakonzentrationen, die 30 bis 60-fach über den Werten bei klinischer Anwendung lagen, wurden bei Jungtieren Abnormitäten der epiphysären Wachstumszone beobachtet.
Keine pathologischen Veränderungen wurden bei freien Plasmakonzentrationen beobachtet, die 10 bis 15-fach über den Werten bei klinischer Anwendung lagen.
Roxithromycin passiert die Plazenta und erreicht im Fetus ca. 25% der mütterlichen Serumkonzentration.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Maisstärke
Hydroxypropylcellulose
Povidon
Talcum
hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat
Polyoxyäthylenpolyoxypropylenglykol
Hypromellose
Glucose (wasserfrei)
Propylenglycol
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

7 Filmtabletten in Blister aus PVC/Aluminiumfolie.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

sanofi-aventis GmbH
Leonard-Bernstein-Straße 10
1220 Wien
Österreich

8. Zulassungsnummer

1-20222

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

25. Oktober 1993 / 08. März 2012

10. Stand der Information

Juni 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.