Roxithromycin Genericon 300 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 300 mg Roxithromycin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 2,24 mg Glucose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Weiße, runde, konvexe Filmtabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite. Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Infektionen, verursacht durch Roxithromycin-empfindliche Erreger, wie

- Infektionen des oberen Respirationstrakts (wie Pharyngitis, Tonsillitis, Sinusitis, akute Otitis media)
- Infektionen des unteren Respirationstrakts (wie Bronchitis, Pneumonien (einschließlich atypischer Pneumonien), Legionärskrankheit)
- Infektionen der Haut- und Weichteile (wie Impetigo, Pyodermie, Erysipel, Abszesse, Furunkulose)
- Infektionen des Urogenitaltrakts (wie Urethritis, Cervicovaginitis, jedoch ausgenommen durch Gonokokken verursachte Infektionen)

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Erwachsene nehmen 1 x täglich 1 Roxithromycin Genericon 300 mg-Filmtablette ein.

Kinder

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Aufgrund der geringen renalen Ausscheidung 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 schweren 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 unzerkaut und im Ganzen 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 die Dauer der Behandlung 10 Tage nicht überschreiten, da darüber hinaus keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Bei Streptokokken-Infektionen sollte die Therapiedauer aber mindestens 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 enger therapeutischer Breite, 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 Colitis 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.

Über schwere Vasokonstriktion („Ergotismus“) mit möglicher Nekrose im Bereich der Extremitäten wurde berichtet, 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).

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 Erhöhung der Leberwerte unter der Therapie mit Roxithromycin ist ein Absetzen der Therapie zu erwägen.

Unter bestimmten Bedingungen können Makrolide, einschließlich Roxithromycin, das QT-Intervall verlängern. Roxithromycin ist deshalb mit Vorsicht anzuwenden 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)
- gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5).

Insbesondere bei längerer Behandlung (d.h. 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.

Dieses Arzneimittel enthält Glucose. Patienten mit einer seltenen Glucose-Galactose Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- ***Kontraindizierte Kombinationen***

- vasokonstriktiv wirkende Mutterkornalkaloide (siehe Abschnitt 4.3)
- Roxithromycin ist ein schwacher Inhibitor des CYP3A4-Systems

Astemizol, Cisaprid, Pimozid

Andere Arzneimittel wie z.B. Astemizol, Cisaprid oder Pimozid, die über das hepatische CYP3A-Isoenzym metabolisiert werden, stehen im Zusammenhang mit Verlängerungen des QT-Intervalls und/oder kardialen Arrhythmien (typischerweise Torsade de pointes) als Folge ihres Zusammenspiels mitsignifikanten Inhibitoren dieses Isoenzyms, einschließlich einiger Makrolide.

Obwohl Roxithromycin nicht oder nur in geringem Ausmaß mit CYP3A Komplexe bilden und damit 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 zu bestätigen oder auszuschließen.

Daher darf Roxithromycin nicht zusammen mit diesen Arzneimitteln verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Terfenadin

Einige Makrolide sind aufgrund ihrer pharmakokinetischen Interaktion mit Terfenadin in der Lage, maßgeblich dessen Serumkonzentration zu erhöhen. Das kann eine schwere ventrikuläre Arrhythmie zur Folge haben, typischerweise Torsade de pointes. Obwohl eine solche Reaktion mit Roxithromycin nicht nachgewiesen werden konnte und Studien mit einer begrenzten Anzahl gesunder Probanden keine pharmakokinetische Interaktion oder relevante EKG-Veränderungen zeigten, ist die Kombination von Roxythromycin und Terfenadin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

- ***Nicht empfohlene Kombinationen***

- ***Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern können***

Roxithromycin ist bei Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die möglicherweise das QT-Intervall verlängern, mit Vorsicht zu verabreichen (siehe Abschnitt 4.4). Dies betrifft 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. Fluconazol, Pentamidin) und einige antivirale Arzneimittel (z.B. Telaprevir).

– ***Trizyklische Antidepressiva und Analoga, Lithiumsalze und Protozoenmittel (z.B. Mefloquin, Artemether, Lumefantrin)***

Bei gleichzeitiger Behandlung mit mehreren Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern können, steigt die Inzidenz für Rhythmusstörungen vom Typ Torsade de pointes. Die gleichzeitige Behandlung mit mehreren, das QT-Intervall verlängernden Arzneimitteln ist möglichst zu vermeiden. Ist eine gleichzeitige Behandlung erforderlich, dann soll diese in niedrigst wirksamer Dosierung und sorgfältiger Überwachung (EKG, eventuell klinische Überwachung) vorgenommen werden.

– ***Warfarin, Vitamin-K-Antagonisten oder Antikoagulantien***

Bei Patienten, die mit Roxithromycin und Vitamin K-Antagonisten behandelt wurden, trat eine Erhöhung der Prothrombinzeit 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. In Untersuchungen mit Probanden wurden jedoch keine Wechselwirkungen mit Warfarin beobachtet.

– ***Disopyramid***

In einer in vitro-Studie zeigte sich, dass Roxithromycin Disopyramid aus seiner Plasmaeiweißbindung verdrängen kann. Solch ein Effekt in vivo kann möglicherweise einen Anstieg von freiem Disopyramid zur Folge haben. Daher sollten regelmäßig EKG- Kontrollen sowie, falls möglich, Kontrollen des Serumspiegels von Disopyramid erfolgen.

- ***Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***

– ***Digoxin und andere Herzglykoside***

In einer Studie mit gesunden Probanden wurde gezeigt, dass Roxithromycin, wie auch andere Makrolide, die Resorption von Digoxin erhöhen kann. Dadurch kann es sehr selten zu toxischen Effekten der Herzglykoside mit Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen oder Schwindel, evtl. auch Reizleitungsstörungen und/oder Arrhythmien, kommen.

Daher sollten regelmäßig EKG-Kontrollen sowie, falls möglich, Kontrollen des Serumspiegels von Digoxin erfolgen. Dies ist insbesondere geboten, wenn Symptome einer Glykosid- Überdosierung auftreten.

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

– ***Midazolam***

Eine Kombination von Roxithromycin (300 mg täglich) und Midazolam (15 mg oral) führt zu einer Erhöhung der AUC von Midazolam (ein sensitives CYP3A4-Substrat) um 47 %, wodurch es zu einer Wirkungsverstärkung bzw. -verlängerung kommen kann.

– ***Theophyllin***

Die Anwendung von Roxithromycin bei Patienten, die hohe Dosen Theophyllin erhalten, kann zu einem Anstieg des Theophyllin-Serumspiegels und zu einer Verstärkung der Theophyllin- Toxizität führen. Bei gleichzeitiger Anwendung wird eine Überwachung des Theophyllin- Serumspiegels empfohlen. Eine Anpassung der üblichen Dosis ist im Allgemeinen nicht erforderlich.

– ***Bromocriptin***

Roxithromycin kann die absolute Bioverfügbarkeit und die Plasmakonzentration von Bromocriptin signifikant erhöhen. Das Risiko für Nebenwirkungen ist dadurch erhöht.

– ***Ciclosporin***

Um den Effekt von Roxithromycin auf Ciclosporin beurteilen zu können, wurde in einer klinischen Studie 8 Herztransplant-Patienten, die innerhalb des letzten Monats mit Ciclosporin behandelt wurden, 150 mg Roxithromycin 2 mal täglich über 11 Tage verabreicht. Durch Roxithromycin kam es zu einem Anstieg der Ciclosporin- Konzentration im Blut um 50 %, der nach Absetzen von Roxithromycin schrittweise zurückging.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Roxithromycin kann es zu einem Anstieg der Ciclosporin- Serumkonzentration kommen. Eine Anpassung der Ciclosporindosis ist im Allgemeinen nicht erforderlich. Eine Überwachung der Ciclosporin-Serumkonzentration sowie der Nierenfunktion wird empfohlen.

– ***Rifabutin***

Roxithromycin kann die Plasmakonzentration von Rifabutin erhöhen, wodurch das Risiko für unerwünschte Wirkungen erhöht ist.

– ***HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine)***

Bei der Kombination von Roxithromycin und einem Statin besteht das mögliche Risiko für Nebenwirkungen, die sich auf die Muskulatur beziehen, wie z.B. Rhabdomyolyse, bedingt durch eine Erhöhung der Statin-Konzentration im Blut. Bei der gleichzeitigen Gabe von einem Statin und Roxithromycin ist Vorsicht geboten. Die Patienten sind auf Anzeichen einer Myopathie zu überwachen.

Keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen wurden bei der gleichzeitigen Behandlung mit Carbamazepin, Ranitidin, Aluminium- oder Magnesiumhydroxid, H_2-Rezeptorantagonisten, Prednisolon beobachtet.

– ***Kontrazeptiva***
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

Fertilität
Es gibt keine Hinweise, dass die Fertilität durch Roxithromycin beeinträchtigt wird.

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 40-fachen 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 sollte entweder abgestillt 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 und damit die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden entsprechend der MedDRA-Systemorganklassen angegeben.
Die Häufigkeitsangaben beruhen auf folgender Einteilung:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
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), Clostridium difficile Colitis (pseudo-membranöse Colitis) (siehe Abschnitt 4.4)		
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 (einschließlich Ageusie, Anosmie)		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus		temporäre Gehörlosigkeit, Hypoacusis, Vertigo

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 Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen, Dyspepsie und Durchfall				hämorrhagische Diarrhoe, Pankreatitis
Leber- und Gallen- erkrankungen			cholestatische, hepatozellulär, akute Hepatitis		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Rash	Urtikaria, Juckreiz, Erythema multiforme			Purpura, Angioödem, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische Epidermale Nekrolyse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Schwäche, Unwohlsein		
Untersuchungen		erhöhte Transaminasen, Gamma GT, Bilirubin und/oder alkalischer Phosphatase			

(1) Wie bei anderen Makroliden, wurde in seltenen Fällen über QT-Verlängerung, ventrikuläre Tachykardie und Torsade de pointes berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

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.

Der Wirkungsmechanismus beruht auf der Hemmung der Proteinbiosynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Hieraus resultiert 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 erniedrigt, 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

Da es derzeit keine Grenzwerte für Roxithromycin zur Beurteilung der Empfindlichkeit von Erregern gibt, stellt die Testung mit Erythromycin eine Alternative dar. Die Testung von Erythromycin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. 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 einzelner 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 Resistenzsituation 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 nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Dezember 2012):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Streptococcus pyogenes
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Haemophilus influenzae [2] Moraxella catarrhalis
Andere Mikroorganismen
Chlamydia trachomatis [1] Chlamydophila pneumoniae [1] Chlamydophila psittaci [1] Legionella pneumophila [1] Mycoplasma pneumoniae[1]
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel) Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent) [3]

Streptococcus pneumoniae[4]
Von Natur aus resistente Spezies
Anaerobe Gram-negative Mikroorganismen
Escherichia coli Klebsiella spp. Pseudomonas aeruginosa
Andere Mikroorganismen
Mycoplasma hominis

Die angegebenen Kategorisierungen basieren teilweise auf Daten zu Erythromycin.

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

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

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

4 Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter 10%.

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 0,84-4,2 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 C_{max} 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 C_{max}-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.

Roxithromycin zeigte in standardisierten Labortest zur Bestimmung genetischer Mutationen und Chromosomenschädigung kein mutagenes Potential.

Bei Reproduktionsstudien an Ratten, Mäusen und Hasen mit Dosen von 100, 400 beziehungsweise 135 mg/ kg/Tag gab es keine Anzeichen für Entwicklungsabnormalitäten. Bei der Verabreichung von Dosen über 180 mg/ kg/Tag an Ratten gab es Anzeichen für Embryo- und Maternotoxizität. Es gab keine Auswirkungen auf die Fertilität der mit Roxithromycin behandelten Ratten bei Dosen bis zu 180 mg/kg/Tag.

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

Tablettenkern:

Maisstärke,
Hydroxypropylcellulose,
hochdisperses Siliciumdioxid,
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A und B),
Poloxamer 188,
Povidon,
Magnesiumstearat,
Talkum.

Tablettenüberzug:

Propylenglykol,
wasserfreie Glucose,
Titandioxid (E171),
Hypromellose.

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

Art des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC-Aluminium

Packungsgrößen

Roxithromycin Genericon 300 mg ist in Blisterpackungen zu 7, 10 und 14 Filmtabletten erhältlich.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.
8054 Graz

Österreich
E-Mail: genericon@genericon.at

8. Zulassungsnummer

1–25022

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

24. Juli 2003 / 24. Juli 2008

10. Stand der Information

Dezember 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.