Roxithrostad 150 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält 150 mg Roxithromycin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält 1,8 mg Lactose-Monohydrat.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Roxithrostad 150 mg:

Filmtablette; runde, weiße, bikonvex facettierte, überzogene Tablette mit weißem Kern.

Roxithrostad 300 mg:

Filmtablette; weiße, längliche, kapselförmige, überzogene Tablette mit weißem Kern und einer Bruchkerbe auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Roxithrostad ist indiziert zur Behandlung von Infektionen, die durch Roxithromycin-empfindliche Erreger verursacht wurden. Solche Infektionen beinhalten:

Infektionen der Atemwege

Allgemein erworbene Pneumonien, im speziellen Pneumonien verursacht durch Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia psittaci (Ornithose) oder Chlamydia pneumoniae (TWAR).
Tonsillitis, Pharyngitis und akute Otitis Media bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Betalaktam-Antibiotika oder wenn diese Behandlung aus anderen Gründen nicht geeignet ist.

Urogenitale Infektionen

verursacht durch Chlamydia trachomatis.

Infektionen der Haut und Weichteile

wie z.B. Furunkulose, Pyodermie, Impetigo und Erysipel bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Betalaktam-Antibiotika oder, wenn diese Behandlung aus anderen Gründen nicht geeignet ist.
Grundsätzlich sollten offizielle/nationale Richtlinien bezüglich der antibakteriellen Resistenz und die entsprechende Anwendung und Verschreibung von antibakteriellen Substanzen berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten sollten zur Sicherstellung der maximalen Resorption mindestens 15 Minuten vor einer Mahlzeit eingenommen werden.Die übliche Dosis beträgt 1 Tablette (à 150 mg) zweimal täglich (alle 12 Stunden).
Patienten mit Pneumonie können auch mit einer Dosierung von 300 mg einmal täglich behandelt werden.

Dosierung bei Niereninsuffizienz:

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Änderung der Dosierung erforderlich.

Dosierung bei Leberinsuffizienz:

Die Anwendung von Roxithromycin wird bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz nicht empfohlen. Sofern die Verwendung von Roxithromycin in dieser Patientengruppe aus klinischen Gründen essentiell erscheint, kann die halbe Tagesdosis (= 150 mg) verabreicht werden.
Bei leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz sollte Roxithromycin vorsichtig angewendet werden.
Bei Patienten mit Anzeichen einer Leberdysfunktion oder bei Fällen, wo sich die Leberfunktion während einer vorhergehenden Roxithromycin-Therapie verschlechtert hat, müssen die Leberfunktionsparameter regelmäßig untersucht werden. Sollten sich die Parameter verschlechtern, muss die Beendigung der Therapie mit Roxithrostad in Erwägung gezogen werden.

Älteren Patienten:

Es ist keine Dosisanpassung notwendig.

Pädiatrische Patienten:

Bei Kindern mit einem Körpergewicht über 40kg sollte dieselbe Dosis wie bei Erwachsenen eingesetzt werden.
Bei Kindern mit einem Körpergewicht von unter 40 kg wird Roxithrostad nicht empfohlen.
Roxithrostad Tabletten sind für die Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren nicht geeignet, hierfür stehen andere pharmazeutische Formen zur Verfügung.

Dauer der Behandlung:

In der Regel wird Roxithrostad noch weitere 3 – 4 Tage nach Abklingen der klinischen Symptome eingenommen.
Bei Behandlung von Infektionen mit ß-hämolysierenden Streptokokken ist eine Therapiedauer von über 10 Tagen angebracht, um Spätkomplikationen (wie z.B. rheumatisches Fieber, Glomerulonephritis) zu verhindern.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Makrolide oder einen der sonstigen Bestandteile.
Die gleichzeitige Behandlung von Roxithromycin mit einer der folgenden Substanzen ist kontraindiziert:

- Vasokonstriktive Ergotaminalkaloidderivate (wie Ergotamin und Dihydroergotamin) (siehe Abschnitt 4.5),
- Arzneimittel mit engem therapeutischen Fenster, die Substrate von CYP3A4 sind (Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin (Siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Roxithromycin ist kontraindiziert bei Patienten mit QT-Verlängerung (QT-Syndrom) in der Patienten- oder Familienanamnese(wenn nicht durch ein EKG ausgeschlossen) und bei Patienten mit bekannter erworbener QT Intervallverlängerung (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Schwere Vasokonstriktion („Ergotismus“) mit möglicher Nekrose von Extremitäten ist berichtet worden, wenn makrolide Antibiotika gemeinsam mit vasokonstriktiv wirkenden Ergotalkaloiden angewendet wurden. Bevor Roxithromycin verordnet wird, muss deshalb gesichert sein, dass keine gleichzeitige Behandlung mit diesen Alkaloiden erfolgt (siehe Abschnitt 4.4).

Vorsichtsmaßnahmen

Wie auch andere Makrolide muss Roxithromycin aufgrund des QT verlängernden Effektes mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, ventrikulären Arrhythmien in der Anamnese, unkorrigierter Hypokaliämie und/oder Hypomagnesieämie, Bradykardie (<50 Schläge pro Minute)

Vorsicht ist geboten, wenn Roxithromycin Patienten verabreicht wird, die

- mit QT Intervall verlängernden Wirkstoffen (siehe Abschnitt 4.5) behandelt werden.
  Darunter fallen Antiarrhythmika der Klasse IA (z.B. Quinidin, Procainamid, Disopyramid) und der Klasse III (z.B. Dofetilid, Amiodaron), Citalopram, trizyklische Antidepressiva, Methadon, einige Antipsychotika (z.B. Phenothiazine), Fluorochinolone (z.B. Moxifloxacin), einige Antimykotika (z.B. Fluconazol, Pentamidin) und einige antivirale Arzneimittel (z.B. Teleprevir)
- potente CYP 3A4 Inhibitoren wie Protease Inhibitoren oder Ketoconazol einnehmen..

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (z.B. Leberzirrhose mit Hepatitis und/oder Aszites), wird die Verwendung von Roxithromycin nicht empfohlen. Wenn die Anwendung von Roxithromycin aus klinischen Gründen bei dieser Patientengruppe notwendig ist, siehe Dosierungshinweise Abschnitt 4.2.

Bei Patienten mit Anzeichen einer Leberdysfunktion oder bei Fällen, wo sich die Leberfunktion während einer vorhergehenden Roxithromycin-Therapie verschlechtert hat, müssen die Leberfunktionsparameter regelmäßig untersucht werden. Sollten sich die Parameter während der Einnahme von Roxithromycin verschlechtern, d.h. Erhöhung der Leberenzyme und/oder Bilirubin (Gelbsucht), muss ein Abbruch der Behandlung mit Roxithrostad in Erwägung gezogen werden.Roxithromycin sollte bei Patienten mit leicher bis mäßiger Leberschädigung nur mit Vorsicht angewendet werden.

Clostridium difficile assoziierte Erkrankung: Diarrhöe, speziell wenn diese während oder nach einer Roxithromycin-Behandlung schwer, anhaltend und/oder blutig ist, kann symptomatisch für eine pseudomembranöse Colitis sein. Falls eine pseudomembranöse Colitis vermutet wird, muss die Roxithromycin-Therapie sofort abgebrochen werden. Antiperistaltika sind kontraindiziert.

Es liegen Berichte über anaphylaktische Reaktionen einschließlich Angioödem für Roxithromycin vor. Anaphylaktische Reaktionen können sich bis zum lebensbedrohlichen Schock weiterentwickeln, selbst nach der ersten Einnahme. In diesen Fällen muss Roxithromycin abgesetzt werden und geeignete Maßnahmen (z.B.: Schockbehandlung) eingeleitet werden.

Für Roxithromycin wurde eine Verlängerung des QT Intervalls im EKG bei einigen Patienten und die Verursachung von ventrikulärer Tachykardie (z.B.: Torsades de pointes) gezeigt. Wenn Anzeichen von Herzrhythmusstörungen während der Behandlung mit Roxithromycin auftreten, muss die Behandlung abgebrochen und ein EKG durchgeführt werden.

Wie auch bei anderen Makrolidantibiotika, kann Roxithromycin eine Myasthenia gravis verschlimmern oder verstärken. Patienten mit einer Myasthenia gravis, die Roxithromycin einnehmen, müssen angewiesen werden, sich umgehend in ärztliche Behandlung zu begeben, sobald sich eine Verschlechterung ihrer Symptome zeigt. Roxithromycin muss dann abgesetzt werden und eine geeignete supportive Therapie muss eingeleitet werden.

Roxithromycin und seine Metaboliten werden zu ungefähr 10% einer oralen Dosis renal ausgeschieden. Bei Niereninsuffizienz ist die Dosis gleich zu behalten.

Bei älteren Patienten ist eine Dosisanpassung nicth notwendig.

Die Wirkung dieses Präparates ist bei Kindern nicht dokumentiert. Roxithrostad 150/300 mg darf nicht bei Kindern bzw. bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 40kg eingesetzt werden.

Speziell wenn die Therapie eine Dauer von 14 Tagen übersteigt, müssen regelmäßige Nieren-, Leber-

und Blutlabor-Tests durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.8).
Roxithrostad enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit seltenen, hereditären Stoffwechselerkrankungen wie Galactoseintoleranz, Lapp-Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen

CYP 3A4 Substrate

Roxithromycin ist ein schwacher Hemmer von CYP 3A4. Die gleichzeitige Einnahme von Roxithromycin und Midazolam (ein sensitives CYP 3A4 Substrat) erhöhte die AUC von Midazolam um 47%. Obwohl Roxithromycin ein schwacher CYP 3A Hemmer ist, kann eine klinisch relevante Hemmung dieses Enzyms bei einigen Individuen nicht ausgeschlossen werden. Daher wird die gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln mit einer geringen therapeutischen Breite, die über CYP 3A metabolisiert werden (z.B.: Cyclosporin, Ergotalkaloidderivate, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Astemizol) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.3).

Astemizol/Cisaprid/Pimozid

Andere Arzneimittel wie Astemizol, Cisaprid oder Pimozid, die durch das hepatische CYP3A- Isozym metabolisiert werden, wurden mit einer Verlängerung des QT-Intervalls und/oder kardialen Arrhythmien (typischerweise Torsades de pointes) in Verbindung gebracht. Dies erfolgt durch den Anstieg des Serumspiegels in Folge der Interaktion mit wichtigen Inhibitoren dieses Isozyms, einschließlich einiger Makrolid-Antibiotika. Obwohl Roxithromycin nicht oder nur in geringem Ausmaß mit CYP3A Komplexe bilden kann und daher den Stoffwechsel von anderen Arzneimitteln, die durch dieses Isozym metabolisiert werden, nicht oder nur gering hemmen kann, ist es nicht möglich, klinisch signifikante Wechselwirkungen von Roxithromycin mit den oben genannten Arzneinmitteln nachzuweisen oder auszuschließen. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung dieser Substanzen mit Roxithromycin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Terfenadin

Bei einigen Makroliden können Wechselwirkungen mit Terfenadin auftreten, was zu einer erhöhten Serumkonzentration von Terfenadin führt. Dies kann eine schwere ventrikulären Arrhythmie zur Folge haben, wie z.B. Torsade de pointes. Obwohl eine derartige Reaktion bei Roxithromycin nicht nachgewiesen wurde und Studien mit einer begrenzten Anzahl von gesunden Freiwilligen keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen oder relevante Veränderungen des EKG gezeigt haben, ist eine Kombination von Roxithromycin mit Terfenadin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ergotalkaloidderivate (wie Ergotamin oder Dihydroergotamin)

Die gleichzeitige Anwendung von Roxithromycin und Ergotaminalkaloidderivaten kann zu einer schweren Vasokonstriktion („Ergotismus“) mit möglichen Nekrosen an den Extremitäten führen. Die Kombination ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nicht empfohlene Kombinationen

Arzneimittel mit QT Intervall verlängerndem Potential

Vorsicht ist mit Roxithromycin geboten, wenn es an Patienten verabreicht wird, die andere Arzneimittel mit QT Intervall verlängerndem Potential einnehmen (siehe Abschnitt 4.4). Darunter fallen Antiarrhythmika der Klasse IA (z.B. Quinidin, Procainamid, Disopyramid) und der Klasse III (z.B. Dofetilid, Amiodaron), Citalopram, trizyklische Antidepressiva, Methadon, einige Antipsychotika (z.B. Phenothiazine), Fluorochinolone (z.B. Moxifloxacin), einige Antimykotika (z.B. Fluconazol, Pentamidin) und einige antivirale Arzneimittel (z.B. Telaprevir).

Warfarin und andere Antikoagulantien

Keine Interaktionen wurden mit Warfarin in Studien an gesunden Freiwilligen gefunden. Wie auch immer wurde bei Patienten, die mit Roxithromycin und einem Vitamin K Antagonisten behandelt wurden, über eine Erhöhung der Prothrombinzeit oder der International normalized ratio (INR), die entweder durch eine Interaktion mit Roxithromycin oder der Infektion (per se) erklärt werden kann, berichtet. Es ist notwendig während der Kombinationstherapie mit Roxithromycin und einem Vitamin K Antagonisten die INR zu überwachen.

Disopyramid

Eine In-vitro-Studie hat gezeigt, dass Roxithromycin proteingebundenes Disopyramid verdrängen kann. Eine derartige Wirkung kann in vivo erhöhte Serumkonzentrationen von freiem Disopyramid zur Folge haben. Daher sollten EKG-Messungen durchgeführt werden und wenn möglich auch die Serumkonzentration von Disopyramid kontrolliert werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Verwendung

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.
Roxithromycin, wie auch andere Makrolide, sollte bei Patienten, die Antiarrhythmika der Klasse IA und III erhalten, mit Vorsicht angewendet werden.

HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Gabe von Roxithromycin und einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor (Statin) besteht aufgrund einer möglichen Erhöhung der Statin-Exposition ein potenzielles Risiko muskulärer Nebenwirkungen wie z.B. Rhabdomyolyse. Bei gleichzeitiger Gabe eines Statins mit Roxithromycin ist daher Vorsicht geboten und die Patienten sollten im Hinblick auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie überwacht werden.

Kombinationen, die zu berücksichtigen sind

Ciclosporin

In einer klinischen Studie zur Beurteilung der Wirkung von Roxithromycin auf die Ciclosporin- Exposition bekamen 8 Herz-transplantierte Patienten, die für zumindest 1 Monat mit Ciclosporin behandelt wurden, Roxithromycin 150 mg. Die gleichzeitige Gabe von Roxithromycin und Ciclosporin kann die Ciclosporin-Konzentration erhöhen. Eine Anpassung der Ciclosporindosierung ist im Allgemeinen nicht notwendig.

Midazolam

Die gleichzeitige Gabe von Roxithromycin (300 mg täglich) und oral verabreichtem Midazolam (15 mg) erhöht den AUC-Wert von Midazolam um 47% und kann die Midazolamwirkung verstärken.

Theophyllin

Es wurde ein leichter Anstieg der Plasmakonzentrationen von Theophyllin beobachtet, doch dies erfordert keine Änderung der üblichen Dosierung.
Die Verwendung von Roxithromycin kann bei Patienten, die hohe Dosierungen an Theophyllin erhalten, den Theophyllin-Serumgehalt erhöhen und so die Theophyllin-Toxizität potenzieren. Therapeutisches „Drug Monitoring“ ist daher notwendig, besonders dann, wenn die Serumwerte von Theophyllin vor der Behandlung höher als 15µg/ml sind.

Bromocriptin:

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

Rifabutin:

Roxithromycin kann die Plasmakonzentration von Rifabutin erhöhen.

Andere

Carbamazepin, Ranitidin, Aluminium- oder Magnesiumhydroxid.
Es wurden keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen mit Carbamazepin, Ranitidin, Aluminium- oder Magnesiumhydroxid beobachtet.

Kontrazeptiva

In seltenen Fällen können bestimmte Antibiotika die Wirkung von oralen Kontrazeptiva herabsetzen, indem sie mit der bakteriellen Hydrolyse von Steroidkonjugaten im Darm interferieren und somit die Rückabsorption von nicht konjugiertem Steroid herabsetzen. Infolgedessen könnte die Plasmakonzentration des aktiven Steroids absinken. Diese seltene Wechselwirkung könnte bei Frauen mit einer starken Sekretion von Steroidkonjugat über die Galle einhergehen. Bei Frauen in England, die orale Kontrazeptiva erhielten und die gleichzeitig Antibiotika eingenommen hatten, vor allem Ampicillin, Amoxicillin und Tetrazykline, sind in etwa 60 Fällen Schwangerschaften aufgetreten.
In Bezug auf die gleichzeitige Behandlung mit Trimetoprim/ Sulfamethoxazol, Roxithromycin und Clarithomycin traten keine Schwangerschaften auf, wobei diese Untersuchungen nur bei wenigen Patientinnen durchgeführt wurden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

In Tierversuchen konnten mit Dosen von bis zu 200 mg/kg/Tag oder 40mal die therapeutische Dosis beim Menschen keine fötotoxischen oder teratogenen Effekte festgestellt werden. Beim Menschen wurde die Sicherheit von Roxithromycin für den Fötus in der Schwangerschaft nicht erwiesen. Roxithromycin sollte, außer bei klarer Indikation, während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Stillzeit:

Es gibt keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung während der Laktation. Nur geringe Mengen an Roxithromycin (weniger als 0,05% der verabreichten Dosis) gehen in die Muttermilch über. Das Stillen oder die Behandlung der Mutter sollten daher abgebrochen werden.

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

Teilnehmer am Straßenverkehr und die Bediener von Maschinen müssen über die Möglichkeit des Auftretens von Schwindel informiert werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die Gesamthäufigkeit an Nebenwirkungen beträgt etwa 4% (bei 2 x 150 mg) und 10% (bei 1 x 300 mg), 3 bzw. 7 Prozent hiervon sind gastrointestinale Nebenwirkungen. Das heißt, dass die Häufigkeit bei einer einmal täglichen Verabreichung ansteigt.

Unerwünschte Reaktionen sind unten nach Organsystem und Häufigkeit angeführt. Häufigkeiten werden definiert als:

Sehr häufig (≥1/10)

Häufig (≥1/100 bis <1/10)

Gelegentlich (≥1/1000 bis <1/100)

Selten (≥1/10 000 bis <1/1000)

Sehr selten (<1/10 000), einschließlich Einzelfälle

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Häufigkeit nicht bekannt (Erfahrungen nach Markteinführung)***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Superinfektionen mit resistenten Bakterien oder Pilzen bei Langzeitbehandlung, Clostridium difficile Colitis (pseudomembranöse Kolitis; siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Eosinophilie	Blutbildveränderungen	Agranulocytose, Neutropenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Angioödem, anaphylaktische Reaktion (siehe Abschnitt 4.4)	Anaphylaktischer Schock
Psychiatrische Erkrankungen				Verwirrtheitszustand (Verwirrtheit), Halluzinationen, Psychosen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl		Geschmacksstörungen (Dysgeusie, Ageusie), Geruchsstörungen (Parosmie, Anosmie)	Parästhesien
Augenerkrankungen				Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Vorübergehende Taubheit, Hypakusis, Vertigo, Tinnitus
Herzerkrankungen(1)				QT-Verlängerung, ventrikuläre Tachykardie, Torsades de pointes (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Bronchospasmus	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, epigastrische Schmerzen, Dyspepsie, Diarrhöe (siehe Abschnitt 4.4)	Erbrechen, Obstipation, Flatulenz,		Anorexie, hämorrhagische Pankreatitis
Leber- und Gallen-			Cholestatische	Ikterus (siehe Ab-

erkrankungen			Hepatitis, akute hepatozelluläre Hepatitis (siehe Abschnitt 4.4), Pankreatitis	schnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Rash	Rötungen, Urtikaria, Erythema multiforme	Ekzeme	Pruritus, Purpura, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Schwäche, Unwohlsein	
Untersuchungen		Erhöhung von Transaminasen und/oder alkalischer Phosphatase und/oder Bilirubin (siehe Abschnitt 4.4)		

(1) Wie bei anderen Makroliden, wurde bei Roxithromycin über seltene Fälle von QT-Verlängerung, ventrikulärer Tachykardie und Torsades 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:

Österreich

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

4.9 Überdosierung

Toxizität: Geringe akute Toxizität, aber es liegen nur eingeschränkte Erfahrungen zu Überdosierungen vor.

Symptome: Übelkeit, Erbrechen und Diarrhöe. Nebenwirkungen wie z.B. Kopfschmerzen und Schwindelgefühl können bei einer Überdosierung auftreten oder sich verstärken.

Behandlung: Wenn nötig, Magenspülung, Behandlung mit Aktivkohle. Symptomatische Behandlung. Es gibt kein spezifisches Antidot.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Roxithromycin ist ein semisynthetisches Makrolid mit einem 14-gliedrigen Lactonring.
ATC-Code: J01F A06

Wirkungsweise

Die Wirkungsweise von Roxithromycin beruht auf der Hemmung der Proteinsynthese durch Bindung an die 50s-Untereinheit des bakteriellen Ribosoms. Daraus resultiert die antibakterielle Wirkung.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Die Wirksamkeit hängt im Wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Serumspiegel des Wirkstoffs oberhalb der Minimalen Hemm-Konzentration (MHK) des Mikroorganismus liegt.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Roxithromycin kann durch folgende Mechanismen erfolgen:

– Efflux: eine Steigerung der Anzahl an Effluxpumpen in die Zytoplasmamembran kann zu Resistenz führen. Hiervon sind nur 14- und 15-gliedrige Lactonringe (M-Phenotyp) betroffen.

– Veränderung der Zielstruktur: Methylierung der 23 s rRNS vermindert die Affinität für die ribosomale Bindungsstelle. Dies bewirkt eine Resistenz gegenüber Makroliden (M), Lincosamiden (L) und Streptogramin B (MLS_B -Phenotyp).
– Die enzymatische Deaktivierung der Makrolide ist nur von sekundärer klinischer Relevanz.

Unter M Phenotypen gibt es eine vollständige Kreuzresistenz zwischen Roxithromycin, Azithromycin, Clarithromycin und Erythromycin. Unter MLS_B Phenotypen existiert zusätzlich eine Kreuzresistenz mit Clindamycin und Streptogramin B.

Grenzwerte

Die Minimalen Hemm-Konzentrationen (MHK), festgelegt vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), lauten wie folgt:

Staphylococcus spp.	E ≤1.0 mg/L und R >2.0 mg/L
Streptococcus spp., Gruppe A, B, C und G	E ≤0.5 mg/L und R >1.0 mg/L
Streptococcus pneumoniae	E ≤0.5 mg/L und R >1.0 mg/L
Haemophilus influenzae*	E ≤1.0 mg/L und R >16 mg/L
Moraxella catarrhalis	E ≤0.5 mg/L und R >1.0 mg/L

* Die Korrrelation zwischen der MHK des Makrolids H. influenzae und klinischem Ergebnis ist gering. Deswegen wurden Grenzwerte für Makrolide und verwandte Antibiotika festgesetzt, um den Wildtyp H. influenzae als dazwischenliegend einzustufen.

Empfindlichkeit:

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz kann geographisch und zeitlich für ausgewählte Spezies variieren. Daher ist eine Information über die lokale Resistenzsituation wünschenswert, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Sofern nötig, sollte ein Experte zu Rate gezogen werden, wenn die lokale Resistenzprävalenz darauf hin deutet, dass der Nutzen von Roxithromycin bei zumindest einigen Infektionsarten in Frage gestellt ist.

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Streptococcus pyogenes [1]
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 darstellen können
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Staphylococcus aureus (Methicillin-empfindlich)
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)[+]
Streptococcus pneumoniae
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Escherichia coli
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa
Andere Mikroorganismen
Mycoplasma hominis

° von Natur aus mittlere Empfindlichkeit

[+] In mindestens einer Region der EU wurde eine hohe Resistenzrate beobachtet (>50%).

[1] Resistenzrate in einigen Studien ≥10%

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption:

Für eine maximale Resorption sollte die Tablette mindestens 15 Minuten vor einer Mahlzeit eingenommen werden. Roxithromycin weist eine nicht-lineare Kinetik auf: AUC und C_{max} steigen nicht proportional zur Dosis an. Nach Einnahme einer Einzeldosis von 150 bzw. 300 mg konnte bei gesunden Probanden ein C_{max} im Bereich von 5,8 – 10,1 µg/ml bzw. 7,2 – 12,0 µg/ml gemessen werden. Nach wiederholter Einnahme über 15 Tage konnte nur eine geringfügige Akkumulierung festgestellt werden

mit mittleren C_{max} Werten von 6,57 bis 9,3 µg/ml (150 mg) und 10,4 – 10,9 µg/ml (300 mg).
Die maximale Plasmakonzentration wird nach etwa 1 – 2 Stunden erreicht.
Die Bindung an Plasmaproteine bei klinisch relevanten Konzentrationen beträgt 80 – 96%. Roxithromycin bindet mit hoher Affinität hauptsächlich an saure alfa-1 Glykoproteine (gesättigte Bindung) und mit geringer Affinität an Albumin (ungesättigte Bindung): Die Bindung ist oberhalb von ca. 4 µg/ml konzentrationsabhängig.
Verteilung: Roxithromycin hat gute Penetrationseigenschaften in verschiedene Gewebe und Körperflüssigkeiten. In Studien mit wiederholter Einnahme wurden 6 und 12 Stunden nach Verabreichung hohe Gewebekonzentrationen in der Lunge, in den Mandeln, in der Sinus-Schleimhaut, der Prostata und im Uterus beobachtet. Roxithromycin wird von Makrophagen und polymorphonuklearen Neutrophilen akkumuliert. Das Verhältnis der intrazellulären zur extrazellulären Konzentration an Roxithromycin liegt zwischen 14 und 190.
Roxithromycin durchdringt nur in geringem Maße die Blut-Gehirn-Schranke.
Die Halbwertszeit nach Einfachgabe von 150 – 450 mg liegt zwischen 6,3 – 16h. Nach wiederholter Einnahme liegt diese zwischen 12 – 13h, daraus resultiert bei der empfohlenen Dosierung die entsprechende therapeutische Plasmakonzentration.
***Biotransformation und Ausscheidung*:** Über die Hälfte der verabreichten Dosis wird unverändert ausgeschieden. Roxithromycin wird hauptsächlich in der Leber abgebaut. Im Stuhl und im Urin wurden drei Metabolite identifiziert: Descladinose-Roxithromycin, N-Monodemethylroxithromycin und N-Didemethylroxithromycin.
Nach oraler Dosierung erfolgt die Ausscheidung zum größten Teil über den Stuhl; ein Teil wird über die Lungen ausgeschieden. Nur ein geringer Teil der Dosis wird über den Urin ausgeschieden; daher kann Roxithromycin auch bei verminderter Nierenfunktion in unveränderter Dosierung verabreicht werden.
Bei Patienten mit stark reduzierter Leberfunktion kann sich die Halbwertszeit bis auf etwa 25 Stunden verlängern und nach Einnahme einer oralen Dosis von 150 mg, siehe Abschnitt 4.2, steigt der C_{max}-Wert an (siehe Dosierung). Bei renalen Erkrankungen im Endstadium war der C_{max}-Wert im Vergleich zu gesunden Probanden nicht verändert.
Bei Säuglingen oder Kindern, die 6 Tage lang 2mal täglich 2,5 mg/kg Roxithromycin erhielten lagen die C_{max}-Werte bei 10,1 µg/ml (Alter: 5 – 13 Monate) bzw. 8,7 µg/ml (Alter: 2 – 4 Jahre) und bei 8,8 µg/ml (Alter: 5 bis 12 Jahre).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Roxithromycin zeigt in vitro, ähnlich wie Erythromycin, eine konzentrationsabhängige QRS-Verlängerung. Derartige Effekte wurden beim Menschen nicht beobachtet, müssen aber bei der klinischen Anwendung als möglich betrachtet werden.
Es liegen keine weiteren präklinischen Daten zur allgemeinen Toxizität, zu Auswirkungen auf die Fortpflanzung und zur Genotoxizität vor, die für den verschreibenden Arzt zusätzlich zu den in anderen Abschnitten dieser Fachinformation aufgeführten Daten relevant sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose
hochdisperses Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Poloxamer 188
Povidon
Talkum
Magnesiumstearat
Filmüberzug:
Lactose-Monohydrat
Hypromellose
Macrogol 4000
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30° C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PVC-Blister.

Packungsgrößen:

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

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine speziellen Hinweise.

7. Inhaber der Zulassung

Stada Arzneimittel GmbH, 1190 Wien

8. Zulassungsnummer

1–24085

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

17. Mai 2001 / 16. Juni 2010

10. Stand der Information

Februar 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.