

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Roxithromycin Sandoz 150 mg – Filmtabletten  
Roxithromycin Sandoz 300 mg – Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Roxithromycin Sandoz 150 mg - Filmtabletten:  
1 Filmtablette enthält 150 mg Roxithromycin.  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
Eine Filmtablette enthält 0,04 mmol (1 mg) Natrium und 3,42 mg Lactose (als Monohydrat).

Roxithromycin Sandoz 300 mg - Filmtabletten:  
1 Filmtablette enthält 300 mg Roxithromycin.  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
Eine Filmtablette enthält 0,09 mmol (2 mg) Natrium und 5,13 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Roxithromycin Sandoz 150 mg - Filmtabletten:  
Weiße, runde, konvex abgeschrägte Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe und Prägung „R150“ auf einer Seite.  
Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

Roxithromycin Sandoz 300 mg - Filmtabletten:  
Weiße, runde, konvex abgeschrägte Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe und Prägung „R300“ auf einer Seite.  
Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Roxithromycin Sandoz ist angezeigt bei folgenden, durch Roxithromycin-empfindliche Erreger hervorgerufenen, Infektionen:

*Infektionen der Atemwege:* Ambulant erworbene Pneumonien, insbesondere verursacht durch *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci* (Ornithose) oder *Chlamydophila 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* (Urethritis oder Cervicitis).

*Infektionen der Haut und Weichteile* wie z. B. Furunkulose, Pyodermien, Impetigo und Erysipel bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Betalaktam-Antibiotika oder wenn diese Behandlung aus anderen Gründen nicht geeignet ist.

Es sind die jeweils geltenden offiziellen/nationalen Richtlinien zur antibakteriellen Resistenz sowie zur sachgerechten Anwendung und Verordnung von Antibiotika zu beachten.

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Tabletten sollten mindestens 15 Minuten vor einer Mahlzeit eingenommen werden.

Die übliche Dosis beträgt 150 mg zweimal täglich (d.h. 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 (siehe Abschnitt 5.2).

### *Dosierung bei Leberinsuffizienz:*

Roxithromycin Sandoz 150 mg zweimal täglich (und 300 mg) wird bei Patienten mit stark reduzierter Leberfunktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Falls aus klinischen Gründen die Behandlung mit Roxithromycin bei dieser Patientengruppe notwendig ist, kann die Hälfte der üblichen Tagesdosis (= 150 mg) verabreicht werden.

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

### *Ältere Patienten:*

Bei älteren Patienten ist keine Änderung der Dosierung erforderlich.

### *Kinder:*

Bei Kindern mit einem Körpergewicht ab 40 kg sollte mit der Erwachsenendosis behandelt werden. Bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 40 kg wird die Gabe von Roxithromycin nicht empfohlen

Roxithromycin Sandoz Filmtabletten sind nicht zur Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren geeignet. Für sie stehen andere Darreichungsformen zur Verfügung.

### **Dauer der Behandlung:**

In der Regel wird 3-4 Tage nach Abklingen der Symptome mit Roxithromycin Sandoz weiterbehandelt.

Bei Infektionen mit  $\beta$ -hämolisierenden Streptokokken ist zur Prophylaxe von Spätkomplikationen (z.B. rheumatisches Fieber, Glomerulonephritis) eine Behandlung von mindestens 10 Tagen erforderlich.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Roxithromycin darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Roxithromycin, gegen andere Makrolidantibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- gleichzeitiger Gabe von vasokonstriktiven Mutterkornalkaloiden (wie ergotamin- oder dihydroergotaminhaltigen Arzneimitteln), wegen der Gefahr verstärkter Vasokonstriktion (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).
- gleichzeitiger Therapie mit Substanzen mit enger therapeutischer Breite, die Substrate von CYP3A4 sind. Das gilt insbesondere für Wirkstoffe wie z. B. Astemizol, Cisaprid, Pimozid und Terfenadin, die ventrikuläre Arrhythmien (Torsade de pointes) und/oder QT-Verlängerung verursachen können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Ergotismus

Schwere Vasokonstriktionen mit möglicher Nekrose der Extremitäten wurden bei gleichzeitiger Gabe von Makroliden mit gefäßverengend wirkenden Ergotamin- bzw. Dihydroergotamin-derivaten berichtet. Vor der Verschreibung von Roxithromycin muss die gleichzeitige Anwendung von Mutterkornalkaloiden und ihren Derivaten ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.5).

#### Schwere bullöse Reaktionen

Im Zusammenhang mit Roxithromycin wurden Fälle schwerer bullöser (blasenförmiger) Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) berichtet. Bei einem Auftreten von Symptomen oder Anzeichen von AGEP, SJS oder TEN (z. B. progredienter Hautausschlag, häufig mit Blasen oder Schleimhautläsionen) sollte die Behandlung mit Roxithromycin abgesetzt werden.

#### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Anwendung von Roxithromycin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wird nicht empfohlen. Ist der Einsatz von Roxithromycin bei strenger Indikationsstellung dennoch erforderlich, sind die leberspezifischen Laborparameter zu kontrollieren. Bei schweren Leberfunktionsstörungen ist die Dosis zu halbieren (siehe Abschnitt 4.2).

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei oraler Anwendung werden nur etwa 10 % der verabreichten Roxithromycin-Dosis bzw. der entstehenden Metaboliten über die Nieren eliminiert. Eine Dosisanpassung ist bei eingeschränkter Nierenfunktion in der Regel nicht erforderlich. Bei schwerer Niereninsuffizienz ist jedoch eine Kontrolle der Serumkonzentrationen von Roxithromycin ratsam und ggf. eine Dosisreduktion oder Verlängerung des Dosierungsintervalls vorzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

#### QT-Intervall-Verlängerung

Roxithromycin darf nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abschätzung verabreicht werden bei

- koronaren Gefäßerkrankungen
- angeborenen oder erworbenen QT-Intervall-Verlängerungen
- QT-Intervall-Verlängerungen in der Familiengeschichte (wenn nicht durch EKG ausgeschlossen)
- Hypokaliämie, Hypomagnesiämie
- klinisch relevanter Bradykardie
- symptomatischer Herzinsuffizienz
- Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte

Epidemiologische Studien zur Untersuchung des Risikos von unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen bei der Verabreichung von Makroliden haben unterschiedliche Ergebnisse gezeigt. Einige Beobachtungsstudien haben ein seltenes, kurzzeitiges Risiko für Arrhythmien, Myokardinfarkte und kardiovaskuläre Mortalität bei der Verabreichung von Makroliden, einschließlich Roxithromycin, nachgewiesen. Diese Zusammenhänge sollten bei der Verschreibung von Roxithromycin im Rahmen der Nutzen-Risiko-Bewertung berücksichtigt werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Roxithromycin gleichzeitig mit QT-Intervall-verlängernden Arzneimitteln gegeben wird (siehe auch Abschnitt 4.5). Dies schließt Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Procainamid, Disopyramid) und der Klasse III (z. B. Dofetilid, Amiodaron) ein sowie Citalopram, trizyklische Antidepressiva, Methadon, manche Antipsychotika (z. B. Phenothiazine), Fluorchinolone (z. B. Moxifloxacin), manche Antimykotika (z. B. Fluconazol, Pentamidin) und manche antiviralen Arzneistoffe (z. B. Telaprevir).

#### Clostridium-difficile-assoziierte Erkrankungen

Treten während oder innerhalb der ersten Wochen nach Behandlung mit Roxithromycin schwere, anhaltende und/oder blutige Durchfälle auf, so ist an eine pseudomembranöse Enterokolitis zu denken (siehe auch Abschnitt 4.8). Wenn eine pseudomembranöse Enterokolitis vermutet wird,

ist die Behandlung mit Roxithromycin sofort abubrechen.

#### Myasthenia gravis

Wie bei anderen Makroliden bekannt, kann es unter Roxithromycin zu einer Verschlimmerung einer Myasthenia gravis kommen.

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei Auftreten von schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Gesichts-, Zungen- und Kehlkopfschwellungen mit Einengung der Atemwege, Anaphylaxie) muss die Therapie mit Roxithromycin sofort abgebrochen werden und entsprechende Notfallmaßnahmen müssen eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Kontrollen

Bei der Anwendung von Roxithromycin, insbesondere bei längerer Anwendung (über zwei Wochen hinaus), sollten Blutbild, Leber- und Nierenfunktion überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Ältere Patienten

In der Regel ist bei älteren Patienten keine Dosisanpassung erforderlich.

#### Kinder

Es gibt keine Erfahrungen zur Anwendung der 150-mg-Dosis von Roxithromycin bei Kindern. Roxithromycin sollte bei Kindern und Erwachsenen mit einem Körpergewicht unter 40 kg nicht angewendet werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### **Kontraindizierte Kombinationen**

- **Vasokonstriktive Mutterkornalkaloide** (Ergotamin, Dihydroergotamin und ihre Derivate, siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
- Obwohl Roxithromycin ein relativ schwacher Cytochrom-P450-Hemmer (CYP3A4) ist, kann diese Hemmung zu einer erhöhten Plasmakonzentration und verstärkten Nebenwirkungen von Arzneimitteln, die durch dieses Enzym metabolisiert werden, führen.
  - **Astemizol, Cisaprid und Pimozid**  
Substrate anderer CYP3A-Isoenzyme wurden aufgrund des aus der Wechselwirkung mit Inhibitoren dieses Isoenzym, einschließlich der Makrolide, resultierenden Anstiegs ihrer Serumspiegel mit QT-Intervall-Verlängerungen und/oder Herzrhythmusstörungen (insbesondere Torsade de pointes) in Verbindung gebracht. Obwohl Roxithromycin nur in geringem Ausmaß CYP3A komplexieren kann und auf diese Weise den Metabolismus von Substraten dieses Isoenzym inhibiert, kann eine potenzielle klinische Bedeutung einer Wechselwirkung mit diesen Substanzen weder ausgeschlossen noch bestätigt werden. Daher ist die gleichzeitige Anwendung mit diesen Arzneimitteln kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
  - **Terfenadin**  
Bestimmte Makrolide können aufgrund pharmakokinetischer Wechselwirkungen zu erhöhten Terfenadin-Serumspiegeln führen. Dies kann zu schweren ventrikulären Arrhythmien, insbesondere zu Torsade de pointes, führen. Solche Reaktionen wurden bisher für Roxithromycin nicht gemeldet und auch in einer Studie mit einer begrenzten

Anzahl Probanden konnten keine relevanten EKG-Veränderungen gezeigt werden. Dennoch ist die Kombination von Roxithromycin mit Terfenadin kontraindiziert.

### **Nicht empfohlene Kombinationen**

#### **– QT-Intervall-verlängernde Substanzen**

Wenn Roxithromycin Patienten gegeben wird, die andere QT-Intervall verlängernde Substanzen einnehmen/anwenden (siehe Abschnitt 4.4), ist besondere Vorsicht geboten. Dies schließt ein:

- Antiarrhythmika der Klassen IA (z. B. Chinidin, Procainamid, Disopyramid) und III (z. B. Amiodaron, Dofetilid,)
- Citalopram
- Antidepressiva (z. B. trizyklische Antidepressiva)
- Methadon
- Neuroleptika (z. B. Phenothiazine)
- Fluorochinolone (z. B. Moxifloxacin)
- Antimykotika (z. B. Fluconazol, Pentamidin)
- antivirale Arzneimittel (z. B. Telaprevir)

#### **– Warfarin und andere Antikoagulanzen**

In pharmakologischen Studien mit gesunden Probanden wurde mit Warfarin keine Interaktion beobachtet. In Einzelfällen ist jedoch eine Verlängerung der Gerinnungshemmung (Verlängerung der Prothrombinzeit, Erhöhung der PR bzw. INR bzw. Verminderung des Quick-Wertes) bei Patienten, die mit Roxithromycin und Vitamin-K-Antagonisten behandelt wurden, beschrieben worden. Diese könnte mit der Infektion erklärt werden. Bei gleichzeitiger Gabe ist eine Kontrolle der Messwerte für die Blutgerinnung (Quick-Wert, INR oder PR) sinnvoll.

#### **– Disopyramid**

In einer In-vitro-Studie konnte die Verdrängung von Disopyramid aus der Plasmaproteinbindung durch Roxithromycin gezeigt werden. Ein solcher Effekt könnte in vivo zu erhöhten Serumspiegeln von ungebundenem Disopyramid führen. Daher sollten die Patienten elektrokardiografisch überwacht und wenn möglich sollten die Disopyramid-Serumspiegel kontrolliert werden.

### **Empfohlene Vorsichtsmaßnahmen bei bestimmten Kombinationen**

#### **– Digoxin und andere Herzglykoside**

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass Roxithromycin die Resorption von Digoxin bei gesunden Probanden erhöhen kann. Dieser Effekt, der häufig bei anderen Makroliden auftritt, kann sehr selten zu einer erhöhten Toxizität der Herzglykoside führen. Diese kann sich in Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Kopfschmerzen oder Schwindel äußern oder zu Erregungsleitungsstörungen am Herzen und/oder zu Arrhythmien führen. Patienten, die mit Roxithromycin und Digoxin oder einem anderen Herzglykosid behandelt werden, müssen daher elektrokardiografisch überwacht werden und wenn möglich sollten die Serumspiegel der Herzglykoside kontrolliert werden. Dies ist insbesondere geboten, wenn Symptome einer Herzglykosid-Überdosierung auftreten.

### **Andere Kombinationen, bei denen mit Wechselwirkungen zu rechnen ist**

#### **– HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)**

Bei gleichzeitiger Anwendung von Roxithromycin und einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor besteht aufgrund einer möglichen Erhöhung der Statin-Exposition ein potenzielles Risiko muskulärer Nebenwirkungen wie z. B. Rhabdomyolyse.

Bei der Kombination eines HMG-CoA-Reduktase-Inhibitors mit Roxithromycin ist daher Vorsicht geboten und die Patienten sollten im Hinblick auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie überwacht werden.

#### **– Midazolam**

Die gleichzeitige Anwendung von Roxithromycin (300 mg täglich) und Midazolam (15 mg oral) führte in Studien zu einer Steigerung der Bioverfügbarkeit (AUC) von Midazolam (einem CYP3A4-Substrat) um 47 %, die zu einer Zunahme der Midazolam-Wirkung führen kann.

– **Theophyllin**

Die Anwendung von Roxithromycin bei Patienten, die Theophyllin erhalten, kann zu einem Anstieg des Serum-Theophyllins und zu einer Verstärkung der Theophyllin-Toxizität führen. Im Allgemeinen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Während der Behandlung mit Roxithromycin sollte daher die Serumkonzentration von Theophyllin überwacht werden, insbesondere bei Patienten, die hohe Theophyllin-Dosierungen erhalten.

– **Bromocriptin**

Roxithromycin kann die Bioverfügbarkeit (bzw. die AUC) und die Plasmaspiegel von Bromocriptin steigern und dadurch das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen dieses Wirkstoffs erhöhen.

– **Ciclosporin**

Die gleichzeitige Verabreichung von Roxithromycin und Ciclosporin kann zu einem Anstieg der Ciclosporin-Serumkonzentration führen. In einer klinischen Studie zur Bewertung der Effekte von Roxithromycin auf die Ciclosporin-Exposition wurde 8 Patienten mit Herztransplantation, die seit mindestens einem Monat Ciclosporin erhielten, zweimal täglich 150 mg Roxithromycin gegeben. In dieser Studie führte Roxithromycin zu einem Anstieg der Ciclosporin-Plasmaspiegel um 50 %, der nach Absetzen von Roxithromycin sprunghaft zurückging. Eine Anpassung der Ciclosporin-Dosierung dürfte in der Regel nicht erforderlich sein. Eine Überwachung der Serumkonzentration von Ciclosporin und insbesondere der Nierenfunktion des Patienten ist dennoch ratsam.

– **Rifabutin**

Roxithromycin kann die Plasmaspiegel von Rifabutin erhöhen.

**Andere Kombinationen**

Keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen bestehen mit

- Aluminium- oder Magnesiumhydroxid
- Ranitidin
- Carbamazepin

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Klinische Erfahrungen in der Schwangerschaft liegen nicht vor. Obwohl in entsprechenden Untersuchungen bei verschiedenen Tierspezies in Dosen von bis zu 200 mg/kg/Tag (40-fach höher als die empfohlene therapeutische Dosis beim Menschen) keine teratogenen oder fetotoxischen Effekte beobachtet wurden, sollte Roxithromycin nicht während der Schwangerschaft verabreicht werden, es sei denn, dies ist nach strenger Nutzen-Risiko-Abschätzung eindeutig indiziert.

Stillzeit

Klinische Erfahrungen in der Stillzeit liegen nicht vor, nur sehr geringe Mengen Roxithromycin (weniger als 0,05 % der eingenommenen Dosis) werden in die Muttermilch ausgeschieden. Beim gestillten Säugling kann es aber evtl. dennoch zu Störungen der Darmflora, Sprosspilzbesiedlung und zu Sensibilisierung kommen. Roxithromycin sollte während der Stillzeit nicht verabreicht werden. Deshalb muss unter Berücksichtigung sowohl des Nutzens des Stillens für das Kind als auch des Nutzens der Behandlung für die Mutter entschieden werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Roxithromycin beendet wird.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch, z. B. durch Auftreten von

Schwindel (siehe auch Abschnitt 4.8), das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

Sehstörungen oder verschwommenem Sehen können sich ebenfalls auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit eines Patienten zum Bedienen von Maschinen auswirken (siehe Abschnitt 4.8).

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $\leq 1/100$ )

Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $\leq 1/1.000$ )

Sehr selten ( $\leq 1/10.000$ )

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

	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>			Superinfektionen mit Candida, z. B. an Mund- und Vaginalschleimhaut	Superinfektionen (bei längerer Anwendung), <i>Clostridium-difficile</i> Kolitis (pseudomembranöse Enterokolitis) (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		Eosinophilie		Agranulozytose, Neutropenie, Thrombozythopenie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>		Überempfindlichkeitsreaktion		anaphylaktischer Schock
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>				Halluzinationen, Verwirrheitszustände (Verwirrtheit)
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Schwindel, Kopfschmerzen			Parästhesien, Störungen des Geschmacks- und/oder Geruchssinnes, Verlust des Geschmacks- und/oder Geruchssinnes
<i>Augenerkrankungen</i>				Sehstörungen, verschwommenes Sehen
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>				vorübergehende Taubheit, Hypykusis, Vertigo, Tinnitus
<i>Herzerkrankungen*</i>				QT-Verlängerung, ventrikulärer Tachykardie, Torsade de pointes
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>			Dyspnoe	Bronchospasmus

<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Durchfall, Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen,  Magenschmerzen, Dyspepsie			blutiger Durchfall, Pankreatitis
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>				Gelbsucht, akute hepatozelluläre Schädigung (Hepatitis) mit oder ohne Cholestase
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Haut-/ Schleimhautreaktionen (Rötung, Schwellung, Juckreiz)	Erythema multiforme, Urtikaria		angioneurotisches Ödem (Anschwellen von Gesicht, Zunge und/oder Kehlkopf), Purpura, akute generalisierte exanthemische Pustulose (AGEP), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Untersuchungen</i>				vorübergehender Anstieg von Transaminasen (ASAT, ALAT), Gamma-Glutamyl-Transferase, alkalischer Phosphatase, Bilirubin

\*Wie bei anderen Makroliden wurden Fälle von QT-Verlängerung, ventrikulärer Tachykardie und Torsade de pointes selten für Roxithromycin berichtet.

#### Sonstige Hinweise

Jede Anwendung von Antibiotika kann zur Vermehrung von Erregern führen, die gegen das eingesetzte Arzneimittel unempfindlich sind. Auf Zeichen einer möglichen Folgeinfektion mit solchen Erregern ist zu achten. Auftretende Folgeinfektionen sind entsprechend zu behandeln.

#### Maßnahmen bei Nebenwirkungen

##### *Pseudomembranöse Kolitis*

Hier muss der Arzt eine Beendigung der Therapie mit Roxithromycin in Abhängigkeit von der Indikation erwägen und ggf. sofort eine angemessene Behandlung einleiten (z. B. Einnahme von speziellen Antibiotika/Chemotherapeutika, deren Wirksamkeit klinisch erwiesen ist). Arzneimittel, die die Darmbewegung (Peristaltik) hemmen, dürfen nicht eingenommen werden.

##### *Schwere akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie)*

Hier muss die Behandlung mit Roxithromycin sofort abgebrochen und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroiden, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) müssen eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### 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**

Bei Überdosierung sind eliminationsfördernde Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung indiziert. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Symptome einer Überdosierung

Zu diesem Punkt fehlen bisher entsprechende Beobachtungen. Mit ausgeprägten gastrointestinalen Nebenwirkungen und u. U. auch mit Hepatotoxizität ist zu rechnen (siehe auch Abschnitt 4.8).

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Roxithromycin ist ein halbsynthetisches Makrolid mit einem 14-gliedrigen Laktoring.

ATC-Code: J01FA06

#### Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Roxithromycin 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 erniedrigt, wodurch es zur Resistenz gegenüber Makroliden (M), Linkosamiden (L) und Streptograminen der Gruppe B (SB) kommt (sog. MLS<sub>B</sub>-Phänotyp).
- Die enzymatische Inaktivierung von Makroliden ist nur von untergeordneter klinischer Bedeutung.

Beim M-Phänotyp liegt eine vollständige Kreuzresistenz von Roxithromycin mit Azithromycin, Clarithromycin bzw. Erythromycin vor. Beim MLS<sub>B</sub>-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
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i> (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Haemophilus influenza</i>	≤ 1 mg/l	> 16 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

Empfindlichkeit

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.

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<b><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i></b>
<i>Streptococcus pyogenes</i> <sup>1</sup>
<b><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i></b>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<b><i>Andere Mikroorganismen</i></b>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i></b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)*
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<b><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i></b>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>s</sup>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i></b>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Mycoplasma hominis</i>

§ Natürliche intermediäre Empfindlichkeit

+ In einer oder mehr Regionen innerhalb der EU wurden hohe Resistenzrate (über 50%) festgestellt.

<sup>1</sup> Resistenzrate in einigen Studien  $\geq 10\%$

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption nach einmaliger Verabreichung

Nach oraler Verabreichung von Roxithromycin zeigte sich bei Probanden eine rasche Wirkstoffaufnahme. Die Resorptionsrate nach oraler Applikation beträgt etwa 60 %. Roxithromycin ist 15 Minuten nach Verabreichung im Serum nachweisbar; maximale Blutspiegel werden nach etwa 2 Stunden erreicht. Nach oraler Einmalverabreichung von 150 mg Roxithromycin ließen sich bei erwachsenen Probanden folgende Werte ermitteln: durchschnittliche maximale Plasmakonzentration 6,6 mg/l und durchschnittliche Plasmakonzentration 12 Stunden nach Einnahme 1,8 mg/l.

Nach Einmalverabreichung 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.

Roxithromycin zeigt eine nicht lineare Kinetik.

### Resorption nach mehrmaliger Verabreichung

Durch die Verabreichung von 150 mg im Abstand von 12 Stunden ließen sich für 24 Stunden wirksame Plasmakonzentrationen gegenüber empfindlichen Erregern erreichen. Nach wiederholter Gabe im 12-stündigen Intervall kommt es innerhalb von 2–4 Tagen zu einem Fließgleichgewicht (Steady State). Die dabei gemessenen mittleren Wirkstoffkonzentrationen waren: maximale Plasmakonzentration 9,3 mg/l und minimale Plasmakonzentration 3,6 mg/l (kurz vor der im 12-stündigen Intervall erfolgenden nächsten Einnahme).

Nach Gabe von 300 mg Roxithromycin im Abstand von 24 Stunden über 11 Tage betrug die maximale Plasmakonzentration 10,9 mg/l. Dieser Wert ist niedriger als erwartet, da Roxithromycin keine dosislineare Kinetik zeigt. Im Steady State beträgt die Restkonzentration nach 24 Stunden 1,7 mg/l.

### Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Nach Einzelgabe einer Filmtablette mit 300 mg wird der maximale Plasmaspiegel nach ca. 1,5 Stunden erreicht und 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 einer Filmtablette mit 300 mg wird der maximale Plasmaspiegel nach 2,2 Stunden erreicht und beträgt 10,2 mg/l. Nach 24 Stunden beträgt der Plasmaspiegel noch 3,4 mg/l.

### Gewebekonzentrationen

Das Verteilungsvolumen von Roxithromycin beträgt 0,4 l/kg. Nach oraler Zufuhr werden hohe Konzentrationen von Roxithromycin in Lunge, Prostata, Nebenhoden und Haut erreicht.

Roxithromycin war aber bei nicht entzündeten Meningen nicht im Liquor cerebrospinalis nachweisbar. Roxithromycin wird in menschlichen Makrophagen, Monozyten und neutrophilen Granulozyten angereichert.

### Proteinbindung

Die Serumproteinbindung erfolgt konzentrationsabhängig im Wesentlichen an saures Alpha-1-Glykoprotein. Der freie Roxithromycin-Anteil im Serum steigt mit zunehmender

Serumkonzentration von Roxithromycin 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 %.

#### Metabolismus

Roxithromycin wird zu etwa 35 % in der Leber metabolisiert. Drei Metaboliten wurden identifiziert, die im Urin und in den Faeces nachweisbar sind.

#### Serumhalbwertszeit

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beim Erwachsenen beträgt etwa 8–12 Stunden und bei Kindern etwa 20 Stunden.

Bei Leberinsuffizienz ist die Halbwertszeit verlängert.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz liegt die Eliminationshalbwertszeit bei etwa 16 Stunden.

#### Exkretion

Roxithromycin wird über die Galle eliminiert und zu etwa 54 % mit den Faeces ausgeschieden. Etwa 30 % der eliminierten Substanz in den Faeces besteht aus inaktiven Metaboliten. Im Urin erscheinen unverändert etwa 10 % der zugeführten Dosis. Die renale Clearance ist sowohl dosis- als auch zeitabhängig. Bezüglich der totalen Clearance und der extrarenalen Clearance liegen folgende Werte vor:

$$C_{\text{Itot}} = 3,63 \pm 0,49 \text{ ml/min}$$

$$C_{\text{Inonrenalis}} = 3,24 \pm 0,59 \text{ ml/min}$$

Etwa 10–20 % der zugeführten Dosis wird abgeatmet.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Nach einer Roxithromycin-Exposition kann es – wie auch bei anderen Vertretern aus der Gruppe der Makrolide – zu einer QT-Intervall-Verlängerung kommen.

Toxizität bei wiederholter Anwendung: Hohe orale Gaben von 400 mg/kg/Tag über 4 Wochen führten bei der Ratte und dem Affen zu toxischen Effekten an der Leber, bei der Ratte kam es zusätzlich zu toxischen Reaktionen an den männlichen Sexualorganen, 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 sechsmonatigen Gabe von Roxithromycin auch am exokrinen Pankreas auf.

Bei jungen Hunden führte Roxithromycin zu Veränderungen der chondralen Ossifikation ab dem sechsten Tag. Bei juvenilen Affen führten hohe orale Dosen von Roxithromycin über 4 Wochen zu histologischen Veränderungen an der femoralen Epiphysenfuge.

In den Reproduktionsstudien kam es nach maternaltoxischen Dosen bei Ratte, Maus und Kaninchen zu erhöhten fetalen Verlusten nach Implantation und zur Verringerung der Fetengewichte.

Roxithromycin durchdringt die Plazenta und erreicht im Fetus ca. 25 % der mütterlichen Serumkonzentration.

Genotoxizität: Standarduntersuchungen zum Nachweis genotoxischer Wirkungen verliefen negativ.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, hochdisperses hydradiertes Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Poloxamer 188, Povidon K30, Magnesiumstearat.  
Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Macrogol, 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**

Roxithromycin Sandoz 150 mg - Filmtabletten:

PVC/Aluminiumblister: 5, 10, 12, 14, 15, 16, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100, 250 und 500 Filmtabletten.

Roxithromycin Sandoz 300 mg - Filmtabletten:

PVC/Aluminiumblister: 5, 6, 7, 10, 14, 15, 16, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100, 250 und 500 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Roxithromycin Sandoz 150 mg – Filmtabletten: 1-24025

Roxithromycin Sandoz 300 mg – Filmtabletten: 1-24026

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15.03.2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16.06.2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

April 2020

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.