

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Roxithromycin Genericon 150 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 150 mg Roxithromycin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 1,12 mg Glucose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Weiß, runde, konvexe Filmtabletten.

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

Übliche Dosis: 2mal täglich 1 Roxithromycin Genericon 150 mg Filmtablette im Abstand von 12 Stunden.

Patienten mit Pneumonie können auch mit einer Dosierung von 300 mg Roxithromycin einmal täglich behandelt werden.

Kinder

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

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 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 nicht weniger als 10 Tage umfassen, um Rückfälle bzw. Spätkomplikationen zu vermeiden. Dasselbe gilt für die Behandlung der Urethritis, Cervicitis bzw. Cervicovaginitis.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Makrolide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- gleichzeitige Behandlung mit vasokonstriktiv wirkenden Mutterkornalkaloiden
- schwere Leberfunktionsstörungen
- gleichzeitige Behandlung mit Terfenadin oder Astemizol bei Patienten mit gleichzeitig bestehenden Herzerkrankungen (wie Arrhythmien, Bradykardie, QT-Syndrom, koronare Herzkrankheit, dekompensierte Herzinsuffizienz) bzw. Elektrolytstörungen (insbesondere Hypokaliämie oder -magnesiämie) (siehe Abschnitt 4.5)
- gleichzeitige Behandlung mit Cisaprid oder Pimozid (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 abubrechen und unverzüglich eine spezifische Behandlung einzuleiten (z.B. Vancomycin oral, 4 x 250 mg). Peristaltik-hemmende Medikamente sind in diesen Fällen kontraindiziert.

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

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 Therapie mit Roxithromycin sollte ein Absetzen der Therapie erwogen werden.

Unter bestimmten Bedingungen können Makrolide, einschließlich Roxithromycin, das QT-Intervall verlängern. Roxithromycin sollte deshalb mit Vorsicht angewendet werden bei:

- Patienten mit kongenitaler oder erworbener Verlängerung des QT-Intervalls,
- bei anhaltenden proarrhythmischen Bedingungen (z.B. unbehandelte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie, klinisch signifikante Bradykardie oder schwerer Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen in der Anamnese),
- gleichzeitige Anwendung von QT-Intervall verlängernden Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5).

Insbesondere bei längerer Behandlung werden Kontrollen der Leber- und Nierenfunktion sowie des Blutbilds empfohlen.

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.

Anaphylaktische Reaktionen, einschließlich Angioödem, wurden für Roxithromycin berichtet. Anaphylaktische Reaktionen können bis zum lebensbedrohlichen Schock führen, selbst nach der ersten Einnahme. In diesen Fällen muss Roxithromycin sofort abgesetzt werden und eine geeignete Therapie (z.B. Schockbehandlung) eingeleitet werden.

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

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

HMG-CoA-Reduktasehemmer

Bei gleichzeitiger Gabe von Roxithromycin und eines HMG-CoA-Reduktasehemmers (Statin) können vermehrt unerwünschte Ereignisse an der Muskulatur auftreten, wie z.B. Rhabdomyolyse, die möglicherweise auf eine erhöhte Statin- Exposition zurückzuführen sind. Die gleichzeitige Gabe eines Statins und Roxithromycin soll unter besonderer Vorsicht erfolgen und die Patienten sind hinsichtlich möglicher Anzeichen und Symptome einer Myopathie zu überwachen.

Mutterkornalkaloide (Ergotamin, Dihydroergotamin)

Die gleichzeitige Anwendung mit Roxithromycin ist wegen des möglichen Auftretens von Durchblutungsstörungen (insbesondere an Zehen und Fingern) zu vermeiden.

bestimmte nicht-sedierende Antihistaminika (Astemizol, Terfenadin), Cisaprid, Neuroleptika wie Pimozid

Einige Makrolide hemmen das Leberenzym CYP3A, von dem u.a. Astemizol, Terfenadin, Cisaprid und Pimozid metabolisiert werden. Durch den Anstieg der Serumspiegel dieser Substanzen kann es zu QT-Verlängerungen und/oder schweren, u. U. lebensbedrohlichen Arrhythmien (typischerweise Torsade de pointes) kommen.

Obwohl Roxithromycin nicht oder nur in geringem Ausmaß mit CYP3A Komplexe bilden kann und daher den Stoffwechsel von Arzneimitteln, die durch das Cytochrom P-450-System metabolisiert werden, nicht oder nur in geringem Ausmaß hemmt, ist es nicht möglich, klinisch signifikante Wechselwirkungen endgültig nachzuweisen oder auszuschließen.

Daher sollte Roxithromycin nicht zusammen mit diesen Arzneimitteln verabreicht werden.

Antikoagulantien

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

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.

Klasse IA- und Klasse III-Antiarrhythmika

Roxithromycin sollte, wie auch andere Makrolide, im Hinblick auf eine mögliche QT-Verlängerung bei Patienten, die Antiarrhythmika der Klasse IA oder Klasse III anwenden, mit Vorsicht gegeben werden.

Midazolam

Mögliche Erhöhung der AUC und Halbwertszeit von Midazolam, wodurch es zu einer Wirkungsverstärkung bzw. -verlängerung kommen kann. Ähnliche Effekte wurden auch bei anderen Makroliden beobachtet.

Für eine mögliche Wechselwirkung zwischen Roxithromycin und Triazolam liegt bisher kein endgültiger Nachweis vor.

Disopyramid

In einer *in vitro*-Studie zeigte sich, dass Roxithromycin Disopyramid aus seiner Plasmaeiweißbindung verdrängen kann. Daher sollte regelmäßig eine Kontrolle des EKG sowie, falls möglich, des Serumspiegels von Disopyramid erfolgen.

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.

Cyclosporin

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

Bromocriptin

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

Rifabutin

Die gleichzeitige Anwendung von Roxithromycin und Rifabutin kann zu einer Erhöhung der Rifabutin-Konzentration und damit zu einem Anstieg der Nebenwirkungen führen.

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern

Die gleichzeitige Anwendung von Roxithromycin und Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern, sollte vermieden werden, da es zu einem verstärkten Auftreten kardialer Arrhythmien (Torsade de pointes) kommen kann. Ist die gleichzeitige Anwendung notwendig, dann sollte die niedrigste klinisch effektive Dosierung verabreicht und der Patient sorgfältig überwacht werden.

Keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen wurden bei der gleichzeitigen Behandlung mit Carbamazepin, Ranitidin, Aluminium- oder Magnesiumhydroxid, H₂-Rezeptorantagonisten, Prednisolon bzw. oralen Kontrazeptiva beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

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

Schwangerschaft

Wird das Präparat Frauen im gebärfähigen Alter verabreicht, ist folgendes zu beachten: Obwohl in tierexperimentellen Untersuchungen keine teratogenen oder embryotoxischen Wirkungen beobachtet wurden, sollte aufgrund fehlender Untersuchungen am Menschen Roxithromycin während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Stillzeit

Roxithromycin tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über. Daher sollten stillende Frauen vor Therapiebeginn abstillen.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Selten: Superinfektionen (z. B. Candida an Mund- und Scheidenschleimhaut; siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Eosinophilie, Thrombozytopenie.

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: anaphylaktischer Schock (siehe Abschnitt 4.4).

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Halluzinationen, Verwirrung, Psychosen.

Erkrankungen des Nervensystems

Selten: Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen, Parästhesien, Geschmacks- und Geruchsstörungen (einschließlich meist vorübergehender Ageusie bzw. Anosmie).

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Taubheit (vorübergehend), Hypakusis, Vertigo und Tinnitus.

Herzerkrankungen

Sehr selten: Verlängerung des QT-Intervalls und Herzrhythmusstörungen (z.B. ventrikuläre Tachykardie, Torsade de pointes) (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt: Bronchospasmus.

Erkrankung des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen (Dyspepsie) und Durchfall (manchmal auch blutig).

Selten: pseudomembranösen Enterokolitis, Symptome einer Pankreatitis (nach dem Absetzen der Therapie reversibel; die meisten betroffenen Patienten nahmen auch andere Arzneimittel ein, für die Pankreatitis eine bekannte Nebenwirkung ist).

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: cholestatische oder, sehr selten hepatozelluläre, akute Hepatitis (manchmal mit Gelbsucht).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Rash, Urtikaria, Juckreiz, Erythema multiforme, Purpura und seltener Angioödem (mit z.B. Schwellung von Gesicht, Zunge oder Kehlkopf, u. U. mit Atemnot) wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Schwäche, Unbehagen.

Untersuchungen

Gelegentlich: vorübergehende Anstiege von AST, ALT, Gamma-GT, Bilirubin und/oder alkalischer Phosphatase.

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

Inst. Pharmakovigilanz

Traisengasse 5

AT-1200 Wien

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
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (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 influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 16 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 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 auf Grund 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 2010):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{1,2}
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹
<i>Andere Mikroorganismen</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> ¹
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ¹
<i>Chlamydophila psittaci</i> ¹
<i>Legionella pneumophila</i> ¹
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
<i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) ³
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Von Natur aus resistente Spezies
<i>Anaerobe Gram-negative Mikroorganismen</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Andere Mikroorganismen</i>
<i>Mycoplasma hominis</i>

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%.

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 Abnormalitäten 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 150 mg ist in Blisterpackungen zu 10, 12 und 20 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.
A-8054 Graz
E-Mail: genericon@genericon.at

8. Zulassungsnummer

1-25021

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

24.7.2003 / 24.07.2008

10. Stand der Information

Juli 2013

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.