

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Roxithromycin AL 150 mg Filmtabletten
Roxithromycin AL 300 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Roxithromycin AL 150 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 150 mg Roxithromycin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 Filmtablette enthält 1,8 mg Lactose-Monohydrat.

Roxithromycin AL 300 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 300 mg Roxithromycin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 Filmtablette enthält 3,6 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Roxithromycin AL 150 mg Filmtabletten
Runde, weiße, bikonvexe Filmtablette.

Roxithromycin AL 300 mg Filmtabletten
Weiße, oblonge Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Roxithromycin AL ist zur Behandlung von folgenden, durch Roxithromycin-empfindliche Erreger hervorgerufenen Infektionen angezeigt:

Infektionen der Atemwege

Nicht-nosokomiale Pneumonien, insbesondere Pneumonien verursacht durch *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (Ornithose) oder *Chlamydia pneumoniae* (TWAR).

Tonsillitis, Pharyngitis und akute Otitis media bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Betalaktamantibiotika 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 Betalaktamantibiotika 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

Dosierung

Die Tabletten sollten zur Sicherstellung der maximalen Resorption mindestens 15 Minuten vor einer Mahlzeit eingenommen werden.

Die übliche Dosis beträgt 150 mg Roxithromycin 2-mal täglich (d.h. alle 12 Stunden).

Patienten mit Pneumonie können auch mit einer Dosierung von 300 mg Roxithromycin 1-mal täglich behandelt werden.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Änderung der Dosierung erforderlich.

Leberinsuffizienz

Bei leichter bis mittelschwerer hepatischer Insuffizienz sollte Roxithromycin vorsichtig angewendet werden.

Bei Patienten mit stark reduzierter Leberfunktion wird Roxithromycin 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 Patienten mit Zeichen einer Leberinsuffizienz sowie bei Patienten, bei denen während einer früheren Roxithromycin-Therapie eine eingeschränkte Leberfunktion beobachtet wurde, müssen die Leberwerte regelmäßig kontrolliert werden. Bei einer Erhöhung der Leberwerte unter Therapie mit Roxithromycin AL sollte ein Absetzen der Therapie erwogen werden.

Ältere Patienten

Es ist keine Änderung der Dosierung erforderlich.

Kinder

Kinder mit einem Körpergewicht ab 40 kg sollten mit der Erwachsenenendosis behandelt werden.

Bei Kindern mit einem Körpergewicht von unter 40 kg wird Roxithromycin AL nicht empfohlen.

Roxithromycin AL ist nicht zur Behandlung von Kindern unter 6 Jahren geeignet; hierfür stehen andere Darreichungsformen zur Verfügung.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Dauer der Behandlung

In der Regel wird bis zu 3–4 Tagen nach Abklingen der Symptome mit Roxithromycin weiterbehandelt.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Makrolide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die gleichzeitige Behandlung mit Roxithromycin und einer der folgenden Substanzen ist kontraindiziert:

- Vasokonstriktive Ergotalkaloid-Derivate (wie Ergotamin oder Dihydroergotamin) (siehe Abschnitt 4.5),
- Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite, die Substrate von CYP 3A4 sind (Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Roxithromycin ist bei Patienten mit angeborenem bzw. familiär vorkommendem QT-

Syndrom (falls nicht durch EKG ausgeschlossen) und Patienten mit bekannter erworbener QT-Verlängerung kontraindiziert (siehe 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 Makrolid-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 andere Makrolid-Antibiotika sollte Roxithromycin wegen des Risikos einer QT-Verlängerung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, ventrikulären Arrhythmien in der Anamnese, nicht korrigierter Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie, Bradykardie (< 50 Schläge/min). Vorsicht ist geboten, wenn Roxithromycin gleichzeitig mit folgenden Substanzen verabreicht wird:

- mit Substanzen, die das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 4.5). Darunter fallen Antiarrhythmika der Klasse IA (z.B. Chinidin, Procainamid, Disopyramid) und der Klasse III (z.B. Dofetilid, Amiodaron), Citalopram, trizyklische Antidepressiva, Methadon, einige Antipsychotika (z.B. Phenothiazine), Fluorochinolone (z.B. Moxifloxacin), einige Antimykoika (z.B. Fluconazol, Pentamidin) und einige antivirale Arzneimittel (z.B. Teleprevir),
- mit wirksamen CYP3A4-Inhibitoren wie z.B. Proteaseinhibitoren und Ketoconazol.

Die Anwendung von Roxithromycin wird bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (z.B. Leberzirrhose mit Hepatitis und/oder Aszites) nicht empfohlen. Falls aus klinischen Gründen die Behandlung mit Roxithromycin bei dieser Patientengruppe notwendig ist: (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten, die Zeichen einer Leberfunktionsstörung aufweisen oder bei denen während einer früheren Behandlung mit Roxithromycin Leberfunktionsstörungen aufgetreten sind, müssen in regelmäßigen Abständen die Leberwerte kontrolliert werden. Sollten sich die Parameter verschlechtern, d.h. Anstieg der Leberenzyme und/oder des Bilirubins (Ikterus), sollte ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Roxithromycin sollte bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung nur mit Vorsicht angewendet werden.

Clostridium difficile assoziierte Erkrankung: Diarrhöe, 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, während der Anwendung von Roxithromycin vor. Sogar bei der Erstanwendung können sich

anaphylaktische Reaktionen bis hin zum lebensbedrohlichen Schock entwickeln. In diesen Fällen muss die Behandlung abgebrochen und eine geeignete Behandlung (z.B. Schocktherapie) eingeleitet werden.

Im Zusammenhang mit Roxithromycin wurden Fälle schwerer bullöser (blasenförmiger) Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse 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.

Bei einigen Patienten verlängert Roxithromycin nachweislich das QT-Intervall im EKG und verursacht eine ventrikuläre Tachykardie (z.B. Torsade de pointes). Bei Anzeichen von Herzrhythmusstörungen während der Behandlung mit Roxithromycin sollte die Behandlung abgebrochen und ein EKG durchgeführt werden.

Wie andere Makrolid-Antibiotika kann Roxithromycin zu einer Exazerbation einer Myasthenia gravis führen. Patienten mit Myasthenia gravis sollten während der Behandlung mit Roxithromycin angehalten werden, bei einer Verschlimmerung ihrer Symptome sofort einen Arzt aufzusuchen. Roxithromycin muss dann abgesetzt und unterstützende Maßnahmen entsprechend der medizinischen Notwendigkeit müssen eingeleitet werden.

Roxithromycin und seine Metaboliten werden zu ungefähr 10% einer oralen Dosis renal ausgeschieden. Bei Niereninsuffizienz sollte die Dosierung nicht verändert werden.

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig.

Zur Wirksamkeit dieser Arzneimittel bei Kindern liegen keine Daten vor. Roxithromycin AL soll bei Kindern und Erwachsenen mit einem Körpergewicht unter 40 kg nicht angewendet werden.

Speziell wenn die Behandlung 14 Tage übersteigt, sollten regelmäßig Nieren- und Leberwerte sowie das Blutbild kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.8).

Diese Arzneimittel enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Roxithromycin AL nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen

Roxithromycin ist ein schwacher CYP3A4-Inhibitor, der bei Midazolam die AUC um 47% erhöht. Bei einigen Patienten kann eine klinisch relevante Hemmung von CYP3A4 nicht ausgeschlossen werden; dies führt zu einer erhöhten Exposition von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die Substrate dieses Enzyms sind. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Cisaprid, Ergotalkaloid-Derivaten, Pimozid, Astemizol und Terfenadin kontraindiziert. Wenn Roxithromycin gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln ange-

wendet wird, die eine enge therapeutische Breite besitzen und durch CYP3A4 metabolisiert werden, ist Vorsicht angebracht.

Astemizol/Cisaprid/Pimozid

Durch den Anstieg der Serumlevel aufgrund einer Wechselwirkung mit potenten Inhibitoren des CYP 3A Isoenzym (einschließlich einige Makrolid-Antibiotika) wurden andere Arzneimittel wie Astemizol, Cisaprid oder Pimozid, die durch dieses Isozym metabolisiert werden, mit einer Verlängerung des QT-Intervalls und/oder kardialen Arrhythmien (typischerweise Torsades de pointes) in Verbindung gebracht. 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 Arzneimitteln nachzuweisen oder auszuschließen. Daher ist die gleichzeitige Anwendung dieser Substanzen mit Roxithromycin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Terfenadin

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

Ergotalkaloide

Die gleichzeitige Anwendung von Roxithromycin mit Ergotalkaloid-Derivaten (wie Ergotamin oder Dihydroergotamin) kann zu schwerer Vasokonstriktion (Ergotismus) mit möglicher Nekrose der Extremitäten führen. Diese Kombination ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nicht empfohlene Kombinationen

Arzneimittel mit QT Intervall verlängerndem Potential

Vorsicht ist geboten, wenn Roxithromycin gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln mit QT Intervall verlängerndem Potenzial verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.4). Darunter fallen Antiarrhythmika der Klasse IA (z.B. Chinidin, 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)

Warfarin und andere Antikoagulantien

In Studien an gesunden Probanden wurden keine Wechselwirkungen mit Warfarin festgestellt. Es ist jedoch bei Patienten, die mit Roxithromycin und Vitamin-K-Antagonisten behandelt wurden, eine Verlängerung der Prothrombinzeit oder Erhöhung der International Normalised Ratio (INR) festgestellt

worden. Diese kann entweder als Wechselwirkung mit Roxithromycin oder durch die Infektion an sich erklärt werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Roxithromycin und Vitamin-K-Antagonisten sollten die INR-Werte kontrolliert werden.

Disopyramid

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

Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

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 (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.

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 mindestens 1 Monat mit Ciclosporin behandelt wurden, Roxithromycin 150 mg zweimal täglich. Roxithromycin verursachte einen 50%igen Anstieg der Ciclosporin-Plasmakonzentration, der nach Absetzen von Roxithromycin schrittweise wieder abfiel. Eine Anpassung der Ciclosporindosierung ist im Allgemeinen nicht notwendig.

Midazolam

Die gleichzeitige Anwendung von Roxithromycin (300 mg täglich) mit Midazolam (15 mg, oral verabreicht) erhöhte die AUC von Midazolam (ein empfindliches CYP3A4-Substrat) um 47%, was zu einer verstärkten Midazolam-Wirkung führen kann.

Theophyllin

Es wurde ein leichter Anstieg der Plasmakonzentrationen von Theophyllin beobachtet, doch dies erfordert üblicherweise keine Änderung der üblichen Dosierung.

Die Anwendung von Roxithromycin bei Patienten, die hohe Dosen Theophyllin erhalten, kann zu einem Anstieg des Serum-Theophyllinspiegels und zu einer Verstärkung der Theophyllin-Toxizität führen. Daher wird eine Kontrolle der Serumkonzentration von Theophyllin empfohlen, insbesondere wenn die Werte vor Behandlung höher als 15 µg/ml lagen.

Bromocriptin

Roxithromycin kann das AUC sowie die Plasmakonzentration von Bromocriptin und somit das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen.

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 Rückresorption

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 auftreten. Bei Frauen in England, die mit oralen Kontrazeptiva behandelt wurden und die gleichzeitig Antibiotika eingenommen hatten, vor allem Ampicillin, Amoxicillin und Tetrazykline, sind in etwa 60 Fällen Schwangerschaften aufgetreten. In Studien über die gleichzeitige Behandlung von Frauen unter kontrazeptiver Therapie mit Trimetoprim/Sulfamethoxazol, Roxithromycin oder Clarithromycin traten keine Schwangerschaften auf, wobei diese Untersuchungen mit sehr wenigen Patienten durchgeführt wurden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In Tierstudien an unterschiedlichen Spezies konnten mit Dosen von bis zu 200 mg/kg/Tag oder dem 40fachen der therapeutische Dosis beim Menschen keine fetotoxischen oder teratogenen Effekte festgestellt werden. Beim Menschen wurde die Sicherheit von Roxithromycin für den Fetus in der Schwangerschaft nicht erwiesen. Roxithromycin sollte während der Schwangerschaft nur bei eindeutiger Indikation angewendet werden.

Stillzeit

Es gibt keine klinische Erfahrung mit der Anwendung von Roxithromycin während der Stillzeit; es gehen nur geringe Mengen

der Substanz in die Muttermilch über (weniger als 0,05% der verabreichten Dosis). Entweder das Stillen oder die Behandlung der Mutter sollte 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 das Risiko für das Auftreten von Schwindel informiert werden. Auch Sehstörungen und verschwommenes Sehen können sich auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit eines Patienten zum Bedienen von Maschinen auswirken (Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die Gesamthäufigkeit an Nebenwirkungen beträgt etwa 4% (bei 2-mal 150 mg pro Tag) bzw. 10% (bei 1-mal 300 mg pro Tag). 3 bzw. 7% sind gastrointestinale Nebenwirkungen, d.h. die Häufigkeit steigt bei einer 1-mal täglichen Anwendung.

Die Nebenwirkungen sind unten aufgeführt, geordnet nach Systemorganklassen und der Häufigkeit. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: 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).

Siehe Tabelle 1

Tabelle 1: Nebenwirkungen

	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt (Erfahrungen nach Markteinführung)
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>				Superinfektionen mit resistenten Bakterien oder Pilzen bei Langzeitbehandlung, Clostridium difficile Kolitis (pseudomembranöse Kolitis) (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		Eosinophilie	Blutbildveränderungen	Agranulozytose, Neutropenie, Thrombozytopenie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Angioödem, anaphylaktische Reaktion (siehe Abschnitt 4.4)	Anaphylaktischer Schock
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>				Verwirrtheit, Halluzinationen, Psychosen
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl		Geschmacksstörungen (Dysgeusie, Ageusie), Geruchsstörungen (Parosmie, Anosmie)	Parästhesien
<i>Augenerkrankungen</i>				Sehstörungen, verschwommenes Sehen
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>				vorübergehende Taubheit, Hypakusis, Vertigo, Tinnitus
<i>Herzkrankungen⁽¹⁾</i>				QT-Verlängerung, ventrikuläre Tachykardie, Torsades de pointes (siehe Abschnitt 4.4)

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle 1

	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt (Erfahrungen nach Markteinführung)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Bronchospasmus	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, epigastrische Schmerzen, Dyspepsie, Diarrhoe (siehe Abschnitt 4.4)	Erbrechen, Obstipation, Flatulenz,		Anorexie, hämorrhagische Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholestatische Hepatitis, akute hepatozelluläre Hepatitis (siehe Abschnitt 4.4), Pankreatitis	Ikterus (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Rash	Rötungen, Urtikaria, Erythema multiforme	Ekzeme	Pruritus, Purpura, Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen				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 der Anwendung von anderen Makroliden wurde auch bei Anwendung von Roxithromycin das Auftreten von QT-Verlängerungen, ventrikulärer Tachykardie und Torsade-de-pointes selten 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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Toxizität

Roxithromycin besitzt eine geringe akute Toxizität; es liegen jedoch nur eingeschränkte Erfahrungen zu Überdosierungen vor.

Symptome einer Überdosierung

Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Unerwünschte Wirkungen wie Kopfschmerzen und Schwindelgefühl können bei einer Überdosierung auftreten oder sich verstärken.

Behandlung

Ggf. Magenspülung, Behandlung mit Kohle und symptomatische Maßnahmen. Es gibt kein spezifisches Antidot.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Roxithromycin ist ein halbsynthetisches Makrolid mit einem 14-gliedrigen Laktoring.
ATC-Code: J01FA06

Wirkmechanismus

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 (S_B) kommt (sog. MLS_B-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_B-Phänotyp besteht zusätzlich Kreuzresistenz mit Clindamycin und Streptogramin B. Mit dem 16-gliedrigen Makrolid Spiramycin besteht eine partielle Kreuzresistenz.

Grenzwerte

Die Testung von Roxithromycin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Die Beurteilung der Ergebnisse erfolgt auf der Basis der Grenzwerte für Roxithromycin. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt.

Tabelle 2:
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

Erreger	sensibel	resistent
<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 in Deutschland

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: Januar 2016):

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

Die angegebenen Kategorisierungen basieren teilweise auf Daten zu Erythromycin.

- ° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
- § Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.
- + In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.
- Ω Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter < 10%.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften
Resorption

Für eine maximale Resorption sollte die Tablette mindestens 15 Minuten vor einer Mahlzeit eingenommen werden. Roxithromycin weist eine nicht-lineare Kinetik auf und AUC und C_{max} steigen nicht proportional zur Dosis an. Nach Einmaldosen von 150 mg bzw. 300 mg bewegten sich die mittleren C_{max}-Werte bei gesunden Probanden im Bereich 5,8–10,1 µg/ml bzw. 7,2–12,0 µg/ml; nach Mehrfachdosen bei einer Dauer von bis zu 15 Tagen ist eine geringe Kumulation mit mittleren C_{max}-Werten von 6,57–9,3 µg/ml (150 mg) und 10,4–10,9 µg/ml (300 mg) zu beobachten. 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 alpha-1-Glykoproteine (gesättigte Bindung) und mit geringer Affinität an Albumin (ungesättigte Bindung): Die Bindung ist oberhalb von ca. 4 mg/ml abhängig von der Konzentration.

Verteilung

Roxithromycin zeigt gute Penetrationseigenschaften in verschiedene Gewebe und Körperflüssigkeiten. In multiple-dose Studien wurden 6 und 12 Stunden nach Verabreichung hohe Gewebekonzentrationen in der Lunge, den Mandeln, der Sinus-Schleimhaut, der Prostata und im Uterus beobachtet. Roxithromycin kumuliert in Makrophagen und polymorphkernigen Neutrophilen; das intrazelluläre/ extrazelluläre Konzentrationsverhältnis bewegt sich zwischen 14 und 190. Roxithromycin überwindet nur in geringem Maße die Blut-Gehirn-Schranke. Die Halbwertszeit nach Einmaldosen von 150–450 mg liegt bei 6,3–16 h. Nach Mehrfachdosen wird eine Halbwertszeit von 12–13 h beschrieben. Daraus resultieren bei der empfohlenen Dosierung therapeutische Plasmakonzentrationen.

Biotransformation und Elimination

Über die Hälfte der verabreichten Dosis wird unverändert ausgeschieden. Roxithromycin wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. 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 die Faeces; ein Teil wird über die Lunge 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 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).

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz war C_{max} im Vergleich zu gesunden Probanden nicht verändert.

Bei Säuglingen oder Kindern, die 6 Tage lang 2-mal täglich Roxithromycin 2,5 mg/kg 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 *in vitro*, ähnlich wie Erythromycin, eine konzentrationsabhängige QRS-Verbreiterung. Derartige Effekte wurden bei Menschen nicht beobachtet, müssen aber bei klinischer Anwendung als möglich betrachtet werden.

Es liegen keine anderen 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

Kern: Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Poloxamer 188, Povidon K 30, Talkum, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

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

- PVC/Aluminium-Blisterpackungen
- Roxithromycin AL 150 mg Filmtabletten**
- OP mit 10 Filmtabletten
- OP mit 14 Filmtabletten
- OP mit 20 Filmtabletten
- Roxithromycin AL 300 mg Filmtabletten**
- OP mit 5 Filmtabletten
- OP mit 7 Filmtabletten
- OP mit 10 Filmtabletten
- OP mit 14 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

Roxithromycin AL 150 mg Filmtabletten
Roxithromycin AL 300 mg Filmtabletten

ALIUD PHARMA®

8. Zulassungsnummern

Roxithromycin AL 150 mg Filmtabletten
51491.00.00

Roxithromycin AL 300 mg Filmtabletten
51491.01.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. Juli 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
06. Juli 2010

10. Stand der Information

April 2018

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin