

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Roxi Aristo® 150 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Roxithromycin

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 150 mg Roxithromycin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Runde, weiße, bikonvex abgechrägte Filmtablette

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Behandlung von Infektionen durch Roxithromycin-empfindliche Krankheitserreger, die einer oralen Therapie zugänglich sind (siehe Abschnitt 5.1).

Infektionen im Hals-, Nasen- und Ohren-Bereich:

Tonsillitis, Pharyngitis, Sinusitis, Otitis media.

Infektionen der Atemwege:

Bronchitis, Pneumonien (auch durch Chlamydien, Mycoplasmen und Legionellen), Keuchhusten.

Infektionen der Haut:

Zum Beispiel Furunkulose, Pyodermien, Impetigo und Erysipel bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Betalaktamantibiotika oder wenn diese Behandlung aus anderen Gründen nicht geeignet ist.

Infektionen des Urogenitaltraktes:

Urethritis, Cervicitis, Cervicovaginitis, verursacht durch Chlamydien und Mycoplasmen.

Die offiziellen Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Roxi Aristo® 150 mg zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung und Art der Verabreichung richten sich nach der Schwere der Infektion, der Empfindlichkeit des Erregers und dem Allgemeinzustand des Patienten.

Erwachsene

Erwachsene nehmen morgens und abends jeweils 1 Filmtablette (d. h. 300 mg Roxithromycin/Tag).

Kinder und Jugendliche

Kinder mit einem Körpergewicht über 40 kg sowie Jugendliche können die Erwachsenen-dosis von 300 mg Roxithromycin pro Tag erhalten (jeweils 150 mg morgens und abends).

Dosierung bei Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist die Tagesdosis zu halbieren (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung bei Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sind nach den vorliegenden pharmakokinetischen Untersuchungen Dosisanpassungen 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.

Bei gleichzeitigen schweren Nieren- und Leberschäden ist die Serumkonzentration von Roxithromycin regelmäßig zu kontrollieren und ggf. eine Dosisanpassung vorzunehmen.

Dosierung bei älteren Menschen

Eine Dosisreduktion ist in der Regel (bei nur altersentsprechender Einschränkung der Nierenfunktion) nicht erforderlich.

Art der Anwendung

Die Filmtablette ist unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eine Viertelstunde vor den Mahlzeiten einzunehmen.

Dauer der Anwendung

Die Anwendungsdauer richtet sich nach dem klinischen und bakteriologischen Befund. Nach Abklingen der Krankheitszeichen soll die Behandlung noch mindestens 2 Tage fortgesetzt werden.

Bei Streptokokken-Infektionen sollte die Therapiedauer mindestens 10 Tage betragen, um Rückfälle bzw. Spätkomplikationen zu vermeiden. Auch eine Behandlung der Urethritis, der Cervicitis und der Cervicovaginitis sollte diesen Zeitraum nicht unterschreiten.

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

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 von Roxi Aristo® 150 mg.
- 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. Dihydroergotaminderivaten berichtet. Vor der Verschreibung von Roxithromycin muss die gleichzeitige Anwendung von Mutterkornalkaloiden und ihren Derivaten ausgeschlossen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Schwere bullöse Reaktionen

Im Zusammenhang mit Roxithromycin wurden Fälle schwerer bullöser (blasenförmiger) Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). 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

- angeborenen oder erworbenen QT-Intervall-Verlängerungen,
- Hypokaliämie, Hypomagnesiämie,
- klinisch relevanter Bradykardie,
- symptomatischer Herzinsuffizienz,
- Herzrhythmusstörungen in der Vorgeschichte,
- gleichzeitiger Gabe von QT-Intervall-verlängernden Arzneimitteln (siehe auch Abschnitte 4.3 und 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), Fluorochinolone (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 abzubrechen.

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. Gesicht-, 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. Roxi Aristo® 150 mg sollte bei Kindern und Erwachsenen mit einem Körpergewicht unter 40 kg nicht angewendet werden.

Patienten mit der seltenen angeborenen Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Roxi Aristo® 150 mg nicht einnehmen.

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 inhiert, 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 Antikoagulantien**

In pharmakologischen Studien mit gesunden Probanden wurde mit Warfarin keine Interaktion beobachtet. In Einzelfällen ist jedoch eine Verstärkung der Gerinnungshemmung (Verlängerung der Prothrombinzeit, Erhöhung von 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.

– **Kontrazeptiva**

In klinischen Studien mit einer sehr geringen Patientinnen Zahl konnte kein Einfluss von Roxithromycin auf die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva, die Östrogene und Progesterone enthalten, nachgewiesen werden. In seltenen Fällen, insbesondere bei Auftreten von Magen-Darm-Störungen wie Erbrechen und Durchfall, kann jedoch die Wirkung der „Pille“ unsicher sein. Daher empfiehlt es sich, bei einer Behandlung mit Roxi Aristo® 150 mg zusätzlich nicht hormonelle empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden.

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-Plasma-

spiegel 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, Sprossspitzbesiedlung 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 Roxi Aristo® 150 mg 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 und verschwommenes Sehen können sich auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit eines Patienten zum Be-

dienen von Maschinen auswirken (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle

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).

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Superinfektionen mit Candida, z. B. an Mund- und Vaginalschleimhaut.	Superinfektion (bei längerer Anwendung), <i>Clostridium-difficile</i> -Kolitis (pseudomembranöse Enterokolitis) (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Eosinophilie		Agranulozytose, Neutropenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen		anaphylaktischer Schock
Psychiatrische Erkrankungen				Halluzinationen, Verwirrheitszustände (Verwirrtheit)
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Kopfschmerzen			Parästhesien, Störungen des Geschmacks- und/oder Geruchssinnes, Verlust des Geschmacks- und/oder Geruchssinnes
Augenerkrankungen				Sehstörungen, verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				vorübergehende Taubheit, Hypakusis, Vertigo, Tinnitus
Herzkrankungen*				QT-Intervall-Verlängerung; Herzrhythmusstörungen (wie ventrikuläre Tachykardie), Torsade de pointes (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe	Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall, Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen, Magenschmerzen, Dyspepsie			blutiger Durchfall, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen				Gelbsucht, akute hepatozelluläre Schädigung (Hepatitis) mit oder ohne Cholestase

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Haut-/Schleimhautreaktionen (Rötung, Schwellung, Juckreiz)	Erythema multiforme, Urtikaria		angioneurotisches Ödem (Anschwellen von Gesicht, Zunge und/oder Kehlkopf), Purpura, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) (siehe Abschnitt 4.4)
Untersuchungen				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.

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

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 (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:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹⁾	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G) ¹⁾	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹⁾	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹⁾	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

¹⁾ Erythromycin kann als Testsubstanz zum Nachweis der Empfindlichkeit gegenüber Roxithromycin verwendet werden.

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 aufgrund der lokalen Resistenzsituation die

Wirksamkeit von Roxithromycin in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Insbesondere bei schwerwiegenden Infektionen oder bei Therapieversagen ist eine mikrobiologische Diagnose mit dem Nachweis des Erregers und dessen Empfindlichkeit gegenüber Roxithromycin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: Februar 2018):

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> [°]
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 %.
- ² Bei Isolaten invasiver Erkrankungen liegt die Resistenzrate unter 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.

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, Monocyten und neutrophilen Granulocyten 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 (Descladinose-Roxithromycin, N-Monodemethyloxithromycin und N-Didemethyloxithromycin).

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 erscheint 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:

$$Cl_{\text{tot}} = 3,63 \pm 0,49 \text{ ml/min}$$

$$Cl_{\text{nonrenal}} = 3,24 \pm 0,59 \text{ ml/min}$$

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 jugendlichen Affen führten hohe orale Dosen von Roxithromycin über 4 Wochen zu histologischen Veränderungen an der femoralen Epiphyse.

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:

Maisstärke, Lactose-Monohydrat, Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Talkum, Hochdisperses Siliciumdioxid, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Hypromellose, Talkum, Titandioxid (E 171), Macrogol 4000

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Alu Blisterpackungen oder PVC/PVDC Alu-Blistertpackungen
Packungen mit 10 (N 1), auch als Muster), 14 (N 2) und 20 (N 3) Filmtabletten zum Einnehmen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8–10
13435 Berlin
Tel.: +49 30 710 94-4200
Fax: +49 30 710 94-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER

54370.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18.09.2002/17.10.2012

10. STAND DER INFORMATION

April 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin