

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Roxi 50 - 1 A Pharma®
Wirkstoff: Roxithromycin

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 50 mg Roxithromycin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Infektionen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich: Tonsillitis, Pharyngitis, Sinusitis, Otitis media

- Infektionen der Atemwege: Bronchitis, Pneumonien (auch durch Mycoplasmen und Legionellen, Keuchhusten)

- Infektionen der Haut: Furunkulose, Pyodermie, Impetigo, Erysipel (bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Betalaktamantibiotika oder wenn diese Behandlung aus anderen Gründen nicht geeignet ist)

- Infektionen des Urogenitaltraktes (bei Jugendlichen und Erwachsenen): Urethritis, Cervicitis, Cervicovaginitis verursacht durch Chlamydien und Mycoplasmen

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Dosierung

Für Kinder bis 40 kg Körpergewicht beträgt die Tagesdosis in der Regel 5 bis 7,5 mg Roxithromycin/kg Körpergewicht, verteilt auf 2 Einzelgaben. In Abhängigkeit vom Körpergewicht des Kindes gelten folgende Richtlinien:

Kinder über 6 Jahre

Kinder von 14 bis 26 kg

je 1 Filmtablette morgens und abends

Kinder von 27 bis 40 kg

je 2 Filmtabletten morgens und abends

Die Tagesdosis von 7,5 mg Roxithromycin/kg Körpergewicht soll bei Kindern bis 40 kg Körpergewicht nicht überschritten werden. Kinder über 40 kg Körpergewicht erhalten die Erwachsenendosis von 2-mal 150 mg Roxithromycin pro Tag (d. h. maximal 300 mg Roxithromycin pro Tag).

Dosierung bei Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist die Tagesdosis zu halbieren (s. a. 4.4 "Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung").

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 Filmtabletten sind unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit etwa eine Viertelstunde vor der Mahlzeit einzunehmen, da der Wirkstoff dann am besten vom Körper aufgenommen wird.

Für die Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren sind Roxi 50 - 1 A Pharma Filmtabletten nicht geeignet.

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. Bis zum Vorliegen weiterer klinischer Erfahrung sollten Roxi 50 - 1 A Pharma Filmtabletten jedoch nicht länger als 10 Tage eingenommen werden.

Bei Streptokokken-Infektionen sollte die Therapiedauer 10 Tage betragen, um Rückfälle bzw. Spätkomplikationen zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

Roxithromycin darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Roxithromycin oder einem der sonstigen Bestandteile sowie gegen andere Makrolid-Antibiotika.

Wegen der Gefahr verstärkter Vasokonstriktion darf eine gleichzeitige Gabe von ergotamin- oder dihydroergotaminhaltigen Arzneimitteln nicht erfolgen (s.a. 4.5 "Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen").

Weiterhin ist die gleichzeitige Behandlung mit Roxithromycin und Cisaprid, Pimozid, Astemizol und Terfenadin kontraindiziert (s.a. 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ sowie 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Roxithromycin ist kontraindiziert bei Patienten mit angeborenem langem QT-Syndrom oder langem QT-Syndrom in der Familiengeschichte (wenn nicht durch EKG ausgeschlossen) und bei Patienten mit bekannter erworbener QT-Verlängerung (s.a. 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wie andere Makrolide sollte Roxithromycin aufgrund einer möglichen Verlängerung des QT-Intervalls bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, ventrikulären Arrhythmien in der Krankengeschichte, nicht korrigierter Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie, Bradykardie (< 50 Schläge/Minute) oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Substanzen, die das QT-Intervall verlängern oder mit potenten CYP3A4- Inhibitoren, wie Proteasehemmern und Ketoconazol mit Vorsicht angewendet werden. Das gleiche gilt für die symptomatische Herzinsuffizienz und die angeborenen und erworbenen QT-Intervall-Verlängerungen (s.a. 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Roxithromycin führt bei manchen Patienten zu einer auf dem EKG sichtbaren QT-Verlängerung und verursacht ventrikuläre Tachykardien (z.B. Torsade de pointes). Kommt es unter Behandlung mit Roxithromycin zu Zeichen einer Herzrhythmusstörung, sollte die Behandlung abgesetzt und ein EKG durchgeführt werden (s.a. 4.8 „Nebenwirkungen“).

Anaphylaktische Reaktionen, einschließlich Angioödem, wurden für Roxithromycin

beschrieben. Anaphylaktische Reaktionen können sich sogar bereits nach der ersten Anwendung zu einem lebensbedrohlichen Schock weiter entwickeln. In diesen Fällen sollte Roxithromycin abgesetzt und eine geeignete Behandlung (z.B. Schockbehandlung) eingeleitet werden (s.a. 4.8 „Nebenwirkungen“).

Wie andere Makrolid-Antibiotika kann Roxithromycin eine Myasthenia gravis verstärken oder verschlimmern. Patienten mit Myasthenia gravis, die Roxithromycin einnehmen sind anzuweisen, sofort einen Arzt aufzusuchen, wenn sich Ihre Symptome verschlimmern. Roxithromycin muss in diesem Fall abgesetzt und, je nach medizinischer Notwendigkeit, eine unterstützende Behandlung gegeben werden (s.a. 4.8 „Nebenwirkungen“).

Bei längerer Anwendung von Roxithromycin (Behandlung länger als 14 Tage) sollte die Leber- und Nierenfunktion überwacht werden.

Patienten mit gestörter Leberfunktion sollten Roxithromycin nicht einnehmen. Ist der Einsatz von Roxithromycin bei strenger Indikationsstellung dennoch erforderlich, sind die leberspezifischen Laborparameter zu kontrollieren.

Bei schweren Leberfunktionsstörungen ist die Dosis zu halbieren (s.a. "Dosierung, Art und Dauer der Anwendung").

Treten während oder innerhalb der ersten Wochen nach Behandlung schwere, anhaltende Durchfälle auf, so ist an eine pseudomembranöse Enterokolitis zu denken (s. a. 4.8 "Nebenwirkungen/Maßnahmen bei Nebenwirkungen"). In diesem Fall sind Antiperistaltika kontraindiziert.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Roxi 50 - 1 A Pharma* nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Kontrazeptiva

In seltenen Fällen, insbesondere bei Auftreten von Magen-Darm-Störungen, wie Erbrechen und Durchfall, kann die Wirkung der "Pille" unsicher sein. Es empfiehlt sich deshalb, bei einer Behandlung mit *Roxi 50 - 1 A Pharma* zusätzlich nicht-hormonelle empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden.

Ergotamin/Dihydroergotamin

Die gleichzeitige Anwendung von Roxithromycin und Ergotamin oder Dihydro-

ergotamin kann zu Durchblutungsstörungen insbesondere an Fingern und Zehen führen.

Theophyllin

Die Anwendung von Roxithromycin bei Patienten, die hohe Dosen Theophyllin erhalten, kann zu einem Anstieg des Serum-Theophyllins und zu einer Verstärkung der Theophyllin-Toxizität führen. Während der Behandlung mit Roxithromycin sollte daher die Serum-Konzentration von Theophyllin überwacht werden.

Antikoagulantien

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

Digoxin und andere Herzglykoside

Roxithromycin kann die Resorption von Digoxin erhöhen. Ein vergleichbares Phänomen wurde auch für andere Makrolide beschrieben. Patienten, die mit Roxithromycin und Digoxin oder einem anderen Herzglykosid behandelt werden, müssen daher elektrokardiographisch überwacht werden. Ebenfalls sollte die Serumkonzentration der Herzglykoside kontrolliert werden.

Midazolam

Die gleichzeitige Anwendung von Roxithromycin und Midazolam kann das Ausmaß der Bioverfügbarkeit von Midazolam erhöhen sowie die Eliminationshalbwertszeit verlängern und zu einer Zunahme der Midazolam Wirkung führen.

CYP3A4-Substrate

Roxithromycin ist ein schwacher CYP3A4-Inhibitor. Die gleichzeitige Einnahme von Roxithromycin und Midazolam steigerte die AUC von Midazolam (ein empfindliches CYP3A4-Substrat) um 47 %. Obwohl Roxithromycin nur ein schwacher CYP3A4-Inhibitor ist, kann eine klinisch relevante Hemmung dieses Enzyms bei manchen Personen nicht ausgeschlossen werden. Die gleichzeitige Gabe mit anderen Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden (z.B. Ciclosporin, Ergotalkaloid-Derivate, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Astemizol) wird deshalb nicht empfohlen (s.a. 4.3 „Gegenanzeigen“).

Terfenadin

Bei einigen Makroliden können Wechselwirkungen mit Terfenadin auftreten, was zu einer erhöhten Serumkonzentration von Terfenadin führt. Dies kann eine schwere ventrikuläre Arrhythmie zur Folge haben (z.B. Torsade de pointes). Obwohl eine derartige Reaktion bei Roxithromycin nicht nachgewiesen wurde und Studien mit einer begrenzten Anzahl von Probanden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen oder relevante Veränderungen des EKG gezeigt haben, wird eine Kombination von Roxithromycin mit Terfenadin nicht empfohlen (s.a. 4.3 „Gegenanzeigen“).

Bromocriptin

Roxithromycin kann die AUC und Plasmakonzentration von Bromocriptin und somit auch das Risiko für unerwünschte Wirkungen steigern.

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.

Astemizol/Cisaprid/Pimozid

Die gleichzeitige Anwendung von Roxithromycin mit Astemizol, Cisaprid und Pimozid kann zu einem Anstieg der Serumkonzentrationen dieser Wirkstoffe führen. Erhöhte Serumkonzentrationen dieser Wirkstoffe werden mit unerwünschten kardiovaskulären Wirkungen, wie QT-Verlängerung und kardialer Arrhythmie in Verbindung gebracht. Daher wird eine gleichzeitige Anwendung dieser Substanzen mit Roxithromycin nicht empfohlen (s.a. 4.3 „Gegenanzeigen“).

Ciclosporin

Die gleichzeitige Verabreichung von Roxithromycin und Ciclosporin kann zu einem Anstieg der Ciclosporin-Serumkonzentration führen. Eine Anpassung der Ciclosporindosierung dürfte in der Regel nicht erforderlich sein. Eine Überwachung der Serumkonzentration von Ciclosporin und insbesondere der Nierenfunktion des Patienten ist dennoch ratsam.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Roxithromycin bei Schwangeren vor. Tierstudien ergaben keine Hinweise auf teratogene oder fetotoxische Wirkungen. Roxithromycin sollte während der Schwangerschaft nur bei eindeutiger Indikation angewendet werden.

Stillzeit

Es gibt keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von Roxithromycin während der Stillzeit; es gehen nur geringe Mengen der Substanz in die Muttermilch über (weniger als 0,05 % einer verabreichten Dosis). Roxithromycin sollte während der Stillzeit nur bei klarer Indikation gegeben werden.

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 (s.a. 4.8 "Nebenwirkungen"), 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 im verstärkten Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu Grunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nebenwirkungen siehe Tabelle

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. Anaphylaxis)

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

Tabelle: Nebenwirkungen

	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)
Herzerkrankungen				QT-Verlängerung, ventrikuläre Tachykardie und Torsade de pointes (wie bei anderen Makroliden; s.a. Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Blutbildveränderungen	Thromozytopenie
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindelgefühl	Geschmacksstörungen (einschließlich Ageusie) Geruchsstörungen (einschließlich Anosmie)	Myasthenia gravis (s.a. Abschnitt 4.4), Parästhesien
Augenerkrankungen				Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Tinnitus
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des Mediastinums			Bronchospasmus	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, epigastrische Schmerzen	Dyspepsie, Erbrechen, Obstipation, Flatulenz, Diarrhoe (s.a. Abschnitt 4.4)		Appetitlosigkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Rötungen, Exanthem, Urtikaria	Ekzeme	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme und Pruritus
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Superinfektionen mit resistenten Bakterien oder Pilzen (bei Langzeitbehandlung), Pseudomembranöse Kolitis (s.a. Abschnitt 4.4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Schwäche, Unbehagen	
Erkrankungen des Immunsystems			Angioödem, anaphylaktische Reaktion (s.a. Abschnitt 4.4)	
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Transaminasen und/oder alkalische Phosphatase und/oder Bilirubin (s.a. Abschnitt 4.4)	Reversible Cholestase, akute hepatozelluläre Schädigung und Pankreatitis	Gelbsucht (s.a. Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen				Verwirrtheit, Halluzinationen und Psychose

4.9 Überdosierung

Toxizität

Roxithromycin besitzt eine geringe akute Toxizität, es liegen jedoch nur eingeschränkte Erfahrungen zu Überdosierungen vor. Ein spezifisches Antidot fehlt.

Symptome einer Überdosierung

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

Behandlung

Gegebenenfalls Magenspülung, Behandlung mit Kohle und symptomatische Maßnahmen.

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 Roxithro-

mycin 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).
- Durch Effluxpumpen kann Roxithromycin aktiv aus der Zelle transportiert werden.

- 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

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. (Gruppe 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 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:

- Üblicherweise empfindliche Spezies**
- Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
- Streptococcus pyogenes*
- Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
- Haemophilus influenzae* *[§]
- Moraxella catarrhalis* °
- Andere Mikroorganismen
- Chlamydia trachomatis* °
- Chlamydophila pneumoniae* °
- Chlamydophila psittaci* °
- Legionella pneumophila* °
- Mycoplasma pneumoniae*

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können

- Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
- Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)*
- Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent)* *
- Streptococcus pneumoniae*

Von Natur aus resistente Spezies

- Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
- Escherichia coli*
- Klebsiella* spp.
- Pseudomonas aeruginosa*
- Andere Mikroorganismen
- Mycoplasma hominis*

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%.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption nach einmaliger Verabreichung

Nach oraler Verabreichung von Roxithromycin zeigte sich bei Probanden eine rasche Wirkstoffaufnahme. Die Resorptionsrate nach oraler Applikation beträgt etwa 60 %. Roxithromycin ist 15 Minuten nach Verabreichung im Serum nachweisbar; maximale Blutspiegel werden nach etwa 2 Stunden erreicht.

Nach oraler Einmalverabreichung von 150 mg Roxithromycin ließen sich bei erwachsenen Probanden folgende Werte ermitteln:

Durchschnittliche maximale Plasmakonzentration 6,6 mg/l und durchschnittliche Plasmakonzentration 12 Stunden nach Einnahme 1,8 mg/l. Nach Einmalverabreichung von 300 mg Roxithromycin beträgt der durchschnittliche maximale Plasmaspiegel 9,7 mg/l. Dieser Wert wird nach ca. 1,5 Stunden erreicht. Nach 12 Stunden liegt der Plasmaspiegel bei 2,9 mg/l und nach 24 Stunden bei 1,2 mg/l.

Roxithromycin zeigt eine nicht-lineare Kinetik.

Resorption nach mehrmaliger Verabreichung

Durch die Verabreichung von 150 mg im

Abstand von 12 Stunden ließen sich für 24 Stunden wirksame Plasmakonzentrationen gegenüber empfindlichen Erregern erreichen. Nach wiederholter Gabe im 12-stündigen Intervall kommt es innerhalb von 2 - 4 Tagen zu einem Fließgleichgewicht (steady-state).

Die dabei gemessenen mittleren Wirkstoffkonzentrationen waren:
Maximale Plasmakonzentration 9,3 mg/l und minimale Plasmakonzentration 3,6 mg/l (kurz vor der im 12-stündigen Intervall erfolgenden nächsten Einnahme).

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

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten

Nach Einzelgabe einer Filmtablette mit 300 mg wird der maximale Plasmaspiegel nach ca. 1,5 Stunden erreicht und beträgt im Durchschnitt 17,8 mg/l. Der Unterschied zu einer linearen Kinetik ist bei älteren Patienten ausgeprägter. Daher ist der Anstieg der Plasmakonzentration nach wiederholter Verabreichung niedriger als erwartet.

Patienten mit Niereninsuffizienz

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

Gewebekonzentrationen

Das Verteilungsvolumen von Roxithromycin beträgt 0,4 l/kg. Nach oraler Zufuhr werden hohe Konzentration von Roxithromycin in Lunge, Prostata, Nebenhoden und Haut erreicht. Roxithromycin war aber bei nicht entzündeten Meningen nicht im Liquor cerebrospinalis nachweisbar.

Roxithromycin wird in menschlichen Makrophagen, Monozyten und neutrophilen Granulozyten angereichert.

Proteinbindung

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

Im Konzentrationsbereich 0,84 - 4,2 mg/l liegt die Serumproteinbindung zwischen 96,4 % und 93,3 %, bei einer Serum-

Konzentration 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 Metabolite wurden identifiziert, die im Urin und in den Faeces nachweisbar sind.

Serumhalbwertszeit

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beim Erwachsenen beträgt etwa 8 - 12 Stunden und bei Kindern etwa 20 Stunden. Bei Leberinsuffizienz ist die Halbwertszeit verlängert.

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

Exkretion

Roxithromycin wird über die Galle eliminiert und zu etwa 54 % mit den Faeces ausgeschieden. Etwa 30 % der eliminierten Substanz in den Faeces besteht aus inaktiven Metaboliten. Im Urin 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:

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

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

Etwa 10 % - 20 % der zugeführten Dosis wird abgeatmet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Roxithromycin zeigt *in vitro*, ähnlich wie Erythromycin, eine konzentrationsabhängige QRS-Verlängerung. 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

- mikrokristalline Cellulose
- Povidon (K 30)
- Croscarmellose-Natrium
- gefälltes Siliciumdioxid
- Lactose-Monohydrat

- Hypromellose
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- Macrogol 4000
- Poloxamer 188
- Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit von *Roxi 50 - 1 A Pharma* beträgt 3 Jahre.

Das Arzneimittel darf nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen mit 10 Filmtabletten (N1), 20 Filmtabletten (N2)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. Inhaber der Zulassung

1 A Pharma GmbH
 Keltenring 1 + 3
 82041 Oberhaching
 Telefon: 089/6138825 - 0
 Telefax: 089/6138825 - 65
 E-Mail: medwiss@1apharma.com

8. Zulassungsnummer

45126.00.00

9. Datum der Erteilung der Verlängerung der Zulassung

01. Oktober 2007

10. Stand der Information

August 2010

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig