

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Roxithromycin Sandoz 150 mg Filmtabletten
Roxithromycin Sandoz 300 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Roxithromycin

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Roxithromycin Sandoz 150 mg
1 Filmtablette enthält 150 mg Roxithromycin.

Roxithromycin Sandoz 300 mg
1 Filmtablette enthält 300 mg Roxithromycin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
150 mg Filmtabletten: 3,6 mg Lactose-Monohydrat
300 mg Filmtabletten: 5,4 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Roxithromycin Sandoz 150 mg: weiß, oblong, bikonvex, Bruchkerben auf beiden Seiten
Prägung: „R 150“

Roxithromycin Sandoz 300 mg: weiß, rund, bikonvex, Bruchkerbe auf einer Seite
Prägung: „R 300“

Die Filmtabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung folgender Infektionen, die durch Roxithromycin-empfindliche Krankheitserreger hervorgerufen sind (siehe Abschnitt 5.1):

- Ambulant erworbene Pneumonien, insbesondere Pneumonie verursacht durch *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci* (Ornithose) oder *Chlamydophila pneumoniae* (TWAR)
- Keuchhusten
- Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis (adäquat diagnostiziert)
- Akute bakterielle Sinusitis (adäquat diagnostiziert)

- Tonsillitis, Pharyngitis, und akute Otitis media bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Betalaktam-Antibiotika oder wenn eine solche Behandlung aus anderen Gründen nicht geeignet ist.
- Haut- und Weichteilinfektionen, wie Furunkulose, Pyodermie, Impetigo, Erysipel bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Betalaktam-Antibiotika oder wenn diese Behandlung aus anderen Gründen nicht geeignet ist.
- Infektionen des Urogenitaltraktes (bei Jugendlichen und Erwachsenen): Urethritis, Cervicitis, Cervicovaginitis, verursacht durch Chlamydien und Mykoplasmen (mit Ausnahme von Gonokokken-Infektionen)

Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antimikrobiellen Wirkstoffen sind bei der Anwendung von Roxithromycin Sandoz zu berücksichtigen.

4.2 DOSIERUNG UND ART DER ANWENDUNG

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

Dosierung

Erwachsene:

- 2-mal täglich (morgens und abends) 150 mg bzw.
- einmal morgens 300 mg

Kinder und Jugendliche (> 40 kg Körpergewicht)

können die Erwachsenenendosis von 300 mg/Tag erhalten (jeweils 150 mg morgens und abends).

Dosierung bei Leberfunktionsstörungen

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

Falls aus klinischen Gründen die Behandlung mit Roxithromycin bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz notwendig ist, kann die Hälfte der üblichen Tagesdosis (=150 mg) gegeben werden (siehe auch 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 und Dauer der Anwendung

Die Filmtabletten sind unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eine Viertelstunde vor den Mahlzeiten einzunehmen.

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

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

Roxithromycin sollte nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden bei Patienten mit:

- kongenitaler oder erworbener QT-Intervallverlängerung
- nicht korrigierter Hypokaliämie und/oder Hypomagnesiämie
- klinisch relevante Bradykardie (< 50 Schläge/Minute)
- symptomatischer Herzinsuffizienz
- koronarer Herzkrankheit
- ventrikulären Arrhythmien in der Krankengeschichte

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten:

- mit gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5)
- mit gleichzeitiger Behandlung mit potenten CYP3A4-Inhibitoren wie Proteasehemmern und Ketoconazol

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (z. B. Leberzirrhose mit Hepatitis und/oder Aszites) wird Roxithromycin nicht empfohlen. Bei Patienten mit leichter bis moderater Leberfunktionsstörung ist Vorsicht geboten. Ist der Einsatz von Roxithromycin bei strenger Indikationsstellung dennoch erforderlich (siehe Abschnitt 4.2), sind die leberspezifischen Laborparameter zu kontrollieren..

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Die renale Ausscheidung von Roxithromycin und seiner Metaboliten beträgt ca. 10 % einer oralen Dosis, daher ist keine Dosisanpassung bei gestörter Nierenfunktion erforderlich.

Insbesondere bei längerer Anwendung von Roxithromycin (Behandlung länger als 14 Tage) sollten Leber- und Nierenfunktion und die Blutwerte überwacht werden.

Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhoe

Treten während oder innerhalb der ersten Wochen nach Behandlung 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. In diesem Fall sind Antiperistaltika kontraindiziert.

Überempfindlichkeit

Anaphylaktische Reaktionen einschließlich Angioödem wurden für Roxithromycin beschrieben. Anaphylaktische Reaktionen können sich sogar bereits nach der ersten Anwendung zu einem lebensbedrohlichen Schock weiterentwickeln. In diesen Fällen sollte Roxithromycin abgesetzt und eine geeignete Behandlung (z. B. Schockbehandlung) eingeleitet werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

QT-Verlängerung

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 (siehe auch Abschnitt 4.8).

Vorsicht ist geboten bei Patienten die Arzneimittel einnehmen, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5).

Myasthenia gravis

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 (siehe auch Abschnitt 4.8).

Kinder

Zur Wirksamkeit dieses Arzneimittels bei Kindern liegen keine Daten vor.

Roxithromycin soll bei Kindern und Erwachsenen mit einem Körpergewicht unter 40 kg nicht angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

Roxithromycin Sandoz enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten diese Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kontraindizierte Kombinationen

- **Vasokonstriktive Mutterkornalkaloide** (Ergotamin, Dihydroergotamin und ihre Derivate, siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).
- Obwohl **Roxithromycin nur ein schwacher CYP3A4-Inhibitor** ist, kann eine klinisch relevante Hemmung dieses Enzyms zu einer erhöhten Plasmakonzentration und verstärkten Nebenwirkungen von Arzneimitteln, die durch dieses Enzym metabolisiert werden, führen.
 - **Astemizol/Cisaprid/Pimozid**
Die gleichzeitige Anwendung von Roxithromycin mit Astemizol, Cisaprid und Pimozid kann zu einem Anstieg der Serumkonzentrationen dieser Wirkstoffe führen. Erhöhte Serumspiegel dieser Wirkstoffe werden mit unerwünschten kardiovaskulären Wirkungen wie QT-Verlängerung und kardialer Arrhythmie in Verbindung gebracht. Obwohl Roxithromycin nur in geringem Ausmaß CYP3A4 komplexieren kann und auf diese Weise den Metabolismus von Substraten dieses Isoenzymen inhibiert, kann eine potenzielle klinische Bedeutung einer Wechselwirkung mit diesen Substanzen weder ausgeschlossen noch bestätigt werden. Daher ist eine gleichzeitige Anwendung dieser Substanzen mit Roxithromycin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
 - **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, ist eine Kombination von Roxithromycin mit Terfenadin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nicht empfohlene Kombinationen QT-Intervall-verlängernde Arzneimittel

Vorsicht ist geboten bei Patienten die Arzneimittel einnehmen, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.4).

Zu diesen Arzneimitteln gehören:

- Antiarrhythmika der Klassen IA, wie z. B. Chinidin, Procainamid, Disopyramid und Klasse III, wie z. B. Dofetilid, Amiodaron
- Citalopram, Trizyklische Antidepressiva
- Methadon
- Neuroleptika, z. B. Phenothiazine
- Fluorchinolone, z. B. Moxifloxacin
- Antimykotika, z. B. Fluconazol, Pentamidin
- Virustatika, z. B. Telaprevir

Antikoagulanzen

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.

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.

Empfohlene Vorsichtsmaßnahmen bei bestimmten Kombinationen

Digoxin und andere Herzglykoside

Roxithromycin kann die Resorption von Digoxin erhöhen. Ein vergleichbares Phänomen wurde auch für andere Makrolide beschrieben und kann sehr selten zu einer erhöhten Toxizität mit Herzglykosiden führen. Symptome sind: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, oder Schwindel. Ebenso können Herzleitungs- oder -rhythmusstörungen auftreten. 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. 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 Progesteron enthalten, nachgewiesen werden. 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 Roxithromycin Sandoz zusätzlich nicht-hormonelle empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden.

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Statinen besteht das potenzielle Risiko von muskelbezogenen Nebenwirkungen, wie Rhabdomyolyse, verursacht durch erhöhte Statin-Konzentrationen. Patienten sollten auf Anzeichen einer Myopathie überwacht werden.

Midazolam/Triazolam

Die gleichzeitige Anwendung von Roxithromycin mit Midazolam oder Triazolam kann das Ausmaß der Bioverfügbarkeit sowie die Eliminationshalbwertszeit von Midazolam/Triazolam erhöhen und in einer verstärkten Wirkung dieser Arzneimittel resultieren.

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.

Ciclosporin

Die gleichzeitige Verabreichung von Roxithromycin und Ciclosporin kann zu einem Anstieg der Ciclosporin-Serumkonzentration führen. 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.

Bromocriptin

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

Rifabutin

Roxithromycin kann die Plasmakonzentration von Rifabutin erhöhen.

Weitere Informationen

Es gibt keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen mit Carbamazepin, Ranitidin, Aluminium oder Magnesiumhydroxid.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Roxithromycin bei Schwangeren vor. Obwohl Untersuchungen bei verschiedenen Tierspezies in Dosen von bis zu 200 mg/kg/Tag (40-fach höher als die empfohlene therapeutische Dosis beim Menschen) keine Hinweise auf teratogene oder fetotoxische Wirkungen ergaben, sollte Roxithromycin 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 % einer verabreichten Dosis). Sollte die Einnahme von Roxithromycin unbedingt erforderlich sein, muss das Stillen unterbrochen werden.

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

Diese Arzneimittel können 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 im verstärkten Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Nicht bekannt Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Superinfektionen mit resistenten Bakterien oder Pilzen (bei Langzeitbehandlung), pseudomembranöse Kolitis (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Eosinophilie		Thrombozytopenie, Agranulozytose, Neutropenie

Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen	Angioödem,	anaphylaktischer Schock
Psychiatrische Erkrankungen				Verwirrheitszustände (Verwirrtheit), Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindelgefühl			Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4), Parästhesien, Geschmacksstörungen (einschließlich Ageusie), Geruchsstörungen (einschließlich Anosmie)
Augenerkrankungen				Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Schwindel, Hörstörungen, vorübergehende Taubheit, Tinnitus
Herzerkrankungen				QT-Verlängerung, ventrikuläre Tachykardie und Torsade de pointes (wie bei anderen Makroliden, siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe	Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, epigastrische Schmerzen, Dyspepsie, Diarrhoe	Obstipation, Flatulenz,		Appetitlosigkeit, hämorrhagische Diarrhoe, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen				Gelbsucht (siehe Abschnitt 4.4), akute hepatozelluläre Schädigung mit und ohne Cholestase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Rötungen,	Exanthem, Erythema multi-forme, Urtikaria	Ekzeme	Purpura, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Pruritus

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Schwäche, Unwohlsein	
Untersuchungen				erhöhte Transaminasen und/oder alkalische Phosphatase und/oder Bilirubin (siehe Abschnitt 4.4)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
 53175 Bonn
 Website: <http://www.bfarm.de>
 anzuzeigen

4.9 Überdosierung

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 Aktivkohle und symptomatische Maßnahmen. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

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 Erythromycin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte:

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppen A, B, C, G)	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 mg/l	> 16 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 1 mg/l

Prävalenz der erworbenen Resistenz 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 schwer wiegenden 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 Resistenz-überwachungsprojekten und -studien (Stand: Dezember 2012):

Üblicherweise empfindliche Spezies
<i>Aerobe grampositive Mikroorganismen</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> §

<i>Moraxella catarrhalis</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia trachomatis</i> °
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> °
<i>Chlamydophila psittaci</i> °
<i>Legionella pneumophila</i> °
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> °
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe grampositive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) +
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Ω
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe gramnegative Mikroorganismen
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<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 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 nichtlineare Kinetik.

Resorption nach mehrmaliger Verabreichung

Durch die Verabreichung von 150 mg im Abstand von 12 Stunden ließen sich für 24 Stunden wirksame Plasmakonzentrationen gegenüber empfindlichen Erregern erreichen. Nach wiederholter Gabe im 12-stündigen Intervall kommt es innerhalb von

2-4 Tagen zu einem Fließgleichgewicht (Steady State). Die dabei gemessenen mittleren Wirkstoffkonzentrationen waren:
Maximale Plasmakonzentration 9,3 mg/l und minimale Plasmakonzentration 3,6 mg/l (kurz vor der im 12-stündigen Intervall erfolgenden nächsten Einnahme).

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

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Patienten mit Niereninsuffizienz

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

Gewebekonzentrationen

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

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

Proteinbindung

Die Serumproteinbindung erfolgt konzentrationsabhängig im Wesentlichen an saures α -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. 3 Metaboliten wurden identifiziert, die im Urin und in den Fäzes 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.

Elimination

Roxithromycin wird über die Galle eliminiert und zu etwa 54 % mit den Fäzes ausgeschieden. Etwa 30 % der eliminierten Substanz in den Fäzes besteht aus inaktiven Metaboliten. Im Urin erscheinen unverändert etwa 10 % der zugeführten

Dosis. Die renale Clearance ist sowohl dosis- als auch zeitabhängig. Bezüglich der totalen Clearance und der extrarenalen Clearance liegen folgende Werte vor:

$$\begin{aligned}Cl_{\text{tot}} &= 3,63 \pm 0,49 \text{ ml/min} \\Cl_{\text{nonrenalis}} &= 3,24 \pm 0,59 \text{ ml/min}\end{aligned}$$

Etwa 10 % - 20 % der zugeführten Dosis wird über die Lunge ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Roxithromycin zeigt *in vitro*, ähnlich wie andere Vertreter aus der Gruppe der Makrolide, Hinweise, auf ein QT-Intervall-verlängerndes Potential.

Eine Relevanz dieser Effekte für die klinische Anwendung kann nicht ausgeschlossen 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
Croscarmellose-Natrium
Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Macrogol 4000
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Poloxamer 188
Povidon K30
Gefälltes Siliciumdioxid
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

PVC/Aluminium-Blister

Die Filmtabletten sind in PVC/Aluminium-Blistern verpackt.

Roxithromycin Sandoz 150 mg
Packungen mit 10 und 20 Filmtabletten

Roxithromycin Sandoz 300 mg
Originalpackungen mit 5, 7 und 10 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstrasse 11
83607 Holzkirchen

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Roxithromycin Sandoz 150 mg:	45126.01.00
Roxithromycin Sandoz 300 mg:	45126.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 03.07.2002
Datum der Verlängerung der Zulassungen: 01. Oktober 2007

10. STAND DER INFORMATION

August 2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig