



RoxiHEXAL® Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

RoxiHEXAL® 50 mg Filmtabletten
RoxiHEXAL® 150 mg Filmtabletten
RoxiHEXAL® 300 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

RoxiHEXAL 50 mg

1 Filmtablette enthält 50 mg Roxithromycin.

RoxiHEXAL 150 mg

1 Filmtablette enthält 150 mg Roxithromycin.

RoxiHEXAL 300 mg

1 Filmtablette enthält 300 mg Roxithromycin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

50 mg Filmtabletten: 1,8 mg Lactose-Monohydrat

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

RoxiHEXAL 50 mg: weiß, oblong, bikonvex, Bruchkerbe auf beiden Seiten

RoxiHEXAL 150 mg: weiß, rund, bikonvex, Bruchkerbe auf einer Seite Prägung: „R 150“

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

Die Filmtabletten können in gleiche Dosen 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*, *Chlamydia psittaci* (Ornithose) oder *Chlamydia pneumoniae* (TWAR)
- Keuchhusten
- Akute Exazerbation einer chronischen Bronchitis (adäquat diagnostiziert)
- Akute bakterielle Sinusitis (adäquat diagnostiziert)
- Tonsillitis, Pharyngitis und akute Otitis media bei Patienten mit Überempfind-

lichkeit 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 RoxiHEXAL 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 (KG)

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

Kinder < 40 kg KG

Für Kinder unter 40 kg KG steht RoxiHEXAL 50 mg zur Verfügung. Die Tagesdosis beträgt in der Regel 5–7,5 mg Roxithromycin/kg KG, verteilt auf 2 Einzelgaben. In Abhängigkeit vom Körpergewicht des Kindes gelten folgende Richtlinien:

- *Kinder von 7–13 kg*
je 25 mg morgens und abends
- *Kinder von 14–26 kg*
je 50 mg morgens und abends
- *Kinder von 27–40 kg*
je 100 mg morgens und abends

Die Tagesdosis von 7,5 mg Roxithromycin/kg KG soll bei Kindern bis 40 kg KG nicht überschritten werden.

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 und Dauer der Anwendung

Kinder, die Tabletten schlucken können, und Erwachsene nehmen die Tabletten unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eine Viertelstunde vor den Mahlzeiten ein.

Bei Kleinkindern und Kindern, die keine Tabletten schlucken können, kann die Tablette unmittelbar vor der Einnahme zerkleinert und mit einem Milchprodukt gegeben werden.

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

RoxiHEXAL 50 mg

Bis zum Vorliegen weiterer klinischer Erfahrungen sollte RoxiHEXAL 50 mg jedoch nicht länger als 10 Tage eingenommen werden. Bei Streptokokken-Infektionen sollte die Therapiedauer 10 Tage betragen, um Rückfälle bzw. Spätkomplikationen zu vermeiden.

RoxiHEXAL 150 mg/300 mg

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
- gleichzeitige Gabe von vasokonstriktiven Mutterkornalkaloiden (ergotamin- oder dihydroergotaminhaltigen Arzneimitteln), wegen der Gefahr verstärkter Vasokonstriktion (siehe auch Abschnitt 4.4 und 4.5)



RoxiHEXAL® Filmtabletten

- gleichzeitige Therapie 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-Intervall-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. 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).

Kontrollen

Bei der Anwendung von Roxithromycin, insbesondere bei längerer Anwendung (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

Bei Auftreten von schweren akuten Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Gesichts-, 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).

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 (< 50 Schläge/Minute)
 - symptomatischer Herzinsuffizienz
 - Herzrhythmusstörungen in der Vorschicht
 - gleichzeitiger Behandlung mit potenten CYP3A4-Inhibitoren wie z. B. Proteasehemmern und Ketoconazol
 - gleichzeitiger Gabe von QT-Intervallverlängernden 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, Penamidin) und manche antiviralen Arzneistoffe (z. B. Telprevir).

Roxithromycin führt bei manchen Patienten zu einer auf dem EKG sichtbaren QT-Intervall-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).

Myasthenia gravis

Wie bei anderen Makroliden bekannt, kann es unter Roxithromycin zu einer Verschlimmerung einer Myasthenia gravis kommen.

RoxiHEXAL 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 ein relativ 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

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 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



RoxiHEXAL® Filmtabletten

verlängern können (siehe Abschnitte 4.3 und 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
- Antidepressiva, z. B. trizyklische Antidepressiva
- Methadon
- Neuroleptika, z. B. Phenothiazine
- Fluorchinolone, z. B. Moxifloxacin
- Antimykotika, z. B. Fluconazol, Pentamidin
- Virustatika, z. B. Telaprevir

Warfarin und andere Antikoagulanzen

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

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 Herzrhythmusstörungen 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. Bei Auftreten von Magen-Darm-Störungen wie Erbrechen und Durchfall, kann die Wirkung der „Pille“ unsicher sein und es empfiehlt sich zusätzlich nicht-hormonelle empfängnisverhütende Maßnahmen anzuwenden.

Andere Kombinationen, bei denen mit Wechselwirkungen zu rechnen ist

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine)

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Statinen besteht das potenzielle Risiko von muskulären Nebenwirkungen, wie Rhabdomyolyse, verursacht durch erhöhte Statin-Konzentrationen. Bei der Kombination eines HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren mit Roxithromycin ist daher Vorsicht geboten und die Patienten sollten im Hinblick auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie überwacht werden.

Midazolam/Triazolam

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

Theophyllin

Die Anwendung von Roxithromycin bei Patienten, die hohe Dosen Theophyllin erhalten, kann es 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.

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-Plasmaspiegel 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.

Bromocriptin

Roxithromycin kann die Bioverfügbarkeit (bzw. AUC) und Plasmakonzentration von

Bromocriptin steigern und somit auch das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen dieses Wirkstoffs erhöhen.

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

Klinische Erfahrungen in der Schwangerschaft liegen nicht vor. Obwohl in entsprechenden Untersuchungen bei verschiedenen Tierspezies in Dosen von bis zu 200 mg/kg/Tag (40fach 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

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). Beim gestillten Säugling kann es aber evtl. dennoch zu Störungen der Darmflora, Sprossspitzbesiedlung und zu Sensibilisierung kommen. 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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch, z. B. durch Auftreten von Schwindel, Sehstörungen und verschwommenem Sehen (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

Siehe **Tabelle 1** auf **Seite 4**.

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.



RoxiHEXAL® Filmtabletten

Tabelle 1: 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 Candida, z. B. an Mund- und Vaginalschleimhaut	Superinfektion (bei längerer Behandlung), Clostridium-difficile-Kolitis (pseudomembranöse Enterokolitis) (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Eosinophilie		Thrombozytopenie, Agranulozytose, Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen		anaphylaktischer Schock
Psychiatrische Erkrankungen				Verwirrheitszustände (Verwirrtheit), Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel			Parästhesien, Geschmacksstörungen (einschließlich Ageusie), Geruchsstörungen (einschließlich Anosmie)
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 Abschnitte 4.4 und 4.5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe	Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Magenschmerzen, Dyspepsie, Diarrhoe			hämorrhagische Diarrhoe, Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen				Gelbsucht, akute hepatozelluläre Schädigung (Hepatitis) mit und ohne Cholestase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Haut-/Schleimhautreaktionen (Rötungen, Schwellung, Juckreiz)	Erythema multiforme, Urtikaria		angioneurotisches Ödem (Anschwellen von Gesicht, Zunge und/oder Kehlkopf), Purpura, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) (siehe Abschnitt 4.4)
Untersuchungen				vorübergehender Anstieg von Transaminasen (ASAT, ALAT), Gamma- Glutamyl-Transferase, alkalische Phosphatase, Bilirubin

* Wie bei anderen Makroliden wurden Fälle von QT-Intervall-Verlängerung, ventrikulärer Tachykardie und Torsade de pointes selten für Roxithromycin berichtet.

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).

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
53175 Bonn
Website: 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

Gegebenenfalls 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.



RoxiHEXAL® Filmtabletten

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>Streptococcus</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 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: Februar 2018):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Haemophilus influenzae</i> ^o
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Chlamydophila psittaci</i> ^o
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
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> ^o
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.

^o Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

^s Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

⁺ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

^o 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:

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

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

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

RoxiHEXAL 50 mg/-150 mg
Packungen mit 10 und 20 Filmtabletten

RoxiHEXAL 300 mg

Packungen mit 5, 7, 10 und 14 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-129
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

RoxiHEXAL 50 mg
45123.00.00

RoxiHEXAL 150 mg
48750.00.00

RoxiHEXAL 300 mg
48750.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen
RoxiHEXAL 50 mg:
03. Juli 2002

RoxiHEXAL 150 mg/-300 mg:
19. Dezember 2001

Datum der Verlängerung der Zulassungen
22. Oktober 2007

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig