

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Roxithromycine EG 150 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een filmomhulde tablet bevat 150 mg roxithromycine.

Hulpstoffen met bekend effect: Een filmomhulde tablet bevat 1,8 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Een ronde, witte, biconvexe, filmomhulde tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Roxithromycine EG is geïndiceerd voor de behandeling van infecties veroorzaakt door roxithromycinegevoelige micro-organismen. Deze infecties betreffen onder meer:

Luchtweginfecties: in de leefomgeving verworven longontsteking, in het bijzonder longontsteking veroorzaakt door *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci (ornithose)* of *Chlamydophila pneumoniae* (TWAR). Tonsillitis, faryngitis en acute otitis media bij patiënten met een overgevoeligheid voor bètalactamantibiotica, of wanneer een dergelijke behandeling om andere redenen niet geschikt wordt geacht.

Urogenitale infecties veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*.

Huidinfecties en infecties van de weke delen, bijvoorbeeld furunculose, pyodermie, impetigo, erysipelas bij patiënten met een overgevoeligheid voor bètalactamantibiotica, of wanneer een dergelijke behandeling om andere redenen niet geschikt wordt geacht.

Er moet rekening worden gehouden met officiële / nationale richtlijnen ten aanzien van antibacteriële resistentie en het juiste gebruik en voorschrijfgedrag inzake antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Posologie

De tablet moet ten minste 15 minuten vóór de maaltijd worden ingenomen om een maximale absorptie te verzekeren.

De normale dosering is 150 mg tweemaal daags (om de 12 uur).

Patiënten met longontsteking kunnen behandeld worden met 300 mg eenmaal per dag.

Nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is geen dosisaanpassing vereist.

Leverinsufficiëntie:

Roxithromycine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij personen met milde tot matige leverinsufficiëntie.

Het gebruik van roxithromycine wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4). Indien het gebruik van roxithromycine bij deze patiëntengroep om klinische redenen essentieel is, mag de helft van de gebruikelijke dosis per dag (= 150 mg) worden toegediend.

Parameters van de leverfunctie dienen regelmatig te worden gecontroleerd bij patiënten met tekenen van leverdisfunctie of indien leverfunctieafwijkingen zijn opgetreden bij een vorige therapie met roxithromycine. Als tijdens de behandeling met Roxithromycine EG deze parameters achteruitgaan, moet worden overwogen de therapie stop te zetten.

Oudere patiënten:

Er is geen dosisaanpassing vereist.

Pediatrische patiënten:

Bij kinderen met een lichaamsgewicht boven 40 kg is de dosis dezelfde als die voor volwassenen.

Bij kinderen met een lichaamsgewicht onder 40 kg wordt Roxithromycine EG niet aanbevolen.

Roxithromycine EG-tabletten mogen niet toegediend worden aan kinderen jonger dan 6 jaar. Voor deze groep kinderen zijn andere farmaceutische vormen beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Duur van de behandeling:

Doorgaans wordt de behandeling met Roxithromycine EG 3 tot 4 dagen na verbetering van de klinische symptomen voortgezet.

Therapie gedurende ten minste 10 dagen is geïndiceerd voor de behandeling van infecties met bètahemolytische streptokokken, ter preventie van complicaties op langere termijn (bijvoorbeeld reumatische koorts, glomerulonefritis).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor macroliden of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening van roxithromycine en één van de volgende substanties is gecontra-indiceerd:

- Vasoconstrictieve ergotalkaloïdederivaten (zoals ergotamine en dihydro-ergotamine) (zie rubriek 4.5)
- Geneesmiddelen met nauw therapeutisch venster en die substraten zijn van CYP3A4 (cisapride, pimozone, astemizol en terfenadine (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Roxithromycine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een congenitale of familiale voorgeschiedenis van lang QT-syndroom (indien niet uitgesloten door een ECG) en bij patiënten met gekende verworven verlenging van het QT-interval (zie ook rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Ernstige vasoconstrictie ("ergotisme") met mogelijk necrose van de extremiteiten werd gerapporteerd wanneer macroliden geassocieerd werden met vasoconstrictieve ergotalkaloïden. Vooraleer

roxithromycine voor te schrijven, dient steeds nagegaan te worden of men niet onder behandeling is met deze alkaloiden (zie rubriek 4.4).

Voorzorgsmaatregelen

Zoals andere macroliden dient roxithromycine wegens een mogelijke toename van het QT-interval, voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met een hartslagaderziekte, een voorgeschiedenis van ventrikularitmie, niet gecorrigeerde hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie, bradycardie (< 50 bpm).

Voorzichtigheid is geboden wanneer roxithromycine toegediend wordt aan patiënten die volgende middelen innemen:

- Stoffen die het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5). Deze omvatten antiaritmica van Klasse IA (bijv. kinidine, procaïnamide, disopyramide) en Klasse III (bijv. dofetilide, amiodaron), citalopram, tricyclische antidepressiva, methadon, enkele antipsychotica (bijv. fenothiazines), fluorochinolonen (bijv. moxifloxacin), enkele antischimmelmiddelen (bijv. fluconazol, pentamidine), en enkele antivirale geneesmiddelen (bijv. telaprevir).
- Krachtige CYP 3A4-inhibitoren zoals protease-inhibitoren en ketoconazol.

Het gebruik van roxithromycine wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (bijv. levercirrose met hepatitis en/of ascites). Indien het gebruik van roxithromycine bij deze patiëntengroep om klinische redenen essentieel is, gelieve voor de dosering rubriek 4.2 te raadplegen.

Parameters van de leverfunctie dienen regelmatig te worden gecontroleerd bij patiënten met tekenen van leverdisfunctie of indien leverfunctieafwijkingen zijn opgetreden bij een vorige therapie met roxithromycine. Als tijdens de behandeling met roxithromycine deze parameters achteruitgaan, d.w.z. als de leverenzymen en/of bilirubinewaarden verhogen (geelzucht), moet worden overwogen de therapie stop te zetten.

Roxithromycine dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie.

Clostridium difficile-veroorzaakte infecties: Diarree kan, vooral indien ernstig en aanhoudend en/of bloederig, tijdens of na de behandeling met roxithromycine, een symptoom zijn van pseudomembraneuze colitis. Indien pseudomembraneuze colitis vermoed wordt, dient de behandeling met roxithromycine onmiddellijk te worden gestopt. Antiperistaltica zijn gecontra-indiceerd.

Anafylactische reacties waaronder angio-oedeem werden gerapporteerd voor roxithromycine. Anafylactische reacties kunnen evolueren tot een levensbedreigende shock, zelfs na de eerste toediening. In deze gevallen dient roxithromycine stopgezet te worden en dient een geschikte behandeling (bijv. behandeling voor shocktoestand) te worden ingeleid.

Er zijn gevallen van ernstige bulleuze huidreacties zoals het syndroom van Stevens-Johnson (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) gemeld bij gebruik van roxithromycine. Als er symptomen of tekenen van AGEP, SJS of TEN (bijv. progressieve huiduitslag, vaak met blaren of mucosale laesies) optreden, moet de toediening van roxithromycine worden gestaakt.

Er werd aangetoond dat roxithromycine het QT-interval verlengt op het electrocardiogram bij sommige patiënten en ventriculaire tachycardie (bijv. torsade de pointes) veroorzaakt. Indien tekenen van hartaritmie optreden tijdens de behandeling met roxithromycine, dient de behandeling te worden stopgezet en een ECG te worden uitgevoerd.

Zoals andere macrolideantibiotica kan roxithromycine myasthenia gravis verergeren. Patiënten met myasthenia gravis die roxithromycine nemen, dienen geadviseerd te worden onmiddellijk medische hulp te zoeken indien hun symptomen verergeren.

Roxithromycine dient dan te worden stopgezet en ondersteunende zorg, zoals medisch aangewezen, te worden toegediend.

De renale excretie van roxithromycine en zijn metabolieten maakt ongeveer 10% uit van een orale dosis. In geval van nierinsufficiëntie dient dezelfde dosering gebruikt te worden.

Het is niet nodig de dosering aan te passen bij de ouderen.

De effecten van dit geneesmiddel bij kinderen zijn niet gedocumenteerd. Roxithromycine EG is niet bestemd voor gebruik bij kinderen en patiënten met een lichaamsgewicht onder 40 kg.

Voorals de therapie langer dan 14 dagen wordt voortgezet, moet regelmatig laboratoriumonderzoek van nier-, lever- en bloedparameters plaatsvinden (zie rubriek 4.8).

Hulpstoffen

Roxithromycine bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23mg) per tablet dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gecontra-indiceerde associaties

Roxithromycine is een zwakke remmer van CYP3A4, die de AUC van midazolam met 47 % doet stijgen. Een mogelijke klinisch relevante remming van CYP3A4, die de blootstelling aan gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die substraten zijn van dit enzym, verhoogt, kan in sommige gevallen niet worden uitgesloten. Daarom is de gelijktijdige toediening van cisapride, ergotalkaloïdederivaten, pimozide, astemizol en terfenadine gecontra-indiceerd en voorzichtigheid is geboden wanneer roxithromycine tezelfdertijd met andere geneesmiddelen met een smal therapeutisch venster gemetaboliseerd door CYP3A, wordt toegediend.

Astemizol/cisapride/pimozide

Andere geneesmiddelen zoals astemizol, cisapride of pimozide, die gemetaboliseerd worden door het hepatische CYP3A-iso-enzym werden geassocieerd met een verlenging van het QT-interval en/of hartaritmieën (typisch Torsades de pointes) als gevolg van een toename van hun serumgehalte volgend op een interactie met significante inhibitoren van dit iso-enzym, waaronder enkele macroliden. Ondanks het feit dat roxithromycine geen of maar een beperkte capaciteit heeft om CYP3A te complexeren en bijgevolg de metabolisatie van andere door dit iso-enzym gemetaboliseerde stoffen te belemmeren, kan de mogelijkheid van klinische wisselwerkingen tussen roxithromycine en de bovengenoemde actieve stoffen noch bevestigd noch uitgesloten worden. Daarom is het gelijktijdige gebruik van deze middelen en roxithromycine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Terfenadine

Sommige macroliden gaan een interactie aan met terfenadine, met een verhoogde serumconcentratie van terfenadine als gevolg. Dit kan ernstige ventrikularitmie veroorzaken, zoals Torsade de pointes. Hoewel dit soort respons niet is aangetoond met roxithromycine en onderzoeken bij een beperkt aantal gezonde vrijwilligers geen farmacokinetische interacties of relevante ecg-wijzigingen aan het licht brachten, is de combinatie van roxithromycine en terfenadine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Ergotalkaloiden

Gelijktijdige medicatie van roxithromycine en ergotalkaloïdederivaten (zoals ergotamine en dihydroergotamine) kan tot ernstige vasoconstrictie (“ergotisme”) leiden met mogelijk necrose van de extremiteiten. De combinatie is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Associaties die afgeraden worden

Geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen

Voorzichtigheid is geboden wanneer roxithromycine toegediend wordt aan patiënten die andere geneesmiddelen innemen, die het QT-interval kunnen verlengen (zie rubriek 4.4). Deze omvatten antiaritmica van Klasse IA (bijv. kinidine, procaïnamide, disopyramide) en Klasse III (bijv. dofetilide, amiodaron), citalopram, tricyclische antidepressiva, methadon, enkele antipsychotica (bijv. fenothiazines), fluorochinolonen (bijv. moxifloxacin), enkele antischimmelmiddelen (bijv. fluconazol, pentamidine), en enkele antivirale geneesmiddelen (bijv. telaprevir).

Warfarine en andere anticoagulantia

Tijdens onderzoeken bij gezonde vrijwilligers werden geen interacties gevonden met warfarine. Bij patiënten behandeld met roxithromycine en vitamine K-antagonisten werden echter wel toenames gerapporteerd van de prothrombinetijd of International Normalised Ratio (INR), die verklaard kunnen worden door een interactie met roxithromycine of door de infectie-episode (als zodanig). Het is raadzaam de INR te controleren gedurende de gecombineerde behandeling met roxithromycine en vitamine K-antagonisten.

Disopyramide

Een in-vitrostudie heeft aangetoond dat roxithromycine het proteïnegebonden disopyramide kan verplaatsen. Een dergelijk effect in vivo kan verhoogde serumconcentraties aan vrij disopyramide tot gevolg hebben. Daarom moeten de ecg en, waar mogelijk, de serumconcentraties van disopyramide worden gecontroleerd.

Voorzorgsmaatregelen voor gebruik

Digoxine en overige hartglycosiden

Een studie met gezonde vrijwilligers heeft aangetoond dat roxithromycine de absorptie van digoxine kan verhogen. Een vergelijkbaar effect is ook met andere macroliden waargenomen en kan zeer zelden leiden tot toxiciteit van de hartglycosiden. Dit kan tot uiting komen door symptomen als misselijkheid, braken, diarree, hoofdpijn of duizeligheid; toxiciteit van de hartglycosiden kan ook hartgeleidings- en/of ritmestoornissen uitlokken. Bijgevolg moeten bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met roxithromycine en digoxine of andere hartglycosiden, het ecg en, indien mogelijk, de serumconcentratie van de hartglycoside worden gecontroleerd. Dit is verplicht als symptomen zijn opgetreden die wijzen op een overdosering van hartglycosiden.

Roxithromycine, net als andere macroliden, dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die Klasse IA- en III-antiaritmica krijgen.

HMG-CoA-reductaseremmers

Wanneer roxithromycine en een HMG-CoA-reductaseremmer (statine) gecombineerd worden, bestaat een potentieel risico op spiergerelateerde bijwerkingen zoals rhabdomyolyse, als gevolg van een mogelijke toename van de blootstelling aan de statine.

Voorzichtigheid is geboden wanneer een statine gecombineerd wordt met roxithromycine en patiënten dienen opgevolgd te worden met betrekking tot tekenen en symptomen van myopathie.

In acht te nemen associaties

Ciclosporine

In een klinische studie met als doel de effecten te evalueren van roxithromycine bij blootstelling aan ciclosporine, kregen 8 mensen die een harttransplantatie hadden ondergaan en die tijdens ten minste 1 maand behandeld werden met ciclosporine, roxithromycine 150 mg tweemaal per dag gedurende 11 dagen. Roxithromycine veroorzaakte een toename van 50 % van de ciclosporineconcentraties in het plasma, die geleidelijk verminderden bij stopzetting van roxithromycine. Een dosisaanpassing van ciclosporine is over het algemeen niet nodig.

Midazolam

Gelijktijdige toediening van roxithromycine (300 mg per dag) en midazolam (15 mg oraal) verhoogde de AUC van midazolam (een gevoelige substraat van CYP3A4) met 47 %, wat kan leiden tot een versterking van de effecten van midazolam.

Theofylline

Een lichte stijging van de plasmaconcentraties van theofylline werd gevonden, maar dit vereist over het algemeen geen wijziging van de gebruikelijke dosering.

Gebruik van roxithromycine door patiënten die een hoge dosis theofylline krijgen, kan geassocieerd worden met een toename in de serumconcentratie van theofylline en de toxiciteit van theofylline verhogen. Het verdient aanbeveling de theofyllinespiegel te controleren op therapeutisch effect, vooral wanneer de theofyllineconcentratie voorafgaand aan de therapie meer dan 15 µg/ml bedraagt.

Bromocriptine

Roxithromycine kan de AUC en de plasmaconcentraties van bromocriptine verhogen, wat kan leiden tot een toename van het risico op bijwerkingen van deze substantie.

Rifabutine

Roxithromycine kan de plasmaconcentratie van rifabutine verhogen.

Overige

Carbamazepine, ranitidine, aluminium- of magnesiumhydroxide

Er is geen klinisch significante interactie met carbamazepine, ranitidine, aluminium of magnesiumhydroxide.

Anticonceptiva

Sommige antibiotica kunnen in sporadische gevallen de werkzaamheid van orale anticonceptiva verminderen door verstoring van de bacteriële hydrolyse van steroïdenconjugaten in het maag-darmkanaal, waardoor de resorptie van het niet-geconjugeerde steroïde vermindert. Hierdoor kan de plasmaspiegel van het actieve steroïde afnemen. Deze zeldzame interactie kan voorkomen bij vrouwen met een hoge eliminatie van steroïdenconjugaten via de galwegen. Ongeveer 60 zwangerschappen vonden plaats bij Engelse vrouwen die tegelijk orale anticonceptiva en antibiotica innamen, meer bepaald ampicilline, amoxicilline en tetracyclines.

Er zijn negatieve klinische interactiestudies om de effecten te evalueren van trimethoprim-sulfamethoxazol, roxithromycine, clarithromycine en orale anticonceptiva die oestrogenen en progestagenen bevatten, echter bij heel weinig patiënten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Studies met verschillende diersoorten hebben geen teratogene of foetotoxische effecten aangetoond bij doses tot 200 mg/kg/dag of 40 maal de therapeutische dosis bij de mens. Bij zwangerschap bij de mens werd de veiligheid van roxithromycine voor de foetus niet vastgesteld. Roxithromycine mag tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt zonder duidelijke indicatie.

Borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens voorhanden over het gebruik tijdens het geven van borstvoeding: slechts zeer kleine hoeveelheden roxithromycine (minder dan 0,05 % van de genomen dosis) worden uitgescheiden in de moedermelk. Daarom moet borstvoeding of behandeling van de moeder stopgezet worden waar aangewezen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Autobestuurders en mensen die machines gebruiken moeten worden geïnformeerd over het risico van duizeligheid. Een verminderd gezichtsvermogen en een wazig zicht kunnen ook invloed hebben op de rijvaardigheid van de patiënt en het vermogen om machines te bedienen (rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

De totale frequentie van de bijwerkingen is ongeveer 4 % (150 mg x 2) respectievelijk 10 % (300 mg x 1). 3 % respectievelijk 7 % zijn gastro-intestinale bijwerkingen, d.w.z. dat de frequentie verhoogt naargelang de dosis eenmaal per dag wordt toegediend.

De bijwerkingen worden hieronder opgesomd volgens orgaansysteem en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als volgt:

Ze er vaak	($\geq 1/10$)
Vaak	($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)
Soms	($\geq 1/1.000$ tot $\leq 1/100$)
Zelden	($\geq 1/10.000$ tot $\leq 1/1.000$)
Ze er zelden	($\leq 1/10.000$)
Niet bekend	(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/Orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend (Post-marketingervaringen)
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>				Superinfecties met resistente bacteriën of schimmels bij langdurig gebruik, Clostridium difficile colitis (pseudomembraneuze colitis; zie rubriek 4.4)
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>		Eosinofilie	Wijzigingen in de bloedtelling	Agranocytose, Neutropenie Trombocytopenie
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>			Angio-oedeem Anafylactische reactie (zie rubriek 4.4)	Anafylactische shock
<i>Psychische stoornissen</i>				Verwardheid, Hallucinaties, Psychose

Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Duizeligheid		Smaakstoornissen (dysgeusie, ageusie) Reukstoornissen (parosmie, anosmie)	Paresthesie
Oogaandoeningen				Verminderd gezichtsvermogen, wazig zien
Evenwichtsorgaan en ooraandoeningen				Tijdelijke doofheid Hypacusis Vertigo Tinnitus
Hartaandoeningen (1)				QT-verlenging, Ventriculaire tachycardie, Torsade de pointes (zie rubriek 4.4)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Bronchospasme	
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid Epigastrische pijn, Dyspepsie, Diarree (zie rubriek 4.4)	Braken Obstipatie Flatulentie		Anorexia, Hemorragische pancreatitis
Lever- en galaandoeningen			Cholestatische hepatitis, hepatocellulaire acute hepatitis (zie rubriek 4.4), pancreatitis	Geelzucht (zie rubriek 4.4)
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash	Roodheid Urticaria Erythema multiforme	Eczeem	Pruritus, Purpura, Toxische epidermale necrolyse, stevens- johnsonsyndroom, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen				Myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Zwakte Ongemak	
Onderzoeken		Verhoging van de transaminasen en/of alkalinefosfata sen en/of bilirubine (zie rubriek 4.4)		

(1) Zoals met andere macroliden, werden zelden gevallen van QT-verlenging, ventriculaire tachycardie en torsades de pointes gerapporteerd voor roxithromycine.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.fagg.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)

CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois

Rue du Morvan

54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex

Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87

Fax: (+33) 3 83 65 61 33

E-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé

Division de la Pharmacie et des Médicaments

Allée Marconi – Villa Louvigny

L-2120 Luxembourg

Tél.: (+352) 2478 5592

Fax: (+352) 2479 5615

E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire: <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

4.9 Overdosering

Toxiciteit

Lage acute toxiciteit, maar er is weinig ervaring met overdosering.

Symptomen

Misselijkheid, braken en diarree. Hoofdpijn en duizeligheid zijn mogelijke bijwerkingen en kunnen door overdosering worden versterkt.

Behandeling

Indien nodig, maagspoeling en behandeling met kool. Symptomatische behandeling. Er bestaat geen specifiek antidotum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie

Roxithromycine is een semisynthetische macrolide met een 14-ledige lactonring.

ATC-code: J01FA06

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme van roxithromycine wordt uitgeoefend door remming van de proteïnesynthese door binding aan de 50S subeenheid van de bacteriële ribosomen. Het antibacteriële effect is daarvan het resultaat.

FK/FD-verhouding

De werkzaamheid hangt in hoofdzaak af van de tijd die nodig is opdat de serumspiegel de MIC (Minimum Inhibitory Concentration) overschrijdt voor het micro-organisme.

Resistentiemechanisme

Resistentie tegen roxithromycine kan het gevolg zijn van de volgende mechanismen:

- Efflux: Een toename van het aantal effluxpompen in het cytoplasmamembraan kan leiden tot resistentie. Enkel 14- en 15-ledige lactonringen (M-fenotype) worden hierdoor beïnvloed.
- Verandering van de doelstructuur: De methylering van 23S rRNA vermindert de affiniteit voor de ribosomale bindingssite. Dit leidt tot weerstand tegen macroliden (M), lincosamiden (L) en streptogramine B (MLS_B-fenotype).
- De enzymatische inactivatie van macroliden is slechts van secundair klinisch belang.

Onder de M-fenotypes bestaat er een complete kruisresistentie tussen respectievelijk roxithromycine, azithromycine, clarithromycine en erythromycine. Daarnaast bestaat er onder de MLS_B-fenotypes een kruisresistentie met clindamycine en streptogramine B.

Brekpunten

De MIC (Minimum inhibitory concentration)-brekpunten vastgelegd door de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST - Europese Commissie voor Antimicrobiële Gevoeligheidstests) zijn als volgt:

<i>Staphylococcus spp.</i>	S ≤ 1,0 mg/L en R > 2,0 mg/L
<i>Streptococcus spp.</i> , groep A, B, C en G	S ≤ 0,5 mg/L en R > 1,0 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	S ≤ 0,5 mg/L en R > 1,0 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i> *	S ≤ 1,0 mg/L en R > 16 mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,5 mg/L en R > 1,0 mg/L

* De correlatie tussen *H. influenzae* macrolide MIC's en het klinische resultaat is zwak. Daarom werden brekpunten vastgelegd voor macroliden en gerelateerde antibiotica om wilde *H. influenzae* als matig te klasseren.

Gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie kan voor bepaalde bacteriesoorten zowel geografisch als in tijd verschillen. Daarom is lokale informatie over de weerstand wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Naargelang de behoefte dient het advies van een expert te worden ingewonnen wanneer de lokale prevalentie van de weerstand van die aard is dat het nut van roxithromycine bij minstens enkele soorten infecties in vraag kan worden gesteld.

Vaak gevoelige species
<i>Aërobe Grampositieve micro-organismen</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> ¹

<i>Aërobe Gramnegatieve micro-organismen</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Andere micro-organismen</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
Species waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn
<i>Aërobe Gramnegatieve micro-organismen</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillinegevoelig)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillineresistent) ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Inherent resistente organismen
<i>Aërobe Gramnegatieve micro-organismen</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Andere micro-organismen</i>
<i>Mycoplasma hominis</i>

^o Natuurlijke intermediaire gevoeligheid.

⁺ Er werd een hoge resistentiegraad (> 50 %) in één of meer regio's binnen de EU waargenomen.

¹ Resistentiegraad in sommige studies $\geq 10\%$

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Voor een maximale resorptie moet de tablet ten minste 15 minuten voorafgaand aan de maaltijd worden ingenomen. Roxithromycine vertoont een niet-lineaire kinetiek, en de AUC en C_{max} nemen niet evenredig met de dosis toe. Na enkele doses van 150 mg en 300 mg, ingenomen door gezonde vrijwilligers, hadden de gemiddelde C_{max}-waarden een spreiding van respectievelijk 5,8 – 10,1 µg/ml en

respectievelijk 7,2 – 12,0 µg/ml; bij herhaalde dosering gedurende 15 dagen treedt een marginale accumulatie op met gemiddelde C_{max}-waarden van 6,57 – 9,3 µg/ml (150 mg) en 10,4 – 10,9 µg/ml (300 mg). De maximale plasmaspiegel wordt na 1 à 2 uur bereikt.

De plasma-eiwitbinding in concentraties die klinisch relevant zijn, bedraagt 80-96 %. Roxithromycine heeft een hoge bindingsaffiniteit voor vooral alfa-1-glycoproteïnezuur (verzadigde binding) en een lage bindingsaffiniteit voor albumine (onverzadigde binding). De binding is bij concentraties boven 4 mg/ml concentratieafhankelijk.

Distributie

Roxithromycine dringt goed door in de diverse weefsels en lichaamsvloeistoffen. Bij onderzoeken met herhaalde dosering zijn 6 en 12 uur na toediening hoge weefselconcentraties waargenomen in de longen, tonsillen, slijmvliezen van de voorhoofdsholte, de prostaat en uterus. Roxithromycine hoopt zich op in macrofagen en polymorf nucleaire neutrofiële cellen; de intracellulaire/extracellulaire concentratieverhouding ligt tussen 14 en 190. Passage van de bloed-hersenbarrière is beperkt.

De halfwaardetijd na een enkele dosis varieert volgens beschrijvingen van 6,3 tot 16 uur bij doses van 150-450 mg. Na herhaalde doses wordt een halfwaardetijd van 12 tot 13 uur beschreven, dat wil zeggen dat de aanbevolen doseringen een therapeutische plasmaspiegel genereren.

Biotransformatie en eliminatie

Meer dan de helft van de ingenomen dosis wordt ongewijzigd uitgescheiden. Roxithromycine wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd. In urine en feces zijn drie metabolieten geïdentificeerd: roxithromycinedescladinose, N-monodemethylroxithromycine en N-dimethylroxithromycine.

Na een orale dosis wordt roxithromycine voornamelijk geëlimineerd via de feces en gedeeltelijk via de longen. Slechts een klein gedeelte van de dosis wordt uitgescheiden in de urine. Bij patiënten met nierinsufficiëntie hoeft de dosis daarom niet te worden aangepast.

Bij patiënten met een afwijkende leverfunctie kan de halfwaardetijd verlengd zijn tot ongeveer 25 uur en neemt de C_{max} na orale inname van 150 mg toe (zie rubriek 4.2). Bij zeer ernstige nierziekte bleek de C_{max} ten opzichte van gezonde proefpersonen niet te veranderen.

Bij kleuters of kinderen die tweemaal daags 2,5 mg/kg roxithromycine gedurende 6 dagen ontvingen, waren de C_{max}-waarden respectievelijk 10,1 µg/ml (5 - 13 maanden oud), 8,7 µg/ml (2 - 4 jaar oud) en 8,8 µg/ml (5 -12 jaar oud).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Van roxithromycine is, evenals van erythromycine, aangetoond dat het *in vitro* een concentratieafhankelijke verlenging van het QRS-interval veroorzaakt. Dergelijke effecten zijn niet bij de mens waargenomen, maar worden bij klinisch gebruik niet ondenkbaar geacht.

Afgezien van de gegevens reeds opgenomen in andere onderdelen van deze samenvatting van de productkenmerken, zijn er geen andere preklinische gegevens betreffende de algemene toxiciteit, effecten op de voortplanting en genotoxiciteit die relevant zijn voor de voorschrijvende arts.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern: microkristallijne cellulose, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, natriumcroscarmellose, poloxameer 188, povidon, talk en magnesiumstearaat.

Omhuiling: lactosemonohydraat, hypromellose, macrogol 4000, titaandioxide (E 171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking van PVC/Aluminium.

Verpakkingsgrootten: 5, 10, 12, 14, 16, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 100, 250 en 500 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE231506

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste verlening van de vergunning: 28 januari 2002

Datum laatste hernieuwing: 03 juni 2010

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2020

Datum van herziening van de tekst: 09/2020