Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rovamycine® 1 500 000 I.E. Filmtabletten

Wirkstoff: Spiramycin

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette Rovamycine® 1 500 000 I.E. enthält 375 mg Spiramycin

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Rovamycine® 1 500 000 I.E. enthält 5 mg Lactose-Monohydrat und 108 mg Weizenstärke pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten.

Die Filmtablette ist mit einer Bruchrille versehen. Die Filmtablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Spiramycin kann angewendet werden bei:

- Staphylokokkeninfektionen nach vorheriger mikrobiologischer Austestung, wenn Erythromycin, betalaktamasefeste Penicilline oder Cephalosporine nicht wirksam sind.
- Tonsillo-Pharyngitis und bronchopulmonalen Infektionen, wenn andere wirksame Antibiotika nicht anwendbar sind.
- Akuter Toxoplasmose, vor allem in der Frühschwangerschaft (Behandlungsbeginn vor der 20. Schwangerschaftswoche), sowie bei akuter Toxoplasmose der Augen, wenn Pyrimethamin und/oder ein Sulfonamid nicht anwendbar sind.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Bei Allgemeininfektionen beträgt die durchschnittliche Tagesdosis für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren 6 Mio. I.E. Spiramycin (4 x 1 Filmtablette Rovamycine® 1 500 000 I.E).

Für Erwachsene ist bei schweren Erkrankungen eine Verdoppelung der Dosis auf 12 Mio. I.E. (entspr. 4 x 2 Filmtabletten Rovamycine® 1 500 000 I.E pro Tag) möglich.

Bei Toxoplasmose erhalten Erwachsene eine orale Tagesdosis von 9 Mio. I.E.; entspr. 2 mal 2 (z.B. während des Frühstücks und Mittagessens jeweils 2 Filmtabletten) und 2 mal 1 Filmtablette (z.B. während des Abendessens und vor dem Schlafengehen jeweils 1 Filmtablette) Rovamycine® 1 500 000 I.E. Diese Dosierung wird ebenfalls für die Frühschwangerschaft (Behandlungsbeginn vor der 20. Schwangerschaftswoche) empfohlen. Die Kombination mit einem Sulfonamid ist möglich.

Art und Dauer der Anwendung

Die Filmtabletten werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinflusst die Resorption nicht.

Die Dauer der Therapie richtet sich nach Art und Schwere der Erkrankung. Nach Abklingen der Krankheitserscheinungen sollten die Tabletten noch 2 - 3 Tage eingenommen werden.

Bei Infektionen mit β -hämolisierenden Streptokokken der serologischen Gruppe A sollte die Therapiedauer aus Sicherheitsgründen nicht kürzer als 10 Tage sein, um Spätkomplikationen (Rheumatisches Fieber, Glomerulonephritis) vorzubeugen.

Bei der Toxoplasmose beträgt die Therapiedauer 4 Wochen. Nach einem zweiwöchigen einnahmefreien Intervall kann die Behandlung wiederholt werden. Zur Behandlung der Toxoplasmose in der Frühschwangerschaft (Behandlungsbeginn vor der 20. Schwangerschaftswoche) wird eine Therapiedauer von 3 Wochen empfohlen.

Rovamycine® 1 500 000 I.E. ist für Kinder unter 6 Jahren nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Spiramycin, ein anderes Makrolidantibiotikum, Weizenstärke oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Spiramycin sollte nicht bei Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel angewendet werden, da in sehr seltenen Fällen akute Hämolysen berichtet wurden.

Bei schweren Leberfunktionsstörungen sollte die Therapie mit Rovamycine® 1 500 000 I.E. nur unter ärztlicher Überwachung erfolgen.

Rovamycine® Rovamycine 1 500 000 I.E. ist für Kinder unter 6 Jahren nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.2).

Weizenstärke kann geringe Mengen Gluten enthalten, die aber auch für Patienten, die an Zöliakie leiden, als verträglich gelten.

Eine Filmtablette enthält nicht mehr als 9,4 Mikrogramm Gluten.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Rovamycine® 1 500 000 I.E. nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Spiramycin/Lincomycin/Clindamycin

Bei gleichzeitiger Gabe von Spiramycin und Lincomycin bzw. Clindamycin kann hinsichtlich der bakteriellen Wirkung ein antagonistischer Effekt auftreten.
Eine Kombination mit diesen Wirkstoffen sollte deshalb vermieden werden.

Spiramycin/Dihydroergotamin/Mutterkornalkaloide

Bei gleichzeitiger Gabe von Dihydroergotamin oder einem nichthydrierten Mutterkornalkaloid und Spiramycin kann es zu einer Verstärkung der vasokonstriktorischen Wirkung kommen.

Spiramycin/Methylprednisolon/Carbamazepin/Cumarine/Digoxin

Bei einer Therapie mit Spiramycin ist die Verzögerung der Elimination von Methylprednisolon, Carbamazepin und Antikoagulantien vom Cumarintyp sowie eine Erhöhung der Digoxin-Spiegel bei einem Teil der Patienten nicht auszuschließen.

Spiramycin/Fluphenazin

Die gleichzeitige Gabe von Spiramycin und Fluphenazin kann zu einer akuten Spannungs- und Bewegungsstörung führen.

Spiramycin/Mequitazin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Spiramycin und Mequitazin über 48 Stunden kann es bei angeborener QT-Zeitverlängerung zu Kammertachykardien vom Typ „Torsades de pointes“ kommen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Tierexperimentelle Studien und Erfahrungen bei der Anwendung an Schwangeren ergaben bisher keine Hinweise auf eine fetale Schädigung. Eine Anwendung während der Schwangerschaft ist bei entsprechender Indikation möglich (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit:

Spiramycin geht in bakteriostatisch wirksamen Konzentrationen in die Muttermilch über. Da Spiramycin in die Muttermilch übertritt, kann es beim gestillten Säugling zu Magen-Darm-Störungen kommen. Ist eine Behandlung während der Stillzeit erforderlich, sollte abgestillt werden.

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

Es gibt bisher keine Hinweise darauf, dass unter der Therapie mit Rovamycine® 1 500 000 I.E. die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen beeinträchtigt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Organsystemen und Häufigkeit gegliedert. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad dargestellt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich

($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), sehr selten ($\geq 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: akute Hämolyse (siehe auch Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Allergische Nebenwirkungen, wie z.B. Exantheme, Urtikaria oder Pruritus.,
Sehr selten: Fieber, angio-neurotisches Ödem (Quincke-Ödem), anaphylaktischer Schock.

Weizenstärke kann Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen.

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Parästhesien.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfall (besonders bei höherer Dosierung). Bei anhaltenden, blutig-schleimigen Durchfällen mit Koliken ist an eine pseudomembranöse Kolitis zu denken. Die Therapie mit Spiramycin muß dann sofort abgebrochen und eine entsprechende Therapie (z. B. Vancomycin 4mal 250 mg/Tag oral) eingeleitet werden.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Leberschäden und Leberfunktionsstörungen. Bei einer entsprechenden Symptomatik sollte die Therapie mit Rovamycine® 1 500 000 I.E. abgebrochen werden.

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

Berichte über Vergiftungsfälle mit Spiramycin liegen nicht vor. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Makrolide, Lincosamide and Streptogramine
ATC-Code: J01FA02

Wirkmechanismus

Spiramycin ist ein Fermentierungsprodukt von *Streptomyces ambofaciens*. Die therapeutisch eingesetzte Mischung enthält drei Spiramycine, mit Spiramycin 1 als vorherrschender Komponente. Spiramycin gehört zur Substanzklasse der Makrolid-Antibiotika, die als Hemmstoffe der Proteinsynthese gelten. Makrolide binden an die 50S-Untereinheit des Bakterienribosoms an sich überschneidenden, aber nicht identischen Bindungsstellen in der zentralen Loop-Region der Domäne V der Untereinheit (Basenmutationen in diesem Bereich übertragen eine Kreuzresistenz auf verschiedene Makrolide). Sie binden dicht am Peptidyltransferasezentrum, das vollständig aus RNA besteht und die Bildung von Peptidbindungen während der

Elongation katalysiert. Dieser Wirkmechanismus kennzeichnet alle MLSB (Makrolid-Lincosamid-Streptogramin-B)-Antibiotika und wird durch den zwischen dem Peptidyltransferasezentrum und dem Wirkstoff innerhalb des Ribosoms bestehenden Raum moduliert. Durch die Blockade des Ausgangs des Polypeptidtunnels, die eine frühzeitige Freisetzung von Peptidyl-tRNA auslöst, hemmen Makrolide die Verlängerung der Peptidkette. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass das Ribosomen-Assembly im frühen Stadium der Proteinsynthese verhindert wird. In therapeutischen Konzentrationen wirkt Spiramycin primär bakteriostatisch. Da Lincomycin, Clindamycin und Spiramycin das Assembly der 50S-Untereinheit beeinflussen können, könnte die Behandlung bezogen auf die antibakterielle Funktion dieser Substanzen antagonistische Wirkungen haben.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Das Ausmaß der bakteriostatischen Wirkung von Spiramycin hängt im wesentlichen von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Resistenzmechanismus

Für Makrolid-Antibiotika wurden Resistenzmechanismen identifiziert: die auf durch eine Methylase vermittelte Modifikation der Zielstruktur (durch *erm*-Gene codiert), Effluxmechanismen (durch ein *mef*-Gen codiert) oder Makrolid-Phosphotransferasen (durch *mph*-Gene codiert) basieren.

Je nach Resistenzmechanismus sind Kreuzresistenzen zwischen Spiramycin, Erythromycin, Streptogramin B und Lincosaminen (einschließlich Clindamycin) möglich.

Grenzwerte (Breakpoints)

Zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Textes (EUCAST v 14.0) lagen keine EUCAST-Empfehlungen zu den Grenzwerten für die Empfindlichkeit für Spiramycin vor.

Da spezifische Grenzwerte nach DIN für Spiramycin nicht vorliegen, werden die ermittelten MHK häufig in Bezug auf die Grenzwerte für Erythromycin interpretiert.

Die Grenzwerte von Erythromycin für *S. pneumoniae* und andere *Streptococcus* spp. sind:

Empfindlich $\leq 0,25$ mg/L – resistent $> 0,25$ mg/L

Spiramycin ist nicht in den CLSI-Leitlinien zur Empfindlichkeitstestung enthalten; die Grenzwerte von Erythromycin für Streptokokken und Staphylokokken sind:

Streptokokken – empfindlich $\leq 0,25$ mg/L – resistent $> 0,25$ mg/L

Staphylokokken – empfindlich ≤ 1 mg/L – resistent > 1 mg/L

Die Häufigkeit der erworbenen Resistenzen kann für bestimmte Erregerarten geographisch und zeitlich variieren. Vor allem bei der Behandlung schwerer Infektionen sind daher Informationen zur lokalen Resistenzsituation wünschenswert. Falls notwendig, ist ein Experte zu konsultieren, wenn die lokale Resistenzhäufigkeit den Nutzen der Substanz zumindest bei bestimmten Infektionsarten fraglich erscheinen lässt.

Prävalenz der erworbenen Resistenz:

Üblicherweise empfindliche Spezies
Gram-positive Aerobier
<i>Corynebacterium diphtheria</i> <i>Corynebacterium minutissimum</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> ¹ <i>Listeria monocytogenes</i>
Gram-negative Aerobier
<i>Bordetella pertussis</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Legionella pneumiphila</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Atypische Erreger und Protozoen
<i>Chlamydomphila trachomatis</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Toxoplasmen</i> ^o <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Spezies, bei denen die erworbene Resistenz ein Problem darstellen kann
Gram-positive Aerobier
Koagulase-negative Staphylokokken ⁺ <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin sensibel) <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin resistent) ⁺ <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Gram-negative Aerobier
<i>Haemophilus influenzae</i> [§]
Von Natur aus resistente Spezies
Gram-negative Aerobier
<i>Enterobacteriaceae</i> <i>H. parainfluenzae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Die angegebenen Daten basieren weitgehend auf Daten zu Erythromycin (Farzam et al. 2023, Erythromycin. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532249/>).

^o In der

Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.

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

[§] Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.

¹ Resistenzrate in einigen Studien > 10%.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Spiramycin wird bei oraler Applikation unvollständig resorbiert. Blutspiegelmaxima werden nach 2 - 3 Stunden erreicht und variieren individuell beträchtlich.

Verteilung und Biotransformation

Nach mehrtägiger Verabreichung von 4-mal täglich 1 g Spiramycin betragen die Serumkonzentrationen 2 Stunden nach der letzten Gabe 2,0 - 3,0 mg/l (Schwankungsbreite 1,0 - 5,0 mg/l).

Die Gewebegängigkeit von Spiramycin ist gut. In verschiedenen Geweben (Lungen, Tonsillen, Prostata, Knochen) und Körperflüssigkeiten (Speichel, Galle, Bronchialsekret, Nasennebenhöhlensekret) wurden relativ hohe Wirkstoffkonzentrationen gemessen, die

z. T. über den korrespondierenden Serumwerten lagen. Spiramycin durchdringt die Plazenta. In der Muttermilch wurden Konzentrationen gefunden, die 20 - 40-mal höher als die Serumwerte lagen.

Spiramycin ist nicht liquorgängig.

Die Plasmaproteinbindung liegt bei 30 %.

Spiramycin wird zum größten Teil metabolisiert, wahrscheinlich in der Leber. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über die Galle. Nur 5 - 10% einer oral verabreichten Dosis werden über die Niere ausgeschieden.

Die Plasmahalbwertszeit beträgt $6,8 \pm 1,3$ Stunden.

Die absolute Bioverfügbarkeit liegt nach oraler Gabe bei $36 \pm 14\%$. Eine im Jahr 1985 durchgeführte Bioverfügbarkeitsstudie an 12 Probanden ergab im Vergleich zu einer parenteralen Zubereitung:

	Spiramycin i.v. 1.5 Mio I.E. ^a	Rovamycine® 3 Mio I.E. oral
Maximale Plasmakonzentration (C _{max})	5.589 ± 2.449 µg/ml	0,96 ± 0,32 µg/ml
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t _{max})	entfällt	3 Stunden (Streuung 3-4h)
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC)	8.49 ± 1.47 h x µg/ml	5.43 ± 2.03 h x µg/ml (Streuung 1.74 - 8.50)

^a Nach Gabe einer 1 stündigen Infusion in isotoner Glukose-Lösung

Die Daten sind der Studie von Le Roux et al. IBP/Biodyn-An. Biol. No 756 vom 7.11.1985 entnommen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Für das Spiramycinsulfat wird bei Mäusen ein LD₅₀ von 1,5 - 2 g/kg bei subkutaner Verabreichung und 0,15 - 0,25 g/kg bei intravenöser Applikation angegeben. Oral wurden 5,0 g/kg vertragen.

Mit dem Spiramycinadipat wurde bei Ratten eine LD₅₀ von 3,5 g/kg nach subkutaner Verabreichung festgestellt. An der Injektionsstelle wurden nekrotische Veränderungen beobachtet. Die Autopsie ergab schwere tubuläre Nephritis, toxische Veränderung der Leber, des Gastro-Intestinal-Traktes und anderer Organe.

Chronische Toxizität

Bei Dosierungen von 0,5 g Spiramycinsulfat/kg täglich kommt es bei Ratten und Hunden zu akuten Gastroenteritiden sowie zu toxischen Veränderungen an Leber und Niere.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Für Spiramycin liegt keine ausführliche Mutagenitätsprüfung vor. Eine In-vitro-Untersuchung mit Säugerzellen zeigte negative Resultate.

Ein mutagenes Potential kann nicht ausreichend beurteilt werden. Tierexperimentelle Untersuchungen zum tumorerzeugenden Potential von Spiramycin liegen nicht vor. Ein tumorerzeugendes Potential von Spiramycin kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Reproduktionstoxizität

Tierexperimentelle Untersuchungen und bisherige Erfahrungen bei der Anwendung am Menschen ergaben keine Hinweise auf eine fetale Schädigung (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Siliciumdioxid-Hydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Weizenstärke, Hypromellose, Macrogol 20000.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungshinweise erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 30 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teofarma S.r.l.
Via F.lli Cervi, 8
27010 Valle Salimbene (PV)
ITALIEN
Telefax: 0039 0382 525845
E-mail: servizioclienti@teofarma.it

8. ZULASSUNGSNUMMER

6397397.01.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

05.11.1996 / 04.07.2006

10. STAND DER INFORMATION

03/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig