

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Selectomycin 750.000 I.E.
Filmtabletten
Wirkstoff: Spiramycin

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 750.000 I.E. Spiramycin (entsprechend 166,67 mg).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGFORM

Filmtabletten

Weißer, runde, konvexe Filmtabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Selectomycin kann angewendet werden bei:

- Staphylokokkeninfektion 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.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Normaldosierung (Infektionen außer Toxoplasmose):

Im Allgemeinen nehmen **Erwachsene** sowie Kinder mit einem Gewicht ab 40 kg 4x täglich 2 Filmtabletten oder 2x täglich 4 Filmtabletten (möglichst morgens und abends) (insgesamt 6 Millionen I.E. Spiramycin) ein.

Für Kinder ab 3 Jahren bis zu einem Gewicht von 40 kg wird die Dosis nach dem Körpergewicht berechnet. Im Allgemeinen nehmen Kinder 150.000 I.E. Spiramycin pro kg Körpergewicht, verteilt auf 2 bis 4 Einzelgaben ein. Bezogen auf Lebensalter bzw. Körpergewicht ergeben sich folgende Empfehlungen:

Lebensalter	Durchschnittliches Körpergewicht in kg	Spiramycin-Einzeldosis in Mio I.E. (Anzahl der Filmtabletten)	Spiramycin Tagesdosis in Mio I.E. (Anzahl der Filmtabletten)
3-4 Jahre	15	0,75 (1)	2,25 (3)
5-6 Jahre	20	0,75 (1)	3,0 (4)
7-8 Jahre	25	0,75 – 1,5 (1-2)	3,75 (5)
9-10 Jahre	30	1,5 (2)	4,5 (6)

Soweit erforderlich, ist bei Erwachsenen und Kindern in besonders schweren Fällen bzw. bei Vorliegen einer Infektion mit weniger empfindlichen Keimen eine Erhöhung der Tagesdosis bis auf das Doppelte möglich.

Spezialdosierung (Toxoplasmose):

Zur Behandlung der **Toxoplasmose** erhalten Erwachsene 4x täglich 3 Filmtabletten (9 Millionen I.E. Spiramycin, verteilt auf 4 Einzeldosen). Gegebenenfalls wird mit einem weiteren Antibiotikum wie Pyrimethamin oder einem Sulfonamid kombiniert.

Art der Anwendung

Selectomycin 750.000 I.E. Filmtabletten werden nach den Mahlzeiten unzerkaut (wegen Bitterkeit der enthaltenen Substanz) mit reichlich Flüssigkeit eingenommen. Die Resorption wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Dauer der Anwendung

Im Interesse eines nachhaltigen Behandlungserfolges sollte Selectomycin 750.000 I.E. auch nach Abklingen der Krankheitserscheinungen unbedingt noch 2 - 3 Tage eingenommen werden.

Bei Infektionen mit β -hämolyisierenden Streptokokken der serologischen Gruppe A sollte die Behandlung mit Selectomycin 750.000 I.E. mindestens 10 Tage lang durchgeführt werden, um Spätkomplikationen (rheumatisches Fieber, Glomerulonephritis) vorzubeugen.

Bei Toxoplasmose wird eine Behandlungsdauer von 4 Wochen empfohlen. 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.

Eine längerdauernde oder wiederholte Anwendung sollte nur bei strenger Indikationsstellung (z.B. Toxoplasmose) und unter fortlaufender Überwachung durch den Arzt erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Selectomycin 750.000 I.E. darf bei Überempfindlichkeit gegenüber Spiramycin und anderen Makroliden, Weizenstärke oder einem der sonstigen Bestandteile nicht eingenommen werden.

Selectomycin 750.000 I.E. ist für die Anwendung bei Kindern unter 3 Jahren nicht vorgesehen.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Selectomycin 750.000 I.E. sollte nicht bei Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel angewendet werden, da in sehr seltenen Fällen akute Hämolysen berichtet wurden.

Spiramycin wird vorwiegend extrarenal über die Leber ausgeschieden. Bei schweren Leberfunktionsstörungen sollte die Therapie mit Selectomycin 750.000 I.E. nur unter ärztlicher Überwachung erfolgen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Selectomycin 750.000 I.E. nicht einnehmen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Dihydroergotamin / Mutterkornalkaloide

Bei der gleichzeitigen Einnahme von Makrolid-Antibiotika mit Dihydroergotamin oder nicht hydrierten Mutterkornalkaloiden kann es zu einer verstärkten Vasokonstriktion kommen. Mit Selectomycin 750.000 I.E. ist diese Wechselwirkung bisher nicht beobachtet worden, jedoch auch nicht auszuschließen.

Lincomycin / Clindamycin

Lincomycin, Clindamycin und Spiramycin mindern bei gleichzeitiger Anwendung gegenseitig ihre antibakterielle Wirkung.

Penicilline / Cephalosporine

Die bakteriostatisch wirkenden Makrolidantibiotika können bei gleichzeitiger Gabe mit Penicillinen oder Cephalosporinen deren bakterizide Wirkung hemmen.

Methylprednisolon / Carbamazepin / Cumarine / Digoxin

In Analogie zum Erythromycin muß an folgende Wechselwirkungen gedacht werden: Verzögerung der Elimination von Methylprednisolon, Carbamazepin und Antikoagulantien vom Cumarintyp; Erhöhung der Digoxin-Spiegel bei einem kleinen Teil der digitalisierten Patienten.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Aus tierexperimentellen Daten und der bisherigen klinischen Anwendung sind für Spiramycin keine Anhaltspunkte für eine fetale Schädigung abzuleiten. Eine Anwendung während der Schwangerschaft ist bei entsprechender Indikationsstellung wie z.B. der Toxoplasmose möglich.

Spiramycin geht in bakterienhemmenden wirksamen Mengen in die Muttermilch über. Dies kann in seltenen Fällen zu einer leichten Magen-Darm-Reizung beim gestillten Säugling führen. Ist eine Behandlung während der Stillzeit erforderlich, sollte abgestellt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es gibt bisher keine Hinweise darauf, dass unter der Therapie mit Selectomycin 750.000 I.E. die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zur Bedienung von Maschinen beeinträchtigt ist.

Durch das Auftreten unten genannter Nebenwirkungen kann dieses Arzneimittel jedoch auch bei bestimmungsgemäßen Gebrauch die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigen. Dies gilt insbesondere in der Kombination mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: akute Hämolyse (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: allergische Reaktionen
Sie beschränken sich weitgehend auf die Haut und sind überwiegend flüchtiger Natur.
Sehr selten: angioneurotisches Ödem (Quinke-Ödem), anaphylaktischer Schock

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Magen-Darm-Störungen (wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfall).
Diese können besonders bei höherer Dosierung vorkommen. Bei anhaltenden, blutig-schleimigen Durchfällen mit Koliken ist an eine pseudomembranöse Kolitis zu denken. Die Therapie mit Selectomycin 750.000 I.E. muss sofort abgebrochen werden und eine entsprechende Therapie (z.B. Vancomycin 4 x 250 mg/Tag oral) eingeleitet werden.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Leberschäden, Leberfunktionsstörungen
Bei einer entsprechenden Symptomatik sollte die Therapie mit Selectomycin 750.000 I.E. abgebrochen werden.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: Fieber

Weizenstärke kann Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen.

Untersuchungen

Sehr selten: transitorische Rest-N-Erhöhungen

Maßnahmen bei Nebenwirkungen

Pseudomembranöse Kolitis:

Hier muss der Arzt eine Beendigung der Therapie mit Spiramycin 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 Spiramycin sofort abgebrochen und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z.B. Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroide, Sympathomimetika und ggf. Beatmung) müssen eingeleitet 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, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Berichte über Vergiftungsfälle mit Spiramycin liegen nicht vor. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Bei extremer Überdosierung sollte Erbrechen ausgelöst, der Magen unter Zusatz von Aktivkohle gespült und eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Wie von anderen Makroliden bekannt, ist Spiramycin nicht ausreichend hämo- oder peritonealdialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Makrolid-Antibiotikum, Spiramycin
ATC-Code: J01FA02

Wirkungsweise

Spiramycin ist ein natürliches Makrolid mit einem 16-gliedrigen Laktoring. Es stellt ein Gemisch aus den drei Wirkstoffen Spiramycin A, B und C dar.

Der Wirkungsmechanismus 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 von der Zeitdauer ab, während der der Wirkstoffspiegel oberhalb der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erregers liegt.

Resistenzmechanismen

Eine Resistenz gegenüber Spiramycin kann auf folgenden Mechanismen beruhen:
Die Resistenz bei Staphylokokken und Streptokokken beruht zumeist auf einem vermehrten Einbau von Methylgruppen in die 23S rRNS (sog. konstitutive MLS_B-Resistenz), wodurch sich die Bindungsaffinität von Spiramycin zum Ribosom stark vermindert.

Effluxmechanismen sowie die enzymatische Inaktivierung von Spiramycin sind nur von untergeordneter klinischer Bedeutung.

Bei Stämmen mit konstitutiver MLS_B-Phänotyp besteht eine vollständige Kreuzresistenz von Spiramycin mit anderen Makroliden (z. B. Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin) sowie Clindamycin und Streptogramin B.

Grenzwerte

Da es derzeit keine Grenzwerte für Spiramycin zur Beurteilung der Empfindlichkeit von Erregern gibt, stellt die Testung mit Erythromycin eine Alternative dar. Die Testung von Erythromycin erfolgt unter Benutzung der üblichen Verdünnungsreihe. Folgende minimale Hemmkonzentrationen für sensible und resistente Keime wurden festgelegt:

DIN (Deutsches Institut für Normung) Grenzwerte für Erythromycin

Erreger	Sensibel	Resistent
Alle Bakterien einschl. Anaerobier	≤ 1 mg/l	> 4 mg/l

CLSI (US Clinical Laboratory Standards Institute) Grenzwerte für Erythromycin

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	≥ 8 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	≤ 0,5 mg/l	≥ 8 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 mg/l	≥ 1 mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. außer <i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 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 Spiramycin 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 Spiramycin anzustreben.

Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland auf der Basis von Daten der letzten 5 Jahre aus nationalen Resistenzüberwachungsprojekten und -studien (Stand: 19.12.06):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°]
<i>Chlamydophila psittaci</i> [°]
<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{§+}
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Toxoplasma gondii</i>

Die angegebenen Kategorisierungen basieren z.T. auf den Daten zu Erythromycin.

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Spiramycin wird nach oraler Gabe nicht vollständig resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt nach oraler Gabe bei $36\% \pm 14\%$. Nach einer einmaligen Gabe von 1,5 g Spiramycin wurden nach einer Zeit von $t_{\max} = 3\text{ h}$ (2 - 5 h) maximale Serumkonzentrationen (C_{\max}) von $1,53 \pm 0,59\ \mu\text{g/ml}$ erreicht. Der Magensaft hat nur einen geringen Einfluß auf Spiramycin. Spiramycin ist gegenüber Säuren relativ stabil und behält nach 3 h bei pH 1,5 75 % seiner Aktivität.

Die gleichzeitige Einnahme mit einer Mahlzeit hat keinen Einfluß auf die Resorption bzw. die erreichbaren Serumspiegel.

Spiramycin hat eine bemerkenswert gute Gewebegängigkeit. So werden im Muskelgewebe, in der Prostata, in Nieren, Lungen und Leber Wirkstoffspiegel gefunden, die bis über 10fach höher als die korrespondierenden Serumkonzentrationen liegen können.

Geringe Spuren Spiramycin wurden im Kammerwasser des Auges gefunden. Meßbare Konzentrationen konnten in der Netzhaut nachgewiesen werden. Die Diffusion in den Liquorraum ist gering und für therapeutische Zwecke ungenügend. In der Muttermilch wurden Konzentrationen gefunden, die 20- bis 40mal höher als die Blutwerte waren. So wurden 8 - 26 Stunden nach Gabe von 1,5 g Spiramycin Konzentrationen zwischen

12 - 25 µg/ml festgestellt. Dosiserhöhungen können zu Konzentrationen bis zu maximal 70 µg/ml führen. Die Wirkstoffspiegel in der Milch bleiben auf gleicher Höhe bis zu 12 Stunden nach Applikation und nehmen dann langsam ab.

In der Plazenta finden sich Spiramycin-Konzentrationen, die 3 bis 4mal so hoch sind wie im mütterlichen Blut.

Proteinbindung

Die Eiweißbindung ist gering; sie liegt zwischen 10 und 30 %.

Metabolismus, Ausscheidung und Halbwertszeit

Die Eliminationshalbwertszeit im Serum beträgt ca. 3 - 4 Stunden, während für einige Gewebe und Körperflüssigkeiten in Abhängigkeit von der Dosis längere Eliminationshalbwertszeiten von z.B. 4 - 8 Stunden im Speichel gemessen wurden.

Der größte Teil des resorbierten Spiramycins wird im Organismus durch Metabolisierung inaktiviert. Die Ausscheidung von Spiramycin erfolgt vornehmlich über die Galle, während die Elimination über die Nieren nur maximal 10 % der oral zugeführten Dosis beträgt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Für das Sulfatsalz wird bei Mäusen eine 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 Spiramycin-Adipat 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 Veränderungen der Leber, des Gastrointestinaltraktes und anderer Organe.

Chronische Toxizität

Bei Dosierungen von 0,5 g/kg Spiramycin-Sulfat 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 Studien und bisherige Erfahrungen bei der Anwendung am Menschen ergaben keine Hinweise auf eine fetale Schädigung. Da Spiramycin in die Muttermilch übertritt, kann es beim Säugling zu Magen-Darm-Störungen kommen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

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

6.2 Wichtigste Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Keine besonderen Anforderungen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen mit:
20 Filmtabletten
30 Filmtabletten (N2)

6.6 Hinweise für die Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teofarma S.r.l.
Via F. Ili Cervi, 8
I -27010 Valle Salimbene (PV)
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER

13035.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

24.08.1995 / 11.09.2007

10. STAND DER INFORMATION

06/2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig