

Приложение към разрешение за употреба

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО ПРОДУКТ:

RULID 50 mg
 ROXITHROMYCIN
РУЛИД 50 mg

№/Дата на КЛП

2/26.06.07

11-0362/02.08.07

Подпис:

[Signature]

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ:

1 таблетка съдържа: 50 mg roxithromycin

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА:

Таблетки за перорална суспензия

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ:

4.1 ПОКАЗАНИЯ

Терапевтичните индикации се определят от антибактериалната активност и фармакокинетичната активност на рокситромицин. Те отразяват резултатите от клиничните изпитвания на лекарството и мястото му в списъка на антибактериалните продукти. Терапевтичните индикации са ограничени до инфекции причинени от чувствителни микро организми (вж. Фармакодинамични свойства):

- Инфекции на гърлото.
- Остри синусити.
- Вторични инфекции при остри бронхити.
- Обостряне на хронични бронхити.
- Придобити в обществото дихателни инфекции.
- Доброкачествени кожни инфекции.
- Не-гонококови генитални инфекции.
- Хламидийни и микоплазмени инфекции.

4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА УПОТРЕБА:

За предпочитане е Рокситромицин да се приема преди хранене.

Деца:

Дозата, която може да се дава е 5 до 8 mg/kg/дневно разделена на 2 приема през устата (средната доза в педиатричните клинични изпитвания е 6 mg/kg/дневно).

- Деца от 6 до 11 kg по половин таблетка сутрин и вечер.
- Деца от 12 до 23 kg по една таблетка сутрин и вечер.
- Деца от 24 до 40 kg по две таблетки сутрин и вечер.

Половин или цяла таблетка се поставя в супена лъжица вода, изчаква се 30 до 40 сек. Да се разпадне таблетката и се дава на детето да я изпие, последвано от чаша вода.

Лечението не трябва да продължава повече от 10 дни (вж Преклинични данни за безопасност).

4.3 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- Свръхчувствителност към макролиди или някое от помощните вещества.
- Комбинация с цизаприд и ерго алкалоиди, особено ерготамин и дихидроерготамин (вж Взаимодействия с други лекарствени продукти).



Относителна контра-индикация:

- Комбинация с бромокриптин (вж Взаимодействия с други лекарствени продукти).

4.4 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА:

- Възможност за развитие на суперинфекция от резистентни микробни видове и гъбички.
- При инфекции на гърлото: алтернатива на стандартното лечение, особено когато не може да се използва. Пеницилин, предписан за 10 дни е все още стандартно лечение на остри стептококови инфекции на гърлото.
- При остри синусити: от гледна точка на микробиологичния профил на тези инфекции, макролидните антибиотици са индицирани когато лечението с бета-лактами не е възможно.
- Придобити в обществото дихателни инфекции, особено:
при липса на рискови фактори,
при липса на тежки клинични симптоми,
при липса на клинични фактори, които могат да предполагат пневмококова етиология.

Ако се подозира атипична дихателна инфекция, макролидите са показани, независимо от тежестта и историята на заболяването.

- Доброкачествени кожни инфекции: импетиго, импетигиозен дерматит, ектима, инфекции на подкожието (особено еризипел), еритразма и акне и като алтернатива на лечението с тетрациклини, когато не могат да се използват.
- Приемът на Рокситромицин не се препоръчва при пациенти с увреден черен дроб. Ако все пак се налага, оправдано е редовно мониториране на чернодробната функция, а ако е необходимо-и намаляне на дозата. При тежка чернодробна недостатъчност (напр. чернодробна цироза с жълтеница и/или асцит), дозата трябва да се намали наполовина (напр. 150 mg веднъж дневно при възрастни).
- Бъбречното елиминиране на активната субстанция е ниско, което означава че дозите не трябва да се променят при пациенти с бъбречна недостатъчност.
- Времето на полу-живот е по-дълго при по-възрастни. Но при приемане на 150 mg на всеки 12 часа, максималните плазмени концентрации и условията на стабилно състояние между приема на 2 дози рокситромицин не се различават от тези при по-младите. Следователно не е нужно да се променят дозите при по-възрастни.

4.5 ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ:

Контра-индицирани комбинации:

- Ерго вазоконстриктори: дихидроерготамин, ерготамин (по аналогия с други представители на макролидите като еритромицин, йозамицин и кларитромицин): ерготизъм с възможни некрози на крайниците (намаление на чернодробното елиминиране на ерго алкалоидите).

Комбинации, които не се препоръчват:

- Терфенадин



Някои макролиди са способни на фармакокинетични взаимодействия с терфенадин, което води до увеличаване на серумната му концентрация. Това може да доведе до тежка камерна аритмия, типично *torsades de pointe*. Въпреки че такива реакции не са наблюдавани с рокситромицин и проучвания с ограничен брой здрави доброволци не показват фармакокинетично взаимодействие или съответни EKG промени, едновременния прием на рокситромицин и терфенадин не се препоръчва.

- Астемизол, цизаприд, примозид

Други лекарства като астемизол, цизаприд или примозид, които се метаболизират от чернодробния CYP3A изоензим, са свързани с удължаване на QT-интервала и/или сърдечни аритмии (типично *torsades de pointe*) като резултат от увеличение на серумното им ниво, последица от взаимодействието с изразени инхибитори на този изоензим, включително някои макролидни антибиотици. Въпреки че рокситромицин няма или има ограничена способност за свързване с CYP3A и съответно да инхибира метаболизма на други лекарства, метаболизирани от този изоензим, възможността за клинично взаимодействие на рокситромицин със споменатите лекарства не може да бъде нито установена, нито напълно изключена, следователно едновременния прием на рокситромицин и тези лекарства не се препоръчва.

Комбинации, изискващи специални мерки при употреба:

- Не са установени взаимодействия с варфарин при проучвания с доброволци, обаче се съобщава за увеличено протромбиново време и INR при пациенти, лекувани с рокситромицин и антагонисти на витамин К, което може да бъде обяснено с инфекциозния епизод. Обичайна практика е да се следи INR по време на комбинираното лечение на рокситромицин и антагонисти на витамин К.

- In-vitro проучване показва, че рокситромицин може да измести дисопирамид от свързането с плазмените протеини; този ефект in vivo може да доведе до увеличение на серумните нива на свободния дисопирамид. Следователно трябва да се следят EKG и ако е възможно, серумните нива на дисопирамид.

- Дигоксин и други сърдечни гликозиди:

- Проучване при здрави доброволци показва, че рокситромицин може да увеличи екскрецията на дигоксин. Този ефект, срещан и при други макролиди може много рядко да доведе до токсичност на сърдечните гликозиди. Това може да бъде изразено със симптоми като гадене, повръщане, диария, главоболие или замаяност; токсичността на сърдечните гликозиди може също да предизвика нарушения в проводимостта на сърцето и/или ритъмни нарушения. Следователно при пациенти, лекувани с рокситромицин и дигоксин или друг сърдечен гликозид, трябва да се следят EKG и ако е възможно, серумните нива на сърдечния гликозид; това е задължително, ако възникнат симптоми, които могат да предполагат предозиране със сърдечни гликозиди.

Комбинации изискващи повишено внимание при употреба:

Рокситромицин, както други макролидни антибиотици, може да увеличи площта под кривата концентрация-време на мидазолам, следователно ефектите на мидазолам могат да бъдат засилени или удължени при пациенти, лекувани с рокситромицин. Няма убедително доказателство за взаимодействие между рокситромицин и триазолам.



Липсват клинично значими взаимодействия с карбамазепин, ранитидин, алуминиев хидроксид или магнезиев хидроксид, орални контрацептиви, съдържащи естрогени и прогестини.

4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ:

- Бременност: резултатите от изследванията при животни не дават доказателства за тератогенен ефект. При липсата на клинични данни, тези експериментални резултати не доказват, че няма да има малформативен ефект при човека.
- Лактация: преминава слабо в млякото на кърмачките. Ако е необходимо трябва да се преустанови кърменето или лечението на майката.

4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ:

Замаяността при приема на продукта може да създаде опасност при шофиране или работа с машини.

4.8 НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ:

Нежеланите лекарствени реакции се групират според тяхната честотата (много чести: $\geq 10\%$; чести: $\geq 1\% < 10\%$; не чести: $\geq 0,1\% < 1\%$; редки: $\geq 0,01\% < 0,1\%$; много редки: $< 0,01\%$) и според системно-органната класификация.

Най-характерните нежелани лекарствени реакции са:

- **Стомашно-чревни нарушения :**
Редки $\geq 0,01\% < 0,1\%$: гадене, повръщане, коремна болка, диария;
в много редки случаи ($< 0,01\%$) кървава .
В изолирани случаи ($< 0,01\%$) се наблюдават симптоми на панкреатит; повечето пациенти са получавали и други лекарства, за които панкреатитът е известна нежелана лекарствена реакция.
- **Хепато - билиарни нарушения**
Възможно е временно повишение на трансаминазите (АСАТ, АЛАТ и/или алкална фосфатаза), рядко холестатичен хепатит или хепатоцелуларно увреждане.
- **Нарушения на нервната система**
Замаяност, главоболие, изтръпване.
Както и при други макролиди се съобщава за нарушения на вкуса и/или обонянето.
 - **Нарушения на кожата и подкожните тъкан**
- Реакции на свръхчувствителност: обрив, уртикария, рядко ($\geq 0,01\% < 0,1\%$)- пурпура.
- Рядко ($\geq 0,01\% < 0,1\%$)- тежки реакции на свръхчувствителност като оток на Квинке, бронхоспазъм, анафилактични реакции.
- Както и при други антибиотици суперинфекция; употребата на рокситромицин, особено ако е продължителна може да доведе до свръхрастеж на не-чувствителни микроорганизми. Периодичната оценка на състоянието на пациента е съществена. Ако суперинфекцията възникне по време на лечението, трябва да се вземат необходимите мерки.

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ:



Мерки в случай на предозиране: стомашна промивка и симптоматично лечение. Няма специфичен антидот.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ:

АНТИБАКТЕРИАЛЕН АНТИБИОТИК от макролидната група.

/ J: антиинфективни препарати за системна употреба /. АТС код JC01FA06

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА:

Спектър на антибактериалната активност:

- Видове, обичайно чувствителни (МИК \leq 1 mg/L) :

Повече от 90% от щамове на видовете са чувствителни ("S"): стрептококи, метицилин чувствителни стафилококи, R.equii, B.catarrhalis, B.pertussis, H.pylori, C.jejuni, C.diphtheriae, Moraxella, M.pneumoniae, Coxiella, Chlamidiae, Legionella, T.pallidum, B.burgdorferi, Leptospira, P.acnes, Actinomyces, Eubacterium, Porphyromonas, Mobiluncus.

- Видове с умерена чувствителност:

Антибиотикът е умерено активен in vitro. Задоволителни клинични резултати могат да се наблюдават при концентрация на антибиотика по-високи от от МИК (вж Фармакокинетични свойства):

H.influenzae, H.parainfluenzae, N.gonorrhoeae, Vibrio, U.urealyticum.

- Резистентни видове (МИК $>$ 4 mg/L):

Поне 50% от щамове на видовете са резистентни ("R"):

Метицилин резистентни стафилококи, ентеробактерии, Pseudomonas, Acinetobacter, M.hominis, Nocardia, Fusobacterium, B.fragilis.

- Видове с променлива резистентност:

Процента на придобитата резистентност варира. Следователно чувствителността не може да се предвиди без антибиотико-чувствителен тест:

S.pneumoniae, ентерококи, E.coli, Peptostreptococcus, C.perfringens.

Рокситромицин има ин витро и ин vivo активност срещу T.gondii.

Рокситромицин има умерена ин витро активност срещу Mycobacterium avium.

ВНИМАНИЕ: Някои видове бактерии не са споменати в спектъра, тъй като липсват клинични индикации.

През 1995 год. Във Франция 30 до 40% от пневмококите са резистентни на макролидни антибиотици. Тази цифра се е увеличила до повече от 50% за пневмококите с намалена чувствителност към пеницилин.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА:

- Бионаличност:

Между 50 mg саше, 50 mg филм таблетки и 150 mg таблетки:

(Биоеквивалентно проучване показва, че 50 mg саше, 50 mg филм таблетки оттеглена дозова форма) и 150 mg таблетки са биоеквивалентни. Тъй като 100 mg таблетна форма е еквивалентна по състав на 150 mg таблетна форма, биоеквивалентно проучване не е провеждано.

- Абсорбция:

Абсорбцията е бърза. Рокситромицин е стабилен в кисела среда и се открива в серума на 15-тата минута, пиковите серумни нива се наблюдават на 2,2-я час след прием на доза от 150 mg на гладно при възрастни и на 1,6-я час след прием



на доза от 2,5 mg/kg на гладно при деца. Доказано е , че приема на лекарството 0,25 часа преди хранене променя фармакокинетиката при здрави индивиди.

- Разпределение:

При деца:

- *Плазмени концентрации:*

При повтарящ се прием на доза от 2,5 mg/kg на всеки 12 часа, остаъчните плазмени концентрации са идентични през целия период на лечение.

Равновесните концентрации са както следва:

- максимална концентрация: 9 mkg/ml,
- минимална концентрация: 3,1 mkg/ml. Това не се различава от определената на 12-я час концентрация след прием на единична доза от 2,5 mg/kg (3,6 mkg/ml).

Средно време на полуживот: 20 часа (по-дълъг отколкото при възрастни: 10,5 часа).

- *Тъканна дифузия:*

Добра, особено в белодробната тъкан, сливиците, аденоидните образувания и средното ухо, 6 часа и 12 часа след повтарящи се дози рокситромицин.

При възрастни:

- *Плазмени концентрации.*

Фармакокинетичните параметри след единична доза от 150 mg при нормални индивиди са както следва:

- средна максимална плазмена концентрация: 6,6 mkg/ml,
- средна плазмена концентрация (12 часа след дозата): 1,8 mkg/ml,
- среден полуживот на елиминиране: 10,5 часа.

При приемане на повтарящи се дози от нормални индивиди (150 mg на всеки 12 часа за 10 дни), равновесните концентрации в плазмата се достигат между 2-я и 4-я ден. Тези равновесни плазмени концентрации са както следва:

- максимална концентрация: 9,3 mkg/ml,
- минимална концентрация: 3,6 mkg/ml.

- *Тъканна дифузия:*

Добра, особено в белодробната тъкан, сливиците, аденоидните образувания и простатата, 6 часа и 12 часа след повтарящи се дози рокситромицин.

- Много ниски нива рокситромицин преминават в кърмата:

По-малко от 0,05% от въведената доза.

При възрастни и деца:

- *Плазмени концентрации:*

Тъй като продукта не кумулира, дневната доза може да бъде давана като 2 дози през 12 часа. Това осигурява плазмени концентрации на анти биотика ефективни спрямо чувствителни организми повече от 24 часа.

- *Тъканна дифузия:*

Макролидните антибиотици проникват и кумулират във фагоцитите (полинуклеарните неутрофили, моноцитите, перитонеалните и алвеоларните макрофаги). Интрафагоцитните концентрации са високи при човека. Тези свойства обясняват активността на рокситромицина спрямо вътреклетъчните бактерии.

- *Свързване с плазмените протеини:*

96% от рокситромицина се свързва главно с алфа-1 киселите гликопротеини. Това свързване е обратимо и намалява при концентрации на рокситромицина по-високи от 4 mkg/ml.



- Биотрансформация:

Рокситромицин претърпява относително малка биотрансформация. Повече от половината се екскретира непроменен. Три структури се идентифицират в урината и фекалиите: дес-кладиноза рокситромицин, в най-голямо количество и Н-моно и Н-дидеметил рокситромицин, които са в по-малко количество. Пропорциите на трите метаболита са подобни в урината и фекалиите.

- Екскреция:

Елиминира се предимно чрез фекалиите: след перорален прием на 14С-рокситромицин при здрави, радиоактивността, отчетена в урината е само 12% от общото количество, екскретирано с урината и фекалните маси за 72 часа.

5.3 ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСТНОСТ:

При деца: от гледна точка на това, че са наблюдавани аномалии в хрущялната тъкан при млади животни при дози 10 пъти по-високи от терапевтичните, се препоръчва доза от 5 до 8 mg/kg/дневно за максимален период от 10 дни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ:

6.1. Помощни вещества: hydroxypropyl cellulose, polyoxyethylene polyoxypropylene glycol, polyvidon excipient, anhydrous colloidal silica, magnesium stearate, talc, corn starch, hydroxypropylmethylcellulose, anhydrous glucose, titanium dioxide, propylene glycol.

6.2. ФИЗИКО- ХИМИЧНИ НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

6.3. Срок на годност:

3 години.

6.4 Условия на съхранение- при температура под 25 С.

6.5 Естество и съдържание на опаковката:

РУЛИД 50mg таблетки: по 10 в термофорни блистери
ПВЦ/алуминий.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Aventis France
1-13, boulevard Romain Rolland 75014 Paris

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА

20020150

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

19.02.2002 г.

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА АКТУАЛИЗАЦИЯ) НА ТЕКСТА

Юли 2007

