

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Роксистад 150 mg филмирани таблетки
Roxistad 150 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 филмирана таблетка съдържа 150 mg рокситромицин (*Roxithromycin*).

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Кръгла бяла до почти бяла, двойноизпъкнала, със скосен ръб, филмирана таблетка.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Роксистад е показан за лечение на бактериални инфекции, причинени от микроорганизми, чувствителни към рокситромицин:

Дихателни инфекции: Придобита в обществото пневмония причинена от *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* (орнитоза) или *Chlamydia pneumoniae* (TWAR).

Тонзилити, фарингити и остър отитис медиа, при пациенти, които са свръхчувствителни към бета-лактамни антибиотици или при които такова лечение не е подходящо по други причини.

Урогенитални инфекции причинени от *Chlamydia trachomatis*.

Инфекции на кожата и меките тъкани като фурункулози, пиодермити, импетиго, еризипел при пациенти, които са свръхчувствителни към бета-лактамни антибиотици или при които такова лечение не е подходящо по други причини.

Трябва да се вземат предвид официалните/националните ръководства за антибактериална резистентност и правилна употреба и предписване на антибактериални лекарства.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Филмираните таблетки се приемат на гладно, най-малко 15 минути преди хранене.

Обикновено, ако не е предписано друго, дозировката е 150 mg рокситромицин два пъти дневно (на всеки 12 часа).

Пациенти с пневмония могат да приемат 300 mg рокситромицин един път дневно.

Дозирание при бъбречна недостатъчност

При пациенти с бъбречна недостатъчност не е необходима корекция на дозировката.

Дозирание при чернодробна недостатъчност

Роксистад не се препоръчва при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност. Ако приложението на рокситромицин при такива пациенти е клинично необходимо, е

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
КЪМ РУ.....	11-4549, 31.03.09
ЗА СЪЩО.....	28 9.12.08



възможно да се приложи половината от обичайната дневна доза (=150 mg).

При лека до средно тежка чернодробна недостатъчност рокситромицин трябва да се прилага с повишено внимание.

При пациенти с признаци на чернодробна дисфункция, както и при пациенти, които са показали отклонения в чернодробната функция при предишно лечение с рокситромицин, чернодробните параметри трябва да се следят регулярно. Ако се установи повишаване на стойностите на чернодробните функционални параметри по време на приема на Роксистад, лечението трябва да се преустанови.

Приложение при пациенти в старческа възраст:

При пациенти в старческа възраст не се изисква промяна в дозировката.

Приложение при деца и юноши (под 18 годишна възраст):

Деца с телесно тегло над 40 kg се лекуват с дозировката за възрастни.

Роксистад филмирани таблетки не е подходящ за приложение при деца на възраст под 6 години. За тях съществуват други по-подходящи лекарствени форми.

Продължителност на лечението

По правило лечението с рокситромицин продължава още 3-4 дни след отшумяване на клиничните симптоми.

При бета-хемолитични стрептококови инфекции продължителността на лечението е най-малко 10 дни, поради опасност от усложнения (напр. ревматична треска, гломерулонефрит).

4.3. Противопоказания

Роксистад не трябва да се използва в следните случаи:

- при установена вече свръхчувствителност към макролиди или към някое от помощните вещества на лекарствения продукт.
- за едновременно лечение с цисаприд, вазоконстрикторни ерготаминови алкалоиди (като ерготамин и дихидроерготамин), пимозид, астемизол и терфенадин (виж т. 4.4. и т. 4.5.)
- при пациенти с конгенитален QT синдром във фамилната анамнеза (освен ако се изключи с ЕКГ) и при пациенти с придобит удължен QT интервал (виж също т. 4.4.)

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Както другите макролиди, заради потенциалната възможност за удължаване на QT интервала, рокситромицин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с коронарно сърдечно заболяване, анамнеза за вентрикуларна аритмия, некоригирана хипокалиемия и/или хипомагнезиемия, брадикардия (< 50 удара в минута) или при продължително едновременно приложение на рокситромицин с лекарства удължаващи QT интервала или силни СYP3A4 инхибитори, като протеазни инхибитори и кетоназол.

За пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (напр. цироза на черния дроб с хепатит и/или асцити), виж т.4.2. Чернодробните функционални параметри трябва да се контролират редовно при пациенти с признаци на чернодробна дисфункция или в



случай на чернодробно функционално увреждане възникнало в резултат на предишно лечение с рокситромицин. В случай, че по време на лечение с рокситромицин настъпи влошаване на чернодробните функционални параметри, напр. повишаване на стойностите на чернодробните ензими и/или билирубин (жълтеница) трябва да се обмисли спиране на терапията с рокситромицин.

В случай на тежка и персистираща диария, трябва да се обмисли възможността за псевдомембранозен колит и ако тя не бъде отхвърлена, терапията с Роксистад трябва да бъде прекратена. Прилагането на лекарствени продукти, повлияващи перисталтиката, не е показано.

При употребата на рокситромицин са били съобщавани анафилактични реакции, вкл. ангиоедем. Анафилактичните реакции могат да доведат до животозастрашаващ шок дори и непосредствено след първото прилагане. В такива случаи терапията с рокситромицин трябва да се спре незабавно и да се започне подходящо (напр. противошоково) лечение.

Има наблюдение, че рокситромицин удължава QT интервала в ЕКГ при някои пациенти и предизвиква камерна тахикардия (напр. торсадес де поинтес). Ако се появят признаци на сърдечна аритмия по време на лечение с рокситромицин, лечението трябва да бъде спряно и да се направи ЕКГ.

Както другите макролидни антибиотици, рокситромицин може да изостри или провокира миастения гравис. Пациенти страдащи от миастения гравис приемащи рокситромицин трябва да бъдат съветвани незабавно да потърсят медицинска помощ, ако почувстват влошаване на техните симптоми. Рокситромицин трябва да бъде спрян незабавно и да се започне съответното лечение съобразно симптомите.

Ефективността при деца не е установена. Роксистад не трябва да се прилага при деца и възрастни с тегло под 40 kg.

Ако лечението продължи повече от 14 дни, е необходим регулярен контрол на бъбречната и чернодробни функции, както и на кръвната картина.

Роксистад съдържа лактоза монохидрат. Пациенти страдащи от редки вродени проблеми като галактозна непоносимост, малабсорбция на глюкоза/галактоза или с недостатъчност на ензима лактаза не трябва да приемат това лекарство.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

СYP3A4 субстрати

Рокситромицин е слаб инхибитор на СYP3A4. Едновременният прием на рокситромицин и мидазолам (чувствителен на СYP3A4 субстрат) увеличава площта под кривата (AUC) на мидазолам с 47%. Въпреки, че рокситромицин е слаб инхибитор на СYP3A4 не може да се изключи вероятно клинично значимо инхибиране на този ензим при някои пациенти. Заради това едновременното прилагане на рокситромицин с други лекарства с тясна терапевтична ширина, метаболизиращи се от СYP3A4 (напр



циклоспорин, производни на ерготамина, терфенадин, цисаприд, пимозид, астемизол) не се препоръчва (виж също точка 4.3).

Производни на ерготамина (ерготамин и дихидроерготамин)

Едновременният прием на рокситромицин и производни на ерготамина може да доведе до тежка вазоконстрикция (ерготизъм) и възможна некроза на крайниците. Затова тази комбинация е противопоказана (вж. т. 4.3).

Антикоагуланти

Не са открити взаимодействия с варфарин при изследвания проведени със здрави доброволци. Все пак обаче са били съобщавани увеличено протромбиново време или международно нормализирано отношение (INR) при пациенти лекувани с рокситромицин и антагонисти на витамин К, което може да се обясни или с взаимодействие с рокситромицина или със самото инфекциозно състояние. Рутинна практика е да се контролира INR по време на комбинирано лечение с рокситромицин и антагонисти на витамин К.

Терфенадин

Някои макролиди взаимодействат с терфенадин, което води до увеличаване на серумните концентрации на терфенадин. Това може да доведе до сериозна вентрикуларна аритмия (торсадес де пойнтес). Въпреки, че такива реакции не са установени за рокситромицин и проучванията върху ограничен брой здрави доброволци не показват фармакокинетични взаимодействия или значими ЕКГ промени, комбинирането на рокситромицин и терфенадин не се препоръчва (вж. т.4.3).

Бромокриптин

Рокситромицин повишава AUC и плазмената концентрация на бромокриптин, и риска от поява на нежелани реакции.

Контрацептиви

Някои антибиотици могат, макар и рядко, да намалят ефекта на пероралните контрацептиви чрез повлияване на бактериалната хидролиза на стероидните конюгати в червата, като по този начин намаляват реабсорбцията на неконюгираните стероиди. В следствие на това плазмената концентрация на активните стероиди може да се понижи. Това рядко взаимодействие може да се срещне при жени с увеличена секреция на стероидни конюгати през жлъчката. Във Великобритания при жени, приемащи перорални контрацептиви и едновременно лекувани с антибиотици (преди всичко ампицилин, амоксицилин и тетрациклини), са установени 60 случая на бременност. Проучвания при жени, едновременно приемащи контрацептиви и триметоприм-сулфометаксазол, рокситромицин или кларитромицин, не е установена бременност, въпреки че тези проучвания са проведени с малък брой пациенти.

Дигоксин и други сърдечни гликозиди

Рокситромицин може да увеличи абсорбцията на дигоксин. Подобен феномен е описан и при други макролиди. При пациенти, лекувани с рокситромицин и дигоксин или други сърдечни гликозиди, трябва да бъде контролирана ЕКГ, както и серумната концентрация на сърдечните гликозиди.



Дизопирамид

Ин витро проучване показва, че рокситромицин може да измести протеин-свързания дизопирамид. Този ефект ин виво може да се прояви с увеличаване на серумните стойности на свободния дизопирамид. Ето защо трябва да се контролира ЕКГ и по възможност серумните концентрации на дизопирамид.

Теофилин

Използването на рокситромицин от пациенти, които приемат високи дози теофилин, може да се свърже с увеличаване на серумните концентрации на теофилин и увеличаване на токсичността на теофилина. По тази причина се препоръчва терапевтично мониториране на лекарството при едновременно лечение с рокситромицин, особено, когато стойностите на теофилин са по-високи от 15 µg/ml.

Мидазолам

Едновременният прием на рокситромицин (300 mg дневно) и мидазолам (15 mg) увеличава AUC на мидазолам с 47%, което може да повиши ефектите на мидазолам.

Астемизол/цисаприд/пимозид

Едновременният прием на рокситромицин и астемизол, цисаприд или пимозид може да доведе до увеличаване на серумната концентрация на тези лекарства. Това е свързано с увеличаване на нежеланите сърдечно-съдови реакции като: удължаване на QT-интервала и сърдечни аритмии. По тази причина едновременният прием на тези лекарства с рокситромицин не се препоръчва (вж. т.4.3).

Циклоспорин

Едновременният прием на рокситромицин и циклоспорин може да доведе до увеличаване на серумната концентрация на циклоспорин. Обикновено не е необходимо коригиране на дозировката на циклоспорин .

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно данни относно използване на рокситромицин по време на бременност. Не се съобщава за тератогенен или фетотоксичен ефект при проучвания върху животни. Рокситромицин не трябва да се използва по време на бременност, ако няма ясни показания за това.

Кърмене

Липсва клиничен опит за употреба на рокситромицин по време на кърмене. Само много малки количества от рокситромицин (по-малко от 0,05% от приложената доза) се излъчват в майчиното мляко. Рокситромицин може да се приема по време на кърмене само при наложителни индикации.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Шофьори и хора, работещи с машини, трябва да бъдат информирани за риск от замайване.

4.8. Нежелани лекарствени реакции



Общата честота на нежелани лекарствени реакции е около 4% (при дозиране на 150 mg x 2) и 10 % (при дозиране на 300 mg x 1), като 3% (при дозиране на 150 mg x 2) и 7% (при дозиране на 300 mg x 1) са съответно стомашно чревните нежелани реакции, т.е. честота се увеличава при прием един път дневно .

Нежеланите реакции са изброени по-долу, по системно-органи класове и честота дефинирана, както следва:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10,000$, $< 1/10,000$); много редки ($< 1/10,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи

Редки: Промяна в броя на кръвните клетки

Нарушения на нервната система

Нечести: Главоболие, замаяност

Редки: Нарушения на вкуса (вкл. агүезия), нарушения на обонянието (вкл. аносмия)

Нарушения на ухото и лабиринта

Редки: Тинитус

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: Бронхоспазъм

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Гадене, епигастрална болка

Нечести: Диспепсия, повръщане, запек, флатуленция, диария (вж. т.4.4)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: Зачервяване, сърбеж, уртикария

Редки: Екзема

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Редки: Слабост, дискомфорт

Нарушения на имунната система

Редки: Ангиоедем, анафилактична реакция (вж. т. 4.4)

Хепато-билиарни нарушения

Нечести: Повишени трансаминази и/или алкална фосфатаза и/или билирубин (вж. т.4.4)

Редки: Обратима холестаза, остро хепатоцелуларно увреждане, панкреатит

Следните допълнителни нежелани лекарствени реакции са съобщавани след пускане на продукта на пазара (от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата):

Сърдечни нарушения

Както при други случаи с макролидни антибиотици са били съобщавани удължаване на QT интервала, камерни аритмии и торсадес де поинтес (вж. т.4.4)

Инфекции и инфестации

При продължителен прием са възможни суперинфекции с резистентни бактерии или гъби

Миастения гравис

Били са съобщавани случаи на миастения гравис (вж. т.4.4)

Били са съобщавани и следните нежелани реакции

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи: Тромбоцитопения



Нарушения на нервната система: Парестезия

Нарушения на очите: Нарушения в зрението

Стомашно-чревни нарушения: Анорексия

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: Токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе и сърбеж.

Инфекции и инфестации: Псевдомембранозен колит (вж. т.4.4)

Хепато-билиарни нарушения: Жълтеница (вж. т.4.4)

Психични нарушения: Объркване, халюцинации и психоза.

4.9. Предозиране

Токсичност

Острата токсичност с рокситромицин е ниска, опита от предозиране е недостатъчен.

Симптоми на предозиране

Гадене, повръщане и диария. Нежелани реакции като главоболие и замаяност могат да се появят и да се засилят при предозиране.

Лечение

Ако е необходимо - стомашна промивка, приемане на активен въглен, симптоматично лечение.

5. Фармакологични свойства

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

Макролиди

АТС код: J01FA06

Рокситромицин е полусинтетичен макролид със структура, сходна на еритромицин. Той е стабилен в кисела среда и има главно бактериостатични свойства. Антибактериалният ефект се осъществява чрез свързване към бактериалните рибозоми и инхибиране на бактериалния протеинов синтез.

Гранични концентрации

Минималната инхибираща концентрация (MIC) според DIN58940:

чувствителност ≤ 2 mg/l

резистентност ≥ 8 mg/l

Граничните концентрации за *Haemophilus influenzae* са:

чувствителност <1 μ g/ml

резистентност >4 μ g/ml

Чувствителност:

Превалирането на придобита устойчивост може да варира за отделните видове както географски, така и във времето. Ето защо локалната резистентност трябва да бъде проверявана, особено когато се лекуват тежки инфекции. Информацията, представена по-долу, дава само вероятната чувствителност на определени представители към



рокситромицин.

Гранични стойности

Посочените данни са според DIN58940.

Европейски граници на резистентност (в %)

Чувствителни микроорганизми

Грам положителни аеробн

Arcanobacterium haemolyticum

Corynebacterium diphtheriae

Listeria monocytogenes

Staphylococcus aureus

erythromycin чувствителни

Staphylococcus aureus

methicillin чувствителни

Staphylococcus aureus

oxacillin чувствителни

16,7

Staphylococcus aureus

coagulase негативни

Staphylococcus haemolyticus

oxacillin-чувствителни

16,7

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

penicillin чувствителни

9,4

Streptococcus pyogenes

Streptococci group A

Грам негативни аероби

Bordetella pertussis

Campylobacter

Gonococcus



Meningococcus
Moraxella catarrhalis

Анаероби

Clostridium perrringens

Други

Chlamydia trachomatis
Chlamydia pneumoniae
Chlamydia psittaci
Gardnerella vaginalis
Legionella pneumophila
Mycoplasma pneumoniae
Ureaplasma urealyticum

8

Средно чувствителни микроорганизми

Европейски граници на резистентност (в %)

Грам положителни аероби

Staphylococcus aureus	58,5
Staphylococcus haemolyticus	39,1
Staphylococcus haemolyticus оxacillin-резистентни	42,5

Анаероби

Bacteroides fragilis

Повечето анаероби показват варираща чувствителност.

Други

Vibrio cholerae

Резистентни микроорганизми

Грам положителни аероби

Enterococcus	
Staphylococcus aureus	
erythromycin резистентни	>90-100
erythromycin Оxacillin резистентни	>90
оxacillin резистентни	92,8
methicillin резистентни	91,7
Staphylococcus epidermidis (2 µg/ml)	98
Staphylococcus haemolyticus	
erythromycin резистентни	>90
erythromycin Оxacillin резистентни	>90

Грам негативни аероби

Haemophilus influenzae
Enterobacteriaceae



Грам негативни чревни бактерии
Pasteurella multocida
Pseudomonas spp

Анаероби

Clostridium difficile
Анаеробни грам негативни пръчици

Други

Mycoplasma hominis

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

За да се постигне максимална абсорбция таблетките трябва да се приемат най-малко 15 минути преди хранене. Рокситромицин показва нелинейна кинетика и AUC и C_{max} не се увеличават пропорционално на дозата. След приемане на единична доза от 150 mg и 300 mg от здрави доброволци, стойностите на средната C_{max} са съответно в областите 5,8-10,1 $\mu\text{g/ml}$ и 7,2-12,0 $\mu\text{g/ml}$. При многократно дозиране за 15 дни се наблюдава ограничено кумулиране със средна стойност на C_{max} 6,57-9,3 $\mu\text{g/ml}$ (150mg) и 10,4-10,9 $\mu\text{g/ml}$ (300mg). Времето за достигане на максималната плазмена концентрация е приблизително 1-2 часа. Свързването с плазмените протеини при клинично значими концентрации е 80-96%. Рокситромицин се свързва с висок афинитет към киселите алфа 1-гликопротеини (наситено свързване) и с нисък афинитет към албумин (ненаситено свързване). Свързването към плазмените протеини е в зависимост от концентрацията - при концентрации над 4 mg/ml.

Разпределение

Рокситромицин показва добра пенетрация в различни тъкани и течности на човешкото тяло. Висока тъканна концентрация се наблюдава в белите дробове, сливиците, лигавиците на синусите, простата, матката, 6 и 12 часа след многократно прилагане при изследвания. Рокситромицинът кумулира в макрофагите и полиморфноядрените неутрофили. Съотношението между вътреклетъчните и извънклетъчните концентрации варира от 14 до 190. Преминаването през кръвно-мозъчната бариера е ограничено. Времето на полуживот при еднократно дозиране варира в границите 6,3-16 часа при дози между 150 mg и 450 mg. След многократно дозиране времето на полуживот е 12-13 часа, резултиращо в терапевтична плазмена концентрация при препоръчаното дозиране.

Биотрансформация и елиминиране

Повече от половината от приетата доза се отделя непроменена. Рокситромицин метаболизира главно в черния дроб. Открити са три метаболита във фекалиите и в урината: descladinose roxithromycin, N-monodemethylroxithromycin и N-didemethyl-roxithromycin.

След перорално приложение рокситромицин се елиминира главно чрез фекалиите и отчасти през белия дроб. Само малка част от дозата се отделя чрез урината и по тази причина рокситромицин може да се прилага при пациенти с бъбречна недостатъчност без това да се налага корекция на дозирането.

При пациенти с чернодробна недостатъчност след перорален прием на 150 mg времето на полуживот на рокситромицин може да се увеличи приблизително до 25



часа и максималната серумна концентрация C_{max} също да се увеличи (виж т. 4.2). При пациенти, намиращи се в краен стадий на бъбречна недостатъчност, C_{max} не се променя в сравнение със стойностите, установени при здрави доброволци. При кърмачета и деца, които приемат рокситромицин в продължение на 6 дни по 2,5 mg/kg, средните стойности за C_{max} са 10,1 $\mu\text{g/ml}$ (5-13 месечна възраст), 8,7 $\mu\text{g/ml}$ (2-4 годишна възраст) и 8,8 $\mu\text{g/ml}$ (5-12 годишна възраст).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Рокситромицин, подобно на еритромицин, показва *in vitro* зависимо от концентрацията удължаване на QRS-комплекса. Такива ефекти при хора не се наблюдават, но трябва да се имат предвид при клинична употреба.

Липсват други предклинични данни относно обща токсичност, репродуктивна токсичност, генотоксичност, важни за предписващия лекарствения продукт, освен тези вече включени в другите точки на кратката характеристика на продукта.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетка:

Микрокристална целулоза,

Колоиден силициев диоксид

Кроскармелоза натрий

Полоксамер 188

Повидон К 30

Талк

Магнезиев стеарат

Филмова обвивка:

Лактоза монохидрат

Хипромелоза

Макрогол 4000

Титанов диоксид (E 171)

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

Срокът на годност е 5 години.

Лекарството не трябва да се използва след изтичане на срока на годност, показан на опаковката.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30 °C.

6.5. Данни за опаковката.

Оригинална опаковка с 10 и 20 филмирани таблетки

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ALIUD® PHARMA GmbH&Co.KG

Gottlieb-Daimler-Str.

19 D-89150

Laichingen Германия

Tel. 0049 733 396 510

Fax: 0049 733 321 499

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20030753

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

18.12.2003

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2008

