

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RULİD® 300 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde

Roksitromisin 300 mg

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Bir yüzü "164" ve "J" kazılı, diğer yüzü : Roussel logolu 11 mm çapında, beyaz silindirik film tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

RULİD, yetişkinlerde duyarlı olan veya duyarlı olması muhtemel mikroorganizmaların neden olduğu özellikle aşağıdaki hafif ile orta derece şiddetteki enfeksiyonların tedavisinde kullanılır.

-Üst solunum yolu enfeksiyonları: Akut farenjit, tonsilit, sinüzit

-Alt solunum yolu enfeksiyonları: Akut bronşit ve kronik bronşitin akut alevlenmeleri, toplumdaki edinilmiş pnömoni

-Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

-Gonokoksik olmayan üretrit

Organizmanın duyarlılığı ve dolayısıyla tedavinin uygunluğunu belirlemek için, gerektiğinde, uygun kültür ve duyarlılık testleri yapılmalıdır. Test sonuçları belli olmadan önce roksitromisin tedavisine başlanabilir. Sonuçlar belli olduğunda uygun tedavi ile devam edilmelidir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Hekimin başka bir önerisi yoksa yetişkinlerde günlük doz, günde bir kez alınan 1 film tablet olmak üzere toplam 300 mg'dır.

RULİD 300 mg film tablet, şiddetli karaciğer yetersizliği olan hastalarda kontrendikedir.

Olağan tedavi süresi endikasyona ve klinik yanıtı bağlı olarak 5 ila 10 gündür. Streptokokal boğaz enfeksiyonları en az 10 günlük tedavi gerektirir. Gonokoksik olmayan genital enfeksiyonu olan hastaların küçük bir kısmında tam tedavi için 20 günlük tedavi gerekebilir.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

RULİD, öğünlerden en az 15 dakika önce veya aç karna (örn. yemeklerden 3 saat sonra) ve çiğnenmeden, bütün olarak yeterli miktarda sıvı ile alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek bozukluğu olan hastalarda, 12 saat ara ile günde 2 kez 150 mg tablet veya günde bir kez 300 mg tablet şeklinde kullanılabilir.

Hepsinde olmamakla birlikte, şiddetli böbrek yetmezliği olan bazı hastalarda, orta derecede bir doz aşımına yol açabilir; şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalara RULİD reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda RULİD 300 mg film tablet kontrendikedir (bkz. 4.3). Bu hastalarda günde tek doz 150 mg olarak doz ayarlaması yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

RULİD 300 mg film tablet pediyatrik kullanım için endike değildir. Pediyatrik popülasyonda kullanım için 150 mg'lık dozu mevcuttur.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda günde 2 kez 150 mg olarak veya günde bir kez 300 mg tablet olarak kullanılabilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Eritromisin dahil makrolidlere veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık bulunanlarda
- Şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda (bkz. Bölüm 4.4)
- Vazokonstriktör ergot alkaloidleri ile birlikte (bkz. Bölüm 4.5) kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Makrolid antibiyotikler ile birlikte vazokonstriktör ergot alkaloidleri kullanıldığı zaman ciddi vazokonstriksiyon (“ergotizm”) ile ekstremitelerde nekroz ihtimalinin söz konusu olduğu bildirilmiştir. RULİD bu tür ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır.

Şiddetli büllöz reaksiyonlar

Roksitromisin ile Stevens-Johnson sendromu veya toksik epidermal nekrolizi de içeren şiddetli büllöz deri reaksiyonu olguları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). SJS veya TEN belirti ya da semptomları (örn. sıklıkla büller veya mukozal lezyonlarla birlikte görülen ilerleyici deri döküntüsü) mevcut olması halinde, RULİD tedavisi sonlandırılmalıdır.

Karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda roksitromisinin güvenliliği gösterilmemiştir. Karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda roksitromisin uygulanacaksa dikkatli olunmalıdır. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (sarılık ve/veya asit ile birlikte hepatik siroz gibi) kullanılması halinde doz yarıya indirilmelidir.

Roksitromisin ve metabolitlerinin böbrek yoluyla itrahi düşük orandadır. Böbrek yetmezliğinde doz değiştirilmeden uygulanır.

Roksitromisin dahil antibiyotiklerin uzun süreli veya tekrarlı kullanımı dirençli organizmaların süperenfeksiyona neden olması ile sonuçlanabilir. Süperenfeksiyon durumunda, roksitromisin tedavisi kesilmeli ve uygun tedavi başlatılmalıdır.

Endike olduğu durumlarda, antibiyotik tedavisi ile birlikte insizyon, drenaj veya diğer uygun cerrahi prosedürler uygulanmalıdır.

Roksitromisinin, eritromisin gibi, kardiyak aksiyon potansiyeli süresinde doza bağımlı olarak uzamaya neden olduğu *in vitro* olarak gösterilmiştir. Bu tip bir etki sadece supratherapötik konsantrasyonlarda görülmüştür. Bu nedenle, önerilen dozlar aşılmamalıdır.

Belli koşullarda, roksitromisini de içeren makrolidler QT aralığını uzatma potansiyeline sahiptir. Bu nedenle roksitromisin, konjenital QT aralığı uzaması, devam eden proaritmik durumları (örneğin, düzeltilmemiş hipopotasemi veya hipomagnezemi, klinik açıdan anlamlı bradikardi) olan hastalarda ve Sınıf IA ve III antiaritmik ajanlar ve astemizol, sisaprid veya pimozid gibi ilaçlar almakta olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Diğer makrolidlerde olduğu gibi, roksitromisinin myastenia gravis şiddetlendirme potansiyeli olabilir.

Clostridium difficile ile bağlantılı hastalıklar

Roksitromisin tedavisi sırasında veya bu tedaviden sonra görülen diyarenin, özellikle şiddetli, persistan ve/veya kanlı olması durumunda psödomembranöz kolit semptomu olabilmektedir (bkz. Bölüm 4.8). Eğer psödomembranöz kolitten şüphelenilirse, roksitromisin tedavisi derhal sonlandırılmalıdır.

Birçok antibiyotik ile antibiyotik ilişkili psödomembranöz kolit raporlanmıştır. *Clostridium difficile* tarafından üretilen bir toksin primer neden olarak görülmektedir. Kolutin şiddeti hafif ila yaşamı tehdit eden seviye arasında değişebilir. Antibiyotik tedavisi ile ilişkili olarak diyare veya kolit gelişen hastalarda bu teşhis dikkate alınmalıdır (bu antibiyotik tedavisinin sonlandırılmasından haftalar sonrasına kadar meydana gelebilir). Hafif vakalar genelde sadece ilacın kesilmesine yanıt vermektedir. Ancak, orta ila ciddi vakalarda *Clostridium difficile*'ye karşı etkili bir oral antibiyotik ajan ile uygun tedavi düşünülmelidir.

Gerektiğinde, sıvı, elektrolit ve protein replasman tedavisi verilmelidir. Opiatlar ve difenoksilat ile kombine atropin gibi peristaltizmi geciktirecek ilaçlar durumu uzatabilir ve/veya kötüleştirebilir ve kullanılmamalıdır.

Çocuklarda Kullanım

Genç hayvan çalışmalarında, yüksek oral dozlarda roksitromisin, kemik büyüme plakası anormallikleri ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, hayvanlarda terapötik dozu uygulanan çocuklarda ölçülen bağlanmamış konsantrasyondan 10 ila 15 kat daha yüksek olan bağlanmamış plazma roksitromisin konsantrasyonu ile sonuçlanan dozlarda anormallikler görülmemiştir. Güvenlilik sınırlarının korunması, temel olarak roksitromisinin plazma alfa-1-asit glikoproteinine yüksek afinitede bağlanmasına bağlıdır ve bu bağlanmanın kapsamını azaltan herhangi bir durumdan etkilenecektir. Onaylanmış pediatrik dozaj rejiminin (en fazla 10 gün boyunca 5 ila 8 mg/kg/gün) kesinlikle uyulması önerilir.

Roksitromisin ile tedavi edilen çocuklarda nötrojeni gözlenmiştir. 402 çocuğun yer aldığı klinik çalışmada katılımcıların %31,6'sı roksitromisin tedavisinin sonunda normal aralığın alt

sınırının altında ($3500/\text{mm}^3$) nötrofil sayısına sahipti. Bunların %4'ü $1500/\text{mm}^3$ 'den ve %1,2'si $1000/\text{mm}^3$ 'ten daha az nötrofil sayısına sahiptir. Bunun ilacın bir etkisi olup olmadığı veya nötrofil sayısında normal bir dalgalanmayı mı yoksa çocuklarda enfeksiyona bir yanıtı mı yansıttığı bilinmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Roksitromisin eritromisine göre sitokrom P450 için daha düşük afiniteye ve dolayısıyla daha az etkileşime sahiptir. Ancak, disopramid gibi alfa-1-asit glikoproteine bağlanan ilaçlarla etkileşimler gözlemlenebilir.

Roksitromisinin östrojenler ve progestojenler gibi oral kontraseptifler, prednizolon, karbamazepin, ranitidin veya anti-asitler ile etkileşimi görülmemiştir.

Ergot Alkaloidleri

Özellikle ergotamin ve dihidroergotamin olmak üzere makrolidlerin vazokonstriktif ergot alkaloidleri ile eşzamanlı tedavisinden sonra olası periferik nekroz ile birlikte ergotizm reaksiyonları bildirilmiştir. Roksitromisin ile klinik etkileşim göz ardı edilemeyeceğinden, ergot alkaloidleri alan hastalara roksitromisinin uygulanması kontrendikedir. Bu alkaloidlerle tedavi olup olmadığı roksitromisin reçetelenmeden önce her zaman kontrol edilmelidir.

Terfenadin

Bazı makrolidantibiyotikler (örn. eritromisin) serum terfenadin seviyelerini artırabilir. Bu durum QT intervalinde uzama, Torsades de Pointes ve diğer ventriküler aritmiler dahil şiddetli kardiyovasküler advers etkilere neden olabilir. Eritromisine göre sitokrom P450 için daha düşük afiniteye sahip roksitromisinle bu tip bir reaksiyon gösterilmemiştir. Bununla birlikte, sistematik bir etkileşim çalışması bulunmaması sebebiyle, roksitromisin ve terfenadinin birlikte kullanımı önerilmez.

Astemizol, sisaprid, pimoziid

Astemizol, sisaprid ya da pimoziid gibi hepatik CYP3A izoenzimiyle metabolize edilen diğer ilaçlar, makrolid antibakteriyeller de dahil olmak üzere bu izoenzimin önemli inhibitörleriyle etkileşebilmekte ve serum seviyelerindeki artış yüzünden, QT intervalinin uzaması ve/veya kardiyak aritmi (tipik olarak Torsades de Pointes) gibi yan etkilere neden olabilmektedir. Roksitromisinin, CYP3A4 ile kompleks oluşturma kapasitesi olmamasına yada çok sınırlı düzeyde olmasına ve dolayısıyla bu izozimle proses edilen diğer ilaçların metabolizmasına etki etmemesine rağmen, roksitromisinin astemizol, sisaprid, pimoziid ile potansiyel klinik etkileşimi yoktur denilemez ya da kesin bir şekilde göz ardı edilemez. Bu nedenle, roksitromisinin bu tür ilaçlarla birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Antiaritmik ajanlar

Roksitromisin, diğer makrolidlerde olduğu gibi, Sınıf IA ve III antiaritmik ajanlar ile tedavi edilen hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

K Vitamini Antagonistleri

Gönüllülerde yapılan çalışmalarda varfarin ile etkileşim gözlenmemişse de, roksitromisin varfarin ile etkileştiği gözükmemektedir. Roksitromisin ile eş zamanlı olarak varfarin veya ilişkili K vitamini antagonisti fenprokumon ile tedavi edilen hastalarda, protrombin zamanında (International Normalized Ratio; INR) artış ve devamında ağır kanama epizodları görülmüştür.

Disopiramid

In vitro bir çalışma roksitromisinin proteine bağı disopiramidi bağlanma yerinden ayırdığını göstermiştir; bu tür bir etki *in vivo* şartlarda serbest disopiramidin serum düzeylerinin artmasıyla sonuçlanabilir. Bu nedenle, EKG ve mümkünse disopiramid serum seviyeleri izlenmelidir.

Digoksin ve diğer kardiyak glikozidler:

Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışma, roksitromisinin digoksin absorpsiyonunu artırabildiğini göstermiştir. Diğer makrolidlerle de yaygın olarak görülen bu etki, çok seyrek olarak kardiyak glikozid toksisitesiyle sonuçlanabilir. Bu durum bulantı, kusma, diyare, baş ağrısı ya da sersemlik hissi ile kendini gösterebilir; kardiyak glikozid toksisitesi, kalp ileti ve/veya ritm bozukluklarına yol açabilir. Bu sebeple, roksitromisin ve digoksinle ya da başka bir kardiyak glikozidle tedavi edilen hastalarda, EKG ve mümkünse kardiyak glikozid serum seviyeleri izlenmelidir; bu işlem, kardiyak glikozid aşırı dozunu düşündüren semptomlar ortaya çıkarsa, zorunlu hale gelir.

Midazolam

Diğer makrolidlerle olduğu gibi, midazolam konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan ve midazolam yarılanma ömrü artabilir ve bu nedenle, roksitromisinle tedavi edilen hastalarda midazolamın etkileri güçlenebilir ve uzayabilir. Roksitromisin ve triazolam arasındaki etkileşim konusunda kesin bir yargı oluşturacak kanıt yoktur.

Teofilin

Roksitromisin ile birlikte kullanıldığında teofilin plazma konsantrasyonlarında hafif bir yükselme olduğu normal deneklerde yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Dozda bir değişiklik genellikle gerekli olmamakla birlikte, tedavinin başlangıcında yüksek teofilin düzeyi olan hastalar izlenmelidir.

Siklosporin

Siklosporin A plazma konsantrasyonlarında hafif bir yükselme olduğu gözlenmiştir. Bu durum genellikle dozun değiştirilmesini gerektirmez.

CYP3A

Roksitromisin zayıf bir CYP3A inhibitörüdür. Roksitromisinin ağırlıklı olarak CYP3A metabolizması ile temizlenen ilaçlara maruziyeti üzerindeki etkisinin 2 kat veya daha az olması beklenmektedir. Roksitromisin, CYP3A ile metabolize edilen bir ilaçla (rifabutin ve bromokriptin gibi) eşzamanlı olarak kullanıldığında dikkatli davranılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hekim çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlara ilacı reçetelerken risk/fayda dengesi açısından değerlendirmelidir.

Gebelik dönemi

Sıçanlarda, farelerde ve tavşanlarda sırasıyla 100, 400 ve 135 mg/kg/gün dozlarında yapılan üreme çalışmaları, gelişimsel anormalliklere dair kanıt gösterilmemiştir. Sıçanlarda, 180 mg/kg/gün üzerindeki dozlarda, embriyotoksisite ve maternotoksisite kanıtı vardır. İnsan fetüsü için roksitromisinin güvenliliği belirlenmemiştir.

Laktasyon dönemi

Roksitromisin düşük miktarlarda anne sütüne geçtiği için, bebeğe olası risk dikkate alınarak gerekirse ya tedavi kesilmeli ya da emzirmeye ara verilmelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite

180 mg/kg/gün'e kadar oral dozlarda roksitromisin ile tedavi edilen sıçanların fertilitesi üzerinde hiçbir etki olmamıştır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Motorlu araç kullanma veya dikkat gerektiren işlerin yapılması durumunda sersemlik hissi, görme bozukluğu ve bulanık görme olasılığı konusunda dikkatli olunmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki sıklık derecesine göre belirtilmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.)

Roksitromisin genellikle iyi tolere edilir. Klinik çalışmalarda, yan etkiler nedeniyle tedavinin kesilmesi, yetişkin hastaların sadece %1,2'sinde ve çocukların %1'inde meydana gelmiştir. Aşağıdaki yan etkiler veya muhtemelen roksitromisin ile ilişkili ciddi yan etkiler bildirilmiştir:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Bilinmiyor: Süperenfeksiyon. Diğer antibiyotiklerle olduğu gibi, uzun süreli kullanım duyarlı olmayan organizmaların aşırı üremesiyle sonuçlanabilir. Hastanın durumunun düzenli biçimde değerlendirmesi önemlidir. Tedavi sırasında süperenfeksiyon ortaya çıkarsa uygun önlemler alınmalıdır. Monilyazis.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Eozinofili

Bilinmiyor: Agranülositoz, nütropeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Anafilaktik şok, anafilaktik benzeri reaksiyonlar, glottik ödem, genel ödem

Psikiyatrik hastalıkları:

Bilinmiyor: Halüsinasyonlar, konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Sersemlik hissi, baş ağrısı

Bilinmiyor: Parestezi, diğer makrolidlerde olduğu gibi tat almada bozukluk, agüzi, koku almada bozukluk, anosmi

Göz hastalıkları:

Bilinmiyor: Görme bozuklukları, bulanık görme.

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Bilinmiyor: Tinnitus, geçici sağırılık, hipoakuzi ve vertigo

Kardiyak hastalıkları:

Bilinmiyor: QT aralığı uzaması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Bilinmiyor: Bronkospazm, Astım

Gastrointestinal hastalıkları:

Yaygın: Bulantı, kusma, dispepsi (epigastrik ağrı), ishal

Bilinmiyor: Kanlı ishal, pankreatit semptomları (birçok hasta pankreatitin bilinen advers reaksiyon olduğu başka ilaçlar almışlardır), anoreksi, flatulans, *Clostridium difficile* koliti (psödomembranoz kolit) (bkz. Bölüm 4.4)

Klinik çalışmalarda, günde bir kez 300 mg doz rejimi ile gastrointestinal olayların insidansı, günde iki kez 150 mg ile karşılaştırıldığında daha yüksekti.

Hepato-bilier hastalıkları:

Bilinmiyor: Kolestatik hepatit veya akut hepatoselüler hasar (ara sıra sarılık ile birlikte)

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Döküntü

Yaygın olmayan: Eritema multiforme, ürtiker

Bilinmiyor: Kaşıntı, glottik ödem, genel ödem, ekzfoliyatif dermatit, akut jeneralize ekzantematöz püstüloz, anjiyoödem, purpura, Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) (bkz. Bölüm 4.4)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:

Bilinmiyor: Malez.

Araştırmalar:

Bilinmiyor: Karaciğer enzimlerinde orta derecede artış (AST, ALT ve/veya alkalın fosfataz), yaşlılarda (>65 yaş) meydana gelme olasılığı daha yüksektir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımında, mide yıkanmalı ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Roksitromisinin özel bir antidotu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Makrolidler, linkozamidler ve streptograminler
ATC Kodu: J01FA06

RULİD, makrolid grubu semisentetik antibakteriyel bir antibiyotik olup, bakteri hücrelerinde ribozomlara bağlanır ve protein sentezini inhibe ederek etkisini gösterir.

Tavsiye edilen terapötik dozlarda elde edilen plazma konsantrasyonlarında, roksitromisinin aşağıdaki mikroorganizmalara karşı *in vitro* ve klinik aktivitesi gösterilmiştir:

Streptococcus pneumoniae, *Streptococcus pyogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia* spp.

Roksitromisinin, *in vitro* olarak kısmi duyarlı olan aşağıdaki mikroorganizmalara klinik aktivitesi olduğu gösterilmiştir. *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* (MRSA hariç).

Aşağıdaki mikroorganizma suşları dirençlidir:

Multirezistan *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Roksitromisin, oral uygulama sonrasında yaklaşık %50'lik bir mutlak biyoyararlanım ile emilir. Genç ve yaşlı yetişkin popülasyonlarında 150 mg ve 300 mg film kaplı tabletlerin uygulanması sonrasında, dozdan yaklaşık 1 ila 2 saat sonra pik plazma konsantrasyonlarına ulaşılmıştır.

Yiyecek alımı, emilimi azalttığından roksitromisin, yemekten en az 15 dakika önce ya da alternatif olarak aç karnına (yani bir öğünden 3 saati aşkın sonra) uygulanmalıdır.

Emilim doğrusal değildir; 150 mg ila 300 mg aralığındaki artan dozlarda pik plazma seviyeleri ve EAA, doza orantılı olarak artmaz.

Sağlıklı genç yetişkinlere tek bir oral doz roksitromisin 150 mg uygulandıktan sonra ortalama pik plazma konsantrasyonu, 6,6 mg/L ve EAA, 69 mg.sa/L olarak hesaplanmıştır. Günde iki kez 150 mg dozları takiben kararlı durumda, ortalama pik plazma konsantrasyonu, 9,3 mg/L ve EAA, 71 mg.sa/L olarak hesaplanmıştır.

Sağlıklı genç yetişkinlere tek bir oral doz roksitromisin 300 mg uygulandıktan sonra ortalama pik plazma konsantrasyonu, 9,7 mg/L ve EAA, 98 mg.sa/L olarak hesaplanmıştır. Günde bir kez 300 mg dozları takiben kararlı durumda, ortalama pik plazma konsantrasyonu, 10,9 mg/L

ve EAA, 77 mg.sa/L olarak hesaplanmıştır.

Dağılım:

Roksitromisin, plazma proteinlerine (esas olarak alfa-1-asit glikoproteini ve ayrıca albümin) %92-96 oranında, 4,2 mg/L'den az konsantrasyonlarda bağlanır. Bağlanma satüre edilebilirdir; normal alfa-1-asit glikoprotein plazma seviyeleri olan gönüllülerde bağlanma derecesi, roksitromisin plazma konsantrasyonları 4,2 mg/L'yi aştığında azalmaktadır. 8,4 mg/L'lik bir plazma konsantrasyonunda ilacın yaklaşık %87'si proteine bağlanır.

Roksitromisin, polimorfonükleer lökositler ve makrofajlarda yüksek oranda konsantre olur; serumdakininin 30 katı seviyeler bildirilmiştir.

Biyotransformasyon:

Roksitromisin vücutta, yüksek olasılıkla karaciğerde sınırlı metabolizmaya uğrar. Majör metabolit, deskladinoz roksitromisindir. İki minör metabolit de belirlenmiştir. Roksitromisin plazma seviyeleri, tüm metabolitlerin yaklaşık iki katıdır; idrar ve dışkıda benzer bir oran görülmektedir.

Eliminasyon:

Roksitromisin ortalama yarılanma ömrü, genç yetişkinlerde yaklaşık 12 saattir.

Bir dozun yaklaşık %7'si idrarda atılır ve %13'ü akciğer yoluyla elimine olur. Emilimi olmayan fraksiyonu ve karaciğerle atılan küçük bir kısmı temsil eden fekal atılım, dozun yaklaşık %53'ünü oluşturur. Geriye kalan kısmın akıbeti bilinmemektedir.

Azalan plazma protein bağlanması (bkz. Dağılım), böbrekler yoluyla atılabilen, artan bağlanmamış roksitromisin seviyelerine yol açtığından roksitromisin plazma seviyeleri, 4,2 mg/L üzerinde olduğunda renal klirens artar.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Duyarlılık testleri:

Seyreltme veya difüzyon teknikleri – kantitatif (Minimum inhibitör konsantrasyon) veya kesme noktası, düzenli olarak güncellenen, tanınan ve standartlaştırılmış bir yöntem (örn. NCCLS) izlenerek kullanılmalıdır. Standartlaştırılmış duyarlılık testi prosedürleri, laboratuvar prosedürlerinin teknik yönlerini kontrol etmek için laboratuvar kontrol mikroorganizmalarının kullanılmasını gerektirir.

"Duyarlı" raporu, kandaki antimikrobiyal bileşik genellikle ulaşılabilen konsantrasyonlara ulaşırsa patojenin muhtemelen inhibe edileceğini gösterir. "Orta" raporu, sonucun şüpheli olarak değerlendirilmesi gerektiğini ve mikroorganizmanın alternatif, klinik olarak uygun ilaçlara tam olarak duyarlı değilse, testin tekrarlanması gerektiğini belirtir. Bu kategori, ilacın fizyolojik olarak konsantre olduğu vücut bölgelerinde veya yüksek dozda ilacın kullanılabileceği durumlarda olası klinik uygulanabilirliği ifade eder. Bu kategori aynı zamanda küçük kontrolsüz teknik faktörlerin yorumlamada büyük farklılıklara neden olmasını önleyen bir tampon bölge sağlar. "Dirençli" raporu, kandaki antimikrobiyal bileşik genellikle ulaşılabilen konsantrasyonlara ulaşırsa patojenin inhibe edilmesinin muhtemel olmadığını belirtir; diğer tedavi seçilmelidir.

Not: Direnç prevalansı seçilen türler için coğrafi olarak değişebilir ve özellikle şiddetli

enfeksiyonları tedavi ederken dirence ilişkin yerel bilgi istenir.

15 mcg roksitromisin diski ile NCCLS duyarlılık testi yöntemini kullanarak, *Haemophilus influenzae* dışındaki duyarlı organizmalar 21 mm veya daha büyük inhibisyon bölgeleri üretir. 10 ila 20 mm'lik bir bölge boyutu orta olarak kabul edilmelidir ve 9 mm veya daha az bir bölge boyutu direnci gösterir. Roksitromisin için MİK değeri 1 mg/L'ye eşit veya daha düşükse bir bakteri izolatu duyarlı olarak kabul edilebilir. MİK değeri 8 mg/L'den büyükse organizmalar dirençli olarak kabul edilir.

Haemophilus influenzae için, 10 mm veya daha büyük inhibisyon bölgeleri, CO₂ inkübasyonu ve HTM agar 15 mcg roksitromisin diski ile kullanıldığında duyarlılığı gösterir. Bir izolat, roksitromisin için MİK değeri 8 mg/L'ye eşit veya daha düşükse duyarlı olarak kabul edilebilir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklara 12 saatte bir 2,5 mg/kg tekrar uygulama sonrasında kararlı durumdaki ortalama pik plazma konsantrasyonu, 9 mg/L ve EAA, 61 mg.sa/L olarak hesaplanmıştır.

Roksitromisin ortalama yarılanma ömrü, çocuklarda 20 saattir. Çocuklardaki belirgin olarak daha uzun yarılanma ömrü, aşırı akümülyasyona yol açmaz: C_{min} ve EAA değerleri, yetişkinler ve çocuklar için karşılaştırılabilir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda tek bir 150 mg dozu takiben ortalama pik plazma konsantrasyonu 9,1 mg/L ve EAA, 148 mg.sa/L olarak hesaplanmıştır. Kararlı durumda günde iki kez 150 mg'lık bir dozaj rejimi, 11,3 mg/L'lik bir ortalama pik plazma konsantrasyonu ve 83 mg.sa/L'lik bir EAA sağlamıştır. Yaşlı hastalarda tek bir 300 mg dozu takiben ortalama pik plazma konsantrasyonu 10,8 mg/L ve EAA, 197 mg.sa/L olarak hesaplanmıştır.

Yaşlı hastalarda ortalama yarılanma ömrü, yaklaşık 27 saattir.

Böbrek yetmezliği:

Yarılanma ömrü, böbrek yetmezliği olan yetişkinlerde 18 saate kadar uzar.

Karaciğer yetmezliği:

Yarılanma ömrü, karaciğer işlevi bozuk yetişkinlerde 25 saate ve böbrek yetmezliği olan yetişkinlerde 18 saate kadar uzar.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Roksitromisinin, eritromisin gibi, in vitro olarak kardiyak aksiyon potansiyeli süresinde konsantrasyona bağımlı bir uzama gösterdiği kanıtlanmıştır. Bu etki supratherapötik konsantrasyonlarda kendini açıkça gösterir. Bu nedenle, insanlarda roksitromisin ile tedavi sırasında elde edilen serum konsantrasyonlarında geçerli olması muhtemel değildir.

Akut toksisite: Roksitromisin hayvanlarda akut doz uygulamasını (farelerde yaklaşık 750 mg/kg p.o., sıçanlarda 1000-1700 mg/kg p.o. ve köpeklerde >2000 mg/kg p.o. LD₅₀) takiben çok az toksisite göstermiştir.

Kronik toksisite: Tekrarlanan dozları takiben, etkilenen organlar karaciğer ve pankreas

olmuştur. Karaciğer üzerindeki toksik etkiler köpeklerde sıçanlara kıyasla daha belirgin bulunmuş; köpeklerde 1 ay süreyle 180 mg/kg/gün ile 6 ay süreyle 100 mg/kg/gün doz düzeylerinde ve sıçanlarda 400 mg/kg/gün ile 125 mg/kg/gün doz düzeylerinde görülmüştür. Bu dozlarda görülen etkiler de köpeklerde sıçanlara kıyasla daha belirgin olmuştur. Pankreatik etkiler sıçanlarda endokrin dokuda görülürken, köpeklerde daha çok ekzokrin dokuda gözlenmiştir. Bunlar yüksek dozlarda ya da uzun süreli uygulamadan sonra görülmüştür. Sıçanlarda dişler üzerinde etkiler de gözlenmiştir.

Teratojenite: Özgün toksikoloji verileri ayrıca, roksitromisin fare, sıçan ve tavşanlarda teratojenik olmadığını göstermiş ve herhangi bir mutajenik potansiyel bulgusu ortaya koymamıştır. Fare, sıçan ve tavşanlarda sırasıyla 100, 400 ve 135 mg/kg/gün dozlardaki üreme çalışmaları gelişimsel anormallik kanıtı göstermemiştir. Sıçanlarda 180 mg/kg/gün dozlarda embriyotoksisite ve maternotoksisite kanıtları mevcuttur.

Karsinojenisite: Hayvanlarda yürütülen uzun süreli çalışmalar ile roksitromisin karsinojenik potansiyeli değerlendirilmemiştir.

Mutajenisite: Roksitromisin gen mutasyonu ve kromozomal hasar için standart laboratuvar testlerinde mutajenik potansiyel göstermemiştir.

Fertilite: Oral olarak 180 mg/kg/gün'lük dozlara kadar roksitromisin ile tedavi edilen sıçanların fertilitesi üzerinde hiç etkisi olmamıştır.

Klinik kullanımda gözlenenden 30-60 kat daha yüksek serbest plazma konsantrasyonlarında, genç hayvanlarda büyüme plağı anormallikleri gözlenmiştir. Klinik kullanımda gözlenenden 10-15 kat daha yüksek serbest plazma konsantrasyonlarında ise herhangi bir anormallik gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet kısmında:

Mısır nişastası

Propil selüloz LHPC

Pluronik F68

Povidon 30

Magnezyum stearat

Talk

Aerosil 200

Kaplama solüsyonu:

Metil hidroksipropil selüloz

Dekstroz (susuz)

Propilen glikol 1,2

Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

RULİD, 7 film tabletlik blister içeren karton kutuda ambalajlanmıştır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Şişli-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

197/76

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.08.2001

Ruhsat yenileme tarihi: 10.08.2006

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ