

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RULİD® 150 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde

Roksitromisin 150 mg

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaz, bikonveks, 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, toplumdan edinilmiş pnömoni
- Gonokoksik olmayan üretrit
- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

RULİD 150 mg tablet, çocuklarda, duyarlı olan veya duyarlı olması muhtemel mikroorganizmaların neden olduğu özellikle aşağıdaki hafif ile orta derece şiddetteki enfeksiyonların tedavisinde kullanılır.

- Akut farenjit
- Akut tonsilit
- İmpetigo

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, 12 saat ara ile birer tablet olmak üzere toplam 300 mg'dır.

Uygulama süresi; terapötik endikasyona, sebep olan organizmaya ve klinik tabloya bağlıdır. Çocuklardaki tedavi 10 günden uzun sürmemelidir.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

RULİD, öğünlerden önce (en az 15 dakika önce veya yemeklerden 3 saat sonra) ve çiğnenmeden 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 kullanılabilir.

Hepsinde olmamakla birlikte, ağır 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 günde tek doz 150 mg olarak doz ayarlaması yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

40 kg'ın üzerindeki pediyatrik hastalarda günde 2 kez 150 mg olarak doz ayarlaması yapılmalıdır. 40 kg'ın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda günde 2 kez 150 mg olarak doz ayarlaması yapılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Makrolidlere veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık bulunanlarda

Şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda

Vücut ağırlığı 40 kg'ın altındaki çocuklarda

Vazokonstriktör ergot alkaloidleri ile birlikte 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.

Şiddetli karaciğer yetmezliğinde (sarılık ve/veya asit ile birlikte hepatik siroz gibi) roksitromisin uygulanması önerilmez. Mutlaka kullanılması gerekiyorsa, karaciğer testleri düzenli aralıklarla tekrarlanmalı ve gerekirse uygulanacak doz yarı yarıya azaltılmalıdır (yetişkinlerde günde tek doz 150 mg olmak üzere).

Roksitromisin ve metabolitlerinin böbrek yoluyla itrahi düşük orandadır (oral dozun % 10'u kadar). Böbrek yetmezliğinde doz değiştirilmeden uygulanır.

Böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği olmayan yaşlı bireylerde dozun azaltılmasına gerek yoktur.

RULİD, vücut ağırlığı 40 kg'dan düşük olan hastalarda kullanılmamalıdır.

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.

Çocuklarda Kullanım

Genç hayvan çalışmalarında, yüksek oral dozlarda roksitromisin, kemik büyümesi plakası anormallikleri ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, hayvalarda terapötik dozu uygulanan çocuklarda ölçülen bağlanmamış konsantrasyondan 10 ila 15 kat daha yüksek olan bağlanmamış plazma roksitromisin konsantrasyonu ile sonuçlanan dozlarda anormallikler görülmemiştir. Güvenlik 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'ünde $1500 / \text{mm}^3$ 'den daha az nötrofil sayısı ve % 1,2'si $1000 / \text{mm}^3$ 'ten az nötrofil sayısına sahiptir. Bunun ilacın bir etkisi olup olmadığı veya nötrofil sayısının normal bir dalgalanmasının mı yoksa çocuklarda enfeksiyona bir yanıtı mı yansıttığı bilinmemektedir.

RULİD uyarı gerektiren herhangi bir yardımcı madde içermemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Ergot Alkaloidleri

Makrolidlerle birlikte ergotamin, dihidroergotamin ve bunların türevleri veya bazı çavdar mahmuzundan üretilen vazokonstriktör ilaçlar kullanıldığı zaman ergotizm belirtilerinin görüldüğü ve ekstremitelerde nekroz ihtimalinin söz konusu olduğu bildirilmiştir. RULİD bu tür ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Terfenadin

Bazı makrolidler terfenadinle farmakokinetik etkileşime girebilirler ve bunun sonucu olarak terfenadinin serum konsantrasyonları artar. Bu durum şiddetli ventriküler aritmilere; QT intervalinde uzama, torsades de pointes ve diğer ventriküler aritmilere neden olabilir. Roksitromisinle bu tip bir reaksiyon kanıtlanmamış ve sınırlı sayıda sağlıklı gönüllüyle yapılan çalışmalar herhangi bir farmakokinetik etkileşim ya da önemli EKG değişikliği göstermemişse de, roksitromisin ve terfenadinin birlikte kullanımı önerilmez (bkz. bölüm 4.4).

Astemizol, sisaprid, pimozid

Astemizol, sisaprid ya da pimozid 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 ya da çok sınırlı düzeyde olmasına ve dolayısıyla bu izozimle proses edilen diğer ilaçların metabolizmasına etki etmemesine rağmen, roksitromisinin astemizol, sisaprid, pimozid 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).

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

Bromokriptin ile birlikte kullanıldığı zaman plazmada bromokriptin seviyesinin yükseleceği, antiparkinson aktivitenin artabileceği veya dopaminerjik ilaçların aşırı dozajı ile ilgili belirtilerin meydana çıkabileceği düşünülmelidir. Eş zamanlı kullanımlarda dikkatli olunmalıdır.

Roksitromisin siklosporinin metabolizmasını inhibe ederek kandaki siklosporin seviyesini artırabilir, kreatinin konsantrasyonunu yükseltebilir. Bu iki ilaç birlikte kullanılacağı zaman siklosporin dozu azaltılmalı ve böbrek fonksiyonu kontrol edilmelidir.

K Vitamini Antagonistleri

Gönüllülerde yapılan çalışmalarda varfarin ile etkileşim bulunmamıştır; ancak roksitromisin ve K vitamini antagonistleriyle tedavi edilen hastalarda, protrombin zamanında ya da INR (International Normalized Ratio)'da artış ve devamında ağır kanama epizodları görülmüştür. Bu yüzden roksitromisin ve vitamin K antagonistleriyle kombine tedavilerde INR'yi izlemek uygun olacaktır.

Disopiramid

İn vitro bir çalışma roksitromisinin proteine bağlı 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.

Diğer makrolidlerle olduğu gibi, roksitromisinle tedavi edilen hastalarda midazolamın etkileri güçlenebilir ve uzayabilir. Roksitromisin ve triazolam arasındaki etkileşim konusunda kesin bir yargı oluşturacak kanıt yoktur.

RULİD ile birlikte kullanıldığında teofilin plazma konsantrasyonlarında genellikle doz ayarlaması gerektirmeyen hafif bir yükselme olduğu gösterilmiştir

Karbamazepin, ranitidin, alüminyum ya da magnezyum hidroksit ve östrojen ve progesteron içeren oral kontraseptifler ile klinik olarak anlamlı bir etkileşim bulunmamaktadır.

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 etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

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

Roksitromisin'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

RULİD gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği /Fertilite

Üreme yeteneği üzerine etkisi hakkında veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Motorlu araç kullanma veya dikkat gerektiren işlerin yapılması durumunda sersemlik hissi 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).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Eozinofili

Bilinmiyor: Agranülositoz, nötropeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Anafilaktik şok

Psikiyatrik hastalıklar:

Bilinmiyor: Halüsinasyonlar, konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Sersemlik hissi, baş ağrısı

Bilinmiyor: Parestezi

Diğer makrolidlerle olduğu gibi, tat ve/veya koku alma duyularında bozukluk bildirilmiştir.

Kardiyak hastalıklar:

Bilinmiyor: QT aralığı uzaması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Bilinmiyor: Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar:

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

Bilinmiyor: Kanlı ishal, pankreatit semptomları (birçok hasta pankreatitin bilinen advers reaksiyon olduğu başka ilaçlar almışlardır), psödomembranöz kolit (bkz. bölüm 4.4)

Hepatobilyer hastalıklar:

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın olmayan : Eritema multiforme, ürtiker

Yaygın : Döküntü

Bilinmiyor : Anjiyoödem, purpura, Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) (bkz. Bölüm 4.4)

Araştırmalar:

Bilinmiyor: Karaciğer enzimlerinde artış (AST, ALT ve/veya alkalın fosfataz).

Şüpheli advers reaksiyonların rapor edilmesi

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 ÖZELLİKLERİ

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

Yetişkinler:

Emilim: Roksitromisin hızla emilir. Asidik ortamda roksitromisin stabildir ve 15 dakika içinde serumda antibiyotik bulunmuştur, aç gönüllülerde 150 mg uygulamanın ardından, 2,2 saatte pik serum seviyesine (C_{maks}) ulaşır. Roksitromisinin yemeklerden sonra alınımı emilimini azaltacağından, yemeklerden önce alınması tavsiye edilir.

Dağılım: Tek doz: Sağlıklı yetişkin deneklerde tek bir 150 mg roksitromisin oral dozun ardından belirlenen farmakokinetik parametreler aşağıdaki gibidir:

- C_{maks} : 6,6 mg/l
- C_{min} : (oral uygulamadan 12 saat sonra): 1,8 mg/l
- ortalama eliminasyon yarılanma ömrü: 10,5 saat

Tek bir 300 mg roksitromisin oral dozun ardından ortalama pik plazma değeri (C_{maks}) 9,7 mg/l'dir. Bu değere yaklaşık 1,5 saat sonra ulaşılır. 12 saat sonraki plazma seviyesi 2,9 mg/l ve 24 saat sonraki 1,2 mg/l'dir.

Tekrarlanan doz: Sağlıklı deneklere tekrarlanan doz uygulamasından sonra (10 gün boyunca her 12 saatte bir 150 mg), 2. ve 4. günler arasında plazma seviyesinde sabit bir duruma ulaşılmıştır. Sabit durum plazma konsantrasyonları aşağıdaki gibidir:

- C_{maks} : 9,3 mg/l
- C_{min} : 3,6 mg/l

11 gün boyunca her 24 saatte bir 300 mg roksitromisin uygulamasının ardından C_{maks} 10,9 mg/l'dir. Sabit durumda 24 saat sonraki C_{min} 1,7 mg/l'dir.

Roksitromisin, tekrarlanan dozların uygulanmasından 6 ila 12 saat sonra özellikle pulmoner, tonsiler ve prostatik dokulara olmak üzere çeşitli dokulara ve vücut sıvılarına yüksek penetrasyon gösterir.

Plazma protein bağlanması: % 92-96; roksitromisin esas olarak alfa-1 asit glikoproteine bağlanır. Bu bağlanma oranı, roksitromisin plazma konsantrasyonları 4,2 mg/l'yi aştığında doygun hale ulaşır ve azalır (%87).

Roksitromisin insan sütüne çok az geçer: uygulanan dozun % 0,05'ten azı.

Biyotransformasyon: Roksitromisin organizmada (CYP3A kanalıyla) çok az değişikliğe uğrar ve dozun yarısından çoğu değişmeden atılır. Üre ve dışkıda üç metabolit belirlenmiştir; majör metabolit deskladinoz roksitromisin, minör metabolitler ise N-monodimetil roksitromisin ve N-di-demetil roksitromisindir. Roksitromisin ve üç türevi idrar ve dışkıda benzer oranlarda bulunmaktadır.

İn vitro araştırmalara göre, roksitromisin CYP3A için zayıf bir inhibisyon göstermiş, ancak CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 veya CYP2D6'yı inhibe etmemiştir.

Eliminasyon: Renal ve hepatik fonksiyonları normal olan yetişkinlerde: Oral olarak doz alımından sonra roksitromisin temel olarak dışkıyla atılır (% 65), 14 C-roksitromisinin oral uygulamasından 72 saat sonra üriner radyoaktivite idrar ve dışkıda atılan toplamın sadece %12'sini gösterir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum: Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon: Çocuklarda, roksitromisinin farmakokinetik profilleri, yetişkinlerinki ile benzerdir.

Sabit durumda ve eşit dozlardaki (2,5 mg/kg) sağlıklı genç yetişkinler ile çocuklarda bulunan farmakokinetik parametrelerin karşılaştırılması:

- Pik plazma konsantrasyonları benzerdir: Ortalama değerler 8,7 ile 10,1 g/l arasındadır.
- T maks yaklaşık 2 saattir.
- Çocuklardaki terminal yarılanma ömrü uzundur: Yaklaşık 20 saat.
- Plazma konsantrasyon zaman eğrisi altındaki alan (EAA), yaş grupları arasında farksızdır.
- En düşük konsantrasyon (C_{min}) yetişkinlerdeki değerler ile benzerdir: Ortalama değerler 2,6 ile 3,4 mg/l arasında değişiklik göstermektedir.

Çocuklardaki varsayılan plazma konsantrasyonları ile yetişkinlerdeki değerler benzerdir.

C_{min} zamana karşı stabil olduğundan, çocuklardaki oldukça uzun yarılanma ömrünün, birikmeye etkisi olmaz. Çocuklardaki EAA yetişkinlerdeki ile kıyaslanabilir olduğundan, biyoyararlanım aynıdır. Bu da ürünün toplam klirensi sağlıklı yetişkinlerde ve çocuklarda kıyaslanabilir olduğunu telkin eder.

Doku dağılımı: Tonsillerde ve adenoidlerdeki dağılım aşağıdaki verileri sağlamaktadır:

- Enfeksiyonlu dokudaki roksitromisin difüzyonu hızlıdır; bu, dokudaki konsantrasyonun tek doz sonrasında ve 4 doz sonrasında benzer olduğunu gösterir.
- Tek doz 3 mg/kg uygulamasının 1 saat sonrasında, tonsillerdeki konsantrasyon $6,4 \pm 1,0$ mg/kg'dır.
- Dokudaki konsantrasyon uygulamanın ardından 12 saate kadar aynı kalmaktadır (doz aralığı)
- Çoğu dokudaki konsantrasyon, aynı zamanda ölçülen plazmadaki konsantrasyon ile aynı veya fazla bulunmuştur.

Birikmenin olmaması 12 saatlik doz uygulamasına izin vermektedir. Plazma konsantrasyonlarının çocuk ve yetişkinlerde karşılaştırılabilir olması ve dokuya iyi difüzyonu verilecek dozu belirler.

Böbrek yetmezliği: Yetişkinlerde: Roksitromisinin ve metabolitlerinin renal atılımı oral dozun yaklaşık %10'udur. Böbrek yetmezliği durumunda doz değiştirilmeden korunmalıdır.

Karaciğer yetmezliği: Ağır hepatik yetmezliği olan yetişkinlerde yarılanma ömrü uzar (25 s) ve 150 mg'lık bir oral dozdan sonra C_{maks} artar.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Roksitromisin, 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, roksitromisinin fare, sıçan ve tavşanlarda teratojenik olmadığını göstermiş ve herhangi bir mutajenik potansiyel bulgusu ortaya koymamıştır.

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

Pluronik F68

Hidroksipropil selüloz

Povidon

Aerosil 200

Magnezyum stearat

Talk

Mısır nişastası

Metil hidroksipropil selüloz

Dekstroz (susuz)

Titanyum dioksit

Propilen glikol

6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

RULİD, 10 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. No:193 Levent
34394 Şişli-İstanbul
Tel: 0212 339 10 00
Faks: 0212 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI

197/77

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.08.2001
Ruhsat yenileme tarihi: 10.08.2006

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ