

Rulid®
roxithromycin

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rulid®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

◆ **Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 150 mg/Tab**

Κάθε δισκίο περιέχει 150 mg ροξιθρομυκίνη.

◆ **Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 300 mg/Tab**

Κάθε δισκίο περιέχει 300 mg ροξιθρομυκίνη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Λοιμώξεις από ευαίσθητους στη ροξιθρομυκίνη μικροοργανισμούς και κυρίως σε:

- Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού: φαρυγγίτιδα/αμυγδαλίτιδα οφειλόμενες σε *Streptococcus pyogenes*. Οξεία παραρινοκολπίτιδα οφειλόμενη σε *Streptococcus pneumoniae*.
- Λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού: αιτιολογική θεραπεία οξείας βακτηριακής παρόξυνσης χρόνιας βρογχίτιδας οφειλόμενη σε *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ή *Streptococcus pneumoniae*. Εμπειρική θεραπεία σε ασθενείς με λοιμώξεις αναπνευστικού, στους οποίους υπάρχει υπόνοια λοίμωξης από *H. influenzae*, δεν συνιστάται. Πνευμονία οφειλόμενη σε *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*.

Στη θεραπεία της πνευμονιοκοκκικής πνευμονίας τα μακρολίδια δεν αποτελούν φάρμακα πρώτης επιλογής.

- Λοιμώξεις του γεννητικού συστήματος, εκτός από τις γονοκοκκικές λοιμώξεις.
- Μη επιπλεγμένες λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων οφειλόμενες σε *Streptococcus pyogenes* ή *Staphylococcus aureus*.

Τα αποστήματα απαιτούν συνήθως χειρουργική παροχέτευση.

Η in vitro ευαισθησία των βακτηριδίων στα αντιβιοτικά διαφέρει γεωγραφικά και χρονικά. Η επικρατούσα στην περιοχή κατάσταση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν γίνεται επιλογή αντιμικροβιακής θεραπείας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

- ◆ **Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 150 mg/tab**

Ενήλικες: 300 mg/ημέρα, 1 δισκίο το πρωί και 1 το βράδυ, με κενό στομάχο ή 15 λεπτά πριν από το γεύμα.

♦ **Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 300 mg/tab**

Ενήλικες: Από το στόμα 1 δισκίο (300 mg) την ημέρα με κενό στομάχο ή 15 λεπτά πριν από το γεύμα.

Τα δισκία των 150 mg και 300 mg λαμβάνονται με επαρκή ποσότητα νερού.

Δεν συνιστάται η χορήγηση των δισκίων 150 mg και 300 mg σε παιδιά.

♦ **Δοσολογία ενηλίκων σε ειδικές καταστάσεις**

Ηλικιωμένοι

Σε ηλικιωμένους ασθενείς, ο χρόνος ημίσειας ζωής παρατείνεται. Παρ' όλα αυτά, μετά από επανειλημμένες χορηγήσεις 150 mg ανά 12ωρο, τόσο η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα κατά το στάδιο της ισορροπίας όσο και η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη στο μεσοδιάστημα δύο δόσεων ροξιθρομυκίνης δεν διαφέρουν από αυτές που επιτυγχάνονται σε νέους ασθενείς. Για το λόγο αυτό δεν απαιτείται τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος στους υπερήλικες ασθενείς.

Σε ηλικιωμένους χορηγούνται 300 mg την ημέρα, διαιρεμένα σε δύο δόσεις, ήτοι 1 δισκίο των 150 mg το πρωί και 1 δισκίο των 150 mg το βράδυ.

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Η ροξιθρομυκίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε άτομα με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια.

Οι παράμετροι της ηπατικής λειτουργίας πρέπει να ελέγχονται τακτικά σε ασθενείς με σημεία ηπατικής δυσλειτουργίας ή σε περίπτωση που έχει εμφανιστεί ηπατική δυσλειτουργία σε προηγούμενη θεραπεία με ροξιθρομυκίνη. Αν κατά τη χορήγηση ροξιθρομυκίνης οι παράμετροι αυτές επιδεινωθούν θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Δεδομένου ότι η νεφρική απέκκριση είναι μικρή δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας, σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας.

Διάρκεια αγωγής

Η διάρκεια της αγωγής εξαρτάται από την ένδειξη για την οποία χορηγείται, από το λοιμώδη παράγοντα και την κλινική εικόνα.

4.3 Αντενδείξεις

Το Rulid αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Υπερευαισθησία στη ροξιθρομυκίνη ή στις μακρολίδες
- Συνδυασμός με αγγειοσυσπαστικά αλκαλοειδή της ερυσιβόδου ολύρας, κυρίως εργοταμίνη και διϋδροεργοταμίνη (βλ. παράγραφο 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»).
- Κύηση και γαλουχία (βλ. ιδιαίτερο κεφάλαιο).
- Τα δισκία των 300 mg αντενδείκνυται σε ασθενείς με βαριάς μορφής ηπατική ανεπάρκεια.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

♦ **Προειδοποιήσεις**

Σοβαρή αγγειοσύσπαση («εργοτισμός») με πιθανότητα νέκρωσης των άκρων έχει αναφερθεί μετά από ταυτόχρονη χορήγηση μακρολιδίων με αγγειοσυσπαστικά της ερυσιβόδου ολύρας. Πρέπει πάντα να αποκλείεται η λήψη αυτών των φαρμάκων πριν χορηγηθεί ροξιθρομυκίνη (βλ. παράγραφο 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»).

◆ Προφυλάξεις

Σε σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (π.χ. κίρρωση του ήπατος με ίκτερο ή/και ασκίτη) η δόση πρέπει να μειώνεται στο ήμισυ (π.χ. σε ενήλικες 150 mg εφάπαξ ημερησίως).

Η απέκκριση της ροξιθρομυκίνης και των μεταβολιτών της από τους νεφρούς ανέρχεται σε 10% περίπου της από του στόματος χορηγούμενης δόσης. Δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας, σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας.

Δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας στους ηλικιωμένους.

Σε συγκεκριμένες καταστάσεις, τα μακρολίδια περιλαμβανομένης της ροξιθρομυκίνης ενδέχεται να επιμηκύνουν το διάστημα QT. Γι' αυτό, απαιτείται προσοχή όταν η ροξιθρομυκίνη χρησιμοποιείται σε ασθενείς με συγγενές παρατεταμένο διάστημα του QT, με συνυπάρχουσες καταστάσεις που προδιαθέτουν σε αρρυθμίες (π.χ. μη διορθωμένη υποκαλιαιμία ή υπομαγνησιαμία, κλινικά σημαντική βραδυκαρδία) και σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά της τάξης IA και της τάξης III (βλ. παράγραφο 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»).

Όπως είναι γνωστό ότι συμβαίνει με άλλα μακρολίδια, ενδέχεται να επιδεινωθεί η μυασθένεια gravis από τη ροξιθρομυκίνη.

Οι ασθενείς με σπάνια δυσασπορόρροφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης-

◆ Συγχορηγήσεις που αντενδείκνυνται

- Αγγειοσυσπαστικά της ερυσιβόδου ολύρας (βλ. 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).
- Λινκομυκίνη

◆ Συγχορηγήσεις που δεν συνιστώνται

- Τερφεναδίνη

Μερικά μακρολίδια παρουσιάζουν φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με την τερφεναδίνη που οδηγεί σε αύξηση των συγκεντρώσεών της στον ορό. Αυτό έχει σαν συνέπεια σοβαρή κοιλιακή αρρυθμία όπως torsades de pointes. Παρ' όλο ότι τέτοια αντίδραση δεν έχει αναφερθεί με τη ροξιθρομυκίνη και μελέτες σε περιορισμένο αριθμό υγιών εθελοντών δεν έχουν δείξει καμιά φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση ή σχετικές μεταβολές του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ), εντούτοις δεν συνιστάται η συγχορήγηση ροξιθρομυκίνης με τερφεναδίνη.

- Αστεμιζόλη, σιζαπρίδη, πιμοζίδη:

Άλλα φάρμακα, όπως είναι η αστεμιζόλη, η σιζαπρίδη ή η πιμοζίδη, τα οποία μεταβολίζονται στο ήπαρ από το ισοένζυμο CYP3A σχετίζονται με παράταση του διαστήματος QT ή/και με αρρυθμίες της καρδιάς (torsades de pointe) λόγω αύξησης των επιπέδων τους στον ορό δευτερογενώς μετά από αλληλεπίδραση με σημαντικούς ανασταλτές αυτού του ισοενζύμου, στα οποία περιλαμβάνονται ορισμένα αντιμικροβιακά του τύπου των μακρολιδίων.

Μολονότι η ροξιθρομυκίνη εμφανίζει περιορισμένη ή και καθόλου ικανότητα να αλληλεπιδρά με το CYP3A και γι' αυτό να αναστέλλει το μεταβολισμό άλλων φαρμάκων που μετατρέπονται από αυτό το ισοένζυμο εντούτοις δεν μπορεί ούτε να διακριβωθεί ούτε να αποκλειστεί με βεβαιότητα η πιθανότητα κλινικής αλληλεπίδρασης μεταξύ της ροξιθρομυκίνης και των προαναφερθέντων φαρμάκων. Γι' αυτό δεν συνιστάται η συγχορήγηση ροξιθρομυκίνης με αυτά τα φάρμακα.

◆ Προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε μελέτες με εθελοντές δεν παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση με βαρφαρίνη. Ωστόσο, αύξηση του χρόνου προθρομβίνης ή του Διεθνούς Δείκτη Ομαλοποίησης (INR) οι οποίοι μπορούν να εξηγηθούν από λοιμώξεις, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ροξιθρομυκίνη και ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Θεωρείται φρόνιμη η πρακτική παρακολούθησης του INR κατά τη συνδυασμένη αγωγή ροξιθρομυκίνης με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ.

Σε μια *in vitro* μελέτη έχει παρατηρηθεί ότι η ροξιθρομυκίνη μπορεί να εκτοπίσει τη συνδεδεμένη με πρωτεΐνη δισοπυραμίδη. Αυτό το φαινόμενο *in vivo* έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση των συγκεντρώσεων της ελεύθερης δισοπυραμίδης στον ορό. Συνεπώς θα πρέπει να παρακολουθείται το ηλεκτροκαρδιογράφημα και, εφόσον είναι δυνατό, οι συγκεντρώσεις δισοπυραμίδης στον ορό.

• Διγοξίνη και άλλες καρδιακές γλυκοσίδες

Μελέτη σε υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η ροξιθρομυκίνη μπορεί να αυξήσει την απορρόφηση της διγοξίνης. Πολύ σπάνια η δράση αυτή, συνήθης για τα άλλα μακρολίδια, μπορεί να καταλήξει σε τοξικότητα από τις καρδιακές γλυκοσίδες. Αυτό μπορεί να εκδηλωθεί με συμπτώματα όπως ναυτία, έμετο, διάρροια, κεφαλαλγία ή ζάλη. Η τοξικότητα από καρδιακές γλυκοσίδες δυνατόν επίσης να αποκαλύψει διαταραχές του καρδιακού ρυθμού ή/και της αγωγιμότητας. Συνεπώς, θα πρέπει να παρακολουθούνται το ΗΚΓάφημα και, αν είναι δυνατό, οι συγκεντρώσεις των καρδιακών γλυκοσιδών στον ορό σε ασθενείς οι οποίοι αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με ροξιθρομυκίνη και διγοξίνη ή άλλες καρδιακές γλυκοσίδες. Αυτό θεωρείται υποχρεωτικό στην περίπτωση που παρουσιαστούν συμπτώματα τα οποία, υποδηλώνουν υπερδοσολογία από καρδιακές γλυκοσίδες.

Η ροξιθρομυκίνη, όπως συμβαίνει με τα άλλα μακρολίδια, πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά της τάξης ΙΑ και της τάξης ΙΙΙ (βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

◆ Συνδυασμοί που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη

Η ροξιθρομυκίνη, όπως και άλλα μακρολίδια, μπορεί να αυξήσει την επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου της μιδαζολάμης καθώς και το χρόνο ημίσειας ζωής της. Γι' αυτό οι δράσεις της μιδαζολάμης μπορεί να ενισχυθούν και να παραταθούν σε ασθενείς που λαμβάνουν ροξιθρομυκίνη. Δεν υπάρχει πειστική απόδειξη αλληλεπίδρασης μεταξύ ροξιθρομυκίνης και τριαζολάμης.

Έχει παρατηρηθεί μια μικρή αύξηση των συγκεντρώσεων της θεοφυλλίνης ή της κυκλοσπορίνης Α στο πλάσμα, η οποία δεν απαιτεί αλλαγές στη συνήθη δοσολογία.

◆ Άλλες

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση με καρβαμαζεπίνη, ρανιτιδίνη, υδροξείδιο του μαγνησίου ή του αργιλίου, από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά περιλαμβανομένων των οιστρογόνων και των προγεσταγόνων.

Η απορρόφηση του φαρμάκου δεν επηρεάζεται όταν χορηγείται πριν τα γεύματα.

◆ Επίδραση στις εργαστηριακές και διαγνωστικές δοκιμασίες

Καμιά γνωστή.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Μελέτες σε πειραματόζωα δεν έδειξαν τερατογενετική ή εμβρυοτοξική δράση σε δόσεις μέχρι και 200 mg/kg σωματικού βάρους την ημέρα ή αλλιώς 40 φορές της θεραπευτικής δόσης για τους ανθρώπους.

Η ασφάλεια για το έμβryo από τη ροξιθρομυκίνη δεν έχει εξακριβωθεί στην ανθρώπινη κύηση.

Γαλουχία

Μικρή ποσότητα ροξιθρομυκίνης απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα των ανθρώπων. Γι' αυτό ο θηλασμός ή η θεραπεία της μητέρας πρέπει να διακόπτονται, όπως απαιτείται.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Απαιτείται προσοχή λόγω της πιθανότητας εμφάνισης ζάλης.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Έρευνες: Αύξηση των ηπατικών ενζύμων (AST, ALT ή/και της αλκαλικής φωσφατάσης).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος: Ηωσινοφιλία.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος: Ζάλη, κεφαλαλγία, παραισθησία. Όπως συμβαίνει και με άλλα μακρολίδια, έχουν αναφερθεί διαταραχές της γεύσης (περιλαμβανομένης της αγευσίας) ή/και απώλεια της όσφρησης (περιλαμβανομένης της ανοσμίας).

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου: Βρογχόσπασμος.

Διαταραχές του γαστρεντερικού: Ναυτία, έμετος, επιγαστραλγία (δυσπεψία), διάρροια (ορισμένες φορές με πρόσμικξη αίματος). Έχουν παρατηρηθεί συμπτώματα παγκρεατίτιδας. Στους περισσότερους ασθενείς είχαν χορηγηθεί άλλα φάρμακα για τα οποία η παγκρεατίτιδα ήταν γνωστή ανεπιθύμητη αντίδραση.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Πολύμορφο ερύθημα, εξάνθημα, κνίδωση, αγγειοοίδημα, πορφύρα.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις: Επιλοίμωξη: Όπως συμβαίνει και με τα άλλα αντιβιοτικά, η χορήγηση ροξιθρομυκίνης και ειδικότερα αν είναι παρατεταμένη δυνατόν να έχει ως επακόλουθο την ανάπτυξη μη ευαίσθητων μικροοργανισμών. Ουσιώδους σημασίας είναι η επαναλαμβανόμενη παρακολούθηση της κατάστασης του ασθενή. Στην περίπτωση που εμφανιστεί επιλοίμωξη κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα αντιμετώπισης.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: Αναφυλακτική καταπληξία.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων: Χολοστατική ή ηπατοκυτταρική οξεία ηπατίτιδα (ορισμένες φορές με ίκτερο).

Ψυχιατρικές διαταραχές: Ψευδαισθήσεις.

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας συνιστάται πλύση στομάχου και συμπτωματική αγωγή. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Μακρολίδια, κωδικός ATC: J01FA06

Η ροξιθρομυκίνη είναι μια ημι-συνθετική, αντιμικροβιακή ουσία που ανήκει στην κατηγορία των μακρολιδίων.

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Αντιμικροβιακή δράση: Το φυσικό αντιμικροβιακό φάσμα της ροξιθρομυκίνης είναι το ακόλουθο:

α) Στελέχη συνήθως ευαίσθητα

- *Streptococcus group A (Streptococcus pyogenes)*
- *Streptococcus group C*
- *Streptococcus group G*

- *Streptococcus mitis, sanguis, viridans*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Neisseria meningitidis*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Bordetella pertussis*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Corynebacterium diphtheriae*
- *Listeria monocytogenes*
- *Clostridium*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Pasteurella multocida*
- *Chlamydia trachomatis, psittaci και pneumoniae*
- *Ureaplasma urealyticum*
- *Legionella pneumophila*
- *Helicobacter pylori*
- *Gardnerella vaginalis*

β) Στελέχη με μεταβλητή ευαισθησία

- *Haemophilus influenzae* (συνήθως ανθεκτικός)
- *Bacteroides fragilis*
- *Vibrio cholerae*
 - *Staphylococcus aureus, Staphylococcus coagulase negative* (μη ανθεκτικοί στη μεθικιλίνη)
- *Staphylococcus epidermidis*

γ) Ανθεκτικά στελέχη:

- *Enterobacteriaceae*
- *Pseudomonas spp*
- *Acinetobacter spp*

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η ροξιθρομυκίνη απορροφάται γρήγορα. Το αντιβιοτικό βρίσκεται στον ορό ήδη 15 λεπτά μετά τη λήψη. Η μέγιστη στάθμη στον ορό επιτυγχάνεται 2,2 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση 150 mg επί κενού στομάχου.

Η ροξιθρομυκίνη όταν χορηγείται με κενό στομάχο υπό μορφή δισκίου 300 mg από το στόμα απορροφάται γρήγορα. Η ροξιθρομυκίνη είναι περισσότερο σταθερή σε όξινο περιβάλλον από τις άλλες μακρολίδες: βρίσκεται στον ορό ήδη 15 λεπτά μετά τη λήψη.

Σε υγιή άτομα η μέγιστη στάθμη στον ορό επιτυγχάνεται σε 1,5 ώρα (T_{max}) μετά την από του στόματος χορήγηση 300 mg.

Η απορρόφηση ελαττώνεται με τη λήψη τροφής γι' αυτό συνιστάται τα δισκία να λαμβάνονται πριν τα γεύματα.

Κατανομή

Εφάπαξ δόση: Μετά την από του στόματος χορηγούμενη εφάπαξ δόση 1 δισκίου 150 mg σε υγιή άτομα, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι έχουν ως ακολούθως:

- μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα: 6,6 mg/l
- μέση συγκέντρωση (12 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση): 1,8 mg/l
- μέσος χρόνος ημίσειας ζωής: 10,5 ώρες.

Μετά την από του στόματος εφάπαξ χορηγούμενη δόση 1 δισκίου 300 mg σε υγιή άτομα, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) της ροξιθρομυκίνης είναι κατά μέσον όρο 9,7 mg/l.

Η τιμή αυτή επιτυγχάνεται σε 1,5 ώρα περίπου (T_{max}). Σε 12 ώρες η υπολειπόμενη

συγκέντρωση είναι 2,9 mg/l και σε 24 ώρες 1,2 mg/l.

Επαναλαμβανόμενες δόσεις: Μετά από χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων σε υγιή άτομα (150 mg κάθε 12 ώρες για 10 ημέρες), η σταθερή κατάσταση στο πλάσμα επιτυγχάνεται μεταξύ της 2ης και της 4ης ημέρας. Οι συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση έχουν ως ακολούθως:

- μέγιστη συγκέντρωση: 9,3 mg/l

- ελάχιστη συγκέντρωση: 3,6 mg/l

Μετά τη χορήγηση 300 mg κάθε 24 ώρες για 11 ημέρες η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) της ροξιθρομυκίνης είναι 10,9 mg/l.

Κατά τη σταθερή κατάσταση, η υπολειπόμενη συγκέντρωση (24 ώρες) είναι 1,7 mg/l.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής στους ενήλικες είναι $11,2 \pm 4,4$ ώρες.

Η διείσδυση στους διάφορους ιστούς και τα υγρά του σώματος είναι καλή, ιδιαίτερα στον πνεύμονα, στις αμυγδαλές και στον προστάτη, 6 και 12 ώρες μετά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση ροξιθρομυκίνης.

Σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος: 96%. Η ροξιθρομυκίνη συνδέεται κυρίως με την α-1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη. Η σύνδεση αυτή παρουσιάζει κορεσμό και το ποσοστό μειώνεται όταν η συγκέντρωση της ροξιθρομυκίνης υπερβαίνει τα 4 mg/l.

Μικρές ποσότητες ροξιθρομυκίνης έχουν ανιχνευθεί στο γάλα, μικρότερες από το 0,05% της χορηγηθείσας δόσης.

Βιομετασχηματισμός

Η ροξιθρομυκίνη μεταβολίζεται μόνο μερικά, δεδομένου ότι περισσότερο από το 50% της μητρικής ουσίας απεκκρίνεται αναλλοίωτο.

Έχουν ανιχνευθεί 3 μεταβολίτες στα ούρα και στα κόπρανα: η descladinose roxithromycin είναι ο κύριος μεταβολίτης και οι N-mono και N-didemethyl roxithromycin, δύο μικρότερης σημασίας.

Η αναλογία με την οποία αποβάλλονται η ροξιθρομυκίνη και οι 3 μεταβολίτες στα ούρα και στα κόπρανα είναι ίδια.

Απέκκριση

Η απέκκριση της ροξιθρομυκίνης γίνεται κυρίως από τα κόπρανα. 72 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση επισημασμένης με άνθρακα ροξιθρομυκίνης (^{14}C), 12% της ραδιενέργειας αποβάλλεται από τα ούρα, ενώ το υπόλοιπο από τα κόπρανα.

Φαρμακοκινητική σε ειδικές ομάδες ατόμων

Ηλικιωμένοι: Μετά τη χορήγηση 1 δισκίου 300 mg, η μέγιστη συγκέντρωση της ροξιθρομυκίνης στο πλάσμα (C_{max}) είναι κατά μέσο όρο 17,8 mg/l και επιτυγχάνεται σε 1,5 ώρα περίπου.

Η υπολειπόμενη συγκέντρωση σε 24 ώρες είναι 5,2 mg/l.

Στους ηλικιωμένους ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι κατά μέσο όρο διπλάσιος.

Η απόκλιση από τη γραμμική κινητική είναι περισσότερο έντονη σε ηλικιωμένα άτομα, όπου παρατηρείται η αύξηση της συγκέντρωσης στο πλάσμα μετά από επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις να είναι μικρότερη από την αναμενόμενη. Αυτό πιθανότατα οφείλεται σε κορεσμό της σύνδεσης της ροξιθρομυκίνης στις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Νεφρική ανεπάρκεια: Μετά τη χορήγηση 1 δισκίου 300 mg, η μέγιστη συγκέντρωση της ροξιθρομυκίνης στο πλάσμα (C_{max}) είναι 10,2 mg/l και επιτυγχάνεται σε 2,2 ώρες. Η υπολειπόμενη συγκέντρωση σε 24 ώρες είναι 3,4 mg/l.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 16 ώρες.

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια: Μετά την από του στόματος χορήγηση ενός

δισκίου 150 mg, ο χρόνος ημίσειας ζωής αυξάνεται σε 25 ώρες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια-

Η ροξιθρομυκίνη, όπως και η ερυθρομυκίνη, έχει δείξει *in vitro* να προκαλεί μια εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση παράταση του QRS. Τέτοιες επιδράσεις δεν παρατηρήθηκαν σε ανθρώπους αλλά θεωρούνται σαν πιθανές στην κλινική πράξη.

Οξεία τοξικότητα

Η ροξιθρομυκίνη εμφανίζει μικρή τοξικότητα μετά από οξεία χορήγηση (LD50 με περίπου 750 mg/kg από του στόματος σε ποντικούς, 1000-1700 mg/kg από του στόματος σε αρουραίους και > 2000 mg/kg από του στόματος σε σκύλους).

Χρόνια τοξικότητα

Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση τα βασικά όργανα-στόχοι ήταν το ήπαρ και το πάγκρεας.

Η δράση στο ήπαρ ήταν πιο έκδηλη στο σκύλο απ' ό,τι στον αρουραίο, σε δόσεις που κυμαίνονταν από 180 mg/kg/ημερησίως για 1 μήνα έως 100 mg/kg/ημέρα για 6 μήνες σε σύγκριση με 400 και 125 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα στις αυτές μελέτες στον αρουραίο: τα αποτελέσματα που εμφανίστηκαν με αυτές τις δόσεις ήταν επίσης πιο έκδηλα στο σκύλο απ' ό,τι στον αρουραίο.

Η δράση στο πάγκρεας εντοπίστηκε στην ενδοκρινή μοίρα στον αρουραίο αλλά πιο έντονα στην εξωκρινή μοίρα στο σκύλο: τα φαινόμενα αυτά έγιναν αντιληπτά μετά από χορήγηση υψηλών δόσεων ή για μακρό χρονικό διάστημα.

Στον αρουραίο παρατηρήθηκε ακόμη κάποια επίδραση στα δόντια.

Τερατογόνος δράση

Τα πρωτότυπα τοξικολογικά στοιχεία έδειξαν επίσης ότι η ροξιθρομυκίνη δεν εμφάνισε ούτε τερατογόνο δράση στον ποντικό, στον αρουραίο ή στο κουνέλι ούτε εκδηλώθηκε μεταλλαξιογόνος δράση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

◆ Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο 150 mg/Tab., 300 mg/Tab.

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Πολυοξυαιθυλενο-πολυπροπυλενογλυκόλη
Πολυβιδόνη
Πυριτίου διοξείδιο κολλοειδές
Μαγνήσιο στεατικό
Τάλκη
Άμυλο αραβοσίτου

Επικάλυψη με υμένιο των 150 mg/Tab., 300 mg/Tab.

Υπρομελλόζη
Γλυκόζη άνυδρη
Τιτανίου διοξείδιο CI 77891 (E 171)
Προπυλενογλυκόλη

6.2 Ασυμβατότητες

Καμιά γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Διατηρείται σε θερμοκρασία $\leq 25^{\circ}\text{C}$.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

♦ *Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο των 150 mg/Tab.*

Κουτί με 10 δισκία (BLIST 1 x 10, BT x 10)

♦ *Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο των 300 mg/Tab.*

Κουτί με 8 δισκία (BLIST 1 x 8, BT x 8)

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμιά ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

sanofi-aventis AEBE

Λεωφ. Συγγρού 348 – Κτήριο Α΄

176 74 Καλλιθέα

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

• **Ημερομηνία πρώτης έγκρισης**

♦ *Rulid 150 mg/tab:* 06.11.1989

♦ *Rulid 300 mg/tab:* 26.09.1994

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

03-02-2010