

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Roxitron, 150 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę powlekana zawiera 150 mg roksytromycyny (*Roxithromycinum*)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletki powlekane są białe, okrągłe i obustronnie wypukłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zakażeń bakteryjnych wywołanych przez drobnoustroje wrażliwe na roksytromycynę:

- zapalenie migdałków (angina) wywołane przez paciorkowce z grupy A (beta-hemolizujące) – jako alternatywa dla antybiotyków beta-laktamowych;
- ostre zapalenie zatok obocznych nosa, gdy nie można zastosować antybiotyku beta-laktamowego;
- nadkażenia w przebiegu ostrego zapalenia oskrzeli;
- zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli;
- pozaszpitalne zapalenie płuc u pacjentów bez czynników ryzyka, bez objawów ciężkiego stanu klinicznego i bez objawów klinicznych wskazujących na zakażenie wywołane przez pneumokoki;
- zakażenia skóry i tkanki podskórnej o lekkim przebiegu, wywołane przez *Staphylococcus aureus* lub *Streptococcus pyogenes*;
- nierzeżączkowe zakażenia narządów płciowych, wywołane przez *Chlamydia trachomatis* lub *Ureaplasma urealyticum*.

W przypadku podejrzenia atypowego zapalenia płuc makrolidy są wskazane niezależnie od nasilenia objawów.

Podejmując decyzję o leczeniu produktem Roxitron należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

1 tabletki rano i 1 tabletki wieczorem, co 12 godzin (300 mg na dobę).

Długość leczenia zależy od wskazań terapeutycznych, drobnoustroju wywołującego zakażenie i obrazu klinicznego choroby.

Dzieci i młodzież

W razie konieczności zastosowania roksytromycyny u dzieci, należy zastosować produkt o mniejszej zawartości substancji czynnej.

Zaburzenia czynności nerek

Tylko stosunkowo niewielka ilość leku (około 10% przyjętej doustnie roksytromycyny) jest wydalana przez nerki, dlatego u pacjentów z niewydolnością nerek modyfikacja dawkowania nie jest konieczna.

Niewydolność wątroby

Nie zaleca się stosowania produktu Roxitron u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, np. z marskością wątroby z żółtaczką i (lub) wodobrzuszem. Jednak jeśli zastosowanie roksytromycyny jest konieczne, dawkę należy zmniejszyć o połowę i regularnie kontrolować czynność wątroby. Czynność wątroby należy również kontrolować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz u osób, u których niewydolność wątroby wystąpiła podczas stosowania roksytromycyny w przeszłości. Jeśli w trakcie stosowania roksytromycyny dojdzie do pogorszenia parametrów czynności wątroby, należy rozważyć przerwanie podawania produktu Roxitron.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku modyfikacja dawkowania nie jest konieczna.

Sposób podawania

Produkt Roxitron należy podawać przed posiłkami.

Tabletki należy połykać popijając dostateczną ilością wody.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną albo inne antybiotyki makrolidowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie alkaloidów sporyszu zwężających naczynia krwionośne.

Jednoczesne stosowanie takich leków, jak astemizol, cyzapryd, pimozyd, terfenadyna, ze względu na możliwość wystąpienia arytmii komorowych (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Donoszono o przypadkach silnego zwężenia naczyń (zatrucia sporyszem), mogącego powodować martwicę kończyn, podczas jednoczesnego stosowania antybiotyków makrolidowych i alkaloidów sporyszu zwężających naczynia krwionośne. Z tego powodu, przed podaniem roksytromycyny, należy upewnić się, że pacjent nie przyjmuje leków z grupy alkaloidów sporyszu.

Należy zachować szczególną ostrożność stosując produkt Roxitron u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli w trakcie stosowania produktu Roxitron u pacjenta wystąpi biegunka, ponieważ może być ona objawem rzekomobłoniastego zapalenia jelit, wywołanego

przez toksyny nadmiernie namnożonej w jelitach bakterii *Clostridium difficile*. Zapalenie może mieć przebieg lekki lub ciężki - lekkie zwykle ustępuje po odstawieniu leku, a w cięższych przypadkach konieczne może być zastosowanie metronidazolu lub wankomycyny. Pacjent nie powinien przyjmować leków hamujących perystaltykę jelit ani innych działających zapierająco.

Makrolidy, w tym roksytromycyna, mogą u niektórych pacjentów powodować wydłużenie odstępu QT. Należy zachować ostrożność stosując roksytromycynę u pacjentów z wrodzonym wydłużeniem odstępu QT, w sytuacjach sprzyjających wystąpieniu zaburzeń rytmu serca (np. niewyrównana hipokaliemia lub hipomagnezemia, klinicznie znacząca bradykardia) oraz u pacjentów otrzymujących leki przeciwartmicyczne klasy IA i III.

Roksytromycyna, podobnie jak inne makrolidy, może powodować nasilenie miastonii.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Alkaloidy sporyszu zwężające naczynia krwionośne

Jednoczesne stosowanie alkaloidów sporyszu zwężających naczynia krwionośne i roksytromycyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Terfenadyna

Niektóre antybiotyki makrolidowe mogą zwiększać stężenie terfenadyny w surowicy i w konsekwencji powodować ciężkie komorowe zaburzenia rytmu serca (zwłaszcza zaburzenia typu *torsade de pointes*) w trakcie jednoczesnego stosowania z terfenadyną. Chociaż podobnych reakcji nie obserwowano w przypadku roksytromycyny, a badania prowadzone na ograniczonej liczbie zdrowych ochotników wykazały brak podobnych interakcji lub istotnych zmian w zapisie EKG, to jednak jednoczesne stosowanie roksytromycyny i terfenadyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Astemizol, cyzapryd, pimozyd

Niektóre antybiotyki makrolidowe hamują eliminację leków metabolizowanych przez izoenzym wątrobowy CYP3A (w tym astemizolu, cyzaprydu i pimozydu), co może powodować wydłużenie odstępu QT i (lub) arytmie (głównie zaburzenia typu *torsade de pointes*). Choć roksytromycyna nie ma wcale lub ma jedynie ograniczoną zdolność wiązania CYP3A i hamowania metabolizmu innych leków metabolizowanych przez ten izoenzym, to nie można wykluczyć z całą pewnością wystąpienia klinicznych interakcji pomiędzy roksytromycyną i wymienionymi wyżej lekami, w związku z czym jednoczesne stosowanie roksytromycyny z tymi lekami jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Leki przeciwzakrzepowe

W badaniach przeprowadzonych u ochotników nie obserwowano interakcji roksytromycyny z warfaryną. Jednak u pacjentów leczonych roksytromycyną i lekami z grupy antagonistów witaminy K (np. pochodnymi kumarolu) odnotowano przypadki wydłużenia czasu protrombinowego lub wzrostu wartości INR (co jednak mogło być spowodowane samym zakażeniem). Zaleca się, aby podczas leczenia skojarzonego roksytromycyną i antagonistami witaminy K kontrolować wartości INR.

Dyzopiramid

W badaniu przeprowadzonym w warunkach *in vitro* wykazano, że roksytromycyna może wypierać dyzopiramid z jego połączeń z białkami. W warunkach *in vivo* takie działanie może spowodować zwiększenie stężenia wolnego dyzopiramidu w surowicy, dlatego w trakcie jednoczesnego stosowania tych leków należy kontrolować czynność serca za pomocą EKG i, w miarę możliwości, stężenia dyzopiramidu w surowicy.

Digoksylna i inne glikozydy nasercowe

Roksytromycyna, podobnie jak wiele innych antybiotyków makrolidowych, może zwiększać wchłanianie digoksylny, co bardzo rzadko może powodować nasilenie działań niepożądanych glikozydów nasercowych (mogą wystąpić takie objawy, jak nudności, wymioty, biegunka, bóle lub zawroty głowy, a także zaburzenia przewodzenia lub rytmu serca). Z tego powodu, u pacjentów

przyjmujących jednocześnie roksytromycynę i digoksynę lub inny glikozyd nasercowy należy kontrolować czynność elektryczną serca oraz, w miarę możliwości, stężenie glikozydów nasercowych w surowicy. Takie postępowanie jest konieczne, jeśli wystąpią objawy świadczące o przedawkowaniu glikozydów nasercowych.

Midazolam, triazolam

Podobnie jak inne antybiotyki makrolidowe, roksytromycyna może zwiększać pole pod krzywą (AUC) oraz wydłużać okres półtrwania ($T_{1/2}$) midazolamu, a w związku z tym, również nasilać i wydłużać jego działanie. Brak ostatecznych dowodów potwierdzających występowanie interakcji pomiędzy roksytromycyną i triazolamem.

Teofilina

Roksytromycyna może zwiększać stężenia teofiliny w osoczu, a w związku z tym również nasilać jej działania niepożądane, jednak modyfikowanie dawkowania roksytromycyny z powodu tej interakcji zwykle nie jest konieczne.

Cyklosporyna

Roksytromycyna może zwiększać stężenie cyklosporyny w osoczu, jednak modyfikowanie dawkowania roksytromycyny z powodu tej interakcji zwykle nie jest konieczne.

Leki przeciwartmyczne klasy IA i III

Roksytromycynę, podobnie jak inne makrolidy, należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki przeciwartmyczne klasy IA i III (patrz punkt 4.4).

Inne

W przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono, by roksytromycyna wchodziła w klinicznie istotne interakcje z karbamazepiną, wodorotlenkiem glinu lub magnezu, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi estrogeny i progestageny ani z ranitydyną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Badania na zwierzętach, dotyczące wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3) są niewystarczające. Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Produktu Roxitron nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Brak doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania roksytromycyny u kobiet karmiących piersią. Wiadomo jednak, że niewielkie ilości roksytromycyny przenikają do mleka kobiet karmiących, dlatego jeśli pacjentka karmi piersią, nie powinna stosować roksytromycyny, albo przerwać karmienie piersią na czas leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Roxitron może powodować zawroty głowy, jeśli więc wystąpią one podczas leczenia, nie należy prowadzić pojazdów mechanicznych ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania przedstawionych poniżej działań niepożądanych jest nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: eozynofilia.

Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, bóle głowy, parestezje. Tak jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, donoszono o występowaniu zaburzeń smaku (w tym brak smaku) lub powonienia (w tym brak węchu).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: skurcz oskrzeli.

Zaburzenia żołądka i jelit: nudności, wymioty, bóle w nadbrzuszu (niestrawność), biegunka (czasami krwawa). Obserwowano objawy zapalenia trzustki; większość z tych pacjentów otrzymywała także inne leki, które mogły spowodować zapalenie trzustki jako działanie niepożądane.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: rumień wielopostaciowy, wysypka, pokrzywka, plamica.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: nadkażenia: jak w przypadku innych antybiotyków, stosowanie roksytromycyny, zwłaszcza przez dłuższy czas, może spowodować narastanie oporności drobnoustrojów. Niezwykle ważna jest wielokrotna ocena stanu pacjenta. W razie wystąpienia nadkażenia podczas leczenia roksytromycyną należy zastosować odpowiednie leczenie.

Zaburzenia układu immunologicznego: obrzęk naczynioruchowy, wstrząs anafilaktyczny.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: cholestatyczne lub, rzadziej, ostre zapalenie wątroby (czasami z żółtaczką).

Zaburzenia psychiczne: omamy.

Badania diagnostyczne: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych: AspAT, AlAT i (lub) fosfatazy zasadowej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych {aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}, e-mail: adr@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Po przedawkowaniu występują zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka). Mogą również wystąpić lub nasilić się takie działania niepożądane, jak bóle i zawroty głowy.

Postępowanie po przedawkowaniu obejmuje płukanie żołądka, podawanie węgla aktywnego oraz leczenie objawowe. Nie ma swoistego antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antybiotyki do stosowania ogólnego, makrolidy; kod ATC: J01F A06.

Roksytromycyna jest półsyntetycznym antybiotykiem należącym do grupy makrolidów.

Hamuje zależną od RNA syntezę białek na etapie wydłużania łańcuchów peptydowych, przyłączając się w sposób odwracalny do podjednostki 50 S rybosomu.

Spektrum działania przeciwbakteryjnego roksytromycyny jest szerokie.

- **Szczepy wrażliwe in vitro** (MIC <1 mg/l):

Bordetella pertussis, *Borrelia burgdorferi*, *Branhamella catarrhalis*, *Campylobacter coli**, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia trachomatis*, *Ch. psittaci* i *Ch. pneumoniae*, *Clostridium*, w tym *Clostridium perfringens*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Enterococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Helicobacter pylori*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus spp.* wrażliwe na metycylinę, *Mobiluncus spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Peptostreptococcus spp.**, *Porphyromonas spp.*, *Propionibacterium acnes*, *Rhodococcus equi*, *Streptococcus spp.*, w tym *Streptococcus pneumoniae*;

*Wrażliwość zaznaczonego szczepu zależy od epidemiologii i poziomu oporności w danym kraju.

- **Szczepy średnio wrażliwe** (1 mg/l ≤ MIC ≤ 4 mg/l):

Haemophilus influenzae, *Ureaplasma urealyticum*, *Vibrio cholerae*.

- **Szczepy odporne** (MIC > 4 mg/l):

Acinetobacter spp., *Bacteroides fragilis*, *Enterobacteriaceae*, *Fusobacterium*, *Staphylococcus spp.* odporne na metycylinę (*S. aureus* i koagulazo-ujemne), *Mycoplasma hominis*, *Nocardia spp.*, *Pseudomonas spp.*

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Dorośli

Roksytromycyna po podaniu doustnym szybko się wchłania z przewodu pokarmowego i nie ulega rozkładowi w środowisku kwaśnym. W osoczu stężenia wykrywalne osiąga już w 15. minucie od podania, a stężenie maksymalne 2,2 godziny od przyjęcia doustnego w dawce 150 mg, na czczo. Pokarm zmniejsza wchłanianie roksytromycyny (dlatego należy przyjmować ją przed posiłkiem).

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 150 mg u zdrowych osób dorosłych maksymalne stężenie w osoczu wynosiło 6,6 mg/l, minimalne stężenie w osoczu (12 godzin od podania) wynosiło 1,8 mg/l, a średni okres półtrwania - 10,5 godziny.

Podczas podawania wielokrotnego (150 mg co 12 godzin przez 10 dni) zdrowym ochotnikom stan stacjonarny osiągnęto pomiędzy 2. a 4. dniem od rozpoczęcia leczenia; stężenie maksymalne wynosiło 9,3 mg/l, a minimalne 3,6 mg/l.

Wiązanie roksytromycyny z białkami osocza wynosi 96% (wiąże się głównie z alfa-1 kwaśną glikoproteina). Wiązanie to jest nasycone, a prędkość wysycania zmniejsza się, gdy stężenie roksytromycyny w osoczu przekracza 4 mg/l.

Roksytromycyna dobrze przenika do większości tkanek i płynów organizmu ludzkiego (zwłaszcza do płuc, migdałków i gruczołu krokowego) w ciągu 6–12 godzin po podaniu doustnym. Do mleka matki przenika w ilościach śladowych: stwierdza się w nim mniej niż 0,05% podanej dawki.

Badania nad dystrybucją roksytromycyny w migdałkach i węzłach chłonnych wykazały, że:

- roksytromycyna szybko rozprzestrzenia się w tkankach; jej średnie stężenie w tkankach po podaniu pojedynczej dawki jest podobne do tego, jakie osiąga po podaniu czterech dawek;
- stężenie roksytromycyny w tkankach utrzymuje się na wysokim poziomie do 12 godzin do chwili podania (dzięki czemu można ją podawać co 12 godzin);
- w wielu tkankach stężenie roksytromycyny jest co najmniej takie samo, jak jej stężenie w osoczu (mierzone w tym samym czasie).

Roksytromycyna nie kumuluje się w organizmie i można ją podawać co 12 godzin. Dzięki dobrej dystrybucji do tkanek oraz temu, że osiąga porównywalne stężenia w osoczu dzieci i dorosłych, możliwe jest zalecenie jednakowego dawkowania we wszystkich rodzajach zakażeń.

Metabolizm i eliminacja

Roksytromycyna metabolizowana jest głównie w wątrobie. Ponad połowa podanej dawki jest wydalana w postaci niezmienionej. W moczu i kale wykryto trzy metabolitów rokсыtromycyny: główny metabolit to deskładynozorokсыtromycyna, a dwa inne metabolity, to N-monedemetylorokсыtromycyna i N-didemetylorokсыtromycyna. Rokсыtromycyna i jej trzy metabolity są wydalane z moczem i kałem w podobnych proporcjach.

U osób dorosłych z prawidłową czynnością wątroby i nerek rokсыtromycyna jest wydalana głównie z kałem (tą drogą wydalane jest 65% dawki podanej doustnie). Znacznie mniejsza ilość rokсыtromycyny wydalana jest z moczem (72 godziny po doustnym podaniu rokсыtromycyny znakowanej ¹⁴C radioaktywność w moczu odpowiadała 12% całkowitej ilości rokсыtromycyny wydalanej z moczem i kałem).

U osób dorosłych z zaburzeniami czynności nerek, wydalanie rokсыtromycyny i jej metabolitów przez nerki odpowiada około 10% całkowitej dawki doustnej (dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek – patrz punkt 4.2).

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby okres półtrwania wydłuża się (25 godzin), a C_{max} zwiększa (dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby – patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie teratogenne i embriotoksyczne

W badaniach na zwierzętach, którym lek podawano w dawkach do 40-krotnie większych niż zalecane dla ludzi, nie stwierdzono by lek działał teratogenie czy embriotoksycznie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Hydroksypropyloceluloza
Krzemionka koloidalna (E551)
Skrobia żelowana
Poloksamer
Powidon K90F (E572)
Magnezu stearynian
Talk

Otoczka tabletki (Opadry Y-107000)

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25° C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Roxitron, 150 mg, tabletki powlekane pakuje się po 10 sztuk w blistry z folii PVC/Al.
W pudełku tekturowym z nadrukiem umieszcza się 1 blister wraz z ulotką informacyjną.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praga 7
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 10323

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.04.2004 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03.07.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO