

~~2008-04-28~~

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Renicin, 150 mg, tabletki powlekane

2008-05-28

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Roxithromycinum

1 tabletka powlekana zawiera 150 mg roksytromycyny.

Substancje pomocnicze biologicznie czynne: laktoza.

Pełny wykaz substancji pomocniczych – patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe lub białawe, okrągłe, obustronnie wypukłe po obu stronach tabletki powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zakażenia wywołane przez drobnoustroje wrażliwe na roksytromycynę:

- zakażenia górnych dróg oddechowych (paciorkowcowe zapalenie gardła, ostre zapalenie zatok obocznych nosa),
- zapalenie ucha środkowego,
- zakażenia dolnych dróg oddechowych (zapalenie płuc, zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli),
- zakażenia skóry i tkanek miękkich, wywołane przez gronkowce,
- błonica,
- nierzęzączkowe zapalenie cewki moczowej, zapalenie pochwy i szyjki macicy, wywołane przez *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie u dorosłych

Zwykle zalecana dawka dla pacjentów o masie ciała powyżej 40 kg wynosi 300 mg na dobę, tzn. 150 mg (1 tabletka) co 12 godzin lub 300 mg (2 tabletki) co 24 godziny (15 minut przed posiłkiem).

Sposób stosowania leku

Tabletki należy przyjmować w całości, bez rozgryzania, popijając dużą ilością płynu, około kwadransa przed posiłkiem, gdyż wtedy substancja czynna najlepiej się wchłania.

Dawkowanie u osób z ciężką niewydolnością wątroby lub nerek

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby dawkę leku należy zmniejszyć: należy podawać 150 mg raz na dobę (jedna tabletka 150 mg co 24 godziny, 15 minut przed posiłkiem).

Takie samo dawkowanie zaleca się u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny $<0,25$ ml/s czyli <15 ml/min).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na roksytromycynę lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.
- Nadwrażliwość na antybiotyki makrolidowe.
- Jednoczesne podawanie preparatów zawierających ergotaminę lub dihydroergotaminę, a także terfenadynę, astemizol, cyzapryd, pimozyd, ze względu na możliwość wystąpienia arytmii komorowych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas stosowania roksytromycyny u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. U tych osób roksytromycynę stosuje się tylko w przypadku jednoznacznych wskazań; podczas leczenia należy okresowo kontrolować czynność wątroby lub zmniejszyć o połowę dawkę.

Szczególną ostrożność należy zachować podczas stosowania roksytromycyny u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 25 ml/s); należy wówczas zmniejszyć dawkę roksytromycyny lub wydłużyć odstępy czasu między kolejnymi dawkami.

Podczas przedłużonego stosowania roksytromycyny może wystąpić nadkażenie opornymi drobnoustrojami.

Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli u pacjenta występuje biegunka w okresie stosowania leku. 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. W cięższych przypadkach lekarz może zalecić przyjmowanie metronidazolu lub wankomycyny. Pacjent nie powinien przyjmować leków hamujących perystaltykę ani innych działających zapierająco.

Preparat Renicin zawiera laktozę. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie należy stosować roksytromycyny równocześnie z lekami zawierającymi ergotaminę lub innymi alkaloidami sporyszu. Ergotamina może powodować skurcz naczyń krwionośnych z objawami poważnego niedotlenienia, w wyniku którego następuje martwica tkanki.

Stosowanie roksytromycyny w skojarzeniu z takimi lekami, jak astemizol, terfenadyna, pimozyd lub cyzapryd może powodować wydłużenie odstępu QT i ciężkie komorowe zaburzenia rytmu serca, spowodowane zwiększeniem stężenia tych leków w osoczu.

Równoczesne stosowanie teofiliny i roksytromycyny może powodować nieznaczące klinicznie zwiększenie stężenia teofiliny w surowicy i nasilenie jej działań niepożądanych.

Należy zachować ostrożność u pacjentów, u których roksytromycyna stosowana jest równocześnie z warfaryną (lub innymi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi) lub cyklosporyną. Donoszono o nasileniu działania warfaryny oraz zwiększeniu stężeń cyklosporyny w osoczu, co powodowało konieczność monitorowania czasu protrombinowego lub INR (ang. International Normalisation Ratio) oraz stężeń cyklosporyny w osoczu.

Należy zachować ostrożność, jeśli roksytromycyna stosowana jest równocześnie z benzodiazepinami (diazepam, triazolam, midazolam, alprazolam) i digoksyną lub innymi glikozydami nasercowymi.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie należy stosować roksytromycyny w pierwszym trymestrze ciąży.

W drugim i trzecim trymestrze ciąży roksytromycyna może być stosowana tylko w razie zdecydowanej konieczności i pod ścisłą kontrolą lekarza.

Roksytromycyna jest wydzielana do mleka matek karmiących w bardzo niewielkich ilościach.

Podczas stosowania roksytromycyny u matki należy jednak ściśle kontrolować niemowlę karmione piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych

Roksytromycyna może wywoływać zawroty głowy, co może wpływać na sprawność psychofizyczną podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane podczas stosowania roksytromycyny nie są częste i rzadko prowadzą do zaprzestania leczenia.

Mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

- zaburzenia żołądka i jelit: nudności, wymioty, wzdęcia, skurcze, bóle brzucha, biegunka lub zaparcie, utrata apetytu;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: skórne reakcje nadwrażliwości (zaczerwienienie, pokrzywka, świąd, wysypka);
- zaburzenia układu nerwowego: ból głowy, zawroty głowy, szumy uszne, encefalopatia;
- zaburzenia serca: tachykardia, wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu serca;
- zaburzenia układu immunologicznego: obrzęk naczynioruchowy, wstrząs anafilaktyczny, reakcje alergiczne objawiające się skurczem oskrzeli;
- zaburzenia krwi i układu chłonnego: eozynofilia, limfopenia;
- zaburzenia endokrynologiczne: hiperglikemia;
- zaburzenia układu rozrodczego i piersi: kandydoza pochwy;
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz, żółtaczką cholestatyczna, ostre uszkodzenie komórek wątroby.

Ponadto opisywano podwyższenie temperatury ciała, zaburzenia smaku i węchu, zmianę zabarwienia paznokci.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania antybiotyków makrolidowych mogą wystąpić nudności, wymioty, biegunka, rzadko zaburzenie czynności wątroby, bóle i zawroty głowy.

W przypadku przedawkowania konieczne jest płukanie żołądka z dodatkiem węgla aktywowanego. Stosuje się leczenie objawowe. Nie ma specyficznego antidotum. Hemodializa i dializa otrzewnowa nie są skuteczne w usuwaniu roksytromycyny z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: antybiotyki do stosowania ogólnego, makrolidy.

Kod ATC: J 01 FA 06

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Roksytromycyna jest półsyntetyczną pochodną erytromycyny, antybiotyku z grupy makrolidów. Jej działanie przeciwbakteryjne *in vitro* jest porównywalne z zakresem działania erytromycyny. Spektrum przeciwbakteryjne obejmuje: *Staphylococcus spp.* (z wyjątkiem metacyclino-opornych drobnoustrojów) i *Staphylococcus epidermidis*, wiele gatunków paciorkowców (*Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. viridans*), *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, jak również rzadziej występujące drobnoustroje (*Clostridium diphtheriae*, *Bordetella pertussis*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Helicobacter pylori*, *Ureaplasma urealyticum*, *Rickettsia rickettsii* i *Rickettsia conorii*). Ostatnio potwierdzono działanie roksytromycyny na *Haemophilus influenzae*.

Roksytromycyny osiąga duże stężenia w osoczu, tkankach i płynach ustrojowych oraz ma długi okres półtrwania, dzięki czemu możliwe jest wydłużenie przerw między kolejnymi dawkami. Nie przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego, z wyjątkiem stanu zapalnego opon mózgowych. Roksytromycyna jest klinicznie skuteczna w leczeniu zakażeń górnych i dolnych dróg oddechowych, skóry i tkanek miękkich, zakażeń układu moczowo-płciowego. W większości zakażeń jej skuteczność jest porównywalna do skuteczności bardziej znanych leków, takich jak erytromycyna, preparaty złożone amoksycyliny z kwasem klawulanowym i cefaklor. Roksytromycyna jest na ogół dobrze tolerowana. Obserwowano niewielki odsetek występowania działań niepożądanych (poniżej 4%).

Mechanizm działania

Podobnie jak inne antybiotyki makrolidowe, roksytromycyna działa poprzez hamowanie syntezy białek w komórce bakteryjnej. Roksytromycyna działa poprzez łączenie się z podjednostką 50S rybosomu wrażliwych drobnoustrojów i blokuje reakcje translokacji.

Dzięki dobremu przenikaniu do komórek, działa na drobnoustroje wewnątrz komórki (*Chlamydia*, *Legionella*, *Listeria*, *Toxoplasma*).

Roksytromycyna kumuluje się w ludzkich monocytach; współczynnik stężenia wewnątrz i zewnątrzkomórkowego wynosi C/E=14 i jest znacznie większy niż w przypadku erytromycyny. Ponadto roksytromycyna przenika dobrze do ludzkich leukocytów, charakteryzujących się różnorodnością jąder komórkowych. Stężenia roksytromycyny w komórkach ludzkich makrofagów oraz stopień pochłaniania przez te komórki są wielokrotnie większe niż analogiczne stężenia erytromycyny.

In vitro roksytromycyna wykazuje synergiczne działanie bakteriobójcze z ludzkimi fagocytami, krwinkami obojętnochołonnymi o różnorodnych jądrach komórkowych i monocytami.

Roksytromycyna w stężeniach poniżej wartości MIC znacząco zwiększa fagocytozę *Staphylococcus aureus* w ludzkich makrofagach. Fagocytoza bakteryjna jest zwiększona w zakażeniach *Staphylococcus aureus* wcześniej leczonych roksytromycyną. Działanie stymulujące erytromycyny jest słabe.

Roksytromycyna może być stosowana jako środek immunosupresyjny i (lub) przeciwalergiczny, ponieważ hamuje aktywację limfocytów T. Roksytromycyna w znacznym stopniu hamuje wytwarzanie cytokin, w tym czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF – ang. tumor necrosis factor alpha), które są zwykle uwalniane z fagocytów po stymulacji przez endotoksyny bakteryjne. Działanie to jest korzystne z klinicznego punktu widzenia w leczeniu przewlekłych chorób układu oddechowego.

Roksytromycyna może być stosowana w zapobieganiu uszkodzeniom tkanek w zakażeniach wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa*.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Roksytromycyna jest szybko wchłaniana z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym.

Najwyższe stężenia w osoczu osiągane są po 1,5 do 2 godzin po podaniu i mieszczą się w zakresie 6,6 do 7,9 mg/l po dawce 150 mg oraz 9,1 do 10,8 mg/l po dawce 300 mg.

Podanie roksytromycyny 15 minut po posiłku powoduje 2-krotne zmniejszenie maksymalnego stężenia w osoczu i pola pod krzywą (AUC), natomiast podanie leku 15 minut przed posiłkiem nie ma wpływu na jego wchłanianie. Stężenie roksytromycyny osiąga stan stacjonarny w czwartej dobie po podaniu wielokrotnym, przy czym nie obserwuje się dalszego kumulowania się roksytromycyny.

Dystrybucja

Podobnie jak inne antybiotyki makrolidowe, roksytromycyna jest rozmieszczana w całym organizmie. Maksymalne stężenia występują w tkankach i płynach ustrojowych (powyżej wartości MIC₉₀ dla większości wrażliwych bakterii).

Roksytromycyna specyficznie, silnie i w pełni wiąże się w osoczu z α₁-glikoproteinami.

Klirens osoczowy roksytromycyny zależy od dawki i stężenia w osoczu.

Metabolizm

Niewielkie ilości podanego leku są metabolizowane w wątrobie. W moczu i kale zidentyfikowano trzy metabolity roksytromycyny (dekladynoza oraz pochodne N-monodemetylowe i N-didemetylowe) i dodatkowo dwa niezidentyfikowane metabolity w kale.

Wydalanie

Po jednorazowym podaniu 150 mg roksytromycyny, 74,2% leku jest wydalone w nie zmienionej, czynnej postaci, z tego 53,4% z kałem, 7–12% z moczem i poniżej 15% przez drogi oddechowe. Biologiczny okres półtrwania roksytromycyny po jednorazowym podaniu 150–300 mg wynosi odpowiednio od 7,2 do 15,5 godzin, przy czym występują duże różnice między poszczególnymi pacjentami i u danego pacjenta.

Profil farmakokinetyczny roksytromycyny u dzieci i osób w podeszłym wieku jest zbliżony do profilu u osób dorosłych.

U pacjentów z lekką do umiarkowanej niewydolnością nerek, farmakokinetyka roksytromycyny nie zależy od stopnia uszkodzenia nerek, dlatego nie jest konieczne modyfikowanie dawkowania leku.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 0,25 ml/s), okres półtrwania w fazie eliminacji jest dłuższy niż u osób z prawidłową czynnością nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nieistotne

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Glikol polietylenopolipropylenowy (Pluronic F-68),
Celuloza mikrokrystaliczna,
Powidon,
Skrobi glikolan sodowy,
Skrobia przeżelowana,
Krospowidon,
Krzemionka koloidalna,
Magnezu stearynian.

Otoczka tabletki:

Hypromeloza,
Hydroksypropyloceluloza,
Laktoza bezwodna,
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E 171),
Wosk Carnauba.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Nie należy stosować leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przechowywać w opakowaniu oryginalnym.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Al/PVC/PVDC zawierające 10 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

6.6 Szczegółowe środki ostrożności dotyczące usuwania i (lub) przygotowania leku do stosowania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1526 Ljubljana
Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4674

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

17.12.1999/23.03.2005/10.02.2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008-06-20