

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

RoxiHEXAL®

1. Търговско име на лекарствения продукт:
RoxiHEXAL®
(РоксиХЕКСАЛ®)

2. Количествен и качествен състав:

1 филмирана таблетка съдържа 150 mg или 300 mg roxithromycin.

За помощните вещества виж т.б.1.

3. Лекарствена форма:

Филмирани таблетки

150 mg: бели, кръгли, биконвексни, с делителна черта от едната страна и надпис "R 150"

300 mg: бели, кръгли, биконвексни, с делителна черта от едната страна и надпис: "R 300"

4. Клинични данни:

4.1. Показания:

Инфекции, причинени от организми, чувствителни към roxithromycin и податливи на перорална терапия:

- инфекции на горния респираторен тракт, като инфекции в областта на уши-нос-гърло (напр. тонзилит, фаренгит, синусит, отитис медиа)
- инфекции на въздухоностните пътища (напр. бронхит, пневмония)
- инфекции на уrogenиталния тракт (с изключение на гонококова инфекция)
- кожни инфекции

4.2. Дозировка и начин на приложение:

Възрастни: 150 mg roxithromycin сутрин и вечер през интервал от 12 часа или 300 mg roxithromycin като еднократна дневна доза през интервал от 24 часа.

Деца с телесно тегло над 40 kg: 150 mg roxithromycin два пъти дневно през интервал от 12 часа.

При деца с тегло под 40 kg трябва да се прилагат лекарствени форми с по-ниска концентрация.

Тежки чернодробни нарушения

При пациенти с тежки чернодробни нарушения дозата трябва да бъде намалена наполовина - 150 mg roxithromycin/ден (виж т. 4.4).

Бъбречни нарушения и пациенти в напреднала възраст

Според фармакокинетичните проучвания не се изисква коригиране на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност и при пациенти в напреднала възраст (виж т. 4.4).

Начин и продължителност на употреба

Филмираните таблетки трябва да се приемат цели с много течност (напр. чаша с вода) 15 минути преди хранене.

Стр. 1 от 13	
МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-13482/22.06.06	
698/06.06.06	<i>Miley</i>



Продължителността на лечение зависи от клиничните и бактериологични показания. Лечението трябва да продължи най-малко 2 дни след отшумяване на симптомите.

При стрептококови инфекции, уретрит, цервицит и цервиковагинит терапията трябва да продължи най-малко 10 дни, за да се избегне рецидив или късни усложнения.

Според наличния клиничен опит RoxiHEXAL® не трябва да се приема повече от 4 седмици.

4.3. Противопоказания:

RoxiHEXAL® не трябва да се прилага при:

- свръхчувствителност към активната субстанция roxithromycin или към други макролиди
- едновременно приложение на лекарствени продукти, съдържащи ergotamine или dihydroergotamine (виж т. 4.5).

Едновременното приложение на субстанции като terfenadine, astemizole, cisapride и pimozone, които могат да причинят камерни аритмии (*torsades de pointes*, удължаване на QT интервала) е противопоказано (виж т. 4.5).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба:

Нарушена чернодробна функция

Пациенти с нарушена чернодробна функция не трябва да приемат RoxiHEXAL®. Ако се налага приложение на продукта, трябва да се проследяват нивата на чернодробните ензими. При тежки чернодробни нарушения, дозата трябва да бъде намалена наполовина (виж т. 4.2).

Чернодробна токсичност

Въпреки че няма клинично значими промени в биохимичните параметри при лечение с roxithromycin, след продължителна терапия трябва да се внимава за чернодробна токсичност, под форма на чернодробни и холестатични реакции.

Бъбречна недостатъчност

При пациенти с бъбречна недостатъчност и при пациенти в напреднала възраст не е необходима промяна на дозата, съгласно наличните фармакокинетични проучвания (виж. т. 4.2).

Пациенти в напреднала възраст

При пациенти в напреднала възраст (>65 години) елиминационният полуживот е удължен, поради което равновесната плазмена концентрация е леко увеличена. Не е необходима промяна на дозата. Поради липса на данни при повторно приложение се препоръчва наблюдение на чернодробната функция (виж. т. 4.2).

Деца

Наблюдавани са аномалии в растежа на костите при предклинични проучвания на млади животни при 30-60 пъти по-високи нива на плазмена концентрация на roxithromycin в сравнение с клинично използваните



Не са наблюдавани промени при нива на плазмена концентрация от 10 до 15 пъти по-висока от терапевтично използваната. Поради това се препоръчва доза от 5-8 mg/kg телесно тегло.

Резистентност

Съществува кръстосана резистентност с erythromycin.

Както и при всеки друг антибиотик, продължителното или многократно лечение може да доведе до развитие на резистентни организми или микози.

В случай на съществуваща хипокалиемия, атриовентрикуларни проводни нарушения, аритмия или известна QT пролонгация roxithromycin трябва да се прилага внимателно при непосредствен ЕКГ мониторинг и след точно диагностициране.

В случай на тежка и персистираща диария е възможно да възникне псевдомембранозен колит. Трябва да се обмисли спиране на терапията. Противопоказани са продукти, потискащи перисталтиката. В случай на тежка остра реакция на свръхчувствителност (напр. анафилаксия), лечението трябва да бъде спряно незабавно и трябва да се предприемат обичайните спешни мерки като приложение на антихистамини, кортикостероиди, симпатикомиметици и евентуално изкуствено дишане.

Съвет към диабетиците:

1 филмирана таблетка съдържа по-малко от 0.01 въглехидратни единици.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия:

Ерготаминови алкалоиди

При едновременно приложение на макролиди и dihydroergotamine или нехидрогенирани ерго-алкалоиди с вазоконстрикторно действие могат да възникнат нарушения в перфузията, особено на пръстите на ръцете и краката. Поради това едновременното им приложение с RoxiHEXAL® трябва да се избягва.

Theophylline

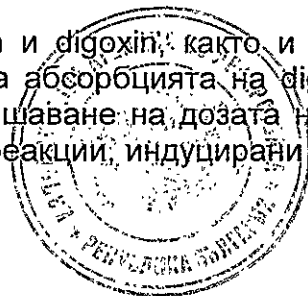
По време на терапия с RoxiHEXAL® елиминирането на theophylline може да бъде понижено, при което могат да се наблюдават нежелани лекарствени реакции на theophylline (потенциране на ефекта). Препоръчва се мониториране на серумните концентрации на theophylline по време на терапията, ако те са над 15 mg/l в началото на лечението с RoxiHEXAL®.

Антагонисти на витамин К

При пациенти, лекувани с roxithromycin и антагонисти на витамин К, в отделни случаи е описано удължаване на протромбиновото време, което може да се дължи на инфекцията. При фармакологични проучвания не са били наблюдавани лекарствени взаимодействия с варфарин.

Digoxin

При едновременно приложение на roxithromycin и digoxin, както и при други макролиди, е било наблюдавано повишаване на абсорбцията на digoxin и на концентрацията му в кръвта (= индиректно повишаване на дозата на digoxin). Това може да доведе до нежелани лекарствени реакции, индуцирани от digoxin. Това се отнася и за другите сърдечни глюкозиди.



Midazolam

При едновременно приложение на roxithromycin и midazolam AUC може да се увеличи и елиминационния полуживот на midazolam да се удължи. По тази причина може да се потенцира и пролонгира ефекта на midazolam.

Disopyramide

При проучвания *in vitro* е наблюдавано изместване на disopyramide от roxithromycin от местата му на свързване с плазмените протеини. Едновременното приложение на roxithromycin и disopyramide може да доведе до повишаване серумните нива на disopyramide.

Terfenadine

Някои макролиди показват фармакокинетични взаимодействия с terfenadine, които водят до повишаване серумната концентрация на terfenadine. Това може да доведе до тежки камерни аритмии като *torsades de pointes*. Въпреки че не са били наблюдавани такива реакции с roxithromycin и проучванията при малък брой пациенти не са показали фармакокинетични взаимодействия или промени в ЕКГ, не се препоръчва едновременна употреба на roxithromycin и terfenadine.

Astemizole, cisapride, pimozone

Едновременното приложение на roxithromycin и astemizole, cisapride и pimozone може да доведе до повишаване серумните концентрации на тези субстанции (= индиректно повишаване на дозата) и не се препоръчва, поради риск от сърдечни аритмии.

Ciclosporin

При едновременно лечение с roxithromycin и ciclosporin може да се наблюдава леко повишаване серумната концентрация на ciclosporin. Най-общо не е необходимо коригиране на дозата.

Не са наблюдавани взаимодействия с:

- антиациди
- H₂-рецепторни антагонисти
- carbamazepine
- warfarin

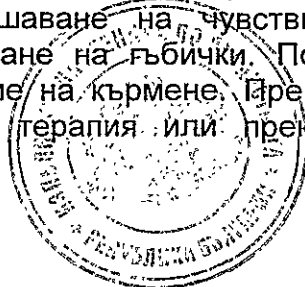
4.6. Бременност и кърмене:

Бременност

Въпреки че не са били наблюдавани тератогенни или фетотоксични ефекти при проучвания при различни животински видове, roxithromycin не трябва да се приема по време на бременност, докато няма достатъчно данни.

Кърмене

Няма клиничен опит по време на кърмене; само много малки количества от roxithromycin (по-малко от 0.05% от приетата доза) се екскретират в майчиното мляко. При кърмачетата е възможно повишаване на чувствителността, раздразване на чревната флора и колонизиране на гъбички. Поради това roxithromycin не трябва да се прилага по време на кърмене. Препоръчва се използването на алтернативна антибиотична терапия или прекъсване на кърменето.



4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини:

Способността за шофиране и работа с машини може да бъде нарушена при сънливост.

4.8. Нежелани лекарствени реакции:

По време на терапия с RoxiHEXAL® не често са наблюдавани гастроинтестинални нарушения като гадене и/или повръщане, стомашни болки или диария, както и отделни случаи на кървава диария. Не често (< 1/100) са наблюдавани запек и флатуленция.

В редки случаи по време на терапия с RoxiHEXAL® могат да се наблюдават реакции на свръхчувствителност с различна тежест, предимно на кожата и лигавиците като зачервяване, оток с или без пруритус, пурпура, рядко оток на лицето, езика и/или ларинкса, диспнея до животозастрашаващ шок. В тези случаи терапията с RoxiHEXAL® трябва да бъде прекъсната незабавно и е необходимо адекватното лечение (напр. шокова терапия).

В много редки случаи са наблюдавани главоболие, вертиго или парестезия.

В редки случаи е било съобщено преходно повишаване на серумните концентрации на трансаминазите (SGOT, SGPT, гама-GT), алкалната фосфатаза и билирубин.

В отделни случаи са наблюдавани симптоми на хепатоцелуларно увреждане (хепатит) с натрупване на жлъчна течност (холестаза). В отделни случаи по време или след терапия с roxithromycin са наблюдавани симптоми на панкреатит, които отшумяват след прекратяване на терапията. Всички пациенти, при които е наблюдавана тази нежелана лекарствена реакция, са приемали преди терапията или едновременно лекарствени продукти, при които панкреатит е нежелана лекарствена реакция.

В отделни случаи са били описани нарушения на вкуса и/или обонянието.

Рядко са били съобщени (<1/1000) шум в ушите, астения, чувство на дискомфорт и екзема.

В много редки случаи са били наблюдавани възбуда и припадъци.

При един случай по време на прием на roxithromycin са наблюдавани erythema multiforme, синдром на Stevens-Johnson и епидермална некролиза.

Рядко са наблюдавани случаи на неутропения.

Възможно е да настъпят промени в чревната флора. Токсините на *Clostridium difficile* в редки случаи могат да причинят псевдомембранозен ентероколит.

В много редки случаи е възможно да се появи суперинфекция с *Candida*, напр. на лигавицата на устата и влагалището.

4.9. Предозиране:

В случай на предозиране: стомашна промивка и симптоматично лечение.

Няма специфичен антидот.

5. Фармакологични данни:

5.1. Фармакодинамични свойства:

АТС Код: J01FA06

Механизъм на действие

Антимикробният ефект на roxithromycin се основава на инхибиране на рибозомно контролирания протеинов синтез в резултат на свързването му с 50s-субединицата на бактериалните рибозоми.



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

RoxiHEXAL®

Стр. 6 от 13

Съществува почти пълна кръстосана резистентност с erythromycin. Възможно е развитие на резистентност, както при erythromycin.

Тип на ефекта и спектър

Roxithromycin е антибиотик от групата на макролидите. Техният ефект е предимно бактериостатичен. Спектърът на действие е подобен на този при erythromycin.

Данни за резистентност

В съответствие с Swedish Reference Group for Antibiotics трябва да се имат предвид следните данни за чувствителност:

Чувствителен: ≤ 1 mg/ml

Умерено чувствителен: = 2–4 mg/ml

Резистентен: ≥ 8 mg/ml

Спектър на действие на roxithromycin

Европейски данни за придобита резистентност в %

Видове	n	Произход на данните	Резистентност (в %)
Чувствителни, Грам-положителни аероби			
Corynebacterium diphtheriae	410		няма данни
Listeria monocytogenes	20; 63		няма данни
Staphylococcus aureus ³⁾ erythromycin-чувствителни	645		няма данни
Staphylococcus aureus methicillin-чувствителни	737		няма данни
Staphylococcus aureus oxacillin-чувствителни	няма данни	Германия	16.7%
Staphylococcus aureus коагулазо-негативни	423	Швеция	> 10%
Streptococcus agalactiae	38; 47		няма данни
Streptococcus pneumoniae ^{2) 2a)} ³⁾ penicillin-чувствителни	20 30 150	Белгия Норвегия Швеция	36% 6.2% 1-10%
Streptococcus pyogenes ¹⁾	38; 59 80	Швеция	1-10%
Streptococci Група А	Няма съобщени	Холандия Франция	0%
Streptococci Група С, G	42; 27	Германия	1-10%
Чувствителни, Грам-отрицателни аероби			
Bordetella pertussis	75; 36		няма данни
Gonococcus	96		няма данни
Meningococcus	26; 17		няма данни
Moraxella catarrhalis	188; 62	Швеция	<1%
Други чувствителни микроорганизми			
Chlamydia trachomatis ^{4) 5) 6)}	50	Швеция	<1%
Chlamydia pneumoniae ³⁾	Референтен щам	Швеция	<1%
Chlamydia psittaci	Референтен щам	Швеция	<1%

Gardnerella vaginalis	31		няма данни
Legionella pneumophila	100		няма данни
Mycoplasma pneumoniae ³⁾	20; 25	Швеция	<1%
Ureaplasma urealyticum ^{4) 6)}	100		няма данни
Междинни, Грам-положителни аероби			
Staphylococcus aureus ³⁾	няма данни	Швеция Германия	1-10% и 58.5%, съответно
Междинни, анаеробни			
Clostridium perfringens	133		няма данни
Други междинни микроорганизми			
Vibrio cholerae	30		няма данни
Резистентни, Грам-положителни аероби			
Enterococcus faecalis и E. faecium	406 и 306		няма данни
Staphylococcus aureus erythromycin-резистентни	273 няма данни	Германия Австрия	>90% >90%
Staphylococcus aureus oxacillin-резистентни	няма данни	Германия	>90%
Staphylococcus aureus methicillin-резистентни	181	Германия	няма данни
Staphylococcus epidermidis	15	Германия	няма данни
Резистентни, Грам-отрицателни аероби			
Haemophilus influenzae	116	Германия	41%
Enterobacteriaceae			няма данни
Pasteurella multocida	22		
Pseudomonas spp.			няма данни
Резистентни, анаеробни			
Clostridium difficile	12; 26		няма данни
Грам-негативни бацили			няма данни
Bacteroides fragilis	148		няма данни
Други резистентни микроорганизми			
Mycoplasma hominis ⁶⁾	30		няма данни

- 1) тонзилит/фарингит
- 2) пневмония
- 2а) пневмония (хоспитализирани пациенти), остра екзацербация на хроничен бронхит
- 3) остър бронхит, инфекции на долните дихателни пътища
- 4) урогенитална инфекция
- 5) неспецифични уретрити
- 6) негонококови уретрити/цервиковагинити

Разпространението на резистентността може да варира за различните географски региони и видове; изисква се информация за местната резистентност, особено в случаи на тежки инфекции. Микроорганизми, класифицирани като умерено чувствителни или резистентни въз основа на натрупания опит (виж по-горе) или информация, могат да бъдат чувствителни при клинично приложение в зависимост от географската област.

Таблицата по-горе показва вероятността, дали микроорганизмите са чувствителни към roxithromycin или не.



5.2. Фармакокинетични свойства:

Абсорбция

При доброволци след перорално приложение на 1 филмирана таблетка от 150 mg roxithromycin се наблюдава бърза абсорбция на субстанцията. Roxithromycin се открива в серума 15 минути след приложението му; пик в плазмената концентрация се достига след около 2 часа. След еднократна перорална доза от 150 mg roxithromycin са установени следните нива при възрастни индивиди:

- средна пикова плазмена концентрация 6.6 mg/l (5.4-7.9 mg/l)
- средна плазмена концентрация 12 часа след перорално приложение 1.8 mg/l.

Roxithromycin не показва линейна кинетика.

Многократно приложение при възрастни

При прием на две филмирани таблетки от 150 mg roxithromycin през интервал от 12 часа може да се постигне ефективна плазмена концентрация срещу чувствителни организми в продължение на 24 часа.

След многократно приложение през 12 часов интервал равновесната концентрация се достига в рамките на 2-4 дни (между 4^{та} и 8^{та} доза).

Измерени са следните средни концентрации на субстанциите:

- пикова плазмена концентрация 9.3 mg/l
- падова плазмена концентрация 3.6 mg/ml (непосредствено преди следващият прием при 12 часов интервал).

След прием на 300 mg roxithromycin на 24 часов интервал за 11 дни, C_{max} е 10.9 mg/l. Тези нива са по-ниски от очакваните, тъй като roxithromycin не показва линейна кинетика. При равновесно състояние остатъчната концентрация след 24 часа е 1.7 mg/l.

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Пациенти в напреднала възраст

След еднократен прием на 300 mg roxithromycin пиковата плазмена концентрация се достига след около 1.5 h и е средно 17.8 mg/l.

Различието в сравнение с линейната кинетика е по-изразено при пациенти в напреднала възраст, поради това повишението на плазмената концентрация след многократен прием е по-ниско от очакваното.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

След еднократен прием на 300 mg roxithromycin пиковата плазмена концентрация се достига след 2.2 h и е 10.2 mg/l. След 24 часа плазменото ниво е все още 3.4 mg/l.

Тъканна концентрация при възрастни

Разпределението в тъканите е добро. Измерени са следните средни нива на тъканна концентрация при възрастни след приложение на три филмирани таблетки roxithromycin 150 mg, приети през интервал от 12 часа:

Концентрации (mg/kg телесно тегло)	Бял дроб	Тонзили	Простата
6 часа след последния прием	5.6	2.6	2.8
12 часа след последния прием	3.7	1.7	2.4



При проучвания за пенетрацията в лакрималната, слюнчена и плеврална течност roxithromycin достига концентрация в лакрималната течност двойно по-голяма от тази в серума; концентрацията в слюнката е минимална. Измерената концентрация в плевралната течност е 40% от серумната концентрация.

Свързване с плазмените протеини

В зависимост от концентрацията серумното протеиново свързване е главно с киселинния алфа-1-гликопротеин. При концентрация от 0.84-4.2 mg/l то е между 96.4 и 93.3%, при серумна концентрация от 8.4 mg/l то е 86.6%, и при концентрация от 12.6 mg/l то 73.4%.

Метаболизъм

Roxithromycin се метаболизира само в малка степен. В плазмата се открива само непроменена субстанция. В урината 50% от екскретираната радиоактивност се открива в непроменената субстанция; идентифицирани са 3 метаболита. Основният метаболит (descladinose дериват) е около 20%, двата второстепенни метаболита (N-monodemethyl, N-didemethyl деривати) – заедно общо около 5%. Във фекалиите са открити метаболити, сходни на тези в урината.

Екскреция

По-голямата част от roxithromycin се екскретира чрез фекалиите. В урината приблизително 12% от 150 mg се отделят за по-малко от 72 часа.

$Cl_{tot} = 3.63 \pm 0.49$ ml/min

$Cl_{non-renal} = 3.24 \pm 0.59$ ml/min

Бъбречният клирънс е зависим от дозата и времето.

Време за серумен полуживот

Времето за плазмен полуживот при възрастни след прием на 150 mg е приблизително 8.3-10.5 h.

Елиминационният полуживот показва дозова зависимост.

При пациенти в напреднала възраст елиминационният полуживот е удвоен (26-27 h), но AUC не се променя. При пациенти с бъбречна недостатъчност елиминационният полуживот е 16 h. В случаи на тежко чернодробно увреждане след перорален прием на 150 mg roxithromycin елиминационният полуживот е пролонгиран до 25 h.

Бионаличност

RoxiHexal® 150 mg

Сравнително проучване за бионаличност, проведено през 1998 (отворено, кръстосано, рандомизирано) с 37 здрави доброволци (18 мъже и 19 жени; на възраст между 18 и 40 год.) показва следните данни след еднократен прием на 1 филмирана таблетка в сравнение с референтен продукт:

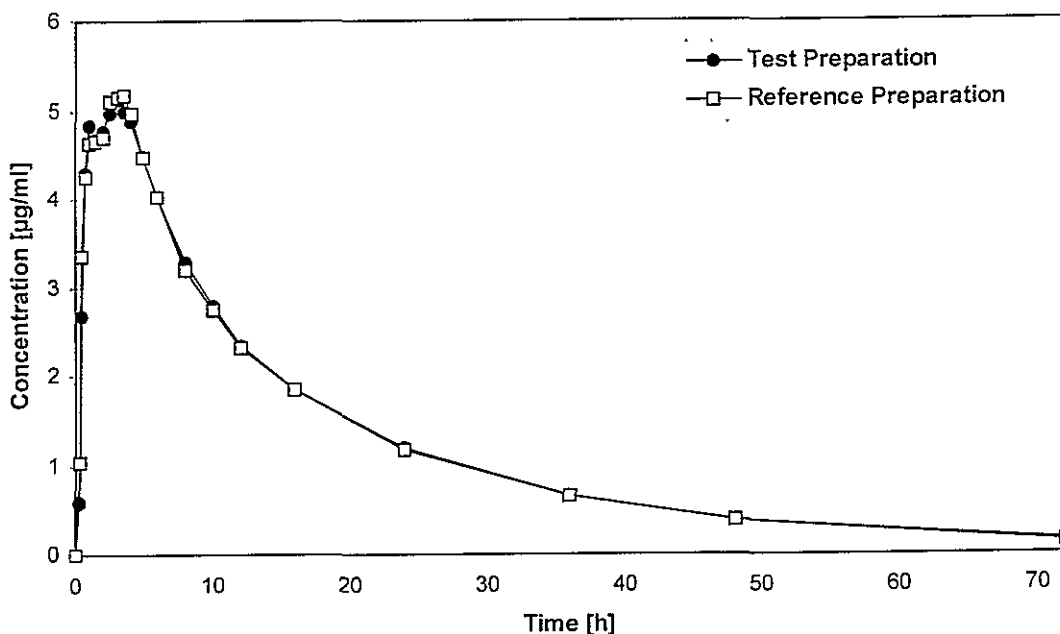
	Тест продукт	Референтен продукт
C_{max} [μ g/ml] максимална плазмена концентрация	6.23 \pm 2.46	6.27 \pm 2.51
t_{max} [h]	2.76 \pm 1.60	2.70 \pm 1.54



време на максимална плазмена концентрация		
AUC _{0-t} [µg/ml*h]	87.6 ± 36.6	87.2 ± 38.5
площ под кривата концентрация/време		
AUC _{0-∞} [µg/ml*h]	91.8 ± 39.2	91.0 ± 41.0
площ под кривата концентрация/време		

Резултатите са представени като средни стойности и стандартно отклонение.

Средната плазмена концентрация на roxithromycin в сравнение с референтния продукт е представена в следната диаграма концентрация/време:



Roxihexal® 300 mg

Сравнителното проучване за бионаличност, проведено през 1999 (отворено, кръстосано, рандомизирано) с 38 здрави доброволци (20 мъже и 18 жени) на възраст между 18 и 37 год. показва следните данни след еднократен прием на 1 филмирана таблетка в сравнение с референтен продукт:

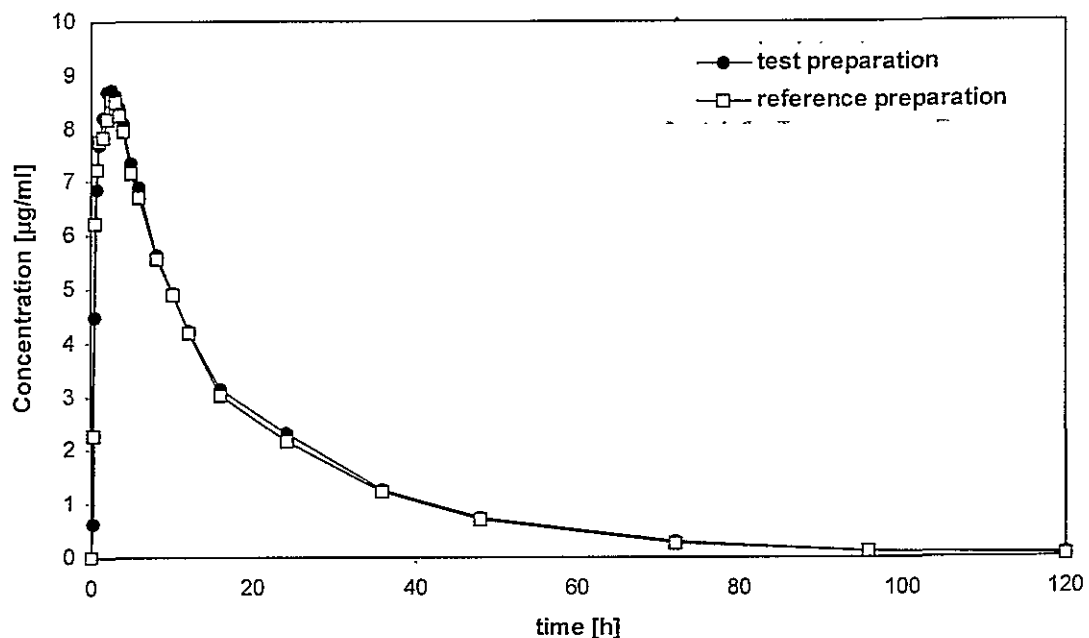
	Тест продукт	Референтен продукт
C _{max} [µg/ml]	9.64 ± 2.41	9.50 ± 3.41
максимална плазмена концентрация		
t _{max} [h]	2.31 ± 1.41	2.35 ± 1.74
време на максимална плазмена концентрация		
AUC _{0-t} [µg/ml*h]	163 ± 68.6	159 ± 65.0
площ под кривата концентрация/време		



AUC _{0-∞} [µg/ml*h]	164 ± 71	160 ± 66.1
площ под кривата концентрация/време		

Резултатите са представени като средни стойности и стандартно отклонение.

Средната плазмена концентрация на roxithromycin в сравнение с референтния продукт е представена в следната диаграма концентрация/време:



5.3. Предклинични данни за безопасност:

Остра токсичност

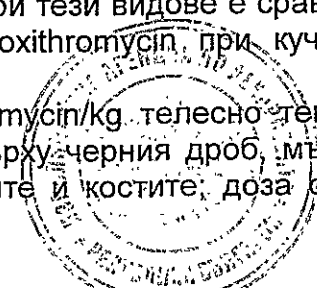
След прием на roxithromycin, както и при други антибиотици, принадлежащи към групата на макролидите, е възможно удължаване на QT-интервала.

Токсичност при еднократен прием е установена при мишки, плъхове и кучета. При тези видове roxithromycin показва ниска токсичност. При перорално приложение нивата на LD₅₀ при мишки са 0.75 g/kg телесно тегло и между 1.0 (мъжки) и 1.7 (женски) g/kg телесно тегло при плъхове. При кучета много високи единични перорални дози от 2 g/kg телесно тегло не са токсични.

Хронична токсичност

Хроничната токсичност на roxithromycin е била проучвана при плъхове, кучета и маймуни, тъй като метаболизмът на субстанцията при тези видове е сравним с този при хора; елиминационният полуживот на roxithromycin при кучета и маймуни е подобен на този при хора.

При плъхове перорален прием на 400 mg roxithromycin/kg телесно тегло за период от един месец води до токсични ефекти върху черния дроб, мъжките репродуктивни органи, ендокринния панкреас, зъбите и костите, доза от 100



mg/kg телесно тегло е била без ефект. Проучванията на калциевия метаболизъм показват, че лечението с 400 mg/kg телесно тегло води до отрицателен калциев баланс в костите, дължащ се на понижаване на чревната калциева абсорбция.

При кучета 180 mg roxithromycin/kg телесно тегло, приложени за период от един месец, са довели до токсични ефекти на черния дроб и мъжките гонади; 100 mg/kg телесно тегло (но не 60 mg/kg телесно тегло), приложени за период от 6 месеца, са довели до промени в панкреаса, главно в екзокринната област. При млади кучета приложението на 60 mg/kg е довело до промени в хондроосификацията от шестия ден. Не се забелязват промени при приложението на 30 mg/kg телесно тегло след 30 дни.

При маймуни 400 mg roxithromycin/kg телесно тегло, приложени за период от един месец, показват хепатотоксичност. При млади маймуни същата доза, приложена за същия период, води до умерени хистологични промени във феморалната растежна плочка, докато 100 mg/kg телесно тегло нямат такъв ефект.

Предклиничните проучвания при млади животни показват стойности на концентрацията на свободния roxithromycin в плазмата от 30 до 60 пъти по-високи от тези при клинична употреба, в резултат на което се наблюдават нарушения в костния растеж. Не са наблюдавани промени при плазмени концентрации от 10 до 15 пъти по-високи от тези при терапевтична употреба.

Тези ефекти са наблюдавани също и при други субстанции от групата на erythromycin.

Тератогенност

Проучвания за тератогенност са проведени при мишки, плъхове и зайци. Проучвания за фертилност и пери-постнатални проучвания са проведени при плъхове. Дози до 180 mg/kg телесно тегло не са засегнали фертилността при мъжки или женски плъхове и техните потомства. При зайци, плъхове и мишки roxithromycin във високи дози от 135, 200 и 400 mg/kg телесно тегло не показва тератогенни ефекти. Приложението на 400 mg/kg телесно тегло при плъхове е имало токсично действие за бременните животни, водещо до затруднена нидация и до редукция на теглото на фетусите. Пре- и постнаталното развитие не се повлияват от 180 mg/kg телесно тегло. Roxithromycin преминава в плацентата и във фетуса достига приблизително 25% от серумната концентрация на майката.

Мутагенност

Roxithromycin е проучван за мутагенен ефект при *in vitro* тестове (тест за генна мутация при *Saccharomyces cerevisiae* и лимфомни клетки при мишки, тест за метафазна хромозомна аберация на човешки лимфоцити, ДНК възстановяващ тест на HeLa клетъчни култури) и *in vivo* (микронуклеарен тест след перорално третиране при мишки). Не са открити доказателства за мутагенност при тези тестове.

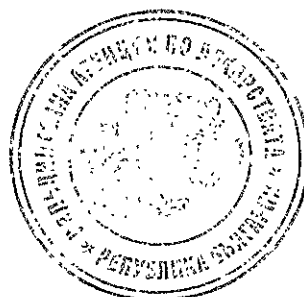
6. Фармацевтични данни:

6.1. Списък на помощните вещества:

Microcrystalline cellulose

Croscarmellose sodium

Hypromellose 12-18 cPs



Lactose monohydrate
Magnesium stearate
Macrogol 4000
Poloxamer
Povidone K 30
Precipitated silicon dioxide
Colouring agent titanium dioxide

6.2. Физико-химични несъвместимости:

До сега не са известни физико-химични несъвместимости.

6.3. Срок на годност:

Срокът на годност е 3 години от датата на производство.

Продуктът не трябва да се прилага след изтичане на срока на годност, отбелязан върху опаковката.

6.4. Специални условия на съхранение:

Няма специални условия на съхранение.

6.5. Данни за опаковка:

Alu/PVC блистери

RoxiHEXAL® 150 mg - оригинална опаковка, съдържаща 10 и 20 филмирани таблетки

RoxiHEXAL® 300 mg – оригинална опаковка, съдържаща 7, 10 и 14 филмирани таблетки

6.6. Специални условия за употреба:

Няма специални условия за употреба.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen, Germany
Tel.: +49-08024-908-0
Fax: +49-08024-908-1290
E-mail: medwiss@hexal.de

8. Регистрационен номер в регистъра:

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт:

19.12.2001

10. Дата на актуализация на текста:

Януари 2002

11. Режим на предписване:

Rx

