

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Рулид®

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Рулид®

Международное непатентованное название: рокситромицин.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

В одной таблетке, покрытой пленочной оболочкой, содержится:

активное вещество: рокситромицин 150,0 мг;

вспомогательные вещества: гипролоза - 19,65 мг, полоксамер - 0,15 мг, повидон К30 - 4,20 мг, кремния диоксид коллоидный - 1,875 мг, магния стеарат - 1,875 мг, тальк - 2,25 мг, крахмал кукурузный до 210,0 мг;

оболочка: гипромеллоза - 2,78 мг, декстроза - 1,12 мг, титана диоксид - 0,27 мг, пропиленгликоль - 0,83 мг.

Описание: белые, двояковыпуклые, круглые таблетки, покрытые оболочкой, с гравировкой «164» на одной стороне. Вид на поперечном разрезе: белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: антибиотик, макролид.

Код АТХ – J01FA06.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Полусинтетический антибиотик группы макролидов для приема внутрь. К препарату обычно чувствительны (МПК <1 мг/л): *Bordetella pertussis*; *Borrelia burgdorferi*; *Branhamella catarrhalis*; *Campylobacter coli*; *Campylobacter jejuni*; *Chlamydia trachomatis*, *psittaci and pneumoniae*; *Clostridium spp.*, включая *Clostridium perfringens*; *Corynebacterium diphtheriae*; *Enterococcus spp.*; *Gardnerella vaginalis*; *Helicobacter pylori*; *Legionella pneumophila*, *Lysteria monocytogenes obiluncus*; *Meti-S staphylococcus* (метициллин-чувствительные стафилококки); *Mobilincus spp*; *Mycoplasma pneumoniae*; *Neisseria*

meningitidis; Pasteurella multocida; Peptostreptococcus spp.; Porphyromonas spp.; Propionibacterium acnes; Rhodococcus equi; Streptococcus pneumoniae; Streptococcus spp.

К препарату умеренно чувствительны ($1 \text{ мг/л} \leq \text{МПК} \leq 4 \text{ мг/л}$): *Haemophilus influenzae; Ureaplasma urealyticum; Vibrio cholerae.*

К препарату устойчивы ($\text{МПК} > 4 \text{ мг/л}$): *Acinetobacter spp, Bacteroides fragilis; Enterobacteriaceae; Fusobacterium spp.; Meti-R staphylococcus* (метициллин- резистентные стафилококки) (*Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus coagulase negative*); *Mycoplasma hominis; Nocardia spp.; Pseudomonas spp.*

Фармакокинетика

У взрослых

Абсорбция и основные фармакокинетические показатели

Рокситромицин быстро всасывается после приема внутрь. Рокситромицин не разрушается в кислой среде желудка. Уже через 15 минут после приема внутрь он обнаруживается в сыворотке крови, максимальная сывороточная концентрация ($C_{\max}$) достигается через 2,2 часа после приема 150 мг препарата натоцак. Прием пищи снижает абсорбцию рокситромицина.

- Однократный прием препарата

После однократного приема 150 мг рокситромицина взрослыми здоровыми добровольцами фармакокинетические показатели являются следующими: $C_{\max}$ - 6,6 мг/л; $C_{\min}$ (сывороточная концентрация через 12 часов после приема рокситромицина внутрь) - 1,8 мг/л. Таким образом, прием препарата с интервалом в 12 часов обеспечивает сохранение эффективных концентраций в крови в течение суток.

После однократного приема 300 мг рокситромицина $C_{\max}$ составляет 9,7 мг/л. Это значение достигается через 1,5 часа (время достижения максимальной концентрации ($TC_{\max}$)). Через 12 часов плазменная концентрация составляет 2,9 мг/л, а через 24 часа - 1,2 мг/л.

- Курсовой прием препарата

При курсовом назначении рокситромицина (150 мг по два раза в день в течение 10 дней) равновесная концентрация в плазме достигается через 2-4 дня. Равновесные плазменные концентрации: $C_{\max}$ 9,3 мг/л и $C_{\min}$ 3,6 мг/л.

После приема 300 мг рокситромицина каждые 24 часа в течение 11 дней $C_{\max}$ составляет 10,9 мг/л, а $C_{\min}$ (через 24 часа после приема очередной дозы) составляет 1,7 мг/л.

Распределение

Через 6-12 часов после приема очередной дозы при курсовом приеме рокситромицин демонстрирует хорошее проникновение в различные ткани и жидкости организма, в частности в легочную ткань, ткани небных миндалин и предстательной железы.

Связь с белками плазмы составляет 96%; рокситромицин легко связывается с альфа-1-кислым гликопротеином. Эта связь является насыщаемой и уменьшается, если плазменная концентрация рокситромицина превышает 4 мг/л.

Рокситромицин незначительно проникает в грудное молоко: менее чем 0,05% принятой дозы.

Метаболизм

Рокситромицин метаболизируется лишь частично, более половины принятой дозы выводится в неизменном виде. В моче и кале были выявлены три метаболита: главным метаболитом является рокситромицин с отщепленным остатком кладинозы, второстепенными метаболитами являются N-монодеметилованный рокситромицин, и N-дидеметилованный рокситромицин. Рокситромицин и эти три метаболита обнаруживаются в моче и кале в одинаковых пропорциях.

Выведение

Взрослые с нормальной функцией печени и почек: после приема внутрь рокситромицин, главным образом, выводится через кишечник (с калом) (65%); через 72 часа после приема внутрь меченного радиоактивным изотопом ^{14}C -рокситромицина, радиоактивность в моче составляет только 12% от общего количества радиоактивности в моче и кале.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) после однократного приема 150 мг и 300 мг рокситромицина у здоровых добровольцев составляет соответственно 10,5 часа и $11,2 \pm 4,4$ часа, а у лиц пожилого возраста - соответственно $26,7 \pm 3,0$ часа и $15,5 \pm 7,0$ часа.

У детей

Фармакокинетический профиль

Фармакокинетический профиль рокситромицина у детей очень близок к его фармакокинетическому профилю у взрослых.

Сравнение фармакокинетических показателей у детей с таковыми у взрослых молодых добровольцев при приеме рокситромицина в эквивалентных дозах 2,5 мг/кг массы тела два раза в сутки и при достижении равновесной концентрации в плазме крови показало представленные ниже результаты.

- Максимальные плазменные концентрации были подобными со средними значениями 8,7 - 10,1 мг/л.
- $TC_{\max}$ составляло приблизительно 2 часа.

- Период полувыведения у детей был удлинен приблизительно до 20 часов.
- Площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» у детей и взрослых не различались.
- Концентрации перед приемом очередной дозы при курсовом приеме препарата ($C_{\min}$) были в целом подобны таковым у взрослых со средними значениями, варьирующими между 2,6 и 3,4 мг/л.

В итоге можно сказать, что плазменные концентрации у детей являются подобными таковым у взрослых.

По-видимому более продолжительный период полувыведения у детей не влияет на накопление препарата, так как при курсовом приеме $C_{\min}$ остается стабильной. В связи с тем, что площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» у детей и взрослых являются сопоставимыми, и при условии, что биодоступность рокситромицина у детей такая же, как и у взрослых, предполагается, что общий клиренс препарата у здоровых взрослых добровольцев и у детей является сопоставимым.

Распределение в тканях

Изучение диффузии в небные миндалины и аденоиды показало:

- рокситромицин быстро проникает в эти инфицированные ткани; его средняя концентрация в тканях после приема одной дозы и после приема 4-х доз является одинаковой;
- концентрация в тканях остается высокой до 12-ти часов после приема препарата (рекомендуемый интервал между приемом очередных доз);
- концентрация в большинстве тканей такая же или выше, чем концентрация в плазме, определяемая в то же самое время.

Отсутствие накопления препарата позволяет принимать его 2 раза в сутки (каждые 12 часов). Сопоставимые плазменные концентрации у взрослых и детей и хорошее проникновение в ткани свидетельствуют в пользу выбора единой дозы для взрослых и детей.

У пациентов с печеночной недостаточностью

Взрослые с тяжелой печеночной недостаточностью: после приема внутрь 150 мг рокситромицина увеличиваются $T_{1/2}$ (до 25 часов) и $C_{\max}$.

У пациентов с почечной недостаточностью

Взрослые с почечной недостаточностью: почечная экскреция рокситромицина и его метаболитов составляет приблизительно 10% от принятой внутрь дозы.

После однократного приема 150 мг и 300 мг рокситромицина при почечной недостаточности $T_{1/2}$ составляет соответственно $17,9 \pm 2,4$ мг и $16,0 \pm 5,0$ мг. В случае почечной недостаточности изменения доз и режима дозирования не требуется.

Показания

У взрослых

- Инфекции верхних дыхательных путей: острые фарингит, тонзиллит, синусит.
- Инфекции нижних дыхательных путей: пневмония (в том числе атипичная пневмония, вызванная такими «атипичными» возбудителями, как *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumonia*, *Branhamella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*), бронхит, бактериальные инфекции при хронической обструктивной болезни легких.
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Генитальные инфекции (кроме гонореи), включая уретрит, цервицит (воспалительное заболевание шейки матки), вагинит.
- Инфекции в одонтологии, инфекции ротовой полости и зубов.

У детей

- Заболевания верхних дыхательных путей: тонзиллит, фарингит, острый синусит.
- Заболевания нижних дыхательных путей: пневмония (в том числе, атипичная пневмония, вызванная такими «атипичными» возбудителями, как *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumonia*, *Branhamella catarrhalis*, *Legionella pneumophila* и др.), бронхит.
- Инфекции кожи и мягких тканей.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к макролидам.
- Одновременный прием сосудосуживающих алкалоидов спорыньи (эрготамин и дигидроэрготамин) (при одновременном применении макролидов имеется риск резко выраженного сужения сосудов («эрготизма») с возможным развитием некроза конечностей) (см. «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
- Дети и подростки с массой тела менее 40 кг (только для этой формы выпуска, в связи с невозможностью точного деления таблетки 150 мг).
- Беременность (см. «Беременность и период грудного вскармливания»).
- Период грудного вскармливания (см. «Беременность и период грудного вскармливания»).
- Одновременный прием терфенадина, астемизола, цизаприда, пимозиды (повышенный риск удлинения интервала QT и/или нарушений сердечного ритма, см. «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

- Глюкозо-галактозная мальабсорбция (из-за содержания в препарате декстрозы (глюкозы)).

С осторожностью

- Тяжелая печеночная недостаточность (например, при циррозе печени с желтухой или асцитом), требуется уменьшение дозы рокситромицина.
- У пациентов с врожденным удлинением интервала QT, с состояниями, способствующими возникновению нарушений сердечного ритма (нескорректированная гипокалиемия или гипомagneмия, клинически значимая брадикардия) и у пациентов, получающих антиаритмические препараты IA и III класса.
- При астеническом бульбарном параличе (myasthenia gravis) (как и при применении других макролидов возможно утяжеление течения этого заболевания).
- При одновременном приеме варфарина (требуется регулярное определение Международного нормализованного отношения (МНО)).
- При одновременном приеме дизопирида (требуется регулярный контроль ЭКГ и сывороточных концентраций дизопирида).
- При одновременном приеме дигоксина и других сердечных гликозидов (увеличение риска передозировки дигоксина и других сердечных гликозидов).
- При почечной недостаточности.
- У лиц пожилого возраста (возможно замедление выведения рокситромицина из-за возрастного снижения функции печени и почек, возможны сопутствующие заболевания сердца, которые могут повысить риск возникновения нарушений ритма сердца).
- При одновременном приеме колхицина, агонистов дофаминовых рецепторов - алкалоидов спорыньи (в т. ч. бромокриптина, карбеголина, лисурида, перголида).
- При одновременном приеме циклоспорина (риск повышения плазменной концентрации циклоспорина).
- При одновременном приеме теофиллина (риск повышения плазменной концентрации теофиллина).

Беременность и период грудного вскармливания

Беременность

Безопасность рокситромицина для плода во время беременности у человека не установлена.

Период грудного вскармливания

Небольшие количества рокситромицина проникают в грудное молоко, поэтому в зависимости от конкретной клинической ситуации следует или прекратить грудное вскармливание или лечение матери рокситромицином.

Режим дозирования и способ применения

Рокситромицин принимается внутрь натошак (приблизительно за 15 минут до приема пищи). Таблетка должна запиваться достаточным количеством воды.

У взрослых

Взрослым назначают 150 мг рокситромицина внутрь с интервалом в 12 часов. При этом суточная доза составляет 300 мг. Возможно назначение по 300 мг один раз в сутки.

У детей

Данная лекарственная форма не применяется у детей с массой тела менее 40 кг.

Детям и подросткам (масса тела свыше 40 кг) назначают 150 мг рокситромицина внутрь с интервалом в 12 часов. Суточная доза составляет 300 мг.

У пожилых больных

У пожилых больных разовая и суточная доза рокситромицина не изменяется.

У пациентов с почечной недостаточностью

При почечной недостаточности рокситромицин назначается в дозе 150 мг 2 раза в сутки.

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью

У больных с тяжелой печеночной недостаточностью (например, при циррозе печени с желтухой или асцитом) дозу следует уменьшать в 2 раза (то есть, 150 мг рокситромицина один раз в сутки у взрослых).

Продолжительность лечения

Длительность приема рокситромицина зависит от показания к применению, микроорганизма, вызвавшего инфекцию и тяжести инфекционного процесса. Лечение не должно продолжаться более 10 дней.

Возможные побочные действия при применении лекарственного препарата

Со стороны лабораторных показателей

Повышение активности «печеночных ферментов» (аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) и/или щелочной фосфатазы).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Эозинофилия.

Нарушения со стороны нервной системы

Головокружение, головная боль, парестезии, как и при применении других макролидов - нарушения вкусовых ощущений, (включая агевзию) и/или извращение обоняния (включая аносмию).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения
Бронхоспазм.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Тошнота, рвота, боли в эпигастрии (диспепсия), диарея (иногда с кровью). Наблюдались симптомы панкреатита (однако большинство пациентов получало другие лекарственные средства, для которых панкреатит является известной неблагоприятной побочной реакцией).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Многоформная эритема, сыпь, крапивница, ангионевротический отек, пурпура.

Инфекционные и паразитарные заболевания (развитие суперинфекции)

Как и при приеме других антибиотиков при приеме рокситромицина, особенно длительном, возможно чрезмерное размножение нечувствительных к рокситромицину микроорганизмов. Необходимы повторные осмотры пациентов на предмет выявления развития суперинфекции с принятием соответствующих мер при ее возникновении.

Нарушения со стороны иммунной системы

Анафилактический шок.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Холестатический или острый гепатоцеллюлярный гепатиты (иногда с развитием желтухи).

Со стороны психики

Галлюцинации.

Передозировка

Симптомы

Сведения о передозировке препарата отсутствуют.

Учитывая профиль побочных эффектов препарата при передозировке возможно развитие или усиление тошноты, рвоты, болей в эпигастрии, диареи и дозозависимых побочных эффектов (токсическое поражение печени и поджелудочной железы), возможно удлинение интервала QT (имеется опасность развития нарушений ритма сердца).

Лечение

При передозировке необходимо промывание желудка и симптоматическая терапия. Специфического антидота нет.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Противопоказанные комбинации***С сосудосуживающими алкалоидами спорыньи***

Риск резко выраженного сужения сосудов («эрготизма») с возможным развитием некроза конечностей (см. «Противопоказания», «Меры предосторожности при применении препарата»).

Не рекомендуемые комбинации***С терфенадином***

У некоторых макролидов имеется фармакокинетическое взаимодействие с терфенадином, приводящее к повышению сывороточных концентраций терфенадина. Это может приводить к развитию тяжелых желудочковых нарушений ритма, обычно к развитию желудочковой тахикардии типа «пируэт». Хотя при применении рокситромицина таких реакций не наблюдалось, а исследования на ограниченной группе здоровых добровольцев не показали какого-либо фармакокинетического взаимодействия или соответствующих изменений ЭКГ, сочетание рокситромицина и терфенадина не рекомендуется.

С астемизолом, цизапридом, пимозидом

Астемизол, цизаприд или пимозид, которые метаболизируются с помощью печеночного изофермента CYP3A, ассоциировались с удлинением интервала QT и/или нарушениями сердечного ритма (обычно с развитием желудочковой тахикардии типа «пируэт») в результате повышения их сывороточных концентраций вследствие взаимодействия с сильными ингибиторами этого изофермента, включая некоторые антибиотики из группы макролидов. Хотя рокситромицин или не имеет или имеет ограниченную способность связываться с изоферментом CYP3A и за счет этого подавлять метаболизм других препаратов, метаболизирующихся с помощью этого изофермента, возможность такого взаимодействия рокситромицина с вышеперечисленными препаратами полностью исключить нельзя.. Поэтому сочетание этих препаратов с рокситромицином не рекомендуется.

Комбинации препаратов, при применении которых следует соблюдать осторожность***С варфарином***

В исследованиях, проведенных на добровольцах, не было установлено взаимодействия с варфарином, однако сообщалось о повышении протромбинового времени или МНО у пациентов, получавших рокситромицин и не прямые антикоагулянты, которое может объясняться самим инфекционным эпизодом. С целью предосторожности рекомендуется

регулярно определять МНО при сочетании рокситромицина с непрмыми антикоагулянтами.

С дизопирамидом

Исследованиях in-vitro показали, что рокситромицин может вытеснять дизопирамид из связи с белком плазмы; такой эффект in vivo может приводить к увеличению сывороточных концентраций свободной фракции дизопирамида (не связанной с белками плазмы). Поэтому следует регулярно контролировать ЭКГ и сывороточные концентрации дизопирамида.

С дигоксином и другими сердечными гликозидами

Исследование, проведенное со здоровыми добровольцами, показало, что рокситромицин увеличивает абсорбцию дигоксина. Этот эффект, обычный и для других макролидов, может очень редко приводить к развитию гликозидной интоксикации. Она может проявляться такими симптомами как тошнота, рвота, диарея, головная боль, головокружение; интоксикация сердечными гликозидами может также вызывать нарушения сердечной проводимости или нарушения сердечного ритма.

Поэтому у пациентов, получающих рокситромицин и дигоксин или другие сердечные гликозиды, следует регулярно контролировать ЭКГ и, если возможно, определять сывороточные концентрации сердечных гликозидов, при появлении симптомов, подозрительных на передозировку сердечных гликозидов, определение сывороточных концентраций сердечных гликозидов является обязательным.

С антиаритмическими препаратами IA и III класса

Рокситромицин, как и другие макролиды следует использовать с осторожностью у пациентов, получающих антиаритмические препараты IA и III класса (требуется ЭКГ-контроль), так как макролиды, включая рокситромицин, также как и эти антиаритмические препараты могут удлинять интервал QT, в связи с чем имеется возможность суммации эффектов удлинения интервала QT этих препаратов (см. «С осторожностью», «Меры предосторожности при применении препарата»).

Комбинации препаратов, взаимодействие с которыми следует принимать во внимание

С мидазоламом

Рокситромицин, как и другие макролидные антибиотики, может увеличивать площадь под кривой «концентрация время» и период полувыведения мидазолама, в связи с этим эффекты мидазолама могут усиливаться и пролонгироваться у пациентов, получающих лечение рокситромицином.

Отсутствуют убедительные доказательства наличия взаимодействия между рокситромицином и триазоламом.

С теофиллином, циклоспорином

Отмечается незначительное увеличение плазменных концентраций теофиллина или циклоспорина, но это, как правило, не требует изменения обычного режима дозирования этих препаратов при их совместном применении с рокситромицином.

Другие

С карбамазепином, ранитидином, гидроксидами алюминия и магния, пероральными контрацептивами, содержащими эстрогены и гестагены

Не наблюдалось клинически значимого взаимодействия с рокситромицином.

Особые указания

Сообщалось о резко выраженном сужении сосудов («эрготизме») с возможным развитием некроза конечностей при сочетании приема макролидов с сосудосуживающими алкалоидами спорыньи. Поэтому перед назначением рокситромицина следует обязательно выяснить у пациента, не принимает ли он эти алкалоиды.

Некоторые макролиды, включая рокситромицин, могут удлинять интервал QT. Поэтому рокситромицин следует применять с осторожностью у пациентов с врожденным удлинением интервала QT, у пациентов, имеющих состояния, способствующие развитию нарушений сердечного ритма, такие как нескорректированная гипокалиемия или гипوماгнемия, клинически значимая брадикардия, и у пациентов, получающих антиаритмические препараты IA и III классов. Следует скорректировать гипокалиемию и гипوماгнессию до начала лечения рокситромицином, а лечение проводить под контролем ЭКГ.

При назначении препарата больным с тяжелой печеночной недостаточностью (например, при циррозе печени с желтухой или асцитом) необходимо снижение суточной дозы рокситромицина (см. «Режим дозирования и способ применения»).

При назначении препарата больным с почечной недостаточностью, а также больным пожилого возраста, коррекции дозы не требуется.

Как и другие макролиды, рокситромицин может утяжелять течение астенического бульбарного паралича (myasthenia gravis), в связи с чем применение рокситромицина у таких пациентов требует особой осторожности и контроля за состоянием пациента.

Возможное влияние на управление транспортными средствами или занятия другими потенциально опасными видами деятельности

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, так как при применении препарата возможно возникновения головокружения, галлюцинаций. В случае возникновения таких побочных эффектов управление транспортными средствами или занятие другими потенциально опасными видами деятельности может быть опасным для пациента и от них следует временно (на время сохранения этих побочных эффектов) воздержаться.

Формы выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 150 мг

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги. По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года. По истечении срока годности препарат применять нельзя.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

САНОФИ-АВЕНТИС ФРАНС, Франция.

1-13, бульвар Ромен Роллан 75014 Париж, Франция.

Производитель

Санofi Винтроп Индустрия, Франция.

56, Рут де Шуази о Бак 60205 Компьень, Франция.

Претензии потребителей направлять по адресу в России:

115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2.

Тел.: (495)-721-14-00. Факс: (495)- 721-14-11.

И.о. руководителя отдела регистрации



М.Н. Маликова