

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

2019-10-20

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ROLICYN, 50 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 50 mg roksytromycyny (*Roxithromycinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Okragłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane barwy białej do lekko kremowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Roksytromycyna jest stosowana w leczeniu zakażeń bakteryjnych wywołanych przez wrażliwe na nią drobnoustroje.

Zakażenia górnych dróg oddechowych: zapalenie migdałków, zapalenie gardła, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, zapalenie zatok obocznych nosa wywołane przez *Streptococcus pneumoniae*, paciorkowce grupy A, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Zapalenie ucha środkowego, najczęściej wywołane przez *Haemophilus influenzae* i *Streptococcus pneumoniae* oraz *Moraxella catarrhalis* i *Staphylococcus epidermidis*.

Zakażenia dolnych dróg oddechowych: zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli, ropnie płuc i rozstrzenie oskrzeli wywołane przez *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Chlamydia psittaci*.

Zakażenia skóry i tkanek miękkich wywołane przez *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes*.

Nierzeżączkowe zakażenia narządów rodnych wywołane przez *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*.

Uwaga! Przed rozpoczęciem leczenia roksytromycyną należy przeprowadzić badanie lekowrażliwości wyizolowanego drobnoustroju, wywołującego zakażenie. Leczenie może być wdrożone przed uzyskaniem wyniku lekowrażliwości drobnoustroju.

Po uzyskaniu wyniku antybiogramu może być konieczna odpowiednia zmiana leku.

Roksytromycynę należy podawać zgodnie z oficjalnymi zaleceniami lokalnymi, dotyczącymi właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Wielkość dawki zależy od ciężkości zakażenia, wrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie, stanu pacjenta, wieku i masy ciała.

Produkt Rolicyn jest dostępny również w tabletkach powlekanych o mocy 100 mg i 150 mg.

Dorośli i dzieci o masie ciała powyżej 40 kg

Zwykle stosuje się dawkę 150 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin) lub 300 mg raz na dobę.

Dzieci o masie ciała od 12 kg do 40 kg

Zwykle stosuje się dawkę 2,5 do 4 mg/kg mc. dwa razy na dobę.

- U dzieci o masie ciała od 12 do 23 kg - 50 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin).

- U dzieci o masie ciała od 24 do 40 kg - 100 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawkowania leku u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością wątroby i nerek.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby [np. marskością wątroby z żółtaczką i (lub) wodobrzuszem] nie zaleca się stosowania roksytromycyny. Jeśli jednak zastosowanie leku jest konieczne, należy zmniejszyć dawkę leku o połowę i regularnie kontrolować czynność wątroby. Parametry czynności wątroby należy kontrolować również u osób z zaburzoną czynnością wątroby oraz u tych, u których niewydolność wątroby wystąpiła podczas stosowania roksytromycyny w przeszłości. Jeśli w czasie stosowania roksytromycyny parametry czynności wątroby pogorszą się, należy rozważyć odstawienie leku.

Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek nie ma konieczności zmniejszania dawki leku, ponieważ zaledwie około 10% przyjętej doustnie dawki roksytromycyny wydalane jest przez nerki.

Czas leczenia

Leczenie należy kontynuować przez co najmniej dwa dni po ustąpieniu objawów chorobowych. Zwykle trwa od 5 do 10 dni w zależności od wrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie, jego lokalizacji i reakcji pacjenta na antybiotyk. Zakażenia wywołane przez *Streptococcus spp.*, zakażenia cewki moczowej, szyjki macicy z reguły należy leczyć przez 10 dni.

Sposób podawania

Rolicyn należy przyjmować 30 minut przed posiłkiem. Tabletkę należy połknąć w całości i popić dostateczną ilością wody.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na roksytromycynę lub inne antybiotyki makrolidowe lub którykolwiek składnik produktu.

Jednoczesne stosowanie alkaloidów sporyszu powodujących skurcz naczyń krwionośnych.

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

Przed podaniem roksytromycyny należy zebrać dokładny wywiad dotyczący występowania u pacjenta w przeszłości reakcji nadwrażliwości na roksytromycynę lub inne makrolidy oraz upewnić się, że pacjent nie przyjmuje alkaloidów sporyszu. Podczas jednoczesnego podawania antybiotyków makrolidowych i alkaloidów sporyszu kurczących naczynia krwionośne, donoszono o przypadkach silnego zwężenia naczyń (zatruciu sporyszem), w następstwie którego może wystąpić martwica kończyn.

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

Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli u pacjenta wystąpi 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 jelit ani innych działających zapierająco.

Długotrwałe podawanie antybiotyków, w tym roksytromycyny, może być przyczyną nadmiernego rozwoju niewrażliwych bakterii lub grzybów. Jeśli podczas leczenia roksytromycyną pojawią się nowe zakażenia grzybicze lub bakteryjne, antybiotyk należy natychmiast odstawić i wdrożyć odpowiednie leczenie.

W niektórych przypadkach makrolidy, w tym roksytromycyna, mogą powodować wydłużenie odstępu QT. Dlatego roksytromycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z wrodzonym lub potwierdzonym nabytym wydłużeniem odstępu QT, w sytuacjach sprzyjających wystąpieniu zaburzeń rytmu serca (np. niewyrównana hipokalemia lub hipomagnezemia, istotna klinicznie bradykardia) oraz u pacjentów otrzymujących leki przeciwwarytmiczne klasy IA i III.

Tak jak w przypadku innych makrolidów, roksytromycyna może powodować nasilenie miastonii.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- **Leki, z którymi nie należy stosować roksytromycyny**

Alkaloidy sporyszu zwiężające naczynia krwionośne (patrz punkt 4.4).

Terfenadyna. Niektóre antybiotyki makrolidowe mogą wchodzić w interakcje z terfenadyną, powodując zwiększenie stężenia terfenadyny w surowicy krwi i w konsekwencji ciężkie komorowe zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza zaburzenia typu *torsade de pointes*. 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, jednak skojarzona terapia roksytromycyną i terfenadyną nie jest zalecana.

Astemizol, cyzapryd, pimozyd. Metabolizowane przez izoenzym wątrobowy CYP3A powodowały wydłużenie odstępu QT i (lub) arytmie (głównie zaburzenia typu *torsade de pointes*). Jest to wynikiem wzrostu stężenia tych substancji w surowicy krwi, spowodowanego interakcjami z istotnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A, w tym także z niektórymi antybiotykami makrolidowymi. Roksytromycyna nie ma wcale lub ma jedynie ograniczoną zdolność wiązania CYP3A i hamowania metabolizmu innych leków przetwarzanych przez ten izoenzym. Z tego względu nie można z całą pewnością potwierdzić lub wykluczyć ewentualnych klinicznych interakcji pomiędzy roksytromycyną i wymienionymi wyżej lekami; dlatego też jednoczesne podawanie roksytromycyny i tych leków nie jest wskazane.

- **Interakcje, które należy brać pod uwagę podczas stosowania roksytromycyny**

Leki przeciwzakrzepowe. W badaniach z udziałem ochotników nie obserwowano interakcji z warfaryną; jednak u pacjentów leczonych roksytromycyną i antagonistami witaminy K odnotowano przypadki wydłużenia czasu protrombinowego lub wzrostu wartości INR, co mogło być spowodowane samym zakażeniem. Podczas skojarzonej terapii roksytromycyną i antagonistami witaminy K zaleca się monitorowanie wartości INR.

Dizopiramid. Badanie *in vitro* wykazało, że roksytromycyna może zastępować związany z białkami dizopiramid; takie działanie roksytromycyny *in vivo* może spowodować wzrost stężenia wolnego dizopiramidu w surowicy. Z tego względu należy monitorować zapis EKG i, w miarę możliwości, stężenia dizopiramidu w surowicy.

Digoksyna i inne glikozydy nasercowe. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników stwierdzono, że roksytromycyna może zwiększać wchłanianie digoksyny. Działanie to, częste w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, może bardzo rzadko prowadzić do nasilenia działań niepożądanych glikozydów nasercowych. Mogą wówczas wystąpić takie objawy, jak nudności, wymioty, biegunka, bóle lub zawroty głowy, a także zaburzenia przewodzenia sercowego i (lub) zaburzenia rytmu serca. Dlatego u pacjentów przyjmujących jednocześnie roksytromycynę i digoksynę lub inny glikozyd nasercowy należy monitorować czynność elektryczną serca oraz, w miarę możliwości, stężenie glikozydów nasercowych w surowicy krwi. Takie postępowanie jest konieczne w przypadku wystąpienia objawów świadczących o przedawkowaniu glikozydów nasercowych.

Midazolam, triazolam. Roksytromycyna, podobnie jak inne antybiotyki makrolidowe, może zwiększać pole pod krzywą oraz wydłużać okres półtrwania midazolamu; dlatego działanie midazolamu może być nasilone i trwać dłużej u osób leczonych roksytromycyną. Brak ostatecznych dowodów potwierdzających występowanie interakcji pomiędzy roksytromycyną i triazolamem.

Teofilina. Obserwowano zwiększenie stężenia teofiliny w osoczu i nasilenie jej działań niepożądanych, jednak nie ma zwykle konieczności modyfikacji dawkowania roksytromycyny.

Cyklosporyna. Obserwowano zwiększenie stężenia cyklosporyny w osoczu, jednak zwykle nie ma konieczności modyfikacji dawkowania roksytromycyny.

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

Inne produkty lecznicze. Brak klinicznie istotnych interakcji pomiędzy roksytromycyną a karbamazepiną, ranitydyną, wodorotlenkiem glinu lub magnezu oraz doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi estrogeny i progestageny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Z uwagi na brak badań dotyczących stosowania roksytromycyny u kobiet w ciąży, może ona być stosowana podczas ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

Laktacja

Brak doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania roksytromycyny u kobiet karmiących piersią. Niewielkie ilości roksytromycyny przenikają do mleka kobiet karmiących. Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna na czas leczenia roksytromycyną odstawić niemowlę od piersi.

Wpływ na płodność

Badania przeprowadzone na kilku gatunkach zwierząt nie wykazały teratogennego lub toksycznego wpływu roksytromycyny na płód po zastosowaniu dawek do 200 mg/kg mc. na dobę lub 40-krotnie wyższych od dawek stosowanych terapeutycznie u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu roksytromycyny na sprawność psychofizyczną. Jeśli jednak pojawiają się działania niepożądane zmniejszające zdolność koncentracji (np. ból, zawroty głowy; patrz punkt 4.8), nie zaleca się prowadzenia pojazdów mechanicznych ani obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia bakteryjne lub grzybicze (kandydozy), patrz punkt 4.4.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: eozynofilia.

Reakcje nadwrażliwości

Zaburzenia układu immunologicznego: obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne.

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

Jeśli u pacjenta wystąpi którakolwiek z wyżej wymienionych reakcji uczuleniowych, należy natychmiast odstawić lek.

Zaburzenia psychiczne: omamy.

Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, bóle głowy, parestezje, uczucie osłabienia. Tak jak w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, donoszono o występowaniu zaburzeń smaku (w tym brak smaku) i (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). W pojedynczych przypadkach obserwowano objawy zapalenia trzustki - większość z tych pacjentów otrzymywała także inne leki, które mogły spowodować zapalenie trzustki, jako działanie niepożądane.

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

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

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie roksytromycyny może powodować zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka) oraz inne nasilone objawy niepożądane, takie jak ból i zawroty głowy. W przypadku przedawkowania należy podjąć następujące działania: płukanie żołądka, podawanie węgla aktywowanego i leczenie objawowe. Nie istnieje swoiste antidotum.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antybiotyki do stosowania ogólnego, makrolidy

Kod ATC - J01FA06

Roksytromycyna jest półsyntetycznym antybiotykiem makrolidowym, pochodną erytromycyny. Przeciwbakteryjny mechanizm działania roksytromycyny polega na hamowaniu biosyntezy białek wrażliwych drobnoustrojów na poziomie podjednostki 50S rybosomu.

Spektrum działania roksytromycyny obejmuje następujące drobnoustroje:

- 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 szczepu zależy od poziomu oporności w danym kraju.

- Szczepy średnio wrażliwe ($1 \text{ mg/l} \leq \text{MIC} \leq 4 \text{ mg/l}$)

Haemophilus influenzae
Ureaplasma urealyticum
Vibrio cholerae

- Szczepy odporne ($\text{MIC} > 4 \text{ mg/l}$)

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- **Wchłanianie i dystrybucja**

Dorośli

Roksytromycyna szybko się wchłania i nie podlega rozkładowi w środowisku kwaśnym. W surowicy rokсыtromycynę wykrywa się już w 15. minucie od podania; maksymalne stężenia rokсыtromycyny w surowicy (C_{maks}) występują 2,2 godziny po podaniu na czczo dawki 150 mg lub 300 mg rokсыtromycyny. Wchłanianie rokсыtromycyny ulega zmniejszeniu, gdy lek przyjmowany jest z pokarmem, dlatego zaleca się przyjmowanie tego antybiotyku przed posiłkami.

Po podaniu pojedynczej dawki 150 mg rokсыtromycyny drogą doustną zdrowym dorosłym ochotnikom, odnotowano następujące parametry farmakokinetyczne:

- C_{maks} : 6,6 mg/l;
- C_{min} : (12 godzin po podaniu doustnym): 1,8 mg/l;
- średni okres półtrwania: 10,5 godziny.

Po podaniu zdrowym ochotnikom wielokrotnych dawek rokсыtromycyny (150 mg co 12 godzin przez 10 dni), stan stacjonarny osiągany był pomiędzy 2. i 4. dniem od rozpoczęcia leczenia. Odnotowano wówczas następujące stężenia rokсыtromycyny w osoczu:

- C_{maks} : 9,3 mg/l;
- C_{min} : 3,6 mg/l.

Po podaniu pojedynczej dawki 300 mg roksytromycyny drogą doustną zdrowym dorosłym ochotnikom maksymalne stężenie (C_{maks}) wynosiło 9,7 mg/l, a średnie stężenie w stanie stacjonarym - 10,9 mg/ml.

Roksytromycyna dobrze przenika do tkanek i płynów ustrojowych, zwłaszcza do płuc, migdałków i gruczołu krokowego w ciągu 6–12 godzin po podaniu doustnym.

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

Roksytromycyna przenika do mleka matki w ilościach śladowych: mniej niż 0,05% podanej dawki.

Dzieci

Właściwości farmakokinetyczne roksytromycyny u niemowląt i dzieci są bardzo zbliżone do właściwości obserwowanych u pacjentów dorosłych.

Po porównaniu parametrów farmakokinetycznych u dzieci i zdrowych młodych osób dorosłych leczonych równoważnymi dawkami (2,5 mg/kg mc.) roksytromycyny dwa razy na dobę, po osiągnięciu stanu równowagi otrzymano następujące wyniki:

- maksymalne stężenia leku w osoczu były podobne i wynosiły średnio od 8,7 do 10,1 mg/l;
- T_{maks} wynosił około 2 godziny;
- okres półtrwania był wydłużony u dzieci i wynosił około 20 godzin;
- nie stwierdzono różnic w zakresie pola pod krzywą;
- najniższe stężenia roksytromycyny (C_{min}) były podobne w obu grupach, tj. u dzieci i dorosłych, a wartości średnie wahały się od 2,6 do 3,4 mg/l.

Stężenia roksytromycyny w osoczu u dzieci i u pacjentów dorosłych są podobne i z tego względu nie jest konieczna modyfikacja dawkowania ani częstotści podawania leku dzieciom powyżej pierwszego roku życia.

Dłuższy okres półtrwania leku stwierdzony u dzieci nie ma wpływu na kumulację substancji czynnej, ponieważ wartości C_{min} nie ulegają zmianie z upływem czasu. Biorąc pod uwagę fakt, że pola AUC są porównywalne w obu grupach wiekowych oraz że dostępność biologiczna roksytromycyny jest taka sama u dzieci, można przypuszczać, że całkowity klirens roksytromycyny w grupie zdrowych dorosłych i dzieci jest porównywalny.

• **Dystrybucja w tkankach**

Badania nad dystrybucją roksytromycyny w migdałkach i węzłach chłonnych dały następujące wyniki:

- roksytromycyna szybko rozprzestrzenia się w tkankach; średnie stężenie tej substancji w tkankach jest podobne po podaniu pojedynczej dawki i po przyjęciu czterech dawek;
- godzinę po podaniu pojedynczej dawki leku wynoszącej 2,5 mg/kg mc., jego stężenie w migdałkach wynosi $6,4 \pm 1,0$ g/kg;
- stężenie roksytromycyny w tkankach pozostaje wysokie do 12 godzin po podaniu leku (przerwa między dawkami);
- stężenie roksytromycyny w wielu tkankach jest co najmniej takie, jak stężenie substancji w osoczu mierzone w tym samym czasie.

Roksytromycyna nie kumuluje się, dzięki czemu kolejne dawki można podawać co 12 godzin. Porównywalne stężenia w osoczu u dorosłych i dzieci oraz dobra dystrybucja leku w tkankach umożliwiają określenie jednakowego dawkowania we wszystkich rodzajach zakażeń.

• **Metabolizm**

Roksytromycyna jest metabolizowana głównie w wątrobie. Ponad połowa podanej dawki jest wydalana w postaci niezmienionej. W moczu i kale stwierdzono trzy metabolity roksytromycyny: główny metabolit - dekladynozoroksytromycyna, oraz dwa inne metabolity: N-monodemetyloroksytromycyna i N-didemetyloroksytromycyna. Roksytromycyna i jej trzy metabolity są wydalane z moczem i kałem w podobnych proporcjach.

- **Wydalanie**

U osób dorosłych z prawidłową czynnością wątroby i nerek po podaniu doustnym roksytromycyna jest głównie wydalana z kałem (65%); 72 godziny po doustnym podaniu roksytromycyny znakowanej C^{14} radioaktywność w moczu stanowiła zaledwie 12% całej roksytromycyny wydalanej z moczem i kałem.

U osób dorosłych z zaburzeniami czynności nerek, wydalanie roksytromycyny i jej metabolitów przez nerki odpowiada około 10% całkowitej dawki doustnej. W przypadku niewydolności nerek nie jest konieczna zmiana dawkowania roksytromycyny.

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby okres półtrwania wydłuża się do 25 godz., a C_{maks} zwiększa się po podaniu doustnym dawki 150 mg.

5.3 Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa

U zwierząt roksytromycyna powodowała niewiele działań toksycznych po zastosowaniu wysokich dawek pojedynczych (LD_{50} po podaniu doustnym wynosi około: 750 mg/kg mc. u myszy, 1-1,7 g/kg mc. u szczurów i >2 g/kg mc. u psów). Po zastosowaniu wielokrotnych dawek, głównymi narządami docelowymi były wątroba i trzustka. Wpływ leku na wątrobę był bardziej wyraźny u psów niż u szczurów, a działanie takie obserwowano u psów po zastosowaniu dawek rzędu 180 mg/kg mc./dobę podawanych przez 1 miesiąc i 100 mg/kg mc./dobę podawanych przez 6 miesięcy w porównaniu odpowiednio do 400 i 125 mg/kg mc./dobę stosowanych w równoważnym badaniu na szczurach. Wpływ leku na wątrobę obserwowany po podaniu tych dawek był również bardziej nasilony u psów niż u szczurów. Wpływ roksytromycyny na trzustkę obserwowano w gruczołach wewnątrzwydzielniczych u szczurów, natomiast u psów raczej w gruczołach zewnątrzwydzielniczych: działania te odnotowano po zastosowaniu dużych dawek lub po długotrwałym stosowaniu leku. U szczurów stwierdzono również wpływ leku na zęby. Początkowe dane toksykologiczne wykazały, że roksytromycyna nie ma działania teratogennego u myszy, szczurów lub królików ani też nie ma działania mutagennego.

Roksytromycyna, podobnie jak erytromycyna, w warunkach *in vitro* powodowała zależne od stężenia wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego serca. Działanie takie obserwowano po zastosowaniu dawek przewyższających dawki terapeutyczne; z tego względu istnieje bardzo małe prawdopodobieństwo, aby miało to znaczenie podczas stosowania terapeutycznych dawek roksytromycyny.

U młodych zwierząt obserwowano zaburzenia płytki wzrostowej, jeśli stężenia w osoczu leku niezwiązanego były od 30 do 60-krotnie większe od stężeń występujących podczas stosowania klinicznego. Nie stwierdzono żadnych anomalii płytki wzrostowej, jeśli stężenia w osoczu leku niezwiązanego były od 10 do 15-krotnie większe od stężeń występujących podczas stosowania klinicznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki: skrobia kukurydziana żelowana, poliwidon, kroskarmeloza sodowa, krzemionka koloidalna bezwodna, poloksamer 188, talk, stearynian magnezu.

Otoczka tabletki: hypromeloza, makrogol 6000, tytanu dwutlenek.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od wilgoci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PCV oranżowej i folii aluminiowej lakierowanej w tekturowym pudełku.

Blister zawierający 10 tabletek powlekanych, w tekturowym pudełku.

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

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

8478

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

29.12.2000 / 22.09.2005 / 21.09.2006 / 04.11.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2010 -11- 17

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

re.Reg.04102010