

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rulid, 50 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

Substancją czynną zawartą w produkcie Rulid jest roksytromycyna (*Roxithromycinum*). Jedna tabletki do sporządzenia zawiesiny doustnej zawiera 50 mg roksytromycyny.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej.

Białe tabletki kształtu cylindrycznego z rowkiem dzielącym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**4.1 WSKAZANIA DO STOSOWANIA**

Produkt Rulid stosowany jest w leczeniu następujących 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 zapalenia 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 przy braku objawów klinicznych wskazujących na zakażenie wywołane przez pneumokoki;
w przypadku podejrzenia atypowego zapalenia płuc makrolidy są wskazane niezależnie od nasilenia objawów;
- zakażenia skóry i tkanki podskórnej o lekkim przebiegu, wywołane przez *Staphylococcus aureus* lub *Streptococcus pyogenes*.

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

4.2. DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA**Dawkowanie**

Zalecane dawkowanie u dzieci: od 5 do 8 mg/kg masy ciała/dobę w dwóch podzielonych dawkach podawanych co 12 godzin. Średnia dawka stosowana w badaniach klinicznych wynosiła 6 mg/kg masy ciała/dobę.

W zależności od masy ciała stosuje się następujące dawkowanie:

- dzieci o masie ciała od 6 do 11 kg: ½ tabletki rano i ½ tabletki wieczorem
- dzieci o masie ciała od 12 do 23 kg: 1 tabletki rano i 1 tabletki wieczorem
- dzieci o masie ciała od 24 do 40 kg: 2 tabletki rano i 2 tabletki wieczorem

Długość kuracji zależy od wskazań terapeutycznych, drobnoustroju wywołującego zakażenie i obrazu klinicznego choroby. Leku nie należy podawać dłużej niż 10 dni.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby [np. marskością wątroby z żółtaczką i (lub) wodobrzuszem] nie zaleca się stosowania roksytromycyny; jednak jeśli zastosowanie leku jest konieczne, dawkę należy zmniejszyć 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.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

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

Dorośli

W razie konieczności zastosowania roksytromycyny u dorosłych, dostępne są tabletki o większej zawartości substancji czynnej.

Sposób podawania

Pół tabletki lub całą tabletkę, w zależności od zalecanej dawki, należy umieścić na łyżce stołowej z wodą. Po upływie 30-40 sekund tabletkę ulega rozdrobnieniu, tworząc zawiesinę gotową do spożycia. Po podaniu leku należy dodatkowo podać wodę do popicia. Roksytromycynę należy przyjmować przed posiłkami.

4.3. PRZECIWWSKAZANIA

Rulid jest przeciwwskazany w przypadku:

- nadwrażliwości na antybiotyki makrolidowe lub którykolwiek składnik leku,
- jednoczesnego stosowania alkaloidów sporyszu o zwężającym działaniu na naczynia krwionośne,
- jednoczesnego stosowania takich leków, jak astemizol, cyzapryd, pimozyd, terfenadyna, ze względu na możliwość wystąpienia arytmii komorowych (patrz punkt 4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

4.4. SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA

Podczas jednoczesnego podawania antybiotyków makrolidowych i alkaloidów sporyszu o kurczącym działaniu na naczynia krwionośne donoszono o przypadkach silnego zwężenia naczyń (zatruciu sporyszem), w następstwie którego może wystąpić martwica kończyn. Przed podaniem roksytromycyny należy upewnić się, że pacjent nie przyjmuje alkaloidów sporyszu.

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

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.

W niektórych przypadkach makrolidy, w tym roksytromycyna mogą powodować wydłużenie odstępu QT. Dlatego roksytromycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z wrodzonym wydłużeniem odstępu QT, w sytuacjach sprzyjających wystąpieniu zaburzeń rytmu serca (np. nie wyrównana hipokaliemia lub hipomagnezemia, klinicznie znacząca bradykardia), jak również u pacjentów otrzymujących leki przeciwarrytmiczne klasy IA i III.

Jak w przypadku innych makrolidów, roksytromycyna może powodować nasilenie miastonii.

4.5. INTERAKCJE Z INNYMI LEKAMI I INNE RODZAJE INTERAKCJI

Roksytromycyny nie należy stosować u pacjentów jednocześnie przyjmujących następujące leki:

- Alkaloidy sporyszu zężające naczynia krwionośne (patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

- Terfenadynę

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

Takie leki, jak astemizol, cyzapryd lub pimozyd, oraz inne, 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 wybranymi antybiotykami makrolidowymi. Roksytromycyna nie ma wcale lub ma jedynie ograniczoną zdolność do 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.

Podczas stosowania roksytromycyny należy brać pod uwagę następujące interakcje:

- Leki przeciwzakrzepowe

W badaniach z udziałem ochotników nie obserwowano interakcji z warfaryną; jednak u pacjentów leczonych roksytromycyną i antagonistami witaminy K (np. pochodne kumarolu) 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 w bardzo rzadkich przypadkach 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 nie ma zwykle konieczności modyfikacji dawkowania roksytromycyny.

- Leki przeciwartmienne klasy IA i III

Roksytromycynę, podobnie jak inne makrolidy, należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących leki przeciwartmienne klasy IA i III (patrz pkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

- Inne

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

4.6. CIĄŻA I LAKTACJA

Ciąża

Badania prowadzone na kilku gatunkach zwierząt nie wykazały teratogennego lub toksycznego wpływu roksytromycyny na płód po zastosowaniu dawek do 200 mg/kg mc./dobę lub 40-krotnie wyższych od dawek stosowanych terapeutycznie u ludzi. Brak odpowiednich badań dotyczących stosowania roksytromycyny u kobiet w ciąży, dlatego może być ona stosowana w tym okresie wyłącznie w razie zdecydowanej konieczności.

Laktacja

Brak doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania roksytromycyny u kobiet karmiących piersią.

Niewielkie ilości roksytromycyny przenikają do mleka kobiet karmiących; należy zatem przerwać leczenie roksytromycyną lub zdecydować o zaprzestaniu karmienia dziecka piersią w przypadku kontynuowania terapii.

4.7. WPŁYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW MECHANICZNYCH I OBSŁUGIWANIA URZĄDZEŃ MECHANICZNYCH W RUCHU

Należy zwrócić uwagę pacjenta na możliwość wystąpienia zawrotów głowy po przyjęciu leku.

4.8. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

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) 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). 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: cholestazy lub, rzadziej, ostre zapalenie wątroby (czasami z żółtaczką).

Zaburzenia psychiczne: omamy.

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

4.9. PRZEDAWKOWANIE

Objawy przedawkowania: nudności, wymioty, biegunka. Mogą również wystąpić i nasilić się przy przedawkowaniu takie działania niepożądane, jak bóle 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

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

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

Roksytromycyna jest półsyntetycznym antybiotykiem makrolidowym.

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 zaznaczonego szczepu zależy od epidemiologii i 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 (MIC > 4 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 jest szybko wchłaniana i nie podlega rozkładowi w środowisku kwaśnym. W surowicy rokсыtromycyna wykrywana jest już w 15. minucie od podania; maksymalne stężenia rokсыtromycyny w surowicy (C_{maks}) osiągane są 2,2 godziny po podaniu dawki 150 mg rokсыtromycyny na czczo. 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

Rokсыtromycyna 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%; rokсыtromycyna wiąże się głównie z alfa-1 kwaśną glikoproteina. Wiązanie to jest nasycone, a prędkość wysycania zmniejsza się, gdy stężenie rokсыtromycyny w osoczu przekracza 4 mg/l.

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

Dzieci

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

Porównanie parametrów farmakokinetycznych u dzieci i zdrowych młodych osób dorosłych leczonych równoważnymi dawkami (2,5 mg/kg mc.) rokсыtromycyny dwa razy na dobę, po osiągnięciu stanu równowagi dało 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 rokсыtromycyny (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 częstości 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 3 mg/kg mc. jego stężenie w migdałkach wynosi $6,4 \pm 1,0$ mg/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 samo jak stężenie substancji w osoczu mierzone w tym samym czasie.

Roksytromycyna nie kumuluje się w organizmie. Można ją podawać co 12 godzin. Dzięki występowaniu u dorosłych i dzieci porównywalnych stężeń w osoczu oraz dobrej dystrybucji leku w tkankach, możliwe było 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 - deskładynozoroksytromycyna, oraz dwa inne metabolity: N-monodemetyloroksytromycyna i N-didemetyloroksytromycyna. Roksytromycyna i jej trzy metabolity są wydalane z moczem i kałem w podobnych proporcjach.

• **Wydalenie**

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 ulega wydłużeniu (25 godz.), a C_{\max} wzrasta po podaniu dawki doustnej w wysokości 150 mg.

5.3 PRZEDKLINICZNE DANE O BEZPIECZEŃSTWIE

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, 1000-1700 mg/kg mc. u szczurów i >2000 mg/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 efekt ten 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 dawek 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. Efekt ten obserwowano po zastosowaniu dawek przewyższających dawki terapeutyczne; z tego względu istnieje bardzo małe prawdopodobieństwo, aby efekt ten miał 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 wyższe od stężeń występujących podczas stosowania klinicznego. Nie stwierdzono żadnych anomalii płytki wzrostowej, jeśli stężenia w osoczu leku niezwiązanego były od 10 do 15 razy wyższe od stężeń występujących podczas stosowania klinicznego.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Glikol polietylenowy 6000, kwas metakrylowy – kopolimer, sodu wodorotlenek, cytrynian trójetylowy, talk, celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon, kwas fumarowy, sacharyna sodowa, laurylosiarczan sodowy, krzemionka koloidalna bezwodna, substancja smakowa o smaku truskawkowym, substancja smakowa o smaku lukrecji, magnezu stearynian.

6.2. NIEZGODNOŚCI FARMACEUTYCZNE

Nie znane.

6.3. OKRES WAŻNOŚCI

3 lata

6.4. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PRZY PRZECHOWYWANIU

Bez specjalnych wymagań.

6.5. RODZAJ I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Bliстер aluminiowy w tekturowym pudełku, zawierający 10 tabletek.

6.6. INSTRUKCJA DOTYCZĄCA PRZYGOTOWANIA LEKU DO STOSOWANIA

Brak specjalnych instrukcji.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi-Aventis France
1-13 boulevard Romain Rolland
75 014 Paryż
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nr 7859

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

20.08.1998 r.

14.10.2003 r.

17.05.2005 r.

25.01.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -08- 14

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-957 Warszawa
ul. Miłkowska 15