

2008-07-03

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rulid 150 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

Substancją czynną zawartą w produkcie Rulid jest roksytromycyna (*Roxithromycinum*). Jedna tabletki powlekana zawiera 150 mg roksytromycyny.

Substancje pomocnicze biologicznie czynne: glukoza.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Biała tabletki powlekana, obustronnie wypukła, kształtu cylindrycznego.

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*;
- nierzeżączkowe zakażenia narządów płciowych wywołane przez *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*.

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

4.2. DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dawkowanie

Dorośli: 1 tabletki rano i 1 tabletki wieczorem, co 12 godzin (300 mg na dobę).

Długość kuracji zależy od wskazań terapeutycznych, drobnoustroju wywołującego zakażenie i obrazu klinicznego choroby.

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

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.

Dawkowanie u osób w podeszłym wieku

Modyfikacja dawkowania u osób w podeszłym wieku nie jest konieczna.

Dzieci

W razie konieczności zastosowania roksytromycyny u dzieci, dostępne są tabletki o mniejszej zawartości substancji czynnej.

Sposób podawania

Całą tabletkę należy połknąć z dostateczną ilością wody.

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 zwiężającym 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 przeciwarytmiczne klasy IA i III.

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

Ze względu na zawartość glukozy w preparacie Rulid, 150 mg, tabletki powlekane, nie należy go podawać pacjentom z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. INTERAKCJE Z INNYMI LEKAMI I INNE RODZAJE INTERAKCJI

Roksytromycyny nie należy stosować u pacjentów jednocześnie przyjmujących następujące leki:

- Alkaloidy sporyszu zwązające 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 przeciwarrytmiczne klasy IA i III

Roksytromycynę, podobnie jak inne makrolidy, należy stosować ostrożnie u pacjentów otrzymujących leki przeciwarrytmiczne 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

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}) osiągnane 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 osiągnany 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 glikoproteiną. 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 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 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 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_{maks} 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 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 mutagenego.

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

W skład rdzenia tabletki wchodzi: hydroksypropyloceluloza, glikol polioksypropylenowy polioksyetylenu, powidon K 30, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian, talk, skrobia kukurydziana.

W skład otoczki wchodzi: hypromeloza, glukoza bezwodna, tytanu dwutlenek, glikol propylenowy.

6.2. NIEZGODNOŚCI FARMACEUTYCZNE

Nie znane.

6.3. OKRES WAŻNOŚCI

3 lata

6.4. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PRZY PRZECHOWYWANIU

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5. RODZAJ I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Blistry z folii Al/PVC w tekturowym pudełku zawierające 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 R/0859

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

13.03.1991 r.
29.03.1999 r.
29.04.2004 r.
29.04.2005 r.
14.07.2005 r.
25.01.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2008-09-16