

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rulid, 50 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancją czynną zawartą w produkcie Rulid jest roksytromycyna (*Roxithromycinum*).
Jedna tabletki do sporządzenia zawiesiny doustnej zawiera 50 mg roksytromycyny.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej.
Białe tabletki kształtu cylindrycznego z linią podziału.
Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Rulid stosuje się 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; jeśli podejrzewa się atypowe zapalenie płuc, makrolidy są wskazane niezależnie od nasilenia objawów;
- zakażenia skóry i tkanki podskórnej o lekkim przebiegu, wywołane przez *Staphylococcus aureus* lub *Streptococcus pyogenes*.

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

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dzieci i młodzież

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; jeśli jednak 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.

Dorośli

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

Roksytromycynę należy podawać przed posiłkami.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na roksytromycynę lub inne antybiotyki makrolidowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Jednoczesne stosowanie alkaloidów sporyszu o działaniu zwężającym naczynia krwionośne (patrz punkt 4.5).
- Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych o wąskim indeksie terapeutycznym i będących substratami CYP3A4 (np. astemizol, cyzapryd, pimozyd i terfenadyna) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenie

Podczas jednoczesnego podawania antybiotyków makrolidowych i alkaloidów sporyszu o kurczącym działaniu na naczynia krwionośne donoszono o przypadkach silnego zwężenia naczyń (zatruciu sporyszem), z możliwą martwicą kończyn. Przed podaniem roksytromycyny należy upewnić się, że pacjent nie przyjmuje alkaloidów sporyszu (patrz punkt 4.4).

Ciężkie reakcje pęcherzowe

Po zastosowaniu roksytromycyny zgłaszano przypadki ciężkich pęcherzowych reakcji skórnych, takich jak ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP), zespół Stevensa-Johnsona (ang. SJS) lub

toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (ang. TEN) (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe AGEF, SJS lub TEN (np. postępująca wysypka skórna, często z pęcherzami lub zmianami na błonach śluzowych), leczenie lekiem Rulid należy przerwać.

Środki ostrożności

U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby stosowanie roksytromycyny nie jest wskazane. Należy zachować szczególną ostrożność stosując roksytromycynę u pacjentów z lekką do umiarkowanej niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Nerkowe wydalanie roksytromycyny i jej metabolitów stanowi około 10% dawki doustnej. W niewydolności nerek dawkowanie pozostaje bez zmian.

Zaleca się kontrolowanie czynności wątroby i nerek oraz morfologii krwi, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia (tzn. dłużej niż 2 tygodnie), patrz punkt 4.8.

Roksytromycyna, tak jak inne makrolidy, może powodować nasilenie miastenii.

Choroba związana z *Clostridium difficile*

Należy zachować szczególną ostrożność, jeśli u pacjenta występuje biegunka w okresie stosowania leku. Biegunka, zwłaszcza ciężka, uporczywa i (lub) krwawa, występująca podczas lub po zastosowaniu roksytromycyny, może być objawem rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego, wywołanego przez toksyny nadmiernie namnożonej w jelitach bakterii *Clostridium difficile* (patrz punkt 4.8). Jeśli podejrzewa się rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego, należy natychmiast przerwać leczenie roksytromycyną. 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.

Produkty lecznicze mogące wydłużać odstęp QT

Należy zachować ostrożność podczas stosowania roksytromycyny u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstęp QT (patrz punkt 4.5). Należą do nich leki przeciwartmyczne klasy IA (np. chinidyna, prokainamid, dyzopiramid) i klasy III (np. dofetylid, amiodaron), cytalopram, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, metadon, niektóre leki przeciwpstrychotyczne (np. fenotiazyny), fluorochinolony (np. moksyflokscyna), niektóre leki przeciwgrzybicze (np. flukonazol, pentamidyna) oraz niektóre leki przeciwwirusowe (np. telaprewir). Roksytromycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z wrodzonym wydłużeniem odstępu QT, w sytuacjach sprzyjających wystąpieniu zaburzeń rytmu serca (np. niewyrównana hipokaliemia lub hipomagnezemia, klinicznie znacząca bradykardia), jak również u pacjentów otrzymujących leki przeciwartmyczne klasy IA i III oraz leki takie, jak astemizol, cyzapryd lub pimozyd (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Roksytromycyna jest słabym inhibitorem CYP3A4.

Produkty lecznicze, których stosowanie z roksytromycyną jest przeciwwskazane

- Alkaloidy sporyszu zwężające naczynia krwionośne (patrz punkt 4.3)

Produkty lecznicze, których stosowanie z roksytromycyną jest niezalecane

- Astemizol, cyzapryd, pimozyd

Stosowanie leków, takich jak astemizol, cyzapryd lub pimozyd, które są metabolizowane przez izoenzym wątrobowy CYP3A, było związane z wydłużeniem odstępu QT i (lub) występowaniem arytmii (głównie zaburzenia typu *torsade de pointes*) w wyniku zwiększenia stężenia tych substancji w surowicy w następstwie interakcji z istotnymi inhibitorami tego izoenzymu, w tym z niektórymi antybiotykami makrolidowymi. Chociaż roksytromycyna nie ma zdolności wiązania z CYP3A lub zdolność ta jest ograniczona, a przez to hamowanie metabolizmu innych leków przetwarzanych przez ten izoenzym, nie można z całą pewnością potwierdzić ani wykluczyć ewentualnych klinicznych interakcji pomiędzy roksytromycyną i wymienionymi wyżej lekami; dlatego też jednoczesne stosowanie roksytromycyny i tych leków jest niezalecane.

- Terfenadyna

Niektóre antybiotyki makrolidowe mogą wchodzić w interakcje farmakokinetyczne z terfenadyną, powodując zwiększenie stężenia terfenadyny w surowicy. Może to spowodować ciężkie komorowe zaburzenia rytmu serca, zwłaszcza zaburzenia typu *torsade de pointes*. Chociaż podobnych reakcji nie obserwowano podczas stosowania roksytromycyny, a badania prowadzone u ograniczonej liczby zdrowych ochotników nie wykazały interakcji farmakokinetycznych ani istotnych zmian w zapisie EKG, to jednoczesne stosowanie roksytromycyny i terfenadyny jest niezalecane.

- Leki przeciwarytmiczne klasy IA i III

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

Produkty lecznicze, które należy stosować z roksytromycyną z zachowaniem ostrożności

- Produkty lecznicze mogące wydłużać odstęp QT

Należy zachować ostrożność podczas stosowania roksytromycyny u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze, które mogą wydłużać odstęp QT (patrz punkt 4.4). Należą do nich leki przeciwarytmiczne klasy IA (np. chinidyna, prokainamid, dyzopiramid) i klasy III (np. dofetylid, amiodaron), cytalopram, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, metadon, niektóre leki przeciwpyschotyczne (np. fenotiazyny), fluorochinolony (np. moksyflokscacyna), niektóre leki przeciwgrzybicze (np. flukonazol, pentamidyna) i niektóre leki przeciwwirusowe (np. telaprewir).

- Antagoniści witaminy K

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 zwiększenia wartości INR, co mogło być spowodowane samym zakażeniem. Podczas jednoczesnego stosowania roksytromycyny i antagonistów witaminy K zaleca się kontrolowanie wartości INR.

- Dyzopiramid

Badanie *in vitro* wykazało, że roksytromycyna może zastępować związany z białkami dyzopiramid; takie działanie roksytromycyny *in vivo* może spowodować zwiększenie stężenia wolnego dyzopiramidu w surowicy. Z tego względu należy kontrolować zapis EKG i, w miarę możliwości, stężenia dyzopiramidu w surowicy.

- Digoksylna i inne glikozydy nasercowe

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników stwierdzono, że roksytromycyna może zwiększać wchłanianie digoksylny. Działanie to, częste w przypadku innych antybiotyków makrolidowych, może bardzo rzadko prowadzić do toksyczności glikozydów nasercowych. Mogą wówczas wystąpić takie objawy, jak nudności, wymioty, biegunka, bóle lub zawroty głowy; toksyczność glikozydów nasercowych może również wywołać zaburzenia przewodzenia sercowego i (lub) zaburzenia rytmu serca. Dlatego u pacjentów przyjmujących jednocześnie roksytromycynę i digoksylnę lub inny glikozyd nasercowy należy kontrolować czynność elektryczną serca (EKG) oraz, w miarę możliwości,

stężenie glikozydów nasercowych w surowicy. Takie postępowanie jest konieczne, jeśli wystąpią objawy świadczące o przedawkowaniu glikozydów nasercowych.

Interakcje, które należy wziąć pod uwagę

- Midazolam, triazolam

Jednoczesne podawanie roksytromycyny (300 mg na dobę) i midazolamu (15 mg doustnie) zwiększa AUC midazolamu (wrażliwego substratu CYP3A4) o 47%, co może nasilać działanie midazolamu. Brak ostatecznych dowodów potwierdzających występowanie interakcji pomiędzy roksytromycyną i triazolamem.

- Teofilina

Obserwowano niewielkie zwiększenie stężenia teofiliny w osoczu, jednak nie ma zwykle konieczności modyfikacji dawkowania roksytromycyny.

- Bromokryptyna

Roksytromycyna, może zwiększać AUC i stężenie bromokryptyny w osoczu, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka działań niepożądanych związku.

- Cyklosporyna

W badaniu klinicznym oceniającym wpływ roksytromycyny u pacjentów narażonych na działanie cyklosporyny, 8 pacjentów po transplantacji serca leczonych cyklosporyną przez przynajmniej 1 miesiąc otrzymywało roksytromycynę w dawce 150 mg podawaną dwa razy na dobę przez 11 dni. Roksytromycyna spowodowała 50% zwiększenie stężenia cyklosporyny w osoczu, które jednak stopniowo zmniejszało się po zaprzestaniu podawania roksytromycyny. Nie ma zwykle konieczności modyfikacji dawkowania roksytromycyny.

- Inhibitory reduktazy HMG-CoA

Podczas stosowania roksytromycyny w skojarzeniu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA (statynami), istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych dotyczących mięśni, takich jak rabdomioliza, z powodu możliwego zwiększenia stężenia statyn. Należy zachować ostrożność, gdy statyny stosowane są w skojarzeniu z roksytromycyną oraz należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych miopatii.

- Ryfabutyna

Roksytromycyna może zwiększać stężenie ryfabutyny w osoczu.

- Leki metabolizowane przez CYP3A

Roksytromycyna jest słabym inhibitorem izoenzymu CYP3A. Można się spodziewać, że roksytromycyna stosowana razem z lekami metabolizowanymi głównie z udziałem izoenzymu CYP3A, spowoduje najwyżej 2-krotne zwiększenie ogólnego wpływu tych leków na organizm. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania roksytromycyny z lekami metabolizowanymi przez CYP3A (takimi jak ryfabutyna i bromokryptyna – patrz wyżej).

Inne

Nie ma klinicznie istotnych interakcji z karbamazepiną, ranitydyną, wodorotlenkiem glinu lub magnezu, doustnymi środkami antykoncepcyjnymi zawierającymi estrogeny i progestageny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania prowadzone na kilku gatunkach zwierząt nie wykazały teratogenego 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.

U ciężarnych kobiet nie określono bezpieczeństwa stosowania roksytromycyny w odniesieniu do płodu.

Karmienie piersią

Brak doświadczeń klinicznych dotyczących stosowania roksytromycyny u kobiet karmiących piersią.

Niewielkie ilości roksytromycyny przenikają do mleka kobiet karmiących. Należy zatem podjąć decyzję, czy zrezygnować z leczenia roksytromycyną, czy przerwać karmienie piersią dziecka w przypadku kontynuowania terapii.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Należy zwrócić uwagę pacjenta na możliwość wystąpienia zawrotów głowy po przyjęciu leku. Zaburzenia widzenia i niewyraźne widzenie mogą mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane są wymienione na podstawie klasyfikacji układów narządów i według następującej konwencji: bardzo często $\geq 1/10$, często $\geq 1/100$ do $< 1/10$, niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$, rzadko $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$, bardzo rzadko $< 1/10000$, częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($> 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
<u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u>				nadkażenia: jak w przypadku innych antybiotyków, stosowanie roksytromycyny, zwłaszcza przez dłuższy czas, może spowodować wzrost opornych drobnoustrojów - <i>Clostridium difficile</i> ; ważna jest wielokrotna ocena stanu pacjenta; w razie wystąpienia nadkażenia (rzekomoblioniaste zapalenie jelita grubego) podczas

				leczenia roksytromycyną, należy zastosować odpowiednie leczenie
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>			eozynofilia	agranulocytoza, neutropenia, trombocytopenia
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>				wstrząs anafilaktyczny
<u>Zaburzenia psychiczne</u>				omamy, stan splątania (dezorientacja)
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>		zawroty głowy, bóle głowy		parestezje, zaburzenia smaku (zaburzenia w odczuwaniu bodźców smakowych), brak smaku, parosmia - odczuwanie nieprawdziwych zapachów (wypaczenie zmysłu węchu), całkowita utrata węchu
<u>Zaburzenia oka</u>				zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie
<u>Zaburzenia ucha i błędnika</u>				przemijająca głuchota, niedosłuch, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego oraz szumy uszne
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>				skurcz oskrzeli
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>		nudności, wymioty, niestrawność (ból w nadbrzuszu), biegunka		krwawa biegunka, zapalenie trzustki, rzekomobłoniaste zapalenie jelit
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>				cholestatyczne lub ostre zapalenie komórek wątrobowych (niekiedy przebiegające z żółtaczką)

<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>		wysypka	rumień wielopostaciowy, pokrzywka,	obrzęk naczynioruchowy, plamica, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP), zespół Stevensa-Johnsona (ang. SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. TEN)
<u>Badania diagnostyczne</u>				zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi
<u>Zaburzenia serca⁽¹⁾</u>				wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz komorowy typu <i>torsade de pointes</i>

⁽¹⁾ Tak jak w przypadku innych makrolidów, po zastosowaniu roksytromycyny zgłaszano przypadki wydłużenia odstępu QT, częstoskurczu komorowego i *torsade de pointes*.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02 222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

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 zastosować leczenie objawowe.

Nie ma swoistego 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 mg/l ≤ MIC ≤ 4 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 kwasną 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 dotyczących 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 rokсыtromycyny 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 rokсыtromycyny jest taka sama u dzieci, można przypuszczać, że całkowity klirens rokсыtromycyny 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 (przez CYP3A). 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-monomodemetyloroksytromycyna i N-didemetyloroksytromycyna. Roksytromycyna i jej trzy metabolity są wydalane z moczem i kałem w podobnych proporcjach.

Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono, że roksytromycyna słabo hamuje CYP3A, ale nie hamuje CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 lub CYP2D6.

- **Eliminacja**

U osób dorosłych z prawidłową czynnością wątroby i nerek roksytromycyna po podaniu doustnym 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. U pacjentów z niewydolnością nerek nie jest konieczna zmiana dawkowania roksytromycyny.

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

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. Obserwowano to 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 działa mutagennie.

Roksytromycyna, podobnie jak erytromycyna, w warunkach *in vitro* powodowała zależne od stężenia wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego serca. Działanie to obserwowano po zastosowaniu dawek przewyższających dawki terapeutyczne; z tego względu istnieje bardzo małe prawdopodobieństwo, aby miało ono 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-krotnie wyższe od stężeń występujących podczas stosowania klinicznego.

6. 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
Sodu laurylosiarczan
Krzemionka koloidalna bezwodna
Substancja smakowa o smaku truskawkowym
Substancja smakowa o smaku lukrecji
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych zaleceń.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister aluminiowy w tekturowym pudełku, zawierający 10 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi-Aventis France
82, Avenue Raspail
Gentilly, 94250
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 7859

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 sierpnia 1998 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03 września 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO