

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RULID 150 mg, comprimé enrobé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Roxithromycine 150 mg
Pour un comprimé enrobé.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la roxithromycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles :

- Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.
- Sinusites aiguës. Compte tenu du profil microbiologique de ces infections, les macrolides sont indiqués lorsqu'un traitement par une bêta-lactamine est impossible.
- Surinfections des bronchites aiguës.
- Exacerbations des bronchites chroniques.
- Pneumopathies communautaires chez les sujets :
 - sans facteurs de risque,
 - sans signes de gravité clinique,
 - en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique.En cas de suspicion de pneumopathie atypique, les macrolides sont indiqués quels que soient la gravité et le terrain.
- Infections cutanées bénignes: impétigo, impétiginisation des dermatoses, ecthyma, dermohypodermite infectieuse (en particulier, érysipèle), érythrasma.
- Infections génitales non gonococciques.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes : 300 mg par jour, soit 1 comprimé à 150 mg, matin et soir, de préférence avant les repas.

Durée de traitement

La durée de traitement des angines est de 10 jours.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE dans les situations suivantes :

- allergie aux macrolides ou à l'un des composants de RULID (voir rubrique 6.1).
- association avec :
 - les alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs : dihydroergotamine, ergotamine (voir rubrique 4.5).
 - la colchicine (voir rubrique 4.5)
 - le cisapride (voir rubrique 4.5).
- femme qui allaite un enfant traité par cisapride.(voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Excipient à effet notoire

Ce médicament contient du glucose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

Insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatique sévère, l'administration de la roxithromycine n'est pas recommandée. En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, la roxithromycine doit être utilisée avec précaution. Si l'administration est nécessaire, elle justifie alors une surveillance régulière des tests hépatiques et éventuellement une réduction de posologie.

Insuffisance rénale

L'élimination de la molécule active et de ses métabolites est faible (10% de la dose orale), ce qui permet de ne pas modifier les posologies en cas d'insuffisance rénale.

Sujet âgé

Chez les sujets âgés, la demi-vie est allongée. Cependant, après administration répétée de 150 mg toutes les 12 heures, les concentrations plasmatiques maximales et l'aire sous la courbe, à l'état d'équilibre entre 2 prises de roxithromycine, ne sont pas différentes de celles obtenues chez les sujets jeunes. Il n'est donc pas nécessaire de modifier la posologie chez les sujets âgés.

Durée du traitement

Dans la mesure où chez le jeune animal, ont été observées à des doses au moins 10 fois supérieures aux doses thérapeutiques, des anomalies du cartilage de conjugaison, il est recommandé de limiter la posologie à 5-8 mg/kg/jour pendant une période maximale de 10 jours chez l'enfant.

Association avec les alcaloïdes ergotés

Une vasoconstriction sévère (ergotisme) avec possible nécrose des extrémités a été rapportée avec les macrolides en cas d'association avec les alcaloïdes ergotés vasoconstricteurs. Il est nécessaire de vérifier l'absence d'un traitement par ces alcaloïdes avant toute prescription de roxithromycine (voir rubriques 4.3 et 4.5).

La prise concomitante de roxithromycine avec des alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques est déconseillée ([voir rubrique 4.5](#)).

Précautions d'emploi :

Allongement de l'intervalle QT

Dans certaines conditions, les macrolides incluant la roxithromycine, ont la possibilité d'allonger l'intervalle QT. Par conséquent, la roxithromycine devra être utilisée avec précaution chez les patients ayant un syndrome du QT long congénital, des conditions pro-arythmiques (ex : hypokaliémie ou hypomagnésémie non corrigée, bradycardie cliniquement significative), et chez les patients recevant des traitements pouvant allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5 et 4.8).

Myasthénie

Comme c'est le cas avec d'autres macrolides, la roxithromycine peut aggraver une myasthénie.

Surveillance clinique en cas de traitement prolongé

La surveillance de la fonction hépatique, de la fonction rénale et de la formule sanguine est recommandée en particulier en cas de traitement prolongé (par ex : durée de traitement supérieure à 2 semaines) (Voir rubrique 4.8).

Infection à *Clostridium difficile*

Des cas de diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) ont été rapportés avec l'utilisation de pratiquement tous les antibiotiques, y compris la roxithromycine (voir rubrique 4.8). Leur sévérité peut aller d'une diarrhée légère jusqu'à une colite pseudomembraneuse mettant en jeu le pronostic vital. Le traitement par antibiotiques modifie la flore du côlon, conduisant ainsi à une prolifération excessive de *C. difficile*.

C. difficile produit des toxines A et B, qui contribuent au développement de la DACD. Ces souches productrices de toxines augmentent la morbidité et la mortalité, ces infections pouvant être réfractaires au traitement antibiotique et nécessiter une colectomie. La présence d'une DACD doit être envisagée chez tous les patients développant une diarrhée après l'utilisation d'antibiotiques et la roxithromycine devra être arrêtée immédiatement. Il est important que ce diagnostic soit évoqué chez des patients qui présentent une diarrhée pendant ou après la prise d'un antibiotique.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La roxithromycine est un inhibiteur faible du CYP3A4.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ Cisapride

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Colchicine

Augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.

+ Ergotamine, dihydroergotamine

Ergotisme avec possibilité de nécrose des extrémités (diminution de l'élimination hépatique de l'ergotamine et inhibition de l'élimination hépatique de la dihydroergotamine).

Associations déconseillées

+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide) (voir rubrique 4.4)

Augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (voir rubrique 4.4)

(amiodarone, amisulpride, arsenieux, bepridil, chlorpromazine, citalopram, cyamemazine, diphemanil, disopyramide, dofetilide, dolasetron, domperidone, dronedarone, droperidol, erythromycine, escitalopram, flupentixol, fluphenazine, halofantrine, haloperidol, hydroquinidine, ibutilide, levofloxacine, levomepromazine, lumefantrine, mequitazine, methadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, pimozide, pipamperone, pipotiazine, prucalopride, quinidine, sertindole, sotalol, spiramycine, sulpiride, sultopride, tiapride, toremifene, vandétanib, vincamine, zuclopenthixol).

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (notamment induite par des médicaments hypokaliémisants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (notamment induite par des médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis. Les médicaments à l'origine de cet effet indésirable sont notamment les antiarythmiques de classe Ia et III, et certains neuroleptiques. D'autres molécules n'appartenant pas à ces classes sont également en cause.

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Bradycardisant

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.
Surveillance clinique et électrocardiographique.

+ Antivitaminique K (acenocoumarol, fluindione, phenindione, warfarine)

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR.
Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR.

Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

+ Atorvastatine, simvastatine

Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse.
Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiants.

+ Ciclosporine

Risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie.
Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après l'arrêt du macrolide.

+ Digoxine et autres digitaliques

Augmentation de la digoxinémie par augmentation de son absorption.
Surveillance clinique (symptomatologie et contrôle ECG) et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par la roxithromycine et après son arrêt.
Cette surveillance clinique est obligatoire s'il survient les symptômes suggérant un surdosage de digitalique.
La toxicité cardiaque du digitalique peut se manifester par les symptômes suivants : nausée, vomissement, diarrhée, céphalée ou vertige, troubles du rythme ou de la conduction cardiaque.

Associations à prendre en compte

+ Midazolam

Majoration légère de la sédation.

+ Théophylline (et, par extrapolation, aminophylline)

Risque d'augmentation de la théophyllinémie, particulièrement chez l'enfant. Toutefois, ceci ne requiert pas de modification de la posologie usuelle.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser la roxithromycine au cours de la grossesse. En effet, les données cliniques sont insuffisantes bien que les données animales ne mettent pas en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique, à des doses supérieures à 200 mg/kg/j ou 40 fois la dose thérapeutique chez l'homme.

Allaitement

Le passage de la plupart des macrolides dans le lait maternel est documenté, avec des concentrations dans le lait égales ou supérieures aux concentrations plasmatiques. Cependant, les quantités ingérées par le nouveau-né restent faibles au regard des posologies pédiatriques. Le risque majeur consiste en une modification de la flore intestinale de l'enfant. En conséquence, l'allaitement est possible. En cas de survenue de troubles digestifs chez le nourrisson (candidose intestinale, diarrhée), il est nécessaire d'interrompre l'allaitement (ou le médicament).

En cas de prise de cisapride chez le nouveau-né ou le nourrisson allaité, l'administration de macrolides à la mère est contre-indiquée par mesure de prudence, en raison du risque potentiel d'interaction chez l'enfant (torsade de pointe).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de sensations vertigineuses attachés à l'emploi de ce médicament.

4.8. Effets indésirables

Le tableau ci-dessous récapitule les effets indésirables identifiés durant les essais cliniques et enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance, par catégorie de système et d'organe et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies en appliquant la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; et fréquence indéterminée (impossible à estimer à partir de données disponibles).

Classe par système et organe	Très fréquent (>1/10)	Fréquent ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)	Fréquence indéterminée (ne peut-être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et Infestations				Surinfection (en cas d'utilisation prolongée) : colite à Clostridium difficile (colite pseudomembraneuse).
Affections hématologiques et du tissu lymphatique			Eosinophilie	thrombopénie, neutropénie, agranulocytose (voir rubrique 4.4)
Troubles du système immunitaire				Réactions d'hypersensibilité à type d'urticaire, d'œdème de Quincke, de bronchospasme, de réactions anaphylactoïdes, choc anaphylactique
Troubles psychiatriques				Hallucinations ; état confusionnel (confusion).
Affections du système nerveux		Sensations vertigineuses, céphalées,		paresthésies, agueusie, dysgueusie, parosmie, anosmie.
Affections cardiaques				Allongement de l'intervalle QT, arythmie ventriculaire telles que torsade de pointes, tachycardie ventriculaire, pouvant entraîner une fibrillation ventriculaire ou un arrêt cardiaque (voir rubrique 4.4)
Affections gastro-intestinales		Nausées, vomissements, gastralgie, diarrhées		Diarrhée sanglante pancréatite.
Affections hépatobiliaires				Ictère, hépatite cholestatique ou cytolitique aigue (voir rubrique 4.4)
Affections de la peau ou du tissu sous-cutané		Rash	réactions bulleuses dont érythèmes polymorphes, Urticaire	syndromes de Stevens-Johnson, syndromes de Lyell, purpura, angioedème
Investigations				Augmentation des transaminases ASAT et des ALAT, Augmentation des phosphatases alcalines sériques
Affection de l'oreille et du labyrinthe				Surdité temporaire, hypoacousie, vertige, acouphène

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.
Site internet www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Conduite en cas de surdosage : lavage gastrique et traitement symptomatique. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: **ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE**,

Code ATC: **J01FA06 (J : anti-infectieux)**.

La roxithromycine est un antibiotique de la famille des macrolides.

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

S ≤ 1 mg/l et R > 4 mg/l

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
ESPÈCES SENSIBLES Aérobies à Gram positif <i>Bacillus cereus</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> Entérocoques <i>Rhodococcus equi</i> <i>Staphylococcus méti-S</i> <i>Staphylococcus méti-R *</i> <i>Streptococcus B</i> <i>Streptococcus non groupable</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Aérobies à Gram négatif <i>Bordetella pertussis</i> <i>Branhamella catarrhalis</i>	50 - 70 % 70 - 80 % 30 - 40 % 35 - 70 % 16 - 31 %
Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
<i>Campylobacter</i> <i>Legionella</i> <i>Moraxella</i> Anaérobies <i>Actinomyces</i>	

<i>Bacteroides</i> <i>Eubacterium</i> <i>Mobiluncus</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Prevotella</i> <i>Propionibacterium acnes</i>	30 - 60 % 30 - 40 %
Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
Autres <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Chlamydia</i> <i>Coxiella</i> Leptospires <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Treponema pallidum</i>	
<u>ESPÈCES MODÉRÉMENT SENSIBLES</u> (<i>in vitro</i> de sensibilité intermédiaire) Aérobies à Gram négatif <i>Haemophilus</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> Anaérobies <i>Clostridium perfringens</i> Autres <i>Ureaplasma urealyticum</i>	
<u>ESPÈCES RÉSISTANTES</u> Aérobies à Gram positif <i>Corynebacterium jeikeium</i> <i>Nocardia asteroïdes</i> Aérobies à Gram négatif <i>Acinetobacter</i> Entérobactéries <i>Pseudomonas</i> Anaérobies <i>Fusobacterium</i> Autres <i>Mycoplasma hominis</i>	

La roxithromycine possède une activité *in vitro* et *in vivo* sur *Toxoplasma gondii*.

La roxithromycine a *in vitro* une activité modérée sur *Mycobacterium avium*.

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Une étude de bioéquivalence a montré qu'il y avait bioéquivalence entre les formes :

- sachet 50 mg,
- comprimé 50 mg,
- comprimé 150 mg.

La forme comprimé 100 mg étant homothétique à la forme comprimé 150 mg, il n'a pas été effectué d'étude de bio-équivalence.

Absorption

L'absorption est rapide. La roxithromycine se révèle stable en milieu acide et l'antibiotique est retrouvé dans le sérum dès la 15^{ème} minute ; le pic sérique se situe à 2,2 heures après la prise de 150 mg à jeun. Il a été montré que la prise du médicament ¼ d'heure avant le repas n'entraîne pas de modifications de la pharmacocinétique chez le sujet sain.

Distribution

• Les paramètres pharmacocinétiques, après prise unique d'un comprimé chez le sujet normal sont les suivants:

- concentration plasmatique maximale en moyenne : 6,6 mg/l
- concentration (12 heures après 1 prise) en moyenne : 1,8 mg/l
- demi-vie d'élimination moyenne : 10,5 heures

• Après administration de doses répétées chez le sujet normal (150 mg toutes les 12 heures pendant 10 jours), au niveau plasmatique, l'état d'équilibre est atteint entre le 2^e et le 4^e jour. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont les suivants :

- concentration maximale : 9,3 mg/l
- concentration minimale : 3,6 mg/l

En raison de l'absence d'accumulation du produit, la dose journalière peut donc être donnée en 2 prises, à 12 heures d'intervalle, ce qui assure une concentration plasmatique de l'antibiotique efficace sur les germes sensibles pendant 24 heures.

Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires).

Les concentrations intra-phagocytaires sont élevées chez l'homme. Ces propriétés expliquent l'activité de la roxithromycine sur les bactéries intra-cellulaires.

• Diffusion tissulaire

Bonne, notamment dans le tissu pulmonaire, les amygdales, le tissu prostatique, 6 h et 12 h après prises répétées de roxithromycine.

• Liaison aux protéines plasmatiques: 96 pour cent; la roxithromycine se fixe essentiellement sur l'alpha-1-glyco protéine acide. Cette liaison est saturable et diminue pour une concentration de roxithromycine supérieure à 4 mg/l.

• Il a été constaté un très faible passage de la roxithromycine dans le lait: inférieur à 0,05 pour cent de la quantité présente dans la dose administrée.

Biotransformation

La roxithromycine est relativement peu biotransformée, plus de la moitié du produit étant excrété inchangé. Trois structures ont été identifiées dans l'urine et les matières fécales: la des-cladinose roxithromycine, dérivé le plus abondant, et les N-mono et N-didéméthyles roxithromycine, métabolites mineurs. Les proportions de roxithromycine et de ses trois dérivés sont voisines dans l'urine et les matières fécales

Excrétion

L'élimination est principalement fécale: après administration orale de roxithromycine - ¹⁴C, la radioactivité urinaire ne représente en 72 heures que 12 pour cent de l'ensemble excrété dans l'urine et les matières fécales.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseignée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hydroxypropylcellulose, polyoxyéthylène polyoxypropylène glycol (Pluronic F68), polyvidone-excipient, silice colloïdale anhydre (aérosil 200), stéarate de magnésium, talc, amidon de maïs.

Enrobage: méthylhydroxypropylcellulose 6 CPS, glucose anhydre, dioxyde de titane, propylène glycol.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas +25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 comprimés enrobés sous plaquettes thermoformées (Aluminium-PVC).
14 comprimés enrobés sous plaquettes thermoformées (Aluminium-PVC).
16 comprimés enrobés sous plaquettes thermoformées (Aluminium-PVC).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SANOFI-AVENTIS FRANCE

1-13, boulevard Romain Rolland
75014 Paris
www.sanofi.fr

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 329 038-1:10 comprimés enrobés sous plaquettes thermoformées (Alu-PVC).
- 337 612-5:14 comprimés enrobés sous plaquettes thermoformées (Alu-PVC) (non commercialisé)
- 337 613-1:16 comprimés enrobés sous plaquettes thermoformées (Alu-PVC).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 04/08/1986

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Septembre 2014/V2

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I