RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ASSORAL 150 mg compresse rivestite con film
ASSORAL 300 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ASSORAL 150 mg compresse rivestite con film
Una compressa contiene:
Principio attivo: roxitromicina 150 mg

ASSORAL 300 mg compresse rivestite con film
Una compressa contiene:
Principio attivo: roxitromicina 300 mg

Per gli eccipienti, vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Infezioni provocate da batteri sensibili, specialmente nelle affezioni:
- O.R.L.
- Broncopolmonari.
- Odontostomatologiche.
- Genitali, ad eccezione delle infezioni gonococciche.
- Cutanee.
- Nella profilassi della meningite da meningococco nei contatti a rischio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti:
300 mg al giorno: una compressa (150 mg) ogni 12 ore oppure una compressa (300 mg) in una unica somministrazione ogni 24 ore, preferibilmente prima dei pasti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri macrolidi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
Associazione con prodotti a base di ergotamina o con altri alcaloidi della segale cornuta.
In pazienti con insufficienza epatica grave le compresse da 300 mg sono controindicate.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Sono stati riportati casi di grave vasocostrizione (ergotismo) con possibile necrosi delle estremità in caso di associazione di macrolidi con alcaloidi vasocostrittori della segale cornuta. Pertanto è sempre necessario verificare che non vi sia una terapia in corso con tali farmaci prima di prescrivere roxitromicina (vedere 4.5).

Nei pazienti con grave insufficienza epatica (ad es. cirrosi epatica con ittero e/o ascite), il dosaggio deve essere ridotto della metà (ad es. 150 mg al giorno negli adulti).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

In caso di necessità, si consiglia di controllare periodicamente gli indici di funzionalità epatica ed eventualmente ridurre la posologia.
L'escrezione per via renale di roxitromicina e dei suoi metaboliti avviene per il 10% della dose orale somministrata. Il dosaggio deve rimanere immodificato nei pazienti con insufficienza renale.
Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani.
Le compresse contengono glucosio quindi non sono adatte per i soggetti con sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni controindicate
Alcaloidi vasocostrittori della segale cornuta (vedere 4.4).

Associazioni sconsigliate
Terfenadina
Alcuni macrolidi mostrano un'interazione farmacocinetica con terfenadina che porta ad aumentati livelli sierici di quest'ultima. Ciò può determinare gravi aritmie ventricolari, tipicamente torsioni di punta. Anche se tale interazione non sia stata dimostrata con roxitromicina e studi condotti in un numero limitato di volontari sani non abbiano evidenziato interazioni farmacocinetiche o alterazioni elettrocardiografiche rilevanti, l'associazione di roxitromicina e terfenadina non è raccomandata.

Astemizolo, cisapride, pimozide
Altri farmaci quali astemizolo, cisapride o pimozide, metabolizzati dall'isozima CYP3A epatico, sono stati associati ad allungamento del tratto QT e/o ad aritmie cardiache (tipicamente torsioni di punta) come risultato dell'aumentata concentrazione sierica dovuta ad interazione con farmaci che inibiscono significativamente l'isozima, compresi alcuni antibiotici macrolidi. Anche se la roxitromicina possiede una capacità minima o nulla di legarsi al CYP3A, e dunque di inibire il metabolismo di altri farmaci da parte dell'isozima, non è possibile stabilire con certezza il potenziale di interazione clinica di roxitromicina con i farmaci sopra elencati. Pertanto non si raccomanda l'associazione di roxitromicina con tali farmaci.

Precauzioni per l'uso
Non è stata rilevata alcuna interazione con warfarina in studi nel volontario sano; tuttavia, nei pazienti trattati con roxitromicina e antagonisti della vitamina K, sono stati riportati aumenti del tempo di protrombina o del Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) che possono essere causati anche dall'episodio infettivo. Si considera prudente monitorare l'INR durante il trattamento concomitante con roxitromicina e antagonisti della vitamina K.

Uno studio in vitro ha dimostrato che roxitromicina può spostare la disopiramide dal legame con le proteine plasmatiche; tale effetto può risultare in vivo in aumentati livelli sierici di disopiramide libera. Di conseguenza si devono monitorare l'ECG e, se possibile, i livelli sierici della disopiramide.

Digossina ed altri glicosidi cardioattivi
Uno studio nel volontario sano ha dimostrato che roxitromicina può aumentare l'assorbimento di digossina. Tale effetto, comune anche agli altri macrolidi, molto raramente può dare origine ad episodi di tossicità dei glicosidi cardioattivi. Ciò si può manifestare con sintomi quali nausea, vomito, diarrea, cefalea o capogiri; la tossicità dei glicosidi cardioattivi può anche condurre a disturbi della conduzione e/o del ritmo cardiaci. Pertanto nei pazienti trattati con roxitromicina e digossina, o altro glicoside cardioattivo, si deve effettuare un monitoraggio elettrocardiografico e se

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

possibile dei livelli sierici del glicoside; ciò diventa obbligatorio in caso di comparsa di sintomi che possono suggerire un sovradosaggio dei glicosidi cardioattivi.

Inibitori della HMG-CoA reduttasi
Quando roxitromicina e un'inibitore della HMG-CoA reduttasi (statina) sono somministrati in concomitanza, vi è un potenziale rischio di eventi avversi a carico del sistema muscoloscleretrico, come la rabdomiolisi, a causa di una possibile aumentata esposizione alla statina.
Si deve prestare cautela quando una statina è somministrata in concomitanza alla roxitromicina e i pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di miopatia.

Associazioni da considerare
Come anche altri antibiotici macrolidi, la roxitromicina può aumentare l'area sotto la curva concentrazione-tempo e l'emivita di midazolam; pertanto gli effetti di midazolam possono risultare aumentati e prolungati nei pazienti trattati con roxitromicina. Non vi sono dati conclusivi circa un'interazione tra roxitromicina e triazolam.
È stato rilevato un lieve aumento delle concentrazioni plasmatiche di teofillina o ciclosporina A, ma ciò in genere non richiede modifiche del normale dosaggio.

4.6 Gravidanza ed allattamento
Gravidanza
Studi condotti in varie specie animali non hanno dimostrato effetti teratogeni o fetotossici a dosi fino a 200 mg/kg/die, o 40 volte la dose terapeutica nell'uomo.
La sicurezza di roxitromicina per il feto durante la gravidanza umana non è stata stabilita.
Se ne sconsiglia comunque l'uso nel primo trimestre di gravidanza. Nei restanti periodi il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico.
Allattamento
Piccole quantità di roxitromicina vengono escrete nel latte materno; pertanto è necessario interrompere l'allattamento al seno o la terapia nella madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari
Deve essere prestata particolare attenzione nella guida per la possibilità del manifestarsi di sensazioni vertiginose.

4.8 Effetti indesiderati
- Disturbi gastrointestinali: nausea, vomito, gastralgia, diarrea e, molto raramente, sanguinamento.
- In casi isolati sono stati osservati sintomi di pancreatite; la maggior parte erano pazienti che avevano assunto anche altri farmaci per i quali la pancreatite è una reazione avversa ben conosciuta.
- Reazioni di ipersensibilità come con altri macrolidi: rash, orticaria, angioedema; eccezionalmente porpora, broncospasmo, shock anafilattico.
- Vertigini, mal di testa, parestesie.
- Aumenti modesti delle transaminasi SGOT e SGPT e/o della fosfatasi alcalina. Epatite colestatica o più raramente danno epatocellulare acuto.
- Come per altri macrolidi, sono stati riferiti disturbi del gusto e dell'olfatto.
- Superinfezioni: come per altri antibiotici l'uso di roxitromicina, particolarmente se prolungato, può causare la crescita di organismi non sensibili. Una valutazione costante dello stato clinico del paziente è essenziale. In caso di comparsa di superinfezione durante la terapia, è opportuno instaurare misure adeguate.
- Patologie dell'orecchio e vestibolari: sordità transitoria, ipoacusia, vertigine e tinnito.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.9 Sovradosaggio
Nel cane, dopo somministrazione orale di una dose unica di 2000 mg/kg, sono stati osservati: vomito considerevole, diarrea, apatia, diminuzione dell'attività motoria.
In caso di sovradosaggio, si consiglia un lavaggio gastrico ed un trattamento sintomatico.
Non esiste un antidoto specifico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: antimicrobici generali – antibatterici per uso sistemico – macrolidi.
Codice A.T.C.: J01FA06.

La Roxitromicina é un antibiotico antibatterico semisintetico appartenente alla famiglia dei macrolidi.
Lo spettro antibiotico della roxitromicina è descritto di seguito:

Ceppi generalmente sensibili in vitro (MIC < 1 mg/L)
- Bordetella pertussis
- Borrelia burgdorferi
- Branhamella catarrhalis
- Campylobacter coli *
- Campylobacter jejuni
- Chlamydia trachomatis, psittaci e pneumoniae
- Clostridium
- Clostridium perfringens
- Corynebacterium diphtheriae
- Enterococcus
- Gardnerella vaginalis
- Helicobacter pylori
- Legionella pneumophila
- Listeria monocytogenes
- Meti-S staphylococcus
- Mobiluncus
- Mycoplasma pneumoniae
- Neisseria meningitidis
- Pasteurella multocida
- Peptostreptococcus *
- Porphyromonas
- Propionibacterium acnes
- Rhodococcus equi
- Streptococcus pneumoniae
- Streptococcus spp.

* La sensibilità del ceppo dipende dall'epidemiologia e dai livelli di resistenza del paese.

Ceppi moderatamente sensibili (1 mg/L ≤ MIC ≤ 4 mg/L)
- Haemophilus influenzae
- Ureaplasma urealyticum
- Vibrio cholerae

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Ceppi resistenti (MIC ≥ 4 mg/L)
- Acinetobacter spp.
- Bacteroides fragilis
- Enterobacteriaceae
- Fusobacterium
- Meti-R staphylococcus (S. aureus e coagulasi negativo)
- Mycoplasma hominis
- Nocardia
- Pseudomonas spp.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Roxitromicina viene rapidamente assorbita. É stabile in ambiente acido e l'antibiotico viene ritrovato nel siero già 15 minuti dopo la somministrazione. Il picco dei livelli plasmatici si raggiunge 2,2 ore dalla somministrazione di 150 mg in soggetti a digiuno. Poiché l'assorbimento di roxitromicina viene ridotto dalla presenza di cibo, se ne raccomanda la somministrazione prima dei pasti.

Distribuzione

Dopo somministrazione orale di una dose singola di 150 mg a volontari sani adulti, i parametri farmacocinetici sono risultati: C_{max} 6,6 mg/L, C_{min} 1,8 mg/L (a 12 ore dalla somministrazione orale) ed emivita di eliminazione media di 10,5 ore.
Dopo somministrazione orale di una dose singola di 300 mg il picco delle concentrazioni plasmatiche medio è di 9,7 mg/L. Tale valore si raggiunge in circa 1,5 ore (T_{max}). Il livello plasmatico è di 2,9 mg/L dopo 12 ore dalla somministrazione e di 1,2 mg/L dopo 24 ore.
Con somministrazioni ripetute di roxitromicina nel soggetto sano (150 mg ogni 12 ore per 10 giorni) lo steady state viene raggiunto tra il secondo ed il quarto giorno. Le concentrazioni plasmatiche allo steady state sono: C_{max} 9,3 mg/L e C_{min} 3,6 mg/L.
Dopo somministrazione orale di 300mg ogni 24 ore per 11 giorni, la C_{max} è di 10,9 mg/L, mentre allo steady state la C_{min} dopo 24 ore è di 1,7 mg/L.
Roxitromicina penetra bene nei tessuti e nei fluidi corporei, particolarmente nei tessuti polmonari, delle tonsille e prostatici dopo 6-12 ore dalla somministrazione di dosi ripetute.
Il legame proteico è del 96% e roxitromicina si lega principalmente all'alfa-1 glicoproteina acida. Tale legame è saturabile e diminuisce quando le concentrazioni plasmatiche del farmaco superano i 4 mg/L.
Roxitromicina è limitatamente escreta nel latte materno: meno dello 0,05% della dose somministrata.

Biotrasformazione

Roxitromicina è limitatamente metabolizzata e più della metà della dose viene escreta in forma immodificata. Sono stati identificati tre metaboliti nelle urine e nelle feci: il metabolita principale è descladinosio roxitromicina, mentre i metaboliti minori sono N-monodemetil roxitromicina e N-didemetil roxitromicina. Il farmaco ed i suoi tre derivati vengono ritrovati nelle urine e nelle feci in proporzioni simili.

Escrezione

Negli adulti con funzionalità epatica e renale normali, la roxitromicina viene eliminata principalmente nelle feci dopo somministrazione orale (65%); a 72 ore dalla somministrazione di 14-C-roxitromicina, la radioattività urinaria rappresenta solo il 12% del totale escreto nelle urine e nelle feci.

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Negli adulti con insufficienza renale, l'escrezione per via renale di roxitromicina avviene per il 10% circa della dose orale. Il dosaggio non richiede alterazioni in caso di insufficienza renale.
Negli adulti con insufficienza epatica, l'emivita risulta prolungata (25 ore) e la C_{max} risulta aumentata dopo somministrazione orale di una dose di 150 mg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Le prove di tossicità hanno messo in evidenza una bassa tossicità con somministrazione acuta (DL_{50} di circa 750 mg/kg nel topo, di 1000 - 1700 mg/kg nel ratto e > 2000 mg/kg nel cane).
Dopo somministrazioni ripetute, i principali organi bersaglio sono stati il fegato ed il pancreas. Gli effetti sul fegato sono stati più evidenti nel cane che nel ratto e precisamente, nel corso di studi equivalenti, a dosi di 180 mg/kg/die per 1 mese e 100 mg/kg/die per 6 mesi nel cane rispetto a 400 e 125 mg/kg/die nel ratto. Gli effetti ritrovati a queste dosi sono stati inoltre più pronunciati nel cane che nel ratto. Gli effetti pancreatici sono stati rilevati nel tessuto endocrino del ratto, ma in misura maggiore nel tessuto esocrino del cane: gli effetti sono stati rilevati a dosi elevate o dopo somministrazione a lungo termine. Inoltre nel ratto sono stati rilevati effetti sui denti.
I dati di tossicologia hanno dimostrato che roxitromicina non é teratogena nel topo, ratto e coniglio e non ha dimostrato neppure potenziale mutageno.
La roxitromicina, come anche l'eritromicina, si è dimostrata in grado di causare in vitro un allungamento, concentrazione-dipendente, della durata del potenziale d'azione cardiaco. Tale effetto si manifesta a concentrazioni sovraterapeutiche; pertanto è molto improbabile che si dimostri rilevante alle concentrazioni sieriche raggiunte nell'uomo durante la terapia con roxitromicina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti
Copolimero poliossietilenico-poliossipropilenico, Povidone, Idrossipropilcellulosa, Silice colloidale anidra, Amido di mais, Magnesio stearato, Talco, Glicole propilenico, Glucosio anidro, Ipromellosa, Titanio diossido.

6.2 Incompatibilità
Non sono note incompatibilità chimico-fisiche.

6.3 Periodo di validità
3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione
Nessuna, alle ordinarie condizioni di ambiente.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Compresse confezionate in blister termoformato a composizione :
Alluminio crudo naturale
Cloruro di polivinile
Copolimero cloruro di vinile - acetato di vinile
Resina modificante AMBS (Acrilonitrile - metacrilato - butadiene - stirolo)

Astucci contenenti:
"150 mg compresse rivestite con film" 12 compresse
"300 mg compresse rivestite con film" 6 compresse

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione
Il tipo di confezionamento adottato (blister in astuccio) non prevede particolari accorgimenti per l'apertura e l'uso.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
I.B.N. SAVIO S.r.l. – Via del Mare, 36 – 00071 Pomezia (Rm)

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
ASSORAL 150 mg compresse rivestite con film: A.I.C. n. 026919011
ASSORAL 300 mg compresse rivestite con film: A.I.C. n. 026919047

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
ASSORAL 150 mg compresse rivestite con film: 01.07.1989 / 31.05.1995 / 31.05.2000
ASSORAL 300 mg compresse rivestite con film: 18.05.1998 / 31.05.2000

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).