

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rossitrol 150 mg compresse rivestite con film
Rossitrol 300 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rossitrol 150 mg compresse rivestite con film
Una compressa contiene 150 mg di roxitromicina.
Eccipienti con effetti noti: glucosio anidro 1,12 mg

Rossitrol 300 mg compresse rivestite con film
Una compressa contiene 300 mg di roxitromicina.
Eccipienti con effetti noti: glucosio anidro 2,24 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 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 elencati al paragrafo 6.1.

Associazione con prodotti a base di ergotamina o con altri alcaloidi della segale cornuta (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Co-somministrazione con medicinali aventi un indice terapeutico ristretto che sono substrati del CYP3A4 (ad es. astemizolo, cisapride, pimozone e terfenadina) (vedere paragrafo 4.5)

In pazienti con insufficienza epatica grave le compresse da 300 mg sono controindicate.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

Sono stati riportati casi di grave vasocostrizione (ergotismo) con possibile necrosi delle estremità in caso di associazione di antibiotici 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 paragrafo 4.5).

Reazioni bollose gravi

Con roxitromicina sono stati segnalati casi di gravi reazioni cutanee bollose come sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) (vedere paragrafo 4.8). Se si manifestano sintomi o segni di AGEP, SJS o TEN (ad esempio eruzione cutanea progressiva spesso con bolle o lesioni delle mucose) il trattamento con Rossitrol deve essere interrotto.

Precauzioni d'impiego

Nei pazienti con grave insufficienza epatica l'uso di roxitromicina non è raccomandato.

Roxitromicina deve essere usata con cautela in pazienti con compromissione epatica lieve-moderata.

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani.

L'escrezione per via renale di roxitromicina e dei suoi metaboliti avviene per il 10% della dose orale somministrata. Il dosaggio deve rimanere immutato nei pazienti con insufficienza renale.

Medicinali col potenziale di prolungare l'intervallo QT. Si richiede cautela quando roxitromicina è somministrata a pazienti che assumono altri medicinali che possono prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5). Questi includono antiaritmici di classe IA (es. chinidina, procainamide, disopiramide) e di classe III (es. dofetilide, amiodarone), citalopram, antidepressivi triciclici, metadone, alcuni antipsicotici (es. fenotiazine), fuoroquinoloni (es. moxifloxacina), alcuni antimicotici (es. fluconazolo, pentamidina) e alcuni antivirali (es. telaprevir).

In alcune condizioni, i macrolidi, compresa la roxitromicina, possono prolungare l'intervallo QT. Quindi la roxitromicina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con prolungamento congenito dell'intervallo QT, in presenza di situazioni che favoriscono l'aritmia (ad esempio ipokaliemia o ipomagnesiemia non corrette, bradicardia clinicamente significativa)

Così come noto per altri macrolidi, la roxitromicina può aggravare la miastenia

grave.

Si raccomanda di controllare periodicamente gli indici di funzionalità epatica e renale e la formula ematica, soprattutto durante un trattamento a lungo termine (ad es. più di 2 settimane) (vedere paragrafo 4.8).

Malattia associata a *Clostridium difficile*: diarrea, in particolare se grave, persistente e/o con sanguinamento, durante o dopo il trattamento con roxitromicina, può essere sintomatica di colite pseudomembranosa. Se si sospetta una colite pseudomembranosa, si deve interrompere immediatamente il trattamento con roxitromicina.

Rossitrol contiene glucosio. I pazienti affetti da rari problemi di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni controindicate

Alcaloidi vasocostrittori della segale cornuta (vedere paragrafo 4.4).

Roxitromicina è un debole inibitore del CYP3A4.

Astemizolo, cisapride, pimozone

Altri farmaci quali astemizolo, cisapride o pimozone, metabolizzati dall'isoenzima CYP3A epatico, sono stati associati a prolungamento dell'intervallo QT e/o ad aritmie cardiache (tipicamente torsioni di punta) come risultato dell'aumentata concentrazione sierica dovuta ad interazione con farmaci che inibiscono significativamente questo isoenzima, compresi alcuni antibiotici macrolidi. Anche se la roxitromicina possiede una capacità limitata o nulla di legarsi al CYP3A, e dunque di inibire il metabolismo di altri farmaci da parte dell'isoenzima, 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.

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 è stata dimostrata con roxitromicina e studi condotti in un numero limitato di volontari sani non hanno evidenziato interazioni farmacocinetiche o alterazioni elettrocardiografiche rilevanti, l'associazione di roxitromicina e terfenadina non è raccomandata.

Associazioni sconsigliate

Medicinali col potenziale di prolungare l'intervallo QT

Si richiede cautela quando roxitromicina è somministrata a pazienti che assumono altri medicinali col potenziale di prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4). Questi includono antiaritmici di classe IA (es. chinidina, procainamide, disopiramide) e di classe III (es. dofetilide, amiodarone), citalopram, antidepressivi triciclici, metadone, alcuni antipsicotici (es. fenotiazine), fuoroquinoloni (es. moxifloxacina), alcuni antimicotici (es. fluconazolo, pentamidina) e alcuni antivirali (es. telaprevir).

Warfarina e altri anticoagulanti

Non è stata rilevata alcuna interazione con warfarina in studi su volontari sani; 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.

Disopiramide

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 un aumento dei livelli sierici di disopiramide libera. Di conseguenza si devono monitorare l'ECG e, se possibile, i livelli sierici della disopiramide.

Precauzioni per l'uso

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 cardiaco. Pertanto nei pazienti trattati con roxitromicina e digossina o altro glicoside cardioattivo, si deve effettuare un monitoraggio elettrocardiografico e se possibile dei livelli sierici del glicoside; ciò diventa obbligatorio in caso di comparsa di sintomi che possono suggerire un sovradosaggio dei glicosidi cardioattivi.

La roxitromicina, come altri macrolidi, deve essere utilizzata con cautela nei pazienti che assumono antiaritmici di classe IA e III (vedere paragrafo 4.4).

Associazioni da considerare

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 muscoloscheletrico, 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.

La co-somministrazione di roxitromicina (300 mg/die) e midazolam (15 mg per os) ha aumentato l'AUC di midazolam (un substrato sensibile del CYP3A4) del 47%, ciò può portare ad un potenziamento degli effetti del midazolam.

È stato rilevato un lieve aumento delle concentrazioni plasmatiche di teofillina o ciclosporina A, ma ciò in genere non richiede modifiche del normale dosaggio.

Roxitromicina può aumentare l'AUC e le concentrazioni plasmatiche di bromocriptina, il che può portare ad un aumento del rischio di effetti avversi del prodotto.

In uno studio clinico per valutare gli effetti di roxitromicina sull'esposizione a

ciclosporina, 8 pazienti riceventi sottoposti a trapianto cardiaco trattati con ciclosporina per almeno 1 mese hanno ricevuto roxitromicina 150 mg bid per 11 giorni. Roxitromicina ha provocato un aumento del 50% delle concentrazioni plasmatiche di ciclosporina che sono diminuite progressivamente con l'interruzione di roxitromicina.

Roxitromicina può aumentare la concentrazione plasmatica di rifabutina.

Altre associazioni

Non vi è interazione clinicamente significativa con carbamazepina, ranitidina, alluminio o idrossido di magnesio.

Vi sono studi di interazione clinica negativi per valutare gli effetti di roxitromicina e contraccettivi orali contenenti estrogeni e progestinici, anche se effettuati su pochissimi soggetti.

4.6 Fertilità, gravidanza e 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

Rossitrol può alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Vertigini, compromissione visiva e visione offuscata possono alterare la capacità di guidare e di utilizzare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Classificazione per sistemi organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni				Superinfezione (con l'uso prolungato) Colite da Clostridium difficile (colite pseudomembranosa)
Patologie			Eosinofilia	Agranulocitosi

Classificazione per sistemi organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
del sistema emolinfopoi etico				Neutropenia Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario				Shock anafilattico
Disturbi psichiatrici				Allucinazioni Stato confusionale (confusione)
Patologie del sistema nervoso		Capogiri Mal di testa		Parestesia Disgeusia (disturbi del gusto) Ageusia Parosmia (alterazioni dell'olfatto) Anosmia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Broncospasmo
Patologie gastrointestinali		Nausea Vomito Dispepsia (dolore epigastrico) Diarrea		Diarrea emorragica Pancreatite
Patologie epatobiliari				Epatite colestatica (epatite colestatica o epatocellulare acuta), ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash	Eritema multiforme Orticaria	Angioedema Porpora Sindrome di Stevens-Johnson Necrolisi epidermica tossica Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)
Esami diagnostici				Aumento dell'aspartato aminotransferasi (ASAT) Aumento dell'alanina aminotransferasi (ALAT)

Classificazione per sistemi organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
				Aumento della fosfatasi alcalina ematica
Patologie cardiache (1)				Prolungamento dell'intervallo QT Tachicardia ventricolare Torsioni di punta
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Sordità transitoria, Ipoacusia Vertigini Tinnito
Patologie dell'occhio				Compromissione visiva Visione offuscata

(1) Come con altri macrolidi, anche con la roxitromicina sono stati riportati casi molto rari di allungamento dell'intervallo QT, tachicardia ventricolare e torsioni di punta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

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 ATC: 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

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. È 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.

Eliminazione

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.

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 è 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 sovratераpeutiche; 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

Polossameri, 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 Precauzioni particolari per la conservazione

Rossitrol 150 mg compresse rivestite con film
Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Rossitrol 300 mg compresse rivestite con film
Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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:

Rossitrol 150 mg compresse rivestite con film 12 compresse

Rossitrol 300 mg compresse rivestite con film 6 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi S.p.A. - Viale L. Bodio, 37/B - Milano

8. NUMERO(I) DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Rossitrol 150 mg compresse rivestite con film: A.I.C. n. 026922017

Rossitrol 300 mg compresse rivestite con film: A.I.C. n. 026922043

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rossitrol 150 mg compresse rivestite con film:

Data della prima autorizzazione: 1 Luglio 1989

Data del rinnovo più recente: 1 Giugno 2010

Rossitrol 300 mg compresse rivestite con film:

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 1998

Data del rinnovo più recente: 1 Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rossitrol Bambini 50 mg compresse dispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa dispersibile contiene 50 mg di roxitromicina.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse dispersibili.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Esse sono basate sull'attività antibatterica e sulle proprietà farmacocinetiche della roxitromicina. Esse tengono conto degli studi clinici condotti come pure della sua posizione nell'ambito degli antibatterici attualmente disponibili.

Comprendono:

Infezioni provocate da batteri sensibili, specialmente nelle affezioni:

- O.R.L.;
- Broncopolmonari;
- Odontostomatologiche;
- Cutanee;

Nella profilassi della meningite da meningococco nei contatti a rischio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose media utilizzata negli studi clinici sul bambino è di 6 mg/kg/die.

Da 5 a 8 mg/kg al giorno in 2 somministrazioni per via orale: preferibilmente prima dei pasti ed in funzione del peso corporeo del bambino, non oltre i 10 giorni di terapia, secondo il seguente schema terapeutico:

Peso corporeo kg	Posologia giornaliera (mg/die)	Schema posologico (n. compresse)	
		mattina	sera
6 - 10	50	1/2	1/2
10 - 15	75	1/2	1
15 - 20	100	1	1
20 - 30	150	1e1/2	1e1/2
30 - 40	200	2	2

Nei bambini di peso corporeo oltre i 40 kg, la posologia sarà quella riservata agli adulti.

Questo tipo di formulazione farmaceutica non é idonea ai bambini di peso corporeo inferiore ai 6 kg.

Sciogliere il prodotto in un cucchiaino di acqua per ottenere la disgregazione quasi istantanea prima della somministrazione.

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 (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Co-somministrazione con medicinali aventi un indice terapeutico ristretto che

sono substrati del CYP3A4 (ad es. astemizolo, cisapride, pimozide e terfenadina) (vedere paragrafo 4.5)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze

Sono stati riportati casi di grave vasocostrizione (ergotismo) con possibile necrosi delle estremità in caso di associazione di antibiotici 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 paragrafo 4.5).

Reazioni bollose gravi

Con roxitromicina sono stati segnalati casi di gravi reazioni cutanee bollose come sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) (vedere paragrafo 4.8). Se si manifestano sintomi o segni di AGEP, SJS o TEN (ad esempio eruzione cutanea progressiva spesso con bolle o lesioni delle mucose) il trattamento con Rossitrol deve essere interrotto.

Precauzioni di impiego

Nei pazienti con grave insufficienza epatica l'uso di roxitromicina non è raccomandato.

Roxitromicina deve essere usata con cautela in pazienti con compromissione epatica lieve-moderata.

L'escrezione per via renale della roxitromicina e dei suoi metaboliti avviene per il 10% della dose orale somministrata. Il dosaggio deve rimanere immutato nei pazienti con insufficienza renale.

Medicinali col potenziale di prolungare l'intervallo QT. Si richiede cautela quando roxitromicina è somministrata a pazienti che assumono altri medicinali che possono prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5). Questi includono antiaritmici di classe IA (es. chinidina, procainamide, disopiramide) e di classe III (es. dofetilide, amiodarone), citalopram, antidepressivi triciclici, metadone, alcuni antipsicotici (es. fenotiazine), fuorochinoloni (es. moxifloxacina), alcuni antimicotici (es. fluconazolo, pentamidina) e alcuni antivirali (es. telaprevir).

In alcune condizioni, i macrolidi, compresa la roxitromicina, possono prolungare l'intervallo QT. Quindi la roxitromicina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con prolungamento congenito dell'intervallo QT, in presenza di situazioni che favoriscono l'aritmia (ad esempio ipokaliemia o ipomagnesiemia non corrette, bradicardia clinicamente significativa).

Così come noto per altri macrolidi, la roxitromicina può aggravare la miastenia grave.

Si raccomanda di controllare periodicamente la funzionalità epatica e renale e la formula ematica (vedere paragrafo 4.8)

Si raccomanda di non superare i 10 giorni di trattamento consecutivo ai dosaggi indicati.

Malattia associata a Clostridium difficile: diarrea, in particolare se grave, persistente e/o con sanguinamento, durante o dopo il trattamento con roxitromicina, può essere sintomatica di colite pseudomembranosa. Se si sospetta una colite pseudomembranosa, si deve interrompere immediatamente il trattamento con roxitromicina.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Associazioni controindicate

Alcaloidi vasocostrittori della segale cornuta (vedere paragrafo 4.4).

Roxitromicina è un debole inibitore del CYP3A4.

Astemizolo, cisapride, pimoziide

Altri farmaci quali astemizolo, cisapride o pimoziide, metabolizzati dall'isoenzima CYP3A epatico, sono stati associati a prolungamento dell'intervallo QT e/o ad aritmie cardiache (tipicamente torsioni di punta) come risultato dell'aumentata concentrazione sierica dovuta ad interazione con farmaci che inibiscono significativamente questo isoenzima, compresi alcuni antibiotici macrolidi. Anche se la roxitromicina possiede una capacità limitata o nulla di legarsi al CYP3A, e dunque di inibire il metabolismo di altri farmaci da parte dell'isoenzima, 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.

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 è stata dimostrata con roxitromicina e studi condotti in un numero limitato di volontari sani non hanno evidenziato interazioni farmacocinetiche o alterazioni elettrocardiografiche rilevanti, l'associazione di roxitromicina e terfenadina non è raccomandata.

Associazioni sconsigliate

Medicinali col potenziale di prolungare l'intervallo QT

Si richiede cautela quando roxitromicina è somministrata a pazienti che assumono altri medicinali col potenziale di prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4). Questi includono antiaritmici di classe IA (es. chinidina, procainamide, disopiramide) e di classe III (es. dofetilide, amiodarone), citalopram, antidepressivi triciclici, metadone, alcuni antipsicotici (es. fenotiazine), fuorochinoloni (es. moxifloxacina), alcuni antimicotici (es. fluconazolo, pentamidina) e alcuni antivirali (es. telaprevir).

Warfarina e altri anticoagulanti

Non è stata rilevata alcuna interazione con warfarina in studi su volontari sani; 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.

Disopiramide

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 un aumento dei livelli sierici di disopiramide libera. Di conseguenza si devono monitorare l'ECG e, se possibile, i livelli sierici della disopiramide.

Precauzioni per l'uso

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

La roxitromicina, come altri macrolidi, deve essere utilizzata con cautela nei pazienti che assumono antiaritmici di classe IA e III (vedere paragrafo 4.4).

Associazioni da considerare

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 muscoloscheletrico, come la rhabdmiolisi, 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. La co-somministrazione di roxitromicina (300 mg/die) e midazolam (15 mg per os) ha aumentato l'AUC di midazolam (un substrato sensibile del CYP3A4) del 47%, ciò può portare ad un potenziamento degli effetti del midazolam.

È stato rilevato un lieve aumento delle concentrazioni plasmatiche di teofillina o ciclosporina A, ma ciò in genere non richiede modifiche del normale dosaggio.

Roxitromicina può aumentare l'AUC e le concentrazioni plasmatiche di bromocriptina, il che può portare ad un aumento del rischio di effetti avversi del prodotto.

In uno studio clinico per valutare gli effetti di roxitromicina sull'esposizione a ciclosporina, 8 pazienti sottoposti a trapianto cardiaco trattati con ciclosporina per almeno 1 mese hanno ricevuto roxitromicina 150 mg bid per 11 giorni. Roxitromicina ha provocato un aumento del 50% delle concentrazioni plasmatiche di ciclosporina che sono diminuite progressivamente con l'interruzione di roxitromicina.

Roxitromicina può aumentare la concentrazione plasmatica di rifabutina.

Altre associazioni

Non vi è interazione clinicamente significativa con carbamazepina, ranitidina, alluminio o idrossido di magnesio.

Vi sono studi di interazione clinica negativi per valutare gli effetti di roxitromicina e contraccettivi orali contenenti estrogeni e progestinici, anche se effettuati su pochissimi soggetti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non compete.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non compete.

4.8 Effetti indesiderati

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni				Superinfezione (con l'uso prolungato) Colite da Clostridium difficile (colite pseudomembranosa)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Eosinofilia	Agranulocitosi Neutropenia Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario				Shock anafilattico
Disturbi psichiatrici				Allucinazioni Stato confusionale (confusione)
Patologie del sistema nervoso		Capogiri Mal di testa		Parestesia Disgeusia (disturbi del gusto) Ageusia

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
				Parosmia (alterazioni dell'olfatto) Anosmia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Broncospasmo
Patologie gastrointestinali		Nausea Vomito Dispepsia (dolore epigastrico) Diarrea		Diarrea emorragica Pancreatite
Patologie epatobiliari				Epatite colestatica (epatite colestatica o epatocellulare acuta), ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash	Eritema multiforme Orticaria	Angioedema Porpora Sindrome di Stevens-Johnson Necrolisi epidermica tossica Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)
Esami diagnostici				Aumento dell'aspartato aminotransferasi (ASAT) Aumento dell'alanina aminotransferasi (ALAT) Aumento della fosfatasi alcalina ematica
Patologie cardiache				Prolungamento dell'intervallo

Classificazione per sistemi organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
(1)				QT Tachicardia ventricolare Torsioni di punta
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Sordità transitoria Ipoacusia Vertigini Tinnito
Patologie dell'occhio				Compromissione visiva Visione offuscata

- (1) Come con altri macrolidi, anche con la roxitromicina sono stati riportati casi molto rari di allungamento dell'intervallo QT, tachicardia ventricolare e torsioni di punta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

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 ATC: J01FA06.

La Roxitromicina è 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 ($1 \text{ mg/L} \leq \text{MIC} \leq 4 \text{ mg/L}$)

- Haemophilus influenzae
- Ureaplasma urealyticum
- Vibrio cholerae

Ceppi resistenti ($\text{MIC} > 4 \text{ mg/L}$)

- Acinetobacter spp.
- Bacteroides fragilis
- Enterobacteriaceae
- Fusobacterium
- Meti-R staphylococcus (S. aureus e coagulasi negativo)
- Mycoplasma hominis
- Nocardia
- Pseudomonas spp

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il profilo farmacocinetico di roxitromicina nei neonati e nei bambini è molto simile a quello rilevato negli adulti.

Un paragone dei parametri farmacocinetici nei bambini con quelli nel giovane adulto sano a dosaggio equivalente (2,5 mg/kg) due volte al giorno e allo steady state ha rilevato i seguenti risultati:

- le concentrazioni plasmatiche al picco erano simili con valori medi tra 8,7 e 10,1 mg/L
- T_{max} di circa 2 ore
- emivita terminale apparente nei bambini era prolungata, circa 20 ore

- l'area sotto la curva della concentrazione plasmatica non era diversa nei due gruppi
- le concentrazioni minime (C_{min}) erano in genere simili a quelle degli adulti e i valori medi erano tra 2,6 e 3,4 mg/L

L'emivita apparentemente più lunga nei bambini non ha alcun effetto in termini di accumulo, dato che la C_{min} è stabile nel tempo. Poiché l'area sotto la curva è simile a quella dell'adulto e supponendo che la biodisponibilità di roxitromicina sia uguale nei bambini, ciò suggerisce che la clearance totale del farmaco sia comparabile nell'adulto sano e nei bambini.

Distribuzione tissutale

Uno studio sulla diffusione tissutale nelle tonsille e nelle adenoidi ha fornito i seguenti risultati:

- la roxitromicina diffonde rapidamente ai tessuti infetti; le concentrazioni tissutali medie sono simili dopo somministrazione di dose singola e dopo 4 dosi,
- a distanza di 1 ora dalla somministrazione di una dose singola di 3 mg/kg, la concentrazione nelle tonsille era di $6,4 \pm 1,0$ mg/kg,
- le concentrazioni tissutali permangono elevate fino a 12 ore dalla somministrazione (intervallo di dosaggio),
- la concentrazione nella maggior parte dei tessuti è uguale o superiore a quella plasmatica misurata allo stesso momento.

L'assenza di accumulo permette la somministrazione ogni 12 ore.

Biotrasformazione

La roxitromicina è limitatamente metabolizzata; oltre il 50% della dose assorbita viene escreta immodificata. Tre metaboliti sono stati identificati nelle urine e nelle feci. Di questi, il metabolita maggiore è la roxitromicina descladinosa ed i due minori sono la N-mono e la N-dimetilroxitromicina. Sia la roxitromicina che i suoi metaboliti si trovano nelle urine e nelle feci in proporzioni simili.

Eliminazione

L'eliminazione è prevalentemente fecale, infatti, 72 ore dopo la somministrazione orale di roxitromicina C^{14} , la radioattività urinaria escreta rappresenta nell'adulto solo 12% di quella totale escreta nelle urine e nelle feci.

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 è 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.

A concentrazioni plasmatiche di farmaco libero da 30 a 60 volte più elevate di quelle raggiunte nella pratica clinica, sono state osservate alterazioni nella crescita dell'animale giovane. Non sono state osservate alterazioni a concentrazioni di farmaco libero da 10 a 15 volte più elevate di quelle raggiunte nell'uso clinico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Macrogol 6000, copolimeri dell'acido metacrilico, sodio idrossido, trietilcitrato, talco, cellulosa microcristallina, crospovidone, acido fumarico, saccarina sodica, sodio laurilsolfato, silice colloidale anidra, essenza liquirizia, essenza fragola, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità chimico-fisiche.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna speciale precauzione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

12 compresse confezionate in blister formato da alluminio (blister pack).
Scatola da 12 compresse dispersibili.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Sciogliere il prodotto in un cucchiaino di acqua per ottenere la disgregazione quasi istantanea prima della somministrazione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi S.p.A. - Viale L. Bodio, 37/B - Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 026922031

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 14 Agosto 1992

Data del rinnovo più recente: 1 Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco