

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ribotrex 500 mg compresse rivestite con film  
Ribotrex 200 mg/5 ml polvere per sospensione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### Ribotrex 500 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene:

#### Principio attivo:

Azitromicina biidrato 524,110 mg  
pari a Azitromicina base 500 mg

Eccipienti con effetti noti: **lattosio**

#### Ribotrex 200 mg/5 ml polvere per sospensione orale – 1 flacone da 1500 mg

La sospensione ricostituita contiene 40 mg di azitromicina per ml (200 mg per una dose di 5 ml).

La composizione per 100 grammi di polvere è la seguente:

#### Principio attivo

Azitromicina biidrato 5,01 g  
pari a Azitromicina base 4,78 g

Eccipienti con effetti noti: **saccarosio**

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.  
Polvere per sospensione orale.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle infezioni causate da germi sensibili all'azitromicina.

- infezioni delle alte vie respiratorie (sinusiti, tonsilliti e faringiti);
- otiti medie
- infezioni delle basse vie respiratorie (bronchiti e polmoniti);
- infezioni odontostomatologiche;
- infezioni della cute e dei tessuti molli;
- uretriti non gonococciche (da *Chlamydia trachomatis*);
- ulcera molle (da *Haemophilus ducreyi*).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Adulti

Per il trattamento delle infezioni delle alte e basse vie respiratorie, della cute e dei tessuti molli e delle infezioni odontostomatologiche: 500 mg al giorno in un'unica somministrazione, per tre giorni consecutivi.

Per il trattamento delle malattie sessualmente trasmesse, causate da ceppi sensibili di *Chlamydia trachomatis* e di *Haemophilus ducreyi*: 1000 mg, assunti una sola volta, in un'unica somministrazione orale.

##### Anziani

Il medesimo schema posologico degli adulti può essere applicato al paziente anziano. Poiché i pazienti anziani possono essere dei soggetti con condizioni in atto predisponenti ad aritmie cardiache, si raccomanda particolare cautela per il rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazione pediatrica

10 mg/kg/die per 3 giorni consecutivi.

Per i bambini dal peso pari o superiore a 45 Kg può essere usato lo stesso dosaggio dell'adulto (500 mg/die per tre giorni consecutivi).

<b>Peso (kg)</b>	<b>Schema posologico</b>
<15	10 mg/kg/die per 3 giorni
15-25	200 mg (5 ml)/die per 3 giorni
26-35	300 mg (7,5 ml)/die per 3 giorni
36-45	400 mg (10 ml)/die per 3 giorni
>45	500 mg/die per 3 giorni (stesso dosaggio dell'adulto)

Per il trattamento dell'otite media nei bambini, il dosaggio previsto è 10 mg/kg/die per 3 giorni consecutivi oppure 30 mg/kg in un'unica somministrazione.

Per il trattamento della faringite streptococcica nei bambini si sono dimostrate efficaci sia la dose di 10 mg/kg che quella di 20 mg/kg, entrambe in un'unica somministrazione e per tre giorni consecutivi; tuttavia, non dovrà essere superata la dose giornaliera di 500 mg. Negli studi clinici con i due dosaggi, è stata osservata un'efficacia sovrapponibile, ma con il dosaggio di 20 mg/kg/die è stata verificata una maggiore eradicazione batterica. Tuttavia, nel trattamento della faringite da *Streptococcus pyogenes* e nella profilassi della febbre reumatica, la penicillina è il farmaco di scelta.

La dose totale massima consigliata per qualsiasi terapia pediatrica è di 1500 mg.

Il farmaco deve essere sempre somministrato in dose singola giornaliera.

Ribotrex (azitromicina) compresse e sospensione orale può essere assunto indifferentemente a stomaco vuoto o dopo i pasti. L'assunzione di cibo prima della somministrazione del prodotto può attenuare gli eventuali effetti indesiderati di tipo gastrointestinale causati dall'azitromicina.

#### Alterata funzionalità renale

Non è richiesto un aggiustamento posologico nei pazienti con alterazione della funzionalità renale da lieve a moderata (GFR 10 – 80 ml/min.) mentre bisogna avere cautela in quelli con grave compromissione (GFR < 10 ml/min.) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### Alterata funzionalità epatica

Nei pazienti con alterazione della funzionalità epatica da lieve a moderata può essere usato lo stesso dosaggio dei pazienti con funzionalità epatica normale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### Modo di somministrazione

Le compresse devono essere deglutite intere.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e somministrazione della sospensione, vedere il paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, all'eritromicina, ad uno qualsiasi degli antibiotici macrolidi o ketolidi, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Ipersensibilità

Come per l'eritromicina e altri macrolidi, sono state segnalate rare reazioni allergiche gravi, tra cui l'edema angioneurotico e l'anafilassi (raramente fatale), reazioni dermatologiche tra cui pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), sindrome di Stevens Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) e eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). Alcune di queste reazioni

associate a Ribotrex hanno provocato sintomi ricorrenti e hanno richiesto un periodo di osservazione e trattamento prolungati.

Se si verifica una reazione allergica, la somministrazione del medicinale deve essere interrotta e deve essere iniziata una terapia adeguata. I medici devono essere consapevoli del fatto che quando la terapia sintomatica viene sospesa può verificarsi la comparsa di sintomi allergici.

#### Epatotossicità

Poiché il fegato è la principale via di eliminazione dell'azitromicina, il suo impiego nei pazienti con patologie epatiche importanti deve essere intrapreso con cautela.

Con azitromicina sono stati segnalati casi di alterata funzionalità epatica, epatite, ittero colestatico, necrosi epatica ed epatite fulminante, potenzialmente causa di insufficienza epatica, alcuni dei quali sono risultati fatali (vedere paragrafo 4.8). Alcuni pazienti potrebbero aver avuto malattie epatiche pregresse o potrebbero aver assunto altri medicinali epatotossici.

Nei casi in cui si sviluppano segni e sintomi di disfunzione epatica, quali astenia a comparsa rapida associata ad ittero, urine scure, tendenza al sanguinamento o encefalopatia epatica, si devono eseguire immediatamente analisi/esami diagnostici per la funzionalità epatica.

Interrompere immediatamente il trattamento con azitromicina se compaiono segni di disfunzione epatica.

#### Stenosi pilorica ipertrofica infantile (IHPS)

In seguito all'uso di azitromicina nei neonati (trattamento fino al 42° giorno di vita), è stata riportata stenosi pilorica ipertrofica infantile (IHPS). I genitori e gli operatori sanitari devono essere informati di contattare il medico qualora si verifichi vomito o irritabilità in seguito all'assunzione di cibo.

#### Derivati dell'ergotamina

In pazienti in trattamento con derivati dell'ergotamina la co-somministrazione di antibiotici macrolidi ha precipitato crisi di ergotismo. Attualmente non vi sono dati a disposizione sulla possibilità di un'interazione tra ergotamina ed azitromicina. Tuttavia, a causa della possibilità teorica di ergotismo, azitromicina ed ergotamina non devono essere somministrate contemporaneamente.

Così come con ogni altra preparazione antibiotica, è raccomandata una particolare attenzione per l'eventuale insorgenza di superinfezioni con microrganismi non sensibili, inclusi i funghi.

#### Diarrea associata a *Clostridium difficile*

Con l'uso di quasi tutti gli antibiotici, tra cui l'azitromicina, sono stati segnalati casi di diarrea associata a *Clostridium difficile* (CDAD), la cui gravità può variare da diarrea lieve a colite fatale. Il trattamento con gli antibiotici altera la normale flora del colon e porta a una crescita eccessiva di *C. difficile*.

Il *C. difficile* produce le tossine A e B che contribuiscono allo sviluppo della diarrea. I ceppi di *C. difficile* che producono tossine in eccesso causano un aumento dei tassi di morbilità e mortalità, poiché queste infezioni sono in genere refrattarie alla terapia antibatterica e richiedono spesso una colectomia. Bisogna considerare la possibilità di diarrea associata a *C. difficile* in tutti i pazienti che presentano diarrea a seguito di trattamento antibiotico. E' inoltre necessaria un'attenta anamnesi poiché i casi di diarrea associata a *C. difficile* sono stati segnalati anche oltre due mesi dopo la somministrazione di antibiotici.

Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (GFR < 10 ml/min.), è stato osservato un aumento del 33% dell'esposizione sistemica all'azitromicina (vedere paragrafo 5.2).

#### Prolungamento dell'intervallo QT

Durante il trattamento con i macrolidi, inclusa azitromicina, è stato riscontrato all'ECG un prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT, che determina il rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsione di punta (vedere paragrafo 4.8).

Di conseguenza, poiché le seguenti situazioni possono determinare un aumento del rischio di aritmie ventricolari (compresa la torsione di punta), che può portare a un arresto cardiaco, l'azitromicina deve essere somministrata con cautela nei pazienti che presentano condizioni di proaritmia in atto (soprattutto in donne e pazienti anziani).

I medici prescrittori devono tenere in considerazione il rischio del prolungamento dell'intervallo QT, che può essere fatale, nel valutare i rischi-benefici di azitromicina in gruppi di pazienti a rischio, come:

- Pazienti con prolungamento congenito o documentato dell'intervallo QT;
- Pazienti in trattamento con altri principi attivi che prolungano l'intervallo QT, quali antiaritmici della Classe IA (chinidina e procainamide) e della Classe III (dofetilide, amiodarone e sotalolo), cisapride e terfenadina; farmaci antipsicotici come pimozide; antidepressivi come citalopram; fluorochinoloni come moxifloxacin e levofloxacin, cloroquina;
- Pazienti con alterazioni degli elettroliti, specialmente nei casi di ipopotassiemia e ipomagnesiemia;
- Pazienti con bradicardia clinicamente rilevante, aritmia cardiaca o grave insufficienza cardiaca;
- Donne ed anziani che potrebbero mostrare maggiore sensibilità agli effetti correlati al farmaco dell'alterazione dell'intervallo QT.

#### Miastenia gravis

Nei pazienti in terapia con azitromicina sono state riportate esacerbazione dei sintomi della miastenia gravis e comparsa iniziale di sindrome miastenica (vedere paragrafo 4.8).

Ribotrex 200mg/5ml polvere per sospensione orale contiene saccarosio (5 ml di sospensione contengono 3,87 g di saccarosio). I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucrali isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Per il contenuto di saccarosio, inoltre, occorre cautela nel trattamento di pazienti diabetici.

#### Ribotrex 500 mg compresse rivestite con film

Le compresse contengono **lattosio**. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### 4.5 **Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### Antiacidi

Nel corso di uno studio di farmacocinetica sugli effetti derivanti dalla somministrazione contemporanea di antiacidi e azitromicina, non è stato rilevato nessun effetto sulla biodisponibilità dell'azitromicina, sebbene sia stata osservata una riduzione di circa il 25% delle massime concentrazioni sieriche. Pertanto, i pazienti in terapia con azitromicina e antiacidi non devono assumere i due farmaci contemporaneamente.

#### Cetirizina

Nei volontari sani, la somministrazione contemporanea di un regime di 5 giorni di azitromicina e cetirizina 20 mg allo *steady state* non ha evidenziato interazioni farmacocinetiche né alterazioni significative dell'intervallo QT.

#### Didanosina

È stato osservato che la somministrazione contemporanea di dosi giornaliere di azitromicina 1200 mg/die e didanosina 400 mg/die in 6 pazienti HIV positivi non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica allo *steady state* della didanosina rispetto al placebo.

#### Digossina e colchicina (Substrati della glicoproteina-P)

È stato riportato che l'assunzione di antibiotici macrolidi, inclusa azitromicina con substrati della glicoproteina-P, come la digossina e la colchicina, causa un aumento dei livelli sierici dei substrati della glicoproteina-P. Pertanto deve essere tenuta in considerazione la possibilità di un incremento dei livelli sierici di digossina in caso di assunzione concomitante di azitromicina e substrati della glicoproteina-P, come la digossina. Durante e dopo l'interruzione del trattamento con azitromicina, sono necessari il monitoraggio clinico e il monitoraggio del possibile aumento dei livelli di digossina.

### Zidovudina

La somministrazione di dosi singole da 1000 mg e di dosi multiple da 1200 mg o 600 mg di azitromicina non ha sostanzialmente modificato la farmacocinetica plasmatica o l'escrezione urinaria della zidovudina o del suo metabolita glucuronide. Tuttavia, la somministrazione di azitromicina ha determinato un aumento delle concentrazioni della zidovudina fosforilata, suo metabolita clinicamente attivo, nelle cellule periferiche mononucleate. L'importanza clinica di questo dato non è chiara, ma può comunque costituire un beneficio per il paziente.

L'azitromicina non interagisce significativamente con il sistema epatico del citocromo P450. Non si ritiene che sia coinvolta nelle interazioni farmacocinetiche come riscontrato con l'eritromicina e altri macrolidi. Con l'azitromicina, infatti, non si verifica induzione o inattivazione del citocromo P450 epatico tramite il complesso dei suoi metaboliti.

### Ergotamina

A causa della possibile insorgenza di crisi di ergotismo, l'uso concomitante di azitromicina e derivati dell'ergotamina è sconsigliato (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati condotti studi di farmacocinetica tra l'azitromicina e i seguenti farmaci per i quali è nota una significativa attività metabolica mediata dal citocromo P450.

### Inibitori della HMG-CoA reduttasi (Statine)

La somministrazione concomitante di atorvastatina (10 mg/die) e azitromicina (500 mg/die) non ha causato alterazioni dell'attività della HMG CoA reduttasi (sulla base di un saggio di inibizione della HMG CoA reduttasi). Tuttavia, sono stati segnalati casi post-marketing di rabdomiolisi in pazienti in trattamento con azitromicina e statine.

### Carbamazepina

Nel corso di uno studio di interazione condotto su volontari sani, non è stato osservato alcun effetto significativo sui livelli plasmatici della carbamazepina o del suo metabolita attivo in pazienti che assumevano contemporaneamente azitromicina.

### Cimetidina

Nel corso di uno studio di farmacocinetica condotto per valutare gli effetti di una singola dose di cimetidina somministrata a distanza di 2 ore dall'azitromicina, non si sono evidenziate alterazioni nella farmacocinetica dell'azitromicina.

### Ciclosporina

In uno studio di farmacocinetica condotto su volontari sani ai quali sono state somministrate una dose orale di 500 mg/die di azitromicina per 3 giorni e successivamente una dose orale unica di 10 mg/kg di ciclosporina, sono stati riscontrati innalzamenti significativi dei valori  $C_{max}$  e  $AUC_{0-5}$  della ciclosporina. Pertanto, l'eventuale somministrazione contemporanea dei due farmaci richiede cautela. Qualora la co-somministrazione dei due farmaci fosse strettamente necessaria, si dovranno attentamente monitorare i livelli della ciclosporina e il dosaggio di quest'ultima dovrà essere modificato di conseguenza.

### Efavirenz

La somministrazione concomitante di una dose singola giornaliera di azitromicina (600 mg) e di efavirenz (400 mg) per 7 giorni non ha prodotto interazioni farmacocinetiche clinicamente significative.

### Fluconazolo

La somministrazione concomitante di una dose singola di azitromicina (1200 mg) non ha alterato la farmacocinetica di una dose singola di fluconazolo (800 mg). Il tempo di esposizione totale e l'emivita dell'azitromicina non sono state influenzate dalla somministrazione contemporanea di fluconazolo, mentre è stata osservata una diminuzione della  $C_{max}$  (18%) clinicamente irrilevante.

### Indinavir

La somministrazione concomitante di una dose singola di azitromicina (1200 mg) non ha evidenziato un effetto statisticamente significativo sulla farmacocinetica dell'indinavir somministrato tre volte al giorno per 5 giorni in dosi da 800 mg.

### Metilprednisolone

Uno studio di farmacocinetica condotto su volontari sani ha evidenziato che l'azitromicina non influisce in modo significativo sulla farmacocinetica del metilprednisolone.

### Midazolam

Nei volontari sani la somministrazione concomitante di azitromicina 500 mg/die per 3 giorni non ha comportato cambiamenti clinicamente significativi della farmacocinetica e farmacodinamica di una dose singola di midazolam 15 mg.

### Nelfinavir

La somministrazione concomitante di azitromicina (1200 mg) e nelfinavir allo *steady state* (750 mg tre volte al giorno) ha prodotto un aumento delle concentrazioni dell'azitromicina. Non sono state osservate reazioni avverse clinicamente significative e non è stata necessaria alcuna modifica del dosaggio.

### Rifabutina

La somministrazione concomitante di azitromicina e rifabutina non modifica le concentrazioni sieriche dei due farmaci.

Casi di neutropenia sono stati osservati in alcuni pazienti che assumevano i due farmaci contemporaneamente; sebbene sia noto che la rifabutina determini neutropenia, non è stato possibile stabilire una relazione di causalità tra i suddetti episodi di neutropenia e l'associazione rifabutina-azitromicina (vedere paragrafo 4.8).

### Sildenafil

Nei volontari sani di sesso maschile non sono stati riscontrati effetti di azitromicina (500 mg/die per 3 giorni) sulle AUC e  $C_{max}$  del sildenafil o del suo principale metabolita in circolo.

### Teofillina

La somministrazione contemporanea di azitromicina e teofillina a volontari sani non ha evidenziato un'interazione clinicamente significativa tra i due farmaci.

### Terfenadina

Gli studi di farmacocinetica non hanno evidenziato interazioni tra azitromicina e terfenadina. Sono stati segnalati alcuni rari casi in cui la possibilità di una tale interazione non poteva essere del tutto esclusa; non c'è tuttavia alcuna prova scientifica che l'interazione si sia verificata.

### Triazolam

In 14 volontari sani la somministrazione concomitante di azitromicina 500 mg il 1° giorno e 250 mg il 2° giorno e di triazolam 0,125 mg al 2° giorno non ha avuto effetti significativi sulle variabili farmacocinetiche del triazolam rispetto al triazolam e al placebo.

### Trimetoprim/Sulfametoxazolo

Dopo somministrazione concomitante per 7 giorni di trimetoprim/sulfametoxazolo (160 mg/800 mg) e di azitromicina (1200 mg), al 7° giorno non è stato riscontrato alcun effetto significativo sulle concentrazioni di picco, sul tempo di esposizione o sull'escrezione urinaria sia del trimetoprim che del sulfametoxazolo. Le concentrazioni sieriche di azitromicina sono simili a quelle riscontrate in altri studi.

### Anticoagulanti orali di tipo cumarinico

Nel corso di uno studio di farmacocinetica condotto su volontari sani l'azitromicina non ha modificato l'effetto anticoagulante di una singola dose di warfarin da 15 mg.

### Idrossiclorochina

L'azitromicina deve essere usata con cautela nei pazienti che assumono medicinali noti per prolungare l'intervallo QT con potenziale di indurre aritmia cardiaca, per esempio idrossiclorochina.

Nella fase post-marketing sono stati segnalati casi di potenziamento dell'azione anticoagulante a seguito della somministrazione concomitante di azitromicina e anticoagulanti orali di tipo cumarinico. Benché non sia stata stabilita una relazione causale, si consiglia di rivalutare la frequenza con cui monitorare il tempo di protrombina quando si somministra l'azitromicina a pazienti che ricevono anticoagulanti orali di tipo cumarinico.

## **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Fertilità

In studi sulla fertilità condotti sui ratti è stata notata una riduzione del tasso di fertilità in seguito alla somministrazione di azitromicina. La rilevanza di questi risultati nell'uomo non è nota.

### Gravidanza

Non ci sono dati adeguati sull'utilizzo di azitromicina nelle donne durante la gravidanza. La sicurezza dell'azitromicina durante la gravidanza non è stata verificata. Pertanto l'azitromicina deve essere utilizzata in gravidanza soltanto se il beneficio supera il rischio.

Sono stati condotti studi di riproduzione animale con l'utilizzo di dosi scalari fino al raggiungimento di concentrazioni materne moderatamente tossiche. Da questi studi non è emersa alcuna evidenza di pericoli per il feto dovuti ad azitromicina. Negli studi di tossicologia riproduttiva negli animali azitromicina ha dimostrato di passare la placenta, ma non sono stati osservati effetti teratogeni. Non sono tuttavia disponibili studi adeguati e ben controllati nelle donne in gravidanza. Poiché gli studi di riproduzione animale non sono sempre predittivi della risposta umana, azitromicina durante la gravidanza deve essere usata soltanto se strettamente necessario.

### Allattamento

I dati limitati disponibili dalle pubblicazioni scientifiche indicano che l'azitromicina è presente nella latte umano ad una dose giornaliera mediana più alta stimata da 0,1 a 0,7 mg/kg/day. Non è stato mostrato alcun evento avverso serio di azitromicina nei lattanti allattati da donne trattate.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Ribotrex, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

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

Non esistono prove per cui l'azitromicina potrebbe avere effetti sulla capacità dei pazienti di guidare veicoli o azionare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Nella tabella sottostante sono elencate le reazioni avverse identificate durante la conduzione degli studi clinici e nel corso della sorveglianza post-marketing, suddivise in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le reazioni avverse identificate nel corso della sorveglianza post-marketing sono riportate in corsivo. La frequenza viene definita utilizzando i seguenti parametri: Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ); Rara ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ); Molto rara ( $< 1/10.000$ ); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

### **Reazioni avverse con correlazione possibile o probabile all'azitromicina sulla base dei risultati degli studi clinici e della sorveglianza post-marketing.**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
---------------------------------------------	-------------------------	------------------

Agenzia Italiana del Farmaco



<b>Infezioni e infestazioni</b>	Candidiasi, infezione vaginale, polmonite, infezione fungina, infezione batterica, faringite, gastroenterite, disturbi respiratori, rinite, candidiasi orale	Non comune
	<i>Colite pseudomembranosa</i> (vedere par. 4.4)	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Leucopenia, neutropenia, eosinofilia	Non comune
	<i>Trombocitopenia, anemia emolitica</i>	Non nota
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Angioedema, ipersensibilità	Non comune
	<i>Reazione anafilattica</i> (vedere par. 4.4)	Non nota
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Anoressia	Non comune
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Nervosismo, insonnia	Non comune
	Agitazione	Rara
	<i>Aggressività, ansia, delirio, allucinazioni</i>	Non nota
<b>Disturbi del sistema nervoso</b>	Cefalea	Comune
	Capogiri, sonnolenza, disgeusia, parestesia	Non comune
	<i>Sincope, convulsioni, ipoestesia, iperattività psicomotoria, anosmia, ageusia, parosmia, Miastenia gravis</i> (vedere par. 4.4)	Non nota
<b>Patologie dell'occhio</b>	Compromissione della vista	Non comune
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Disturbi dell'orecchio, vertigini	Non comune
	Compromissione dell'udito inclusa sordità e/o tinnito	Non nota
<b>Patologie cardiache</b>	Palpitazioni	Non comune
	<i>Torsioni di punta</i> (vedere par. 4.4), <i>aritmia</i> (vedere par. 4.4) <i>compresa tachicardia ventricolare, prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma</i> (vedere par. 4.4)	Non nota
<b>Patologie vascolari</b>	Vampate di calore	Non comune
	<i>Ipotensione</i>	Non nota
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Dispnea, epistassi	Non comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea	Molto comune
	Vomito, dolore addominale, nausea	Comune
	Stipsi, flatulenza, dispepsia, gastrite, disfagia, distensione addominale, secchezza del cavo orale, eruttazione, ulcerazioni della bocca, ipersecrezione salivare	Non comune
	<i>Pancreatite, alterazione del colore della lingua</i>	Non nota
<b>Patologie epatobiliari</b>	Alterazione della funzionalità epatica, <i>ittero colestatico</i>	Rara
	<i>Insufficienza epatica (raramente fatale)</i> (vedere par. 4.4) <i>epatite fulminante, necrosi epatica</i>	Non nota
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Rash, prurito, orticaria, dermatite, pelle secca, iperidrosi	Non comune
	Reazione di fotosensibilità, <i>pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)</i>	Rara

	Sindrome di Stevens-Johnson, <i>necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme</i>	Non nota
	rash farmacologico con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)	Rara
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Osteoartrosi, mialgia, mal di schiena, dolore al collo	Non comune
	Artralgia	Non nota
<b>Patologie renali e urinarie</b>	<i>Disuria, dolore al rene</i>	Non comune
	<i>Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale</i>	Non nota
<b>Patologia dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Metrorragia, disturbi testicolari	Non comune
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Dolore in sede di iniezione,* infiammazione in sede di iniezione,*	Comune
	Edema, astenia, malessere, fatica, edema facciale, dolore toracico, piressia, dolore, edema periferico	Non comune
<b>Esami diagnostici</b>	Diminuzione della conta linfocitaria, aumento della conta degli eosinofili, diminuzione del bicarbonato ematico, aumento dei basofili, aumento dei monociti, aumento dei neutrofil	Comune
	Aumento della aspartato aminotransferasi (AST), aumento della alanina aminotransferasi (ALT), aumento della bilirubina ematica, aumento dell'urea ematica, aumento della creatinina ematica, alterazioni del potassio ematico, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento dei livelli di cloruro, aumento del glucosio, aumento delle piastrine, diminuzione dell'ematocrito, aumento dell'equilibrio acido-base, alterazioni dei livelli di sodio	Non comune
<b>Traumi e avvelenamenti</b>	Complicazioni post procedurali	Non comune

\* soltanto per la polvere per soluzione per infusione

**Reazioni avverse possibilmente o probabilmente correlate alla profilassi e trattamento del Mycobacterium avium Complex sulla base dell'esperienza derivante dagli studi clinici e dalla sorveglianza post-marketing. Queste reazioni avverse differiscono da quelle riportate con le formulazioni a rilascio immediato o a rilascio prolungato, nel tipo o nella frequenza:**

	<b>Molto comune</b> (≥ 1/10)	<b>Comune</b> (≥ 1/100, <1/10)	<b>Non comune</b> (≥ 1/1.000, <1/100)
--	---------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------------

<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Anoressia	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Capogiri Emicrania Parestesia Disgeusia	Ipoestesia
<b>Patologie dell'occhio</b>		Compromissione della visione	
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Sordità	Udito compromesso Tinnito
<b>Patologie cardiache</b>			Palpitazioni
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea Dolore addominale Nausea Flatulenza Disturbi addominali Perdita di feci		
<b>Patologie epatobiliari</b>			Epatite
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Eruzione cutanea Prurito	Sindrome di Stevens-Johnson Reazione di fotosensibilità
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		Artralgia	
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Stanchezza	Astenia Malessere

#### **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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

#### **4.9 Sovradosaggio**

Gli eventi avversi verificatisi con dosi superiori a quelle consigliate sono stati simili a quelli registrati con dosi normali. In caso di sovradosaggio, sono indicate le appropriate misure generali sintomatiche e di supporto.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico - Macrolidi. Codice ATC: J01FA10.

L'azitromicina è la prima di una sotto-classe di antibiotici macrolidi, denominata azalidi, ed è chimicamente diversa dall'eritromicina. Chimicamente è derivata dall'inserimento di un atomo di azoto nell'anello lattonico dell'eritromicina A.

La sua denominazione chimica è: 9-deossi-9a-aza-9a-metil-9a-omoeritromicina A. Il peso molecolare è 749,0.

Modalità di azione:

L'azitromicina si lega al rRNA 23S della subunità ribosomiale 50S. L'azitromicina blocca la sintesi proteica inibendo la fase di transpeptidazione/traslocazione della sintesi proteica e inibendo l'assemblaggio della subunità ribosomiale 50S.

Elettrofisiologia cardiaca:

Il prolungamento dell'intervallo QT è stato studiato in uno studio randomizzato, controllato verso placebo, a gruppi paralleli su 116 soggetti sani che assumevano o cloroquina (1000 mg) da sola o in associazione ad azitromicina (500 mg, 1000 mg, 1500 mg una volta al giorno). Nello studio, la co-somministrazione con azitromicina ha determinato un aumento dell'intervallo QTc in maniera dipendente dalla dose e dalla concentrazione. Gli aumenti massimi del QTcF in confronto alla cloroquina somministrata da sola (le cui differenze osservate rispetto al placebo variavano nell'intervallo tra 18.4 e 35 millisecondi), sono stati in media (limite superiore dell'intervallo di confidenza 95%) di 5 (10) ms, 7 (12) ms e 9 (14) ms in seguito alla somministrazione concomitante di 500 mg, 1000 mg, 1500 mg di azitromicina rispettivamente.

Meccanismo di resistenza:

I due meccanismi più frequenti, accertati, di resistenza ai macrolidi, inclusa azitromicina, sono la modifica del target (molto spesso attraverso la metilazione del rRNA 23S) e l'estruzione attiva. L'instaurarsi di questi meccanismi di resistenza varia da specie a specie e, all'interno della specie, la frequenza di resistenza varia a seconda della posizione geografica.

La principale modifica ribosomiale che determina la riduzione del legame dei macrolidi è la (N)-6 demetilazione post trascrizionale dell'adenina al nucleotide A2058 (sistema di numerazione di *E.coli*) del rRNA 23S operata dalle metilasi codificate dal gene *erm* (eritromicina metilasi ribosomiale).

Le modifiche ribosomiali spesso determinano resistenza crociata (fenotipo MLS<sub>B</sub>) ad altre classi di antibiotici i cui siti di legame ribosomiale si sovrappongono a quelli dei macrolidi: i lincosamidi (inclusa la clindamicina), e le Streptogramine di tipo B (che includono ad esempio quinupristina componente di quinupristina/dalfopristina). Differenti geni *erm* sono presenti in differenti specie batteriche, in particolare streptococchi e stafilococchi. La sensibilità ai macrolidi può essere anche influenzata da cambiamenti mutazionali riscontrati meno di frequente nei nucleotidi A2058 e A2059, e in alcune altre posizioni del 23S rRNA, o nelle proteine L4 e L22 della subunità ribosomiale maggiore.

Le pompe di estrusione sono presenti in un certo numero di specie, tra cui Gram-negativi, come *Haemophilus influenzae* (dove possono determinare intrinsecamente concentrazioni minime inibenti [MICs] più elevate) e stafilococchi. Negli streptococchi e negli enterococchi una pompa di estrusione che riconosce i macrolidi a 14 e 15 atomi (che includono, rispettivamente, eritromicina e azitromicina) è codificata dai geni *mef* (A).

### **Metodologia per la determinazione della sensibilità in vitro dei batteri all'azitromicina**

I test di sensibilità dovrebbero essere condotti utilizzando metodi di laboratorio standardizzati, come quelli descritti dal *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Questi includono il metodo di diluizione (determinazione della MIC) e il metodo di determinazione della sensibilità su disco.

Sia il CLSI che il Comitato Europeo sui Test di Suscettibilità Antimicrobica (EUCAST) forniscono criteri interpretativi per questi metodi.

Sulla base di una serie di studi, si raccomanda che l'attività *in vitro* di azitromicina debba essere testata in ambiente aerobico, per assicurare il pH fisiologico del mezzo di crescita. Elevate pressioni di CO<sub>2</sub>, come spesso usate per gli streptococchi e i batteri anaerobi, e occasionalmente per altre specie, comporta una riduzione del pH del mezzo. Ciò ha un effetto negativo importante sulla potenza apparente di azitromicina e degli altri macrolidi.

L'EUCAST ha stabilito, inoltre, i breakpoint di sensibilità per l'azitromicina in base alla determinazione della MIC. I criteri di sensibilità EUCAST sono elencati nella tabella seguente.

### Breakpoints di sensibilità per azitromicina

	MIC (mg/L)	
	Sensibile	Resistente
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
Streptococco β emolitico <sup>a</sup>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

<sup>a</sup> include i gruppi A, B, C, G.

EUCAST = European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing;

MIC = Concentrazione Minima Inibente.

#### Spettro antibatterico:

La prevalenza della resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per specie selezionate, ed è auspicabile avere informazioni locali sulle resistenze, in particolare quando si trattano infezioni gravi. Se necessario deve essere richiesta una consulenza di esperti qualora la prevalenza locale dei ceppi resistenti è tale che l'utilità degli agenti, in almeno alcuni tipi di infezioni, è discutibile.

L'azitromicina mostra resistenze crociate con i germi Gram-positivi eritromicina-resistenti. Come sopra descritto alcune modificazioni ribosomiali determinano resistenze crociate con altre classi di antibiotici i cui siti di legame ribosomiale si sovrappongono a quelli dei macrolidi: i lincosamidi (inclusa la clindamicina), e le Streptogramine di tipo B (che includono ad esempio quinupristina componente di quinupristina/dalfopristina). Nel corso del tempo è stata notata una diminuzione della sensibilità ai macrolidi in particolare nello *Streptococcus pneumoniae* e nello *Staphylococcus aureus*, ed è stato anche osservato in streptococchi del gruppo *viridans* e nello *Streptococcus agalactiae*.

Gli organismi comunemente sensibili all'azitromicina includono:

Batteri Gram-positivi aerobi facoltativi (isolati eritromicina-sensibili): *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae*\*, *S. pneumoniae*\*, *Streptococcus pyogenes*\*, altri streptococchi β emolitici (gruppi C, F, G), streptococchi del gruppo *viridans*. Germi macrolidi-resistenti sono trovati isolati abbastanza di frequente tra i batteri Gram-positivi aerobi facoltativi, in particolare tra *S. aureus* meticillino-resistente (MRSA) e *S. pneumoniae* penicillino-resistente (PRSP).

Batteri Gram-negativi aerobi facoltativi: *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus ducreyi*\*, *Haemophilus influenzae*\*, *Haemophilus parainfluenzae*\*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*\*, e *Neisseria gonorrhoeae*\*. *Pseudomonas* spp. e la maggior parte di *Enterobacteriaceae* sono intrinsecamente resistenti all'azitromicina, anche se l'azitromicina è stata utilizzata per il trattamento delle infezioni da *Salmonella enterica*.

Anaerobi: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp. e *Prevotella bivia*.

Altre specie batteriche: *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*\*, *Mycoplasma pneumoniae*\*, *Treponema pallidum*, e *Ureaplasma urealyticum*.

Patogeni opportunisti associati all'infezione da HIV. MAC\*, e i microrganismi eucarioti *Pneumocystis jirovecii* e *Toxoplasma gondii*.

\*L'efficacia di azitromicina contro le specie descritte è stata dimostrata in studi clinici

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

L'azitromicina si presenta maggiormente stabile a pH gastrico in confronto all'eritromicina. Nell'uomo, dopo somministrazione orale, l'azitromicina si distribuisce velocemente ed ampiamente a tutto l'organismo; il tempo richiesto per ottenere livelli di picco plasmatico è di 2-3 ore.

### Distribuzione

In studi animali sono state osservate elevate concentrazioni di azitromicina all'interno delle cellule fagocitarie. In modelli sperimentali, inoltre, concentrazioni elevate di azitromicina vengono rilasciate dai fagociti attivati rispetto ai fagociti non attivati. Tale fenomeno determina, nel modello animale, elevate concentrazioni di azitromicina nel sito di infezione.

Studi di farmacocinetica nell'uomo hanno dimostrato livelli tissutali di azitromicina più elevati rispetto a quelli plasmatici (fino a 50 volte le concentrazioni massime osservate nel plasma), indicando così che il farmaco è altamente legato ai tessuti. Le concentrazioni in organi bersaglio quali il polmone, le tonsille e la prostata, superano i valori delle MIC<sub>90</sub> per i patogeni più comuni, dopo una singola somministrazione orale di 500 mg.

### Eliminazione

Il tempo di emivita plasmatica terminale riflette strettamente il tempo di emivita di deplezione tissutale (da 2 a 4 giorni). Circa il 12% di una dose EV viene eliminata nelle urine come farmaco immodificato in 3 giorni, la maggior parte nelle prime 24 ore. L'eliminazione biliare costituisce la principale via di eliminazione di farmaco immodificato dopo somministrazione orale. Concentrazioni molto elevate di farmaco immodificato sono state trovate nella bile umana insieme a 10 metaboliti, questi ultimi formati mediante processi di N- e O-demetilazione, mediante idrossilazione della desosamina e dell'anello agliconico e mediante scissione dei cladinossio-coniugati. Studi condotti mediante HPLC e metodo microbiologico per valutare le concentrazioni tissutali di tali metaboliti hanno dimostrato che essi non giocano alcun ruolo nell'attività antimicrobica dell'azitromicina.

### Farmacocinetica in speciali categorie di pazienti

#### Anziani

Uno studio condotto su volontari sani ha evidenziato che dopo un regime terapeutico di 5 giorni i valori dell'AUC sono leggermente superiori nei soggetti anziani (>65 anni) rispetto ai soggetti più giovani (<40 anni); tuttavia poiché questi dati non sono clinicamente significativi non è richiesto alcun aggiustamento di dosaggio.

#### Alterata funzionalità renale

A seguito di monosomministrazione orale di 1 grammo di azitromicina, non sono stati riscontrati effetti farmacocinetici in pazienti con disfunzione renale da lieve a moderata (GFR 10 - 80 ml/min.). Sono state invece rilevate differenze statisticamente significative nei valori di AUC<sub>0-120</sub> (8,8 µg-h/ml vs. 11,7 µg-h/ml), C<sub>max</sub> (1,0 µg/ml vs. 1,6 µg/ml) e CL<sub>r</sub> (2,3 ml/min./kg vs. 0,2 ml/min.kg) tra il gruppo con disfunzione renale grave (GFR < 10 ml/min.) e il gruppo con funzionalità renale normale.

#### Alterata funzionalità epatica

Nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve (Classe A) moderato (Classe B), non è stata dimostrata alcuna evidenza di modificazioni significative della farmacocinetica sierica dell'azitromicina rispetto ai soggetti con normale funzionalità epatica. In questi pazienti l'eliminazione dell'azitromicina attraverso le urine sembra aumentare, probabilmente come compenso per la ridotta clearance epatica.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In studi animali condotti con dosi elevate che superavano di 40 volte la dose massima impiegata nella pratica clinica, è stato osservato che l'azitromicina causa una fosfolipidosi reversibile, generalmente senza

evidenti conseguenze tossicologiche. L'effetto si è dimostrato reversibile con l'interruzione del trattamento con azitromicina. Il significato di tali risultati sia per gli animali sia per l'uomo è sconosciuto.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Ribotrex 500 mg compresse rivestite con film: amido pregelatinizzato, calcio fosfato acido anidro, sodio carmellosa, magnesio stearato, sodio laurilsolfato, acqua deionizzata.

*Il rivestimento contiene*: titanio diossido, **lattosio**, ipromellosa, triacetina, acqua deionizzata.

Ribotrex 200 mg/5 ml polvere per sospensione orale: sodio fosfato tribasico anidro, idrossipropilcellulosa, gomma xantana, aroma di ciliegia, crema di vaniglia, aroma di banana, **saccarosio**.

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

Ribotrex 500 mg compresse rivestite con film: 2 anni.

Ribotrex 200 mg/5 ml polvere per sospensione orale: 2 anni a confezionamento integro.

La polvere per sospensione orale una volta ricostituita si conserva per 10 giorni a temperatura ambiente.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ribotrex 500 mg compresse rivestite con film: Blister PVC/ALU contenente 3 compresse rivestite con film da 500 mg.

Ribotrex 200 mg/5 ml polvere per sospensione orale: Flacone di polietilene ad alta densità contenente 1500 mg di principio attivo con chiusura a prova di bambino e adeguato dosatore.

Una volta ricostituita la sospensione conterrà 200 mg/5 ml.

35,575 g di polvere per ricostituzione di 37,5 ml di sospensione orale (con 1.500 mg di azitromicina)

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

#### **ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE E SOMMINISTRAZIONE DELLA SOSPENSIONE**

- Agitare il flacone contenente la polvere prima di aggiungere acqua.
- Utilizzare l'apposito dosatore posizionato sul tappo di chiusura della confezione e riempirlo con acqua fino alla riga, per una sola volta.

Per 37,5 ml di sospensione (1.500 mg) aggiunga 19 ml di acqua.

- Versare l'acqua dal dosatore nel flacone.
- Agitare bene affinché tutta la polvere passi in sospensione.

Un ml di sospensione così ricostituita contiene 40 mg di azitromicina (pari a 200 mg per una dose di 5 ml).

Agitare sempre la sospensione prima dell'uso.

La sospensione ricostituita deve essere somministrata utilizzando uno dei due dosatori graduati annessi alla confezione:

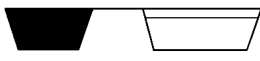


### 1. dosatore graduato “cucchiaino doppio”

Da utilizzare per i bambini di peso compreso tra 15 kg e 45 kg. Il dosatore è composto da un cucchiaino piccolo (capienza 5 ml) da un lato, e da un cucchiaino grande (capienza 10 ml) dall'altro lato

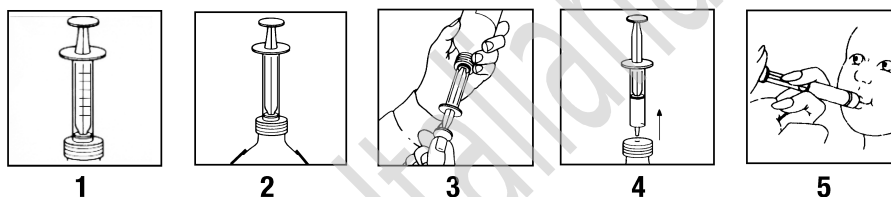
### 2. dosatore graduato “siringa”

Da utilizzare per i bambini di peso inferiore a 15 kg

#### 1) ISTRUZIONI PER L'USO DEL DOSATORE GRADUATO “CUCCHIAINO DOPPIO”

PESO DEL BAMBINO	UNA SOLA VOLTA AL GIORNO PER 3 GIORNI	QUANTITÀ DI FARMACO
da 15 kg a 25 kg	 Cucchiaino piccolo pieno fino al bordo	200 mg
da 26 kg a 35 kg	 Cucchiaino grande fino alla tacca	300 mg
da 36 kg a 45 kg	 Cucchiaino grande pieno fino al bordo	400 mg

#### 2) ISTRUZIONI PER L'USO DEL DOSATORE GRADUATO “SIRINGA”



1. La siringa è tarata in mg e ml di farmaco e kg di peso del bambino
2. Svitare il tappo di plastica e inserire la siringa, con l'adattatore, nel flacone
3. Aspirare la quantità di sospensione prescritta
4. Staccare la siringa dall'adattatore
5. Somministrare la sospensione con la siringa direttamente nella bocca del bambino

Richiudere il flacone con l'apposito tappo. Sciacquare bene il dosatore graduato utilizzato.

#### ATTENZIONE

Per il trattamento dell'otite media nei bambini di peso inferiore a 15 kg, il dosaggio di 30 mg/kg può essere effettuato anche in un'unica somministrazione, riempiendo il dosatore graduato “siringa” per il numero di volte necessario fino al raggiungimento della dose prescritta.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pierre Fabre Pharma S.r.l. – Via G. Washington,70 20146 – MILANO

#### 8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO



“Ribotrex 500 mg compresse rivestite con film” 3 compresse

A.I.C. n. 028177032

“Ribotrex 200 mg/5 ml polvere per sospensione orale” 1 flacone da 1500 mg -

A.I.C. n. 028177020

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

Maggio 1992 – Febbraio 2017

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco