

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Azitromicina Teva 250 mg compresse rivestite con film

Azitromicina Teva 500 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Compresse da 250 mg: ciascuna compressa contiene 250 mg di azitromicina come diidrato

Compresse da 500 mg: ciascuna compressa contiene 500 mg di azitromicina come diidrato

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse da 250 mg: compresse bianche, oblunghe, biconvesse, rivestite con film, con impresso "AI 250" su un lato.

Compresse da 500 mg: compresse blu pallido, oblunghe, biconvesse, rivestite con film, con impresso "AI 500" e linea di divisione su un lato. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

L'azitromicina è indicata per le seguenti infezioni batteriche indotte da microrganismi sensibili all'azitromicina (vedere paragrafi 4.4. e 5.1):

- Infezioni a carico delle vie respiratorie inferiori: bronchite acuta e polmonite acquisita in comunità da lieve a moderata.
- Infezioni a carico delle vie respiratorie superiori: sinusite e faringite/tonsillite.
- Otite media acuta.
- Infezioni della cute e dei tessuti molli di gravità da lieve a moderata, per esempio follicolite, cellulite, erisipela.
- Uretrite e cervicite da *Chlamydia trachomatis* non complicate.

È opportuno tenere in considerazione le indicazioni ufficiali relative all'uso appropriato degli agenti antibatterici.

L'azitromicina non è il medicinale di prima scelta per il trattamento empirico delle infezioni in aree in cui la prevalenza delle resistenze isolate è del 10% o più (vedere paragrafo 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La durata del trattamento per ciascuna delle patologie infettive è indicata di seguito.

Popolazione pediatrica di peso corporeo superiore a 45 kg, adulti

La dose totale di azitromicina è 1500 mg, distribuiti nell'arco di 3 giorni (500 mg una volta al giorno). In alternativa, la dose può essere distribuita nell'arco di 5 giorni (500 mg in dose singola il primo giorno e successivamente 250 mg una volta al giorno).

Per uretrite e cervicite da *Chlamydia trachomatis* non complicate la dose è 1000 mg in dose orale singola.

Per la sinusite, il trattamento è destinato agli adulti e adolescenti con più di 16 anni.

#### Popolazione pediatrica di peso corporeo inferiore a 45 kg

Le compresse sono controindicate per questi pazienti. Possono essere usate altre forme farmaceutiche di azitromicina, per esempio le sospensioni.

#### Anziani

Negli anziani è raccomandato lo stesso dosaggio dei pazienti adulti. Poiché i pazienti anziani possono essere pazienti con condizioni proaritmiche in corso, si raccomanda particolare cautela a causa del rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4).

#### Pazienti con compromissione renale

Per i pazienti con danno renale da lieve a moderato non sono necessari aggiustamenti della dose (GFR 10-80 ml/min) (vedere paragrafo 4.4).

#### Pazienti con compromissione epatica

Per pazienti che presentano insufficienza epatica da lieve a moderata non sono necessari aggiustamenti della dose (Child-Pugh di Classe A o B) (vedere paragrafo 4.4).

#### Modo di somministrazione

Azitromicina compresse rivestite con film deve essere somministrata come dose singola giornaliera. Le compresse possono essere assunte indipendentemente dai pasti.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, all'eritromicina, a qualsiasi antibiotico macrolide o ketolide, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

#### Reazioni allergiche

Come con l'eritromicina e altri macrolidi, sono state riportate reazioni allergiche gravi, incluse angioedema e anafilassi (raramente fatale), reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) e reazioni dermatologiche severe come la pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), la sindrome di Stevens Johnson e la necrolisi tossica epidermica (TEN). Alcune di queste reazioni con azitromicina hanno causato sintomi ricorrenti e richiesto un periodo più lungo di osservazione e trattamento.

#### Danno renale

Per i pazienti con danno renale da lieve a moderato non sono necessari aggiustamenti della dose (GFR 10-80 ml/min). Per i pazienti che presentano grave danno renale (GFR <10 ml/min) si raccomanda di prestare

cautela poiché in questi pazienti è stato osservato un aumento del 33% nell'esposizione sistemica dell'azitromicina (vedere paragrafo 5.2).

### Compromissione epatica

Poiché il fegato è la principale via di eliminazione dell'azitromicina, occorre cautela nell'uso di azitromicina in pazienti con gravi malattie epatiche. Con azitromicina, sono stati segnalati casi di epatite fulminante potenzialmente in grado di portare a un'insufficienza epatica pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Alcuni pazienti potevano aver avuto epatite preesistente o aver preso altri medicinali epatotossici.

In caso di segni e sintomi di disfunzione epatica, come il rapido sviluppo di astenia associata a ittero, urine scure, tendenza al sanguinamento o encefalopatia epatica, occorre effettuare immediatamente esami/test della funzionalità epatica. Se è emersa una disfunzione epatica la somministrazione di azitromicina deve essere interrotta.

### Alcaloidi dell'ergot e azitromicina

In pazienti in trattamento con derivati dell'ergotamina la co-somministrazione di alcuni antibiotici macrolidi ha precipitato crisi di ergotismo. Non vi sono dati sulla possibilità di un'interazione tra ergotamina e azitromicina. Tuttavia, a causa della possibilità teorica di ergotismo, azitromicina e derivati dell'ergotamina non devono essere somministrati contemporaneamente (vedere paragrafo 4.5).

### Prolungamento dell'intervallo QT

Durante il trattamento con altri macrolidi, inclusa azitromicina è stato osservato prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT con conseguente rischio di sviluppare aritmia cardiaca e tachicardia ventricolare a torsione di punta (vedere paragrafo 4.8).

Pertanto, poiché le seguenti situazioni possono portare ad un aumento del rischio di aritmie ventricolari (incluse torsioni di punta) che possono portare ad arresto cardiaco, l'azitromicina deve essere usata con cautela in pazienti con condizioni proaritmiche in corso (soprattutto donne e pazienti anziani) come i pazienti:

- Con prolungamento dell'intervallo QT congenito o accertato
- Attualmente in trattamento con altri principi attivi che notoriamente prolungano l'intervallo QT quali gli antiaritmici di classe IA (chinidina e procainamide) e di classe III (dofetilide, amiodarone e sotalolo), cisapride e terfenadina; farmaci antipsicotici come pimozide; antidepressivi come citalopram; e fluorochinoloni quali moxifloxacina e levofloxacina
- Con disturbo degli elettroliti, in particolare nei casi di ipokaliemia e ipomagnesemia
- Con bradicardia clinicamente rilevante, aritmia cardiaca o insufficienza cardiaca grave.

### **Prima di prescrivere azitromicina è necessario considerare quanto segue:**

Azitromicina compresse rivestite con film non è adatta al trattamento di infezioni gravi in cui è necessario ottenere rapidamente un'elevata concentrazione di antibiotico nel sangue.

Nelle aree con elevata incidenza di resistenza ad eritromicina A, è particolarmente importante prendere in considerazione l'evoluzione dello schema di sensibilità ad azitromicina e ad altri antibiotici.

### *Polmonite*

Come per altri macrolidi, in alcuni Paesi europei sono stati osservati per azitromicina alti tassi (>30%) di resistenza a *Streptococcus pneumoniae* (vedere paragrafo 5.1). Questo deve essere tenuto in considerazione durante il trattamento di infezioni causate da *Streptococcus pneumoniae*.

### Infezioni dei tessuti molli

Lo *Staphylococcus aureus*, agente che prevalentemente causa infezioni ai tessuti molli, è frequentemente resistente all'azitromicina. Pertanto un test di sensibilità è considerato un prerequisito per il trattamento delle infezioni dei tessuti molli con azitromicina.

### Faringite/tonsillite

L'azitromicina non è la sostanza d'elezione per il trattamento di faringite e tonsillite causata da *Streptococcus pyogenes*. Per questo disturbo e per la profilassi della febbre reumatica acuta il trattamento di prima scelta è la penicillina.

### Sinusite

Spesso, azitromicina non è la sostanza di prima scelta per il trattamento della sinusite.

### Otite media acuta

Spesso, l'azitromicina non è la sostanza di prima scelta per il trattamento dell'otite media acuta.

### Ferite da ustioni infette

L'azitromicina non è indicata per il trattamento di ferite da ustioni infette.

### Malattie a trasmissione sessuale

In caso di malattie a trasmissione sessuale deve essere esclusa un'infezione concomitante da *T. pallidum*.

### Superinfezioni

È necessario prestare attenzione a possibili sintomi di superinfezioni provocate da agenti causali non sensibili, per esempio funghi. Una superinfezione può rendere necessaria un'interruzione del trattamento con l'azitromicina e l'istituzione di misure adeguate.

### Disturbi neurologici o psichiatrici

L'azitromicina deve essere somministrata con cautela a pazienti affetti da disturbi neurologici o psichiatrici.

### Miastenia gravis

Nei pazienti trattati con azitromicina (vedere paragrafo 4.8), sono state segnalate esacerbazioni dei sintomi di miastenia gravis e casi di nuova insorgenza di sindrome miastenica.

### Diarrea da *Clostridium difficile*

Con l'uso di quasi tutti gli antibatterici, inclusa l'azitromicina, è stata segnalata diarrea da *Clostridium difficile* (CDAD) con diversi gradi di gravità, dalla diarrea lieve alla colite fatale. Il trattamento con gli antibatterici altera la normale flora del colon determinando un'eccessiva proliferazione di *C. difficile*.

Il *C. difficile* produce le tossine A e B, che contribuiscono allo sviluppo di CDAD. I ceppi di *C. difficile* che producono tossine in eccesso causano un aumento dei tassi di morbilità e mortalità, poiché queste infezioni possono essere refrattarie alla terapia antimicrobica e possono richiedere una colectomia. Occorre prendere in considerazione la CDAD in tutti i pazienti che presentano diarrea a seguito dell'uso di antibiotici. È inoltre necessaria un'attenta anamnesi, dal momento che casi di CDAD sono stati segnalati anche oltre due mesi

dopo la somministrazione di antibatterici. Nel caso in cui la colite pseudomembranosa dovesse essere indotta dall'azitromicina, è controindicato l'impiego di agenti antiperistaltici.

#### Uso a lungo termine

Non vi è esperienza sulla sicurezza e efficacia a lungo termine dell'azitromicina per le indicazioni menzionate. In caso di infezioni rapide ricorrenti, deve essere preso in considerazione il trattamento con un altro antibiotico.

#### *Infezioni da Mycobacterium avium complex (MAC) nei bambini*

La sicurezza e l'efficacia dell'azitromicina per la prevenzione o il trattamento delle infezioni da *Mycobacterium avium* complex (MAC) non è stata stabilita nei bambini.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e 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. I pazienti in terapia con azitromicina e antiacidi non devono assumere i due farmaci contemporaneamente. Azitromicina deve essere presa almeno un'ora prima o due ore dopo la somministrazione degli antiacidi.

La co-somministrazione di azitromicina granuli a rilascio prolungato per sospensione orale con una dose singola di 20 ml di co-magaldrox (alluminio idrossido e magnesio idrossido) non ha influenzato la velocità e l'entità dell'assorbimento di azitromicina.

#### Cetirizina

In volontari sani, la cosomministrazione per un periodo di 5 giorni di azitromicina con 20 mg di cetirizina allo steady state non ha comportato interazioni farmacocinetiche e nessun cambiamento significativo dell'intervallo QT.

#### Digossina e colchicina (substrato della gp-P)

È stato riportato che l'assunzione di antibiotici macrolidi, inclusa azitromicina, con substrati della glicoproteina-P come la digossina e la colchicina, ha causato 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.

#### Zidovudina

Dosi singole da 1000 mg e dosi multiple da 1200 mg o 600 mg di azitromicina hanno un effetto moderato sulla farmacocinetica o sull'escrezione urinaria della zidovudina o del suo metabolita glucuronide. Tuttavia, la somministrazione dell'azitromicina aumentava la concentrazione della zidovudina fosforilata, il metabolita clinicamente attivo, nelle cellule mononucleari del sangue periferico. Il significato clinico di questa scoperta non è chiaro, ma i pazienti potrebbero trarne beneficio.

#### Didanosina (dideossinosina)

Dosi giornaliere da 1200 mg di azitromicina somministrate in concomitanza con 400 mg/die di didanosina in 6 soggetti positivi all'HIV non sembrano aver avuto effetti sulla farmacocinetica allo steady state della didanosina rispetto al placebo.

#### Citocromo P450

L'azitromicina non interagisce in maniera significativa con il sistema epatico del citocromo P450. Non si ritiene che sia soggetta alle interazioni farmacocinetiche del farmaco osservate con eritromicina e altri macrolidi. L'induzione o l'inattivazione del citocromo epatico P450 attraverso il complesso citocromo-metabolita non si verifica con azitromicina.

#### Ergot

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 azitromicina e i farmaci seguenti che notoriamente sono soggetti a un significativo metabolismo mediato dal citocromo P450.

#### Atorvastatina

La co-somministrazione di atorvastatina (10 mg al giorno) e di azitromicina (500 mg al giorno) non ha alterato la concentrazione plasmatica di atorvastatina (sulla base del test di inibizione della HMG-CoA riduttasi). Tuttavia, sono stati riportati casi post-marketing di rabdomiolisi nei pazienti che assumono azitromicina con statine.

#### Carbamazepina

In uno studio d'interazione farmacocinetica condotto su volontari sani, non sono stati osservati effetti significativi sui livelli plasmatici di carbamazepina o del suo metabolita attivo nei pazienti trattati contemporaneamente con azitromicina.

#### Cimetidina

In uno studio di farmacocinetica sugli effetti di una dose singola di cimetidina - somministrata 2 ore prima di azitromicina - sulla farmacocinetica di azitromicina, non sono state osservate alterazioni della farmacocinetica di azitromicina.

#### Anticoagulanti orali di tipo cumarinico

In uno studio sulle interazioni farmacocinetiche, azitromicina non ha alterato l'effetto anticoagulante di una dose singola di 15 mg di warfarin somministrata a volontari sani. Nel periodo successivo all'immissione in commercio, vi sono state segnalazioni di anticoagulazione potenziata dopo la co-somministrazione di azitromicina e anticoagulanti orali di tipo cumarinico. Sebbene non sia stato stabilito alcun nesso causale, occorre prendere in considerazione la frequenza di monitoraggio del tempo di protrombina quando si usa azitromicina in pazienti che ricevono anticoagulanti orali di tipo cumarinico.

#### Ciclosporina

In uno studio di farmacocinetica condotto su volontari sani che hanno ricevuto azitromicina orale 500 mg/die per 3 giorni e poi una dose orale singola di 10 mg/kg di ciclosporina, la  $C_{max}$  e  $AUC_{0-5}$  di ciclosporina derivanti sono risultate significativamente elevate. Di conseguenza, occorre usare cautela prima di considerare la somministrazione concomitante di questi farmaci. Se il trattamento in combinazione è necessario, è opportuno monitorare attentamente i livelli della ciclosporina e conseguentemente adattare la dose.

### Efavirenz

La co-somministrazione giornaliera di una dose singola di 600 mg di azitromicina e di 400 mg di efavirenz per 7 giorni non ha comportato alcuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa.

### Fluconazolo

La co-somministrazione di una dose singola di 1200 mg di azitromicina non ha alterato la farmacocinetica di una dose singola di 800 mg di fluconazolo. L'esposizione totale e l'emivita di azitromicina sono rimaste inalterate dalla co-somministrazione di fluconazolo, tuttavia è stata osservata una diminuzione clinicamente non significativa della  $C_{max}$  (18%) di azitromicina.

### Indinavir

La co-somministrazione di una dose singola di 1.200 mg di azitromicina non ha avuto alcun effetto statisticamente significativo sulla farmacocinetica di indinavir somministrato a una dose di 800 mg tre volte al giorno per 5 giorni.

### Metilprednisolone

In uno studio sulle interazioni farmacocinetiche condotto su volontari sani, azitromicina non ha avuto alcun effetto significativo sulla farmacocinetica di metilprednisolone.

### Midazolam

In volontari sani, la co-somministrazione di azitromicina 500 mg/die per 3 giorni non ha provocato alterazioni clinicamente significative della farmacocinetica e della farmacodinamica di una dose singola di 15 mg di midazolam.

### Nelfinavir

La co-somministrazione di azitromicina (1200 mg) e nelfinavir allo steady state (750 mg tre volte al giorno) ha comportato concentrazioni di azitromicina aumentate. Non sono stati osservati effetti avversi clinicamente significativi e non sono necessari adeguamenti della dose.

### Rifabutina

La co-somministrazione di azitromicina e rifabutina non ha influito sulle concentrazioni sieriche di nessuno dei due farmaci.

Nei soggetti che hanno ricevuto il trattamento concomitante di azitromicina e rifabutina è stata osservata neutropenia. Sebbene all'uso di rifabutina sia stata associata neutropenia, non è stato stabilito alcun nesso causale con l'associazione di azitromicina (vedere paragrafo 4.8).

### Sildenafil

In volontari maschi sani normali, non è stata riscontrata alcuna evidenza di un effetto di azitromicina (500 mg al giorno per tre giorni) su AUC e  $C_{max}$  di sildenafil o sul suo principale metabolita in circolo.

### Terfenadina

Negli studi di farmacocinetica non sono state registrate segnalazioni di interazioni tra azitromicina e terfenadina.

Sono stati segnalati rari casi in cui non è stato possibile escludere del tutto tale interazione, tuttavia non vi erano specifiche evidenze che tale interazione si fosse verificata.

L'azitromicina deve essere somministrata con cautela in combinazione con la terfenadina.

#### Teofillina

Non sussiste alcuna evidenza di interazioni farmacocinetiche clinicamente significativa quando azitromicina e teofillina vengono somministrate in concomitanza a volontari sani.

#### Triazolam

In 14 volontari sani, la co-somministrazione di 500 mg di azitromicina il giorno 1 e 250 mg il giorno 2 con 0,125 mg di triazolam il giorno 2 non ha avuto alcun effetto significativo su nessuna delle variabili farmacocinetiche per triazolam a confronto con l'associazione di triazolam al placebo.

#### Trimetoprim/sulfametossazolo

La co-somministrazione di trimetoprim/sulfametossazolo DS (160 mg/800 mg) per 7 giorni con azitromicina 1.200 mg il giorno 7 non ha avuto alcun effetto significativo su concentrazioni di picco, esposizione totale o escrezione urinaria di trimetoprim o sulfametossazolo. Le concentrazioni sieriche di azitromicina sono state simili a quelle osservate in altri studi.

#### Cisapride

La cisapride viene metabolizzata nel fegato dall'enzima CYP3A4. Poiché i macrolidi inibiscono questo enzima, la somministrazione concomitante della cisapride può causare l'incremento del prolungamento dell'intervallo QT, aritmie ventricolari e torsioni di punta.

#### Astemizolo, alfentanil

Non sono disponibili dati relativi alle interazioni con astemizolo e alfentanil. È opportuno usare cautela nella somministrazione concomitante di questi farmaci e dell'azitromicina alla luce del potenziamento descritto per l'azitromicina durante l'uso concomitante dell'antibiotico macrolide eritromicina.

#### Sostanze che prolungano l'intervallo QT

Azitromicina non deve essere usata in concomitanza con altri principi attivi che prolungano l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4).

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

#### Gravidanza

Non esistono dati adeguati sull'uso di azitromicina nelle donne in gravidanza. In studi di tossicità sulla riproduzione negli animali l'azitromicina ha mostrato di attraversare la placenta, ma non sono stati osservati effetti teratogeni (vedere paragrafo 5.3). La sicurezza di azitromicina non è stata confermata relativamente all'uso del principio attivo durante la gravidanza. Pertanto l'azitromicina deve essere usata durante la gravidanza solo se i benefici superano i rischi.

#### Allattamento

È stato segnalato che l'azitromicina viene escreta nel latte materno, ma non vi sono studi adeguati e ben controllati in donne che allattano che abbiano caratterizzato la farmacocinetica dell'escrezione di



azitromicina nel latte materno. Come per molte sostanze escrete nel latte materno, azitromicina non deve essere usato nel trattamento di una donna durante l'allattamento a meno che il medico ritiene che i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi per il neonato.

#### Fertilità

In studi sulla fertilità condotti nei ratti, in seguito alla somministrazione di azitromicina è stata osservata una riduzione nell'incidenza di gravidanze. La rilevanza di queste osservazioni nell'uomo non è nota.

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

Azitromicina Teva non ha o ha influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, si deve comunque tenere presente la possibilità che possano manifestarsi effetti indesiderati come capogiri e convulsioni durante lo svolgimento di queste attività.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

In circa il 13% dei pazienti che hanno partecipato a studi clinici sono stati segnalati effetti indesiderati, più comunemente disturbi gastrointestinali.

La tabella sottostante elenca le reazioni avverse identificate nel corso dell'esperienza negli studi clinici e nella sorveglianza post-marketing per sistemi e organi e frequenza.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

<b>Classificazione di sistemi e organi</b>	<b>Molto comune (≥1/10)</b>	<b>Comune (da ≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (da ≥1/1000 a &lt;1/100)</b>	<b>Raro (da 1/10.000 a &lt;1/1000)</b>	<b>Molto raro (&lt; 1/10.000)</b>	<b>Non Nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>			Candidosi Infezioni vaginali Polmonite Infezione micotica Infezione batterica Faringite Gastroenterit e Disturbi respiratori Rinite Candidosi orale			Colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			Leucopenia Neutropenia Eosinofilia			Trombocitopenia Anemia emolitica
<b>Disturbi del</b>			Angioedema			Reazione

<b>Classificazione di sistemi e organi</b>	<b>Molto comune (≥1/10)</b>	<b>Comune (da ≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (da ≥1/1000 a &lt;1/100)</b>	<b>Raro (da 1/10.000 a &lt;1/1000)</b>	<b>Molto raro (&lt; 1/10.000)</b>	<b>Non Nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
<b>sistema immunitario</b>			Ipersensibilità			anafilattica (vedere paragrafo 4.4)
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			Anoressia			
<b>Disturbi psichiatrici</b>			Nervosismo Insonnia	Agitazione Depersonalizzazione		Aggressività Ansia Delirio Allucinazione
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Cefalea	Capogiri Sonnolenza Disgeusia Parestesia			Sincope Convulsione Ipoestesia Iperattività psicomotoria Anosmia Ageusia Parosmia Miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie dell'occhio</b>			Disturbi della vista			
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			Disturbi dell'udito Vertigini			Compromissione dell'udito inclusa sordità e/o tinnito
<b>Patologie cardiache</b>			Palpitazioni			Torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4) Aritmia (vedere paragrafo 4.4) compresa tachicardia ventricolare Elettrocardiogramma con QT prolungato (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie vascolari</b>			Vampate di calore			Ipotensione
<b>Patologie respiratorie,</b>			Dispnea Epistassi			

<b>Classificazione di sistemi e organi</b>	<b>Molto comune (≥1/10)</b>	<b>Comune (da ≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (da ≥1/1000 a &lt;1/100)</b>	<b>Raro (da 1/10.000 a &lt;1/1000)</b>	<b>Molto raro (&lt; 1/10.000)</b>	<b>Non Nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
<b>toraciche e mediastiniche</b>						
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea	Vomito Dolori addominali Nausea	Costipazione Flatulenza Dispepsia Gastrite Disfagia Distensione addominale Secchezza delle fauci Eruttazione Ulcerazione della bocca Ipersecrezione e salivare Feci molli	Scolorimento dei denti		Pancreatite Alterazione del colore della lingua
<b>Patologie epatobiliari</b>			Epatite	Funzionalità epatica anormale Ittero colestatico		Insufficienza epatica che raramente ha portato decesso (vedere paragrafo 4.4) Epatite fulminante Necrosi epatica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			Eruzione cutanea Prurito Orticaria Dermatite Cute secca Iperidrosi	Reazione di fotosensibilità, Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)	Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)	Sindrome di Stevens-Johnson Necrolisi epidermica tossica Eritema multiforme Eruzione cutanea maculo papulare
<b>Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo</b>			Osteoartrite Mialgia Mal di schiena Dolore al			Artralgia

<b>Classificazione di sistemi e organi</b>	<b>Molto comune (≥1/10)</b>	<b>Comune (da ≥1/100 a &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (da ≥1/1000 a &lt;1/100)</b>	<b>Raro (da 1/10.000 a &lt;1/1000)</b>	<b>Molto raro (&lt; 1/10.000)</b>	<b>Non Nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</b>
			collo			
<b>Patologie renali e urinarie</b>			Disuria Dolore renale			Insufficienza renale acuta Nefrite interstiziale
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>			Metrorragia Disturbo testicolare Vaginite			
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			Edema Astenia Malessere Affaticamento o Edema del volto Dolore al petto Piressia Dolore Edema periferico			
<b>Esami diagnostici</b>		Conta linfocitaria diminuita Conta eosinofila aumentata Bicarbonato ematico diminuito Basofili aumentati Monociti aumentati Neutrofili aumentati	Aspartato aminotransferasi aumentata Alanina aminotransferasi aumentata Bilirubina nel sangue aumentata Urea nel sangue aumentata Creatinina ematica aumentata Potassio ematico anormale Fosfatasi alcalina ematica			

Classificazione di sistemi e organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (da ≥1/100 a <1/10)	Non comune (da ≥1/1000 a <1/100)	Raro (da 1/10.000 a <1/1000)	Molto raro (< 1/10.000)	Non Nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
			aumentata Cloruro aumentato Glucosio aumentato Piastrine aumentate Ematocrito diminuito Bicarbonato aumentato Sodio anormale			
Traumatismo, avvelenamento e complicanze procedurali			Complicazione post-procedurale			

Reazioni avverse con correlazione possibile o probabile alla profilassi e al trattamento del Mycobacterium avium complex e al trattamento sulla base dei risultati degli studi clinici e della sorveglianza post-marketing. Queste reazioni avverse differiscono da quelle riportate con le formulazioni a rilascio immediato o a rilascio prolungato, sia per natura che per frequenza.

	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥ 1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	
Patologie del sistema nervoso		Capogiri Cefalea Parestesia Disgeusia	Ipoestesia
Patologie dell'occhio		Compromissione della vista	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Sordità	Compromissione dell'udito Tinnito
Patologie cardiache			Palpitazioni
Patologie gastrointestinali	Diarrea, Dolore addominale Nausea Flatulenza Disturbo intestinale Feci molli		
Patologie epatobiliari			Epatite
Patologie della cute e del		Eruzione cutanea	Sindrome di Stevens-

tessuto sottocutaneo		Prurito	Johnson Reazione di fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento	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 osservati con dosi superiori rispetto a quelle raccomandate sono risultati simili a quelli osservati con dosi normali.

#### Sintomi

I sintomi tipici di un sovradosaggio con antibiotici macrolidi includono perdita reversibile dell'udito, grave sensazione di nausea, vomito e diarrea.

#### Trattamento

In casi di sovradosaggio sono indicati laddove necessario la somministrazione di carbone vegetale ad uso medico, un trattamento sintomatico generico nonché le misure di supporto delle funzioni vitali.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico; macrolidi.

Codice ATC: J01FA10

L'azitromicina è un antibiotico macrolide che appartiene al gruppo degli azalidi.

La molecola è prodotta tramite aggiunta di un atomo di azoto all'anello lattonico dell'eritromicina A. Il nome chimico dell'azitromicina è 9-deossi-9a-aza-9a-metil-9a-omoeritromicina A. Il peso molecolare è 749,0.

#### Meccanismo d'azione

Il meccanismo di azione dell'azitromicina si basa sulla soppressione della sintesi proteica batterica, effettuata legando la subunità 50 S e inibendo in tal modo la traslocazione dei peptidi.

#### Resistenza-(crociata)

In generale, la resistenza delle diverse specie batteriche ai macrolidi si manifesta con tre meccanismi: alterazione del sito target, modificazione dell'antibiotico o alterato trasporto dell'antibiotico (efflusso). L'efflusso negli streptococchi è dovuto alla presenza del gene *mef* e determina una resistenza macrolide-limitata (fenotipo M). La modificazione del target è controllata da metilasi codificate dal gene *erm*.

C'è una resistenza crociata completa tra l'eritromicina, l'azitromicina, altri macrolidi e i lincosamidi nei confronti di *Streptococcus pneumoniae*, streptococchi beta-emolitici di gruppo A, *Enterococcus* spp. e *Staphylococcus aureus*, tra cui *S. aureus* meticillina-resistente (MRSA).

Esiste una maggiore probabilità che i ceppi di *S. pneumoniae* sensibili alla penicillina siano sensibili all'azitromicina rispetto ai ceppi di *S. pneumoniae* penicillina-resistenti; è meno probabile che lo *S. aureus* meticillina-resistente (MRSA) sia sensibile all'azitromicina rispetto allo *S. aureus* sensibile alla meticillina (MSSA).

L'induzione di resistenza significativa sia in modelli *in vivo* sia *in vitro* si riscontra con aumenti della diluizione  $\leq 1$  della MIC per *S. pyogenes*, *H. influenzae* ed *Enterobacteriaceae* dopo nove passaggi sub-letali del principio attivo e con tre incrementi della diluizione per *S. aureus*, mentre è raro lo sviluppo di resistenza *in vitro* dovuta a mutazione.

#### Valori soglia (breakpoint)

Valori soglia (breakpoint) di sensibilità all'azitromicina per tipici agenti patogeni batterici:

EUCAST (Commissione europea sui test di suscettibilità antimicrobica) Breakpoints (2017):

Patogeni	suscettibile	resistente
	[mg/l]	[mg/l]
<i>Staphylococcus</i> spp.	$\leq 1$	$>2$
Streptococcus groups A, B, C and G	$\leq 0.25$	$>0.5$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0.25$	$>0.5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0.125$	$>4$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0.25$	$>0.5$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0.25$	$>0.5$

#### Suscettibilità

La prevalenza della resistenza acquisita per alcune specie selezionate può differire, sia da un punto di vista geografico sia da un punto di vista temporale, per cui è opportuno che ci siano dati locali relativi alla resistenza, in particolare per il trattamento di infezioni gravi. A seconda dei casi, è consigliabile ricorrere al parere di esperti quando la prevalenza locale di resistenza è tale per cui l'utilità dell'agente si rivela dubbia, almeno in alcuni tipi di infezione.

Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema: la prevalenza della resistenza corrisponde o è maggiore del 10% in almeno un Paese europeo.

Tabella 1: Spettro antibatterico dell'azitromicina

<b>Specie</b>
<b>Specie comunemente sensibili</b>
<b>Aerobi Gram-positivi</b>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Sensibile all'eritromicina Sensibile alla penicillina
<i>Streptococcus pyogenes</i> Sensibile all'eritromicina
<b>Aerobi Gram-negativi</b>
<i>Bordetella pertussis</i>

<i>Escherichia coli</i> -ETEC
<i>Escherichia coli</i> -EAEC
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Legionella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i> Sensibile all'eritromicina Sensibilità intermedia all'eritromicina
<i>Pasteurella multocida</i>
<b>Anaerobi</b>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Fusobacterium necrophorum</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Porphyromonas</i> spp.
<i>Propionibacterium</i> spp.
<b>Altri microrganismi</b>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Listeria</i> spp.
Complex <i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Ureaplasma urelyticum</i>
<b>Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema</b>
<b>Aerobi Gram-positivi</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> Sensibile alla meticillina
Stafilococchi coagulasi negativi Sensibili alla meticillina <sup>+</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Sensibilità intermedia alla penicillina Penicillina-resistente Sensibilità intermedia all'eritromicina
<i>Streptococcus pyogenes</i> Sensibilità intermedia all'eritromicina
Gruppo <i>Streptococchi viridans</i> Sensibilità intermedia alla penicillina
<b>Aerobi Gram-negativi</b>
<i>Moraxella catarrhalis</i> Eritromicina-resistente
<b>Anaerobi</b>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<b>Organismi intrinsecamente resistenti</b>
<b>Aerobi Gram-positivi</b>
<i>Corynebacterium</i> spp.
<i>Enterococcus</i> spp.
Stafilococchi MRSA, MRSE
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Eritromicina-resistente Penicillina & Eritromicina-resistente
<i>Streptococcus pyogenes</i>



Eritromicina-resistente
<b>Gruppo <i>Streptococchi viridans</i></b>
Penicillina-resistente
Eritromicina-resistente
<b>Aerobi Gram-negativi</b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Anaerobi</b>
Gruppo <i>Bacteroides fragilis</i>

+ Resistenza maggiore del 50%

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità dell'azitromicina è del 37% circa. Il picco plasmatico viene raggiunto dopo 2-3 ore.

### Distribuzione

L'azitromicina somministrata per via orale si distribuisce ampiamente in tutto l'organismo. Studi di farmacocinetica hanno evidenziato livelli tissutali dell'azitromicina molto più elevati (fino a 50 volte la concentrazione massima osservata nel plasma) rispetto a quelli plasmatici. Ciò indica che la sostanza si lega fortemente nei tessuti (volume di distribuzione in stato stazionario di circa 31 l/kg). La concentrazione di picco media osservata ( $C_{max}$ ) dopo una singola dose di 500 mg è 0,4 µg/ml circa, 2-3 ore dopo la somministrazione. Alle dosi consigliate, non si verifica accumulo nel siero/plasma. Nei tessuti, in cui i livelli sono molto più elevati rispetto a quelli riscontrati nel siero/plasma, si verifica accumulo. Tre giorni dopo la somministrazione di 500 mg in dose singola o in dosi suddivise, le concentrazioni di 1,3-4,8 µg/g, 0,6-2,3 µg/g, 2,0-2,8 µg/g e 0-0,3 µg/ml si riscontrano rispettivamente in polmoni, prostata, tonsille e siero.

Le concentrazioni medie di picco misurate nei leucociti periferici sono superiori alle  $MIC_{90}$  dei patogeni più comuni.

Negli studi sperimentali *in vitro* e *in vivo*, l'azitromicina si accumula nei fagociti e il rilascio è promosso dalla fagocitosi attiva. Nei modelli animali tale processo sembra contribuire all'accumulo dell'azitromicina nel tessuto.

Il legame dell'azitromicina alle proteine del plasma è variabile e oscilla tra 52% a 0,005µg/ml e 18% a 0,5 µg/ml, in base alle concentrazioni nel siero.

### Biotrasformazione ed Eliminazione

L'emivita di eliminazione terminale nel plasma segue di 2 - 4 giorni l'emivita di eliminazione del medicinale dai tessuti. Nei volontari anziani (>65 anni) sono stati sempre osservati valori AUC più elevati (29%) dopo un trattamento di 5 giorni rispetto ai volontari più giovani (<45 anni). Tuttavia, tali differenze non sono considerate clinicamente rilevanti; perciò non sono raccomandati aggiustamenti della dose. Il 12% circa di una dose somministrata per via endovenosa viene escreto in forma invariata tramite le urine nell'arco di 3 giorni, la percentuale maggiore nelle prime 24 ore. Nella bile umana sono state osservate concentrazioni pari a 237 µg/ml di azitromicina, 2 giorni dopo un trattamento terapeutico di 5 giorni, assieme a 10 metaboliti (formati da N- e O-demetilazione, da idrossilazione di desosamina e dell'anello agliconico e mediante scissione dei cladinossio-coniugati). Un confronto tra il metodo di determinazione con HPLC e quello microbiologico indica che i metaboliti non rivestono alcun ruolo nell'attività microbiologica dell'azitromicina.

## Proprietà farmacocinetiche in popolazioni particolari

### Compromissione renale

Dopo la somministrazione di una singola dose di azitromicina da 1 g, la  $C_{max}$  media e l' $AUC_{0-120}$  sono risultate aumentate rispettivamente del 5,1% e 4,2%, in soggetti con compromissione renale da lieve a moderata (velocità di filtrazione glomerulare di 10-80 ml/min) rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale (GFR >80ml/min). In soggetti con grave compromissione della funzionalità renale (GFR <10 ml/min), la  $C_{max}$  media e l' $AUC_{0-120}$  sono risultate aumentate rispettivamente del 61% e 35% rispetto al normale.

### Compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, non vi sono evidenze di una variazione marcata della farmacocinetica dell'azitromicina nel siero rispetto a coloro con funzionalità epatica normale. In questi pazienti, il recupero dell'azitromicina attraverso le urine sembra aumentare probabilmente per compensare la ridotta clearance epatica. Non ci sono dati di uso di azitromicina in casi di compromissione epatica più severa.

### Anziani

La farmacocinetica dell'azitromicina negli anziani di sesso maschile è risultata simile a quella dei giovani adulti; tuttavia, nelle donne anziane, sebbene siano state osservate concentrazioni di picco più elevate (aumentate del 30-50%), non si è verificato un accumulo significativo.

### Popolazione pediatrica

La farmacocinetica è stata studiata nei bambini di età compresa tra 4 mesi e 15 anni che assumevano capsule, granuli o sospensioni. Con la somministrazione di 10 mg/kg al giorno 1, seguiti da 5 mg/kg nei giorni 2-5, la  $C_{max}$  ottenuta risulta lievemente inferiore rispetto a quella degli adulti, con valori di 224 µg/l nei bambini di età compresa tra 0,6-5 anni dopo 3 giorni che assumevano il medicinale, e 383 µg/l in quelli di età compresa tra 6-15 anni. Il  $t_{1/2}$  di 36 ore nei bambini più grandi rientrava nella gamma prevista per gli adulti.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi condotti su animali ad esposizioni 40 volte superiori rispetto a quelle ottenute a dosi terapeutiche cliniche, è stato riscontrato che l'azitromicina causava fosfolipidosi reversibile, ma di regola non vi erano conseguenze di tipo tossicologico associate. La rilevanza di tali scoperte per gli esseri umani che ricevono l'azitromicina, in accordo a quanto raccomandato, non è nota.

Studi elettrofisiologici hanno dimostrato che l'azitromicina prolunga l'intervallo QT.

### Potenziale carcinogenico

Non sono stati condotti studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale carcinogenico.

### Potenziale mutageno

Non sono emerse evidenze di potenziali mutazioni genetiche e cromosomiche in modelli di test *in vivo* e *in vitro*.

### Tossicità riproduttiva

Non sono stati osservati effetti teratogeni negli studi di embriotossicità condotti sui ratti dopo la somministrazione orale dell'azitromicina. Nei ratti, dosi dell'azitromicina pari a 100 e 200 mg/kg di peso

corporeo al giorno hanno provocato un lieve ritardo dell'ossificazione fetale e dell'aumento ponderale delle madri. Nell'ambito di studi peri e post natali condotti sui ratti, sono stati osservati lievi ritardi dopo il trattamento con 50mg/kg/die e oltre di azitromicina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa*

Calcio fosfato dibasico,  
Ipromellosa  
Amido di mais  
Amido pregelatinizzato  
Cellulosa microcristallina  
Magnesio stearato  
Sodio laurilsolfato

*Rivestimento:*

Ipromellosa  
Colorante lacca di indigotina (E 132) (solo 500 mg compresse)  
Titanio diossido (E171)  
Polisorbato 80  
Talco

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le compresse di azitromicina da 250 mg sono confezionate in blister di PVC/Alluminio  
Confezioni: 2, 4, 6, 10 compresse.

Le compresse di azitromicina da 500 mg sono confezionate in blister di PVC/Alluminio  
Confezioni: 1, 2, 3, 6, 30 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

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

Azitromicina Teva 250 mg compresse rivestite con film

2 compresse in blister PVC/AL – AIC: 037555289

4 compresse in blister PVC/AL – AIC: 037555291

6 compresse in blister PVC/AL – AIC: 037555303

10 compresse in blister PVC/AL – AIC: 037555315

Azitromicina Teva 500 mg compresse rivestite con film

1 compressa in blister PVC/AL – AIC: 037555327

2 compresse in blister PVC/AL – AIC: 037555339

3 compresse in blister PVC/AL – AIC: 037555341

6 compresse in blister PVC/AL – AIC: 037555354

30 compresse in blister PVC/AL – AIC: 037555366

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

Data della prima autorizzazione: 7 Luglio 2011

Data del rinnovo più recente: 20 Aprile 2011

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**