

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AZITROMICINA DOC Generici 500 mg compresse rivestite con film.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 524,1 mg di azitromicina diidrato (equivalente a 500 mg di azitromicina).

Eccipiente(i) con effetti noti: lattosio monoidrato, sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle infezioni causate da germi sensibili all'azitromicina.

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

È necessario tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici, incluse le linee guida nazionali e locali.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *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* o di *Haemophilus ducreyi*: 1000 mg, assunti una sola volta, in un'unica somministrazione orale.

##### *Anziani*

Il medesimo schema posologico può essere applicato al paziente anziano. Poiché nei pazienti anziani possono essere in corso delle situazioni che possono predisporre ad aritmie, si raccomanda particolare cautela a causa del rischio di sviluppo di aritmia cardiaca e torsione di punta (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

##### *Popolazione Pediatrica*

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).

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

Il medicinale deve essere sempre somministrato in dose singola giornaliera.

## Modo di somministrazione

AZITROMICINA DOC Generici 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.

Le compresse devono essere deglutite intere.

### 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 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 4.4 e 5.2).

## **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 di impiego**

Così come con ogni altra preparazione antibiotica, è raccomandata particolare attenzione ai segni relativi all'insorgenza di superinfezioni con microrganismi non sensibili, inclusi i funghi.

### 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 ad AZITROMICINA DOC Generici 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 significative deve essere intrapreso con cautela. Con azitromicina sono stati segnalati casi di epatite fulminante, potenzialmente causa di insufficienza epatica tale da costituire rischio per la vita (vedere paragrafo 4.8). Alcuni di questi pazienti possono aver sofferto di una patologia epatica pre-esistente o possono aver assunto altri medicinali epatotossici.

Nei casi in cui si sviluppano segni e sintomi di compromissione della funzionalità 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. La somministrazione di azitromicina deve essere sospesa nel caso in cui emerga una 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 aggravato crisi di ergotismo. Non vi sono dati a disposizione 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.

### 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 CDAD. 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 CDAD in tutti i pazienti che presentano diarrea a seguito di trattamento antibiotico. E' inoltre necessaria un'attenta anamnesi poiché casi di CDAD sono stati segnalati anche oltre due mesi dopo la somministrazione di antibiotici.

In caso di infezioni sessualmente trasmesse è necessario escludere una concomitante infezione da *Treponema pallidum*.

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 Proprietà farmacocinetiche).

### Prolungamento dell'intervallo QT

Nel trattamento con altri macrolidi, inclusa l'azitromicina, è stato riscontrato un prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT, con il rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati). Quindi, poiché le seguenti situazioni possono portare ad un aumento del rischio di aritmia ventricolare (inclusa torsione di punta) che può provocare arresto cardiaco, l'azitromicina deve essere usata con cautela nei pazienti che hanno in corso delle situazioni che possono predisporre ad aritmie (specialmente donne e pazienti anziani), come pazienti:

- con prolungamento congenito o documentato dell'intervallo QT;
- in corso di trattamento con altri principi attivi che prolungano l'intervallo QT, quali antiaritmici delle classi IA (chinidina e procainamide) e III (dofetilide, amiodarone e sotalolo), cisapride e terfenadina; agenti antipsicotici come pimozide; antidepressivi come citalopram; e fluorochinoloni come moxifloxacina e levofloxacina;
- con alterazioni degli elettroliti, specialmente nei casi di ipopotassiemia e ipomagnesiemia;
- con bradicardia clinicamente rilevante, aritmia cardiaca o insufficienza cardiaca grave.

### Miastenia Gravis

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

### Popolazione Pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nella prevenzione o nel trattamento di infezioni da *Mycobacterium Avium Complex* nei bambini non è stata dimostrata.

### Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

- Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.
- Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

## **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. Nei pazienti in terapia con azitromicina e antiacidi non si 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 (Dideossinosina)

E' 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 (substrati della P-gp) e colchicina

La somministrazione concomitante di antibiotici macrolidi, inclusa l'azitromicina, e substrati della P-glicoproteina come la digossina e la colchicina, è stata associata ad un aumento dei livelli sierici del substrato della P-glicoproteina. Pertanto, se azitromicina e substrati della P-gp come la digossina sono somministrati contemporaneamente, deve essere considerata la possibilità di un aumento delle concentrazioni sieriche del substrato.

Alcuni antibiotici macrolidi possono compromettere in alcuni pazienti il metabolismo microbico della digossina a livello intestinale. I pazienti che assumono contemporaneamente azitromicina e digossina, dovranno tenere conto 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 sanguigne 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, 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 non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

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.

#### Atorvastatina

La somministrazione concomitante di atorvastatina (10 mg/die) e azitromicina (500 mg/die) non ha causato alterazioni delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina (sulla base di un test di inibizione dell'attività HMG CoA reduttasica). Tuttavia, dall'esperienza successiva alla commercializzazione, sono stati segnalati casi di rabdomiolisi in pazienti che hanno assunto azitromicina e statine contemporaneamente.

#### Carbamazepina

Nel corso di uno studio farmacocinetico 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 2 ore prima dell'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 di questi due farmaci richiede cautela. Qualora la cosomministrazione 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 da 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 necessaria alcuna modifica della dose.

#### 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 azitromicina e rifabutina 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 Effetti indesiderati).

#### 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, sull'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 è stato osservato che l'azitromicina non modifica l'effetto anticoagulante di una singola dose di warfarin da 15 mg.

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 di tipo cumarinico.

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

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.

### Gravidanza

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

È stato riportato che l'azitromicina è secreta nel latte materno, ma non ci sono studi adeguati e ben controllati in donne in allattamento che possano descrivere la farmacocinetica dell'escrezione di azitromicina nel latte materno umano. Pertanto, l'azitromicina deve essere usata nelle donne che allattano solo nei casi in cui, a giudizio del medico, i benefici potenziali giustificano il potenziale rischio per il bambino.

### 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.

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

Non esistono prove che indicano che l'azitromicina possa avere effetti sulla capacità dei pazienti di guidare veicoli o usare 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 la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); e 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:

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Candidiasi, infezione vaginale, polmonite, infezione fungina, infezione batterica, faringite, gastroenterite, disturbi respiratori, rinite, candidiasi orale	Non comune
	<i>Colite pseudomembranosa (vedere par. 4.4)</i>	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Leucopenia, neutropenia, eosinofilia	Non comune
	<i>Trombocitopenia, anemia emolitica</i>	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	<i>Angioedema, ipersensibilità</i>	Non comune
	<i>Reazione anafilattica (vedere par. 4.4)</i>	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	Non comune
Disturbi psichiatrici	Nervosismo, insonnia	Non comune
	Agitazione	Raro
	<i>Aggressività, ansia, delirio, allucinazioni</i>	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
	Capogiri, sonnolenza, disgeusia, parestesia	Non comune
	<i>Sincope, convulsioni, ipoestesia, iperattività psicomotoria, anosmia, ageusia, parosmia. Miastenia gravis (vedere par. 4.4)</i>	Non nota
Patologie dell'occhio	Compromissione della vista	Non comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Disturbi dell'udito, vertigine	Non comune
	Compromissione dell'udito inclusa sordità e/o tinnito	Non nota
Patologie cardiache	Palpitazioni	Non comune
	<i>Torsioni di punta (vedere par. 4.4), aritmia (vedere par. 4.4) compresa tachicardia ventricolare, prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma (vedere par. 4.4)</i>	Non nota
Patologie vascolari	Vampata di calore	Non comune
	<i>Ipotensione</i>	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea, epistassi	Non comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune
	Vomito, dolore addominale, nausea	Comune
	Costipazione, flatulenza, dispepsia, gastrite, disfagia, distensione addominale, bocca secca, eruttazione, ulcerazione della bocca, ipersecrezione salivare	Non comune
	<i>Pancreatite, scolorimento della lingua</i>	Non nota

<b>Patologie epatobiliari</b>	Alterazione della funzionalità epatica, <i>ittero colestatico</i>	Raro
	<i>Insufficienza epatica (che ha raramente determinato il decesso) (vedere par. 4.4), epatite fulminante, necrosi epatica</i>	Non nota
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Eruzione cutanea, prurito, orticaria, dermatite, pelle secca, iperidrosi	Non comune
	Reazione di fotosensibilità, <i>pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) §</i>	Raro
	<i>eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)</i>	Molto raro
	Sindrome di Stevens-Johnson, <i>necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme</i>	Non nota
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Osteoartrite, mialgia, mal di schiena, dolore al collo	Non comune
	Artralgia	Non nota
<b>Patologie renali e urinarie</b>	<i>Disuria, dolore renale</i>	Non comune
	<i>Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale</i>	Non nota
<b>Patologie 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 del viso, 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 neutrofili	Comune
	Aumento dell' aspartato aminotransferasi, aumento dell' alanina aminotransferasi, aumento della bilirubina ematica, aumento dell' urea ematica, aumento della creatinina ematica, alterazioni del potassio ematico, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento dei cloruri, aumento del glucosio, aumento delle piastrine, diminuzione dell'ematocrito, aumento del bicarbonato, alterazioni del sodio	Non comune
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>	Complicazione post-procedurale	Non comune

§ Frequenza ADR rappresentata dal limite superiore stimato dell' intervallo di confidenza del 95% calcolato utilizzando la "Regola del 3"

\* soltanto per la polvere per soluzione per infusione

**Reazioni avverse con correlazione possibile o probabile al trattamento e alla profilassi per *Mycobacterium Avium Complex* sulla base dei risultati degli studi clinici e della sorveglianza post-marketing. Queste reazioni avverse differiscono sia in tipologia sia in frequenza da quelle segnalate dopo somministrazione di formulazioni a rilascio immediato o a rilascio prolungato:**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune (≥1/10)</b>	<b>Comune (≥1/100 e &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (≥1/1.000 e &lt;1/100)</b>
---	-----------------------------	-----------------------------------	--



<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Anoressia	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Capogiri, cefalea, parestesia, disgeusia	Ipoestesia
<b>Patologie dell'occhio</b>		Compromissione della vista	
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Sordità	Compromissione e dell'udito, tinnito
<b>Patologie cardiache</b>			Palpitazioni
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea, dolore addominale, nausea, flatulenza, disturbo addominale, feci molli		
<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>		Fatica	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

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

#### 4.9 Sovradosaggio

Gli eventi avversi verificatisi con dosi superiori a quelle raccomandate 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.

**Meccanismo 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). La co somministrazione con azitromicina determinava un aumento dell'intervallo QTc in maniera dipendente dalla dose e dalla concentrazione. Gli aumenti massimi del QTcF in confronto alla cloroquina in monoterapia (le cui differenze osservate rispetto al placebo variano nell'intervallo tra 18,4 e 35 ms) 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 MLSB) 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 spp.</i>	≤ 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

\*\*Esiste la possibilità che *Neisseria gonorrhoeae* risulti resistente alla azitromicina. È necessario tenere in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici, incluse le linee guida nazionali e locali.

## 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-hr/ml vs. 11.7 µg-hr/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 gli uomini è sconosciuto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Calcio idrogeno fosfato anidro, amido pregelatinizzato, sodio laurilsolfato, croscarmellosa sodica, carmellosa sodica, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

**Rivestimento:** ipromellosa (E464), titanio diossido (E171), triacetina (E1518), lattosio monoidrato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

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

Blister PVC contenente 3 compresse rivestite con film da 500 mg.

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

Nessuna istruzione particolare.

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**

DOC Generici S.r.l. – Via Turati 40 – 20121 Milano – Italia.

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

AZITROMICINA DOC Generici 500 mg compresse rivestite con film” 3 compresse - A.I.C. n. 039508015.

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

Data della prima autorizzazione: Luglio 2010.

Data del rinnovo più recente: Luglio 2015.

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**