

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Azitromicina ratiopharm 500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene azitromicina monoidrato equivalente a 500 mg di azitromicina

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa rivestita con film, ovale e biconvessa di colore bianco o quasi bianco, con una linea di incisione su entrambi i lati.

La compressa rivestita con film può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

L'azitromicina è indicata per il trattamento delle seguenti infezioni causate da microrganismi sensibili all'azitromicina:

- infezioni delle basse vie respiratorie come bronchite e polmonite acquisita in comunità di grado da lieve a moderatamente grave;
- infezioni delle alte vie respiratorie, tra cui sinusite, faringite e tonsillite;
- otite media acuta;
- infezioni della cute e dei tessuti molli;
- uretrite e cervicite non complicate causate da *Chlamydia trachomatis*.

Per quanto riguarda il trattamento antibiotico si devono tenere presenti la resistenza agli antibiotici e le istruzioni ufficiali/locali relative all'uso appropriato della terapia antibiotica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film di Azitromicina ratiopharm 500 mg devono essere somministrate in dose singola giornaliera. Le compresse possono essere assunte con o senza cibo. Di seguito viene indicata la durata del trattamento in corrispondenza ad ogni patologia infettiva.

Adulti, adolescenti e bambini con peso superiore ai 45 Kg

La dose totale dell'azitromicina corrisponde a 1500 mg da somministrare nell'arco di 3 giorni (500 mg una volta al giorno).

In alternativa è possibile somministrare la dose nell'arco di 5 giorni (500 mg come dose singola da somministrare il primo giorno e dosi successive da 250 mg/die).

Per il trattamento delle uretriti e cerviciti non complicate causate da *Chlamydia trachomatis* il dosaggio è 1000 mg in dose singola orale.

Adolescenti e bambini con peso inferiore ai 45 Kg

Le compresse non sono indicate per questi pazienti. Possono essere usate altre forme farmaceutiche dell'azitromicina, come ad esempio le sospensioni.

Anziani

Negli anziani si utilizza lo stesso dosaggio dei pazienti adulti. Dal momento che i pazienti anziani possono essere pazienti con condizioni di proaritmia in atto, è raccomandata una particolare cautela a causa del rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione renale:

Non è richiesto un aggiustamento posologico in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (GFR 10-80 ml/min). Si richiede cautela in pazienti con grave compromissione renale (GFR < 10 ml/min) a causa di un possibile aumento dell'esposizione sistemica (vedere paragrafi 4.4 e 5.2)

Insufficienza epatica

Non è necessario un aggiustamento posologico in pazienti con compromissione della funzione epatica da lieve (Child Pough A) a moderata (Child Pough B) (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

L'uso di questo prodotto è controindicato nei pazienti con ipersensibilità all'azitromicina, all'eritromicina, a qualsiasi antibiotico del gruppo macrolidi o chetolidi, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (elenco degli eccipienti).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni allergiche

Come con eritromicina ed altri macrolidi sono state segnalate rare reazioni allergiche gravi, tra cui angioedema e anafilassi (raramente fatali). Alcune di queste reazioni con azitromicina hanno causato sintomi ripetuti e richiesto un periodo di osservazione e un trattamento prolungati nel tempo.

Insufficienza epatica

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 pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Alcuni pazienti possono aver avuto una pre-esistente patologia epatica o possono aver assunto altri medicinali epatotossici.

In caso di segni e sintomi di disfunzione 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 interrotta se insorge una disfunzione epatica.

Ergotamina

In pazienti in trattamento con derivati dell'ergot, la co-somministrazione di alcuni antibiotici macrolidi ha precipitato 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.

Superinfezioni

Come per qualsiasi antibiotico, è raccomandata l'osservazione di segni e sintomi di una superinfezione con organismi non sensibili, compresi i funghi. A causa di una superinfezione può essere necessario interrompere il trattamento con l'azitromicina ed adottare misure appropriate.

Colite pseudomembranosa

Casi di diarrea associate a *Clostridium difficile* (CDAD) vengono riferiti con l'uso di quasi tutti gli agenti antibatterici, compresa l'azitromicina, e possono variare per gravità dalla diarrea lieve a casi di colite mortale. Il trattamento con agenti antibatterici altera la normale flora del colon che induce una proliferazione 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 l'ipertossina sono causa di un aumento di morbilità e mortalità, in quanto tali infezioni possono risultare refrattarie alla terapia antimicrobica e possono richiedere la colectomia. CDAD deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti che sviluppano diarrea a seguito di terapia antibiotica. E' necessario rilevare un'accurata anamnesi medica in quanto sono stati segnalati casi in cui la CDAD si è verificata a distanza di oltre due mesi dalla somministrazione degli agenti antibatterici.

Utilizzo in caso di compromissione renale

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 QT

Nel trattamento con altri macrolidi, inclusa azitromicina, è stato riscontrato un prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT, conferendo un rischio di sviluppo di aritmia cardiaca e torsione di punta (vedere paragrafo 4.8). Pertanto dato che le seguenti situazioni possono causare un aumentato rischio di aritmie ventricolari (inclusa la torsione di punta) che possono causare un arresto cardiaco, azitromicina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con condizioni pro-aritmiche in atto (soprattutto in donne e pazienti anziani) come i pazienti:

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

Miastenia gravis

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

MAC

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia per la prevenzione o il trattamento delle infezioni da MAC (*Mycobacterium avium* complex) nei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Antiacidi

In uno studio farmacocinetico relativo all'effetto della contemporanea somministrazione di antiacidi con azitromicina non è stato osservato alcun effetto sulla biodisponibilità complessiva, nonostante la concentrazione sierica di picco sia diminuita del 25% circa.

Nei pazienti che ricevono azitromicina e antiacidi, i farmaci non devono essere assunti contemporaneamente. Azitromicina deve essere assunta almeno 1 ora prima o 2 ore dopo la somministrazione degli antiacidi. La co-somministrazione di azitromicina granuli a rilascio prolungato per sospensione orale con una singola dose di 20 ml di co-magaldrox (idrossido di alluminio e idrossido di magnesio) non ha influenzato la velocità ed il grado di assorbimento di azitromicina.

Cetirizina

Nei volontari sani, la somministrazione concomitante 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 (Dideoxinosina)

La somministrazione contemporanea di azitromicina 1200 mg/die e didanosina 400mg/die in 6 soggetti HIV positivi non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica allo *steady state* della didanosina rispetto al placebo.

Digossina (substrati della glicoproteina-P)

È stato riportato che la concomitante somministrazione di antibiotici macrolidi, tra cui l'azitromicina, con substrati della glicoproteina P come la digossina, provoca un aumento dei livelli sierici del substrato della glicoproteina-P. Pertanto, se l'azitromicina e i substrati della glicoproteina-P come la digossina vengono somministrati in concomitanza, deve essere presa in considerazione la possibilità di riscontrare elevate concentrazioni sieriche dei substrati

Zidovudina

La somministrazione di dosi singole da 1000 mg e di dosi ripetute da 1200 mg o 600 mg dell'azitromicina ha modificato leggermente la farmacocinetica plasmatica o l'escrezione urinaria della zidovudina o del suo metabolita glucuronide. Tuttavia, la somministrazione dell'azitromicina ha determinato un aumento delle concentrazioni della zidovudina fosforilata, il metabolita clinicamente attivo, nelle cellule periferiche mononucleate. Il significato clinico di questo dato non è chiaro, 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 ed altri macrolidi. Con l'azitromicina, infatti, non si verifica induzione o inattivazione del citocromo P450 epatico tramite il complesso dei suoi metaboliti.

Ergot

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

Sono stati condotti studi di farmacocinetica tra l'azitromicina ed 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 nella concentrazione plasmatica dell'atorvastatina (saggio basato sull'inibizione dell'attività HMG-CoA-reduttasica). Tuttavia, sono stati riportati casi post-marketing di rbdomiolisi in pazienti trattati con azitromicina e statine.

Carbamazepina

Nel corso di uno studio di interazione di farmacocinetica 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.

Anticoagulanti orali di tipo cumarinico

Nel corso di uno studio di interazione di farmacocinetica condotto su volontari sani, è stato osservato che l'azitromicina non modifica l'effetto anticoagulante di 1 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 di anticoagulanti orali di tipo cumarinico. Benché non sia stata stabilita una relazione causale, si deve rivalutare la frequenza con cui monitorare il tempo di protrombina quando si somministra l'azitromicina a pazienti che ricevono anticoagulanti di tipo cumarinico.

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. Di conseguenza, prima di somministrare contemporaneamente questi farmaci, si deve prestare cautela. Se è necessaria la co-somministrazione di questi farmaci, devono essere monitorati i livelli di ciclosporina e si deve provvedere ad un adeguato aggiustamento del dosaggio della dose.

Efavirenz

La somministrazione concomitante di una dose singola giornaliera di azitromicina 600 mg e di efavirenz 400 mg per sette giorni non ha prodotto alcuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa.

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, tuttavia è stata osservata una diminuzione della C_{max} dell'azitromicina (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 interazione 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 nella 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 stati osservati effetti indesiderati clinicamente significativi e non è necessaria alcuna modifica della dose.

Rifabutina

La somministrazione concomitante dell'azitromicina e della rifabutina non modifica le concentrazioni sieriche dei due farmaci.

E' stata osservata neutropenia in soggetti trattati contemporaneamente con azitromicina e rifabutina. Sebbene sia noto che la rifabutina determini neutropenia, non è stata stabilita una relazione di causalità di combinazione con 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.

Terfenadina

Gli studi di farmacocinetica non hanno evidenziato interazioni tra l'azitromicina e la terfenadina. Sono stati segnalati alcuni rari casi in cui la possibilità di una tale interazione non può essere completamente esclusa; tuttavia non è stata stabilita alcuna specifica evidenza a riprova dell'avvenuta interazione.

Teofillina

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

Triazolam

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

Trimetoprim/Sulfametoxazolo

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

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati a seguito dell'uso di azitromicina nelle donne in gravidanza. Negli studi di tossicità riproduttiva negli animali azitromicina ha dimostrato di oltrepassare la placenta, ma non sono stati osservati effetti teratogeni. La sicurezza di azitromicina non è stata confermata per quanto riguarda l'impiego del principio attivo durante la gravidanza. Pertanto l'azitromicina durante la gravidanza deve essere usata soltanto se i benefici superano i rischi.

Allattamento

È stato riportato che l'azitromicina viene secreta nel latte umano materno ma non ci sono studi adeguati e ben controllati su donne in allattamento che hanno evidenziato la farmacocinetica dell'escrezione di azitromicina nel latte umano materno. L'azitromicina non deve essere usata durante l'allattamento al seno a meno che il medico stabilisca che i benefici potenziali giustificano i potenziali rischi per il neonato.

Fertilità

In studi sulla fertilità condotti nel ratto è stata notata la riduzione del tasso di gravidanza dopo la somministrazione di azitromicina. La rilevanza di questi risultati per l'uomo è sconosciuta.

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

Non esistono prove per cui l'azitromicina può avere effetti sulla capacità dei pazienti di guidare 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, suddivisi in base alla classificazione per sistemi e organi ed 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 ($\geq 1/100, <1/10$); Non comune ($\geq 1/1000, <1/100$); Raro ($\geq 1/10.000, <1/1000$); 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 decrescente di gravità.

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

** che raramente ha determinato il decesso

	Molto comune	Comune ($\geq 1/100, <1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000, <1/100$)	Raro (da ($\geq 1/10.000,$	Non nota
--	---------------------	--	---	---------------------------------------	-----------------

	(≥ 1/10)	10)		<1/1,000)	
Infezioni e infestazioni			Candidiasi, infezione vaginale, polmonite, infezione fungina, infezione batterica, faringite, gastroenterite, disturbi respiratori, rinite, candidosi orale		<i>Colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4)</i>
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia, neutropenia, eosinofilia		<i>Trombocitopenia, anemia emolitica</i>
Disturbi del sistema immunitario			Angioedema, ipersensibilità		<i>Reazione anafilattica (vedere paragrafo 4.4)</i>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia		
Disturbi psichiatrici			Nervosismo, insonnia	Agitazione	<i>Aggressività, ansia, delirio, allucinazioni</i>
Patologie del sistema nervoso		Cefalea	Vertigini, sonnolenza, disgeusia, parestesia		<i>Sincope, convulsioni, ipoestesia, iperattività psicomotoria, anosmia, ageusia, parosmia, miastenia gravis (vedere paragrafo 4.4)</i>
Patologie dell'occhio			Compromissione della vista		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Disturbi dell'udito, vertigine		Compromissione dell'udito incluso sordità e/o tinnito
Patologie cardiache			Palpitazioni		<i>Torsioni di punta e aritmia (vedere paragrafo 4.4), compresa tachicardia ventricolare, prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4)</i>
Patologie vascolari			Vampate di calore		<i>Ipotensione</i>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea, epistassi		

Patologie gastrointestinali	Diarrea	Vomito, dolore addominale, nausea	Costipazione, flatulenza, dispepsia, gastrite, disfagia, distensione addominale, secchezza delle fauci, eruttazione, ulcerazioni della bocca, ipersecrezione salivare		<i>Pancreatite, scolorimento della lingua</i>
Patologie epatobiliari			Epatite	Alterazione della funzionalità epatica, ittero colestatico	<i>Insufficienza epatica (che raramente ha portato a morte) (vedere paragrafo 4.4), epatite fulminante, necrosi epatica</i>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Rash, prurito, orticaria, dermatite, pelle secca, iperidrosi	Reazioni di fotosensibilità	<i>Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme</i>
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Artrosi, mialgia, dolore alla schiena, dolore cervicale		Artralgia
Patologie renali e urinarie			Disuria, dolore renale		<i>Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale</i>
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Metrorragia, disturbi ai testicolari		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Edema, astenia, malessere, stanchezza, edema facciale, dolore toracico, ipertensione, dolore, edema periferico		
Esami diagnostici		Diminuzione della conta linfocitaria, aumento della conta degli eosinofili, diminuzione dei livelli di bicarbonato ematico, aumento dei basofili, aumento dei leucociti, aumento dei neutrofili	Aumento dei livelli dell'enzima aspartato aminotransferasi, aumento dei livelli di alanina aminotransferasi, aumento della bilirubina ematica, aumento dell'urea ematica, aumento della creatinina ematica, alterazioni dei livelli di potassio ematico, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento dei livelli di cloruro, aumento dei livelli di glucosio,		

			aumento delle piastrine, riduzione dell'ematocrito, aumento dei livelli di bicarbonato, livelli di sodio anomali		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Complicazioni post-operatorie		

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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

Gli effetti indesiderati verificatisi con dosi superiori a quelle raccomandate sono stati simili a quelli registrati con dosi normali. In caso di sovradosaggio, sono indicate, in caso di necessità, le appropriate misure generali sintomatiche e di supporto delle funzioni vitali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antibatterici per uso sistemico, macrolidi

Codice ATC: J01FA10

Meccanismo d'azione

L'azitromicina esplica la sua attività inibendo la sintesi proteica batterica mediante legame con la subunità ribosomiale 50 S e inibendo la traslocazione peptidica. L'effetto è altamente batteriostatico.

Rapporto farmacocinetico/farmacodinamico

L'efficacia dipende principalmente dal rapporto tra AUC (area sotto la curva) e MIC dell'organismo causativo.

Meccanismo di resistenza

La resistenza all'azitromicina può basarsi sui seguenti meccanismi:

- Efflusso: La resistenza può essere dovuta ad un aumento del numero delle pompe di efflusso nella membrana citoplasmatica. Solo i macrolidi con anello lattonico a 14 e 15 atomi, sono interessati (il cosiddetto fenotipo M).
- Variazione struttura target: Diminuzione dell'affinità ai siti di legame ribosomiale tramite la metilazione del rRNA ribosomiale 23S, causando una resistenza ai macrolidi (M), lincosamidi (L) e streptogramine del gruppo B (S_B) (cosidetto MLS_B-fenotipo).
- Le pompe di efflusso possono trasportare attivamente azitromicina fuori dalla cellula.
- L'inattivazione enzimatica dei macrolidi è solo di minore rilevanza clinica.

Con il M-fenotipo viene osservata una resistenza crociata completa tra azitromicina, claritromicina, eritromicina e roxitromicina. Il fenotipo MLS_B mostra una resistenza crociata con clindamicina e streptogramina B. Con la spiramicina, un antibiotico della famiglia dei macrolidi con anello lattonico a 16 atomi viene esercitata una resistenza parziale.

Breakpoint

Il test di azitromicina è stato eseguito utilizzando la serie di diluizione usuale. Sono state definite le seguenti concentrazioni minime inibitorie per gli organismi sensibili e resistenti.

Breakpoint EUCAST (Comitato Europeo sui Test di Suscettibilità Antimicrobica):

Organismo causativo	sensibile	resistente
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i> (gruppi A, B, C, G)	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12 mg/l	> 4 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

La prevalenza di resistenza può variare geograficamente e nel tempo per specie selezionate ed è auspicabile disporre di informazioni locali sulla resistenza, soprattutto quando si stanno trattando infezioni gravi. Questa informazione fornisce solo una guida approssimativa sulla probabilità che un organismo sia sensibile all'azitromicina.

Specie comunemente sensibili
Batteri Aerobi Gram-negativi
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Batteri Aerobi Gram-positivi
<i>Mycobacterium avium</i>
Altri microrganismi
<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Specie per cui la resistenza acquisita può costituire un problema
Batteri Aerobi Gram-positivi
<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *

<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Altri microrganismi
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
Organismi intrinsecamente resistenti
Batteri Aerobi Gram-positivi
<i>Staphylococcus aureus</i> – ceppi meticillina-resistenti ed eritromicina-resistenti
<i>Streptococcus pneumoniae</i> – ceppi penicillina-resistenti
Batteri Aerobi Gram-negativi
<i>Escherichia coli</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Klebsiella</i> spp.

* L'efficacia clinica è dimostrata da organismi isolati sensibili per indicazioni cliniche approvate

Altre informazioni

Resistenza (crociata)

Sussiste una completa resistenza crociata tra l'eritromicina, l'azitromicina, altri macrolidi e le lincosamidi per *Streptococcus pneumoniae*, *streptococcus* beta-emolitici del gruppo A, *Enterococcus* spp. e *Staphylococcus aureus*, incluso *S. aureus* resistente alla meticillina (MRSA).

L'induzione di resistenza significativa in modelli sia *in vitro* che *in vivo* è ≤ 1 aumento di diluizione in MIC per *S.pyogenes*, *H.influenzae*, e *Enterobacteriaceae* dopo nove passaggi sub-letali del principio attivo e tre aumenti di diluizione per *S.aureus* e lo sviluppo di resistenza *in vitro* a causa di mutazione avviene raramente.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità dell'azitromicina equivale a circa 37%. I livelli di picco plasmatici vengono raggiunti 2-3 ore dopo la somministrazione.

Distribuzione

L'azitromicina somministrata oralmente si distribuisce ampiamente in tutto l'organismo. Studi di farmacocinetica hanno dimostrato concentrazioni tissutali di azitromicina considerevolmente più elevati rispetto a quelli plasmatici (fino a 50 volte la massima concentrazione osservata in plasma), indicando così che la sostanza è altamente legata ai tessuti (volume di distribuzione allo stato stazionario approssimativamente 31 l/kg). La concentrazione massima media (C_{max}) osservata dopo una singola dose di 500 mg equivale approssimativamente a 0,4 µg/ml, 2-3 ore dopo la somministrazione. Alle dosi raccomandate non si verifica alcun accumulo in siero/plasma. L'accumulo si verifica nei tessuti dove i livelli sono molto maggiori che in siero/plasma. Tre giorni dopo la somministrazione di 500 mg in dose singola o suddivisa, 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 sono state rispettivamente riscontrate nel polmone, nella prostata, nelle tonsille e nel siero. Le concentrazioni medie di picco misurate nei leucociti periferici sono maggiori rispetto alla MIC90 dei più comuni patogeni.

In studi sperimentali *in-vitro* ed *in-vivo* l'azitromicina si accumula nei fagociti ed il suo rilascio avviene per mezzo di fagociti attivati. Nei modelli animali questo processo sembra contribuire all'accumulo dell'azitromicina nei tessuti. Il legame dell'azitromicina alle proteine plasmatiche è variabile da 52% a 0,05 µg/ml fino a 18% a 0,5 µg/ml a seconda della concentrazione sierica.

Metabolismo ed eliminazione

Il tempo di emivita plasmatica terminale riflette il tempo di emivita di deplezione tissutale (da 2 a 4 giorni). In volontari anziani (>65 anni), sono stati sempre osservati dopo un ciclo di 5 giorni valori di AUC più alti (29%) rispetto ai volontari più giovani (<45 anni). Queste differenze non sono comunque considerate clinicamente rilevanti e non si raccomanda pertanto alcun aggiustamento posologico. Circa il 12% di una dose di azitromicina somministrata per via endovenosa viene eliminata nelle urine come farmaco immodificato nei 3 giorni successivi; per la maggior parte nelle prime 24 ore. 2 giorni dopo un ciclo di 5 giorni, concentrazioni fino a 237 µg/ml di azitromicina sono state trovate nella bile umana insieme a 10 metaboliti (formati mediante processi di N- e O-demetilazione, mediante idrossilazione della desosamina e degli anelli agliconici e mediante scissione dei cladinosio-coniugati). La comparazione tra HPLC e misurazioni microbiologiche suggerisce che i metaboliti non sono partecipi all'attività microbiologica dell'azitromicina.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Insufficienza renale

A seguito della somministrazione di una singola dose orale di 1 g di azitromicina, i valori medi di C_{max} e AUC_{0-120} sono aumentati rispettivamente di 5,1% e 4,2% in soggetti con compromissione renale da lieve a moderata (velocità di filtrazione glomerulare di 10-80 ml/min) rispetto a pazienti con funzione renale normale ($GFR > 80$ ml/min). In soggetti con grave compromissione renale, i valori medi di C_{max} e AUC_{0-120} sono aumentati rispettivamente di 61% e 35% rispetto al normale.

Insufficienza epatica

In pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non vi è evidenza di marcata alterazione della farmacocinetica sierica dell'azitromicina rispetto ai pazienti con funzione epatica normale. In questi pazienti il recupero dell'azitromicina nelle urine sembra aumentare, forse a compensazione della ridotta clearance epatica.

Pazienti anziani

La farmacocinetica dell'azitromicina negli uomini anziani era simile a quella degli adulti giovani; nelle pazienti anziane non si è comunque verificato nessun accumulo significativo, nonostante siano state osservate concentrazioni di picco più alte (con aumenti del 30-50%).

Lattanti, bambini ai primi passi, bambini e adolescenti

È stata studiata la farmacocinetica in bambini dai 4 mesi ai 15 anni che assumevano capsule, granulati o sospensioni. La somministrazione di 10 mg/kg al primo giorno, seguita da 5 mg/kg nei 2-5 giorni successivi ha determinato una C_{max} leggermente più bassa rispetto a quella degli adulti con 224 µg/l in bambini di età tra 0,6 e 5 anni dopo tre giorni di dosaggio e 383 µg/l in quelli di età tra i 6 e i 15 anni. La $T_{1/2}$ di 36h nei bambini più grandi si collocava nella gamma attesa per gli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

E' stato trovato in sperimentazioni su animali che l'azitromicina somministrata a dosi 40 volte maggiori rispetto alle dosi terapeutiche causa fosfolipidosi reversibili, ma non è stato correlato ad esse nessun reale effetto tossicologico. Non è noto se questi dati siano rilevanti nell'uomo in caso di assunzione dell'azitromicina in accordo con quanto raccomandato.

Le indagini elettrofisiologiche hanno dimostrato che l'azitromicina prolunga l'intervallo QT.

Potenziale cancerogenico

Non sono stati condotti studi su animali a lungo termine volti a stabilire la possibile cancerogenicità del prodotto.

Potenziale mutageno:

In modelli *in vivo* e *in vitro* non sono stati osservati effetti di mutazione genetica o cromosomica.

Tossicità riproduttiva:

Dopo somministrazione orale dell'azitromicina non sono stati osservati effetti teratogeni in ratti. La somministrazione di 100-200 mg/kg di peso corporeo/die di azitromicina nei ratti ha ritardato l'ossificazione dell'embrione e aumentato il peso della madre. Studi pre- e post-natali sui ratti, è stato osservato un leggero ritardo in seguito alla somministrazione di 50 mg/kg/die di azitromicina.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Anidro calcio idrogeno fosfato

Cellulosa microcristallina

Idrossipropilcellulosa

Sodio lauriosolfato

Sodio amido glicolato (tipo A)

Sodio stearil fumarato

Rivestimento:

Ipromellosa

Macrogol 6000

Talco

Titanio biossido (E171)

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

Blister in PVC/Al e blister in PVC/PVDC/Al

Confezioni da: 2, 3, 6, 30, 30x1, e 150 compresse

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm GmbH – Graf-Arco Strasse, 3 – 89079 Ulm (Germania)

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

500 mg compresse rivestite con film – 2 compresse in blister PVC/Al

AIC 037463015

500 mg compresse rivestite con film – 3 compresse in blister PVC/Al

AIC 037463027

500 mg compresse rivestite con film – 6 compresse in blister PVC/Al

AIC 037463039

500 mg compresse rivestite con film – 30 compresse in blister PVC/Al

AIC 037463041

500 mg compresse rivestite con film – 30x1 compresse in blister PVC/Al

AIC 037463054

500 mg compresse rivestite con film – 150 compresse in blister PVC/Al

AIC 037463066

500 mg compresse rivestite con film – 2 compresse in blister PVC/PVDC/Al

AIC 037463078

500 mg compresse rivestite con film – 3 compresse in blister PVC/PVDC/Al

AIC 037463080

500 mg compresse rivestite con film – 6 compresse in blister PVC/PVDC/Al

AIC 037463092

500 mg compresse rivestite con film – 30 compresse in blister PVC/PVDC/Al

AIC 037463104

500 mg compresse rivestite con film – 30x1 compresse in blister PVC/PVDC/Al

AIC 037463116

500 mg compresse rivestite con film – 150 compresse in blister PVC/PVDC/Al

AIC 037463128

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

GU n. 130 del 08/06/2009

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO