

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Azitromicina Sandoz 500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene: 500 mg di azitromicina (come diidrato)

Eccipienti con effetto noto:

Ciascuna compressa contiene 6.16 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film di colore bianco-biancastro, oblunghe di circa 18,7 mm di lunghezza, 8,7 mm di larghezza e 6,45 mm di spessore con una profonda linea di frattura su un lato e una tacca sull'altro. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Azitromicina Sandoz può essere impiegata in situazioni in cui microrganismi sensibili all'azitromicina hanno causato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- sinusite batterica acuta (adeguatamente diagnosticata)
- otite media batterica acuta (adeguatamente diagnosticata)
- faringite, tonsillite
- esacerbazione di bronchite acuta (adeguatamente diagnosticata)
- polmonite da lieve a moderatamente grave acquisita in comunità.
- infezioni della cute e dei tessuti molli.
- uretrite e cervicite non complicate da *Chlamydia trachomatis*

Devono essere tenute in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Nelle uretriti e cerviciti non complicate da *Chlamydia trachomatis*, la dose è di 1000 mg in un'unica somministrazione orale.

Per tutte le altre indicazioni, la dose è di 1500 mg, da somministrare 500 mg al giorno per tre giorni consecutivi. In alternativa, la stessa dose totale (1500 mg) può essere somministrata anche nell'arco di cinque giorni, 500 mg il primo giorno e 250 mg dal secondo al quinto giorno.

Anziani

La medesima dose dei pazienti adulti può essere applicata agli anziani. Dal momento che gli anziani possono avere condizioni pro-aritmiche in atto, si raccomanda particolare cautela a causa del rischio che si sviluppino aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Azitromicina Sandoz compresse deve essere somministrata solo a bambini di peso superiore a 45 kg, in cui deve essere usata la dose normale per gli adulti. Per i bambini al di sotto dei 45 kg possono essere utilizzate altre forme farmaceutiche di azitromicina, come le sospensioni.

Pazienti con insufficienza renale: non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (GFR = 10-80 ml/min) (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza epatica: non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Azitromicina Sandoz deve essere somministrata come unica dose giornaliera. Le compresse possono essere assunte con il cibo.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipersensibilità

Come con eritromicina e altri macrolidi, sono state segnalate rare reazioni allergiche gravi, incluso edema angioneurotico e anafilassi (raramente fatale), reazioni dermatologiche tra cui pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) ed eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). Alcune di queste reazioni con azitromicina hanno prodotto sintomi ricorrenti e hanno richiesto un periodo prolungato di osservazione e di trattamento.

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 dei sintomi allergici.

Epatotossicità

Poiché il fegato è la principale via di eliminazione dell'azitromicina, l'uso di azitromicina deve essere effettuato con cautela in pazienti con gravi malattie epatiche. Casi di epatite fulminante, potenzialmente tendenti a insufficienza epatica pericolosa per la vita sono stati riportati con l'azitromicina (vedere paragrafo 4.8). Alcuni pazienti possono aver avuto una preesistente malattia epatica o possono aver assunto altri medicinali epatotossici.

In caso di segni e sintomi di disfunzione epatica, come un rapido sviluppo di astenia associata ad ittero, urine scure, tendenza al sanguinamento o encefalopatia epatica, si devono eseguire immediatamente

test/indagini di funzionalità epatica. La somministrazione di azitromicina deve essere interrotta se si dovesse verificare una disfunzione epatica.

Sono state segnalate funzionalità epatica anormale, epatite, ittero colestatico, necrosi epatica e insufficienza epatica, alcune delle quali hanno provocato la morte. Interrompere immediatamente l'azitromicina se si verificano segni e sintomi di epatite.

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.

Colite pseudomembranosa

È stata segnalata la colite pseudomembranosa con l'uso di antibiotici macrolidi. Questa diagnosi deve quindi essere presa in considerazione nei pazienti che soffrono di diarrea dopo l'inizio del trattamento con azitromicina.

Derivati dell'ergotamina

Nei pazienti trattati con i derivati dell'ergotamina, ergotismo è precipitato dalla somministrazione concomitante di alcuni antibiotici macrolidi. Non ci sono dati riguardanti la possibilità di una interazione tra i derivati dell'ergot e azitromicina. Comunque, a causa della possibilità teorica di ergotismo, l'azitromicina e i derivati dell'ergot non devono essere somministrati congiuntamente (vedere paragrafo 4.5).

Resistenza crociata

Esiste una resistenza crociata tra azitromicina e altri macrolidi (eritromicina, claritromicina, roxitromicina), lincosamidi e streptogramina B (fenotipo MLSB). Non è raccomandato l'uso concomitante di più medicinali dello stesso gruppo o del gruppo correlato di agenti antibatterici.

Eventi cardiovascolari

Durante il trattamento con altri macrolidi, inclusa azitromicina, è stato osservato un prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT, che crea il rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta (torsades de pointes) (vedere paragrafo 4.8). Dato che le seguenti condizioni possono determinare un aumento del rischio di aritmie ventricolari (comprese le torsioni di punta) che possono causare arresto cardiaco, l'azitromicina deve essere usata con cautela nei pazienti con condizioni pro-aritmiche in atto (soprattutto nelle donne e nei pazienti anziani) come nel caso di pazienti:

- con prolungamento QT congenito o documentato
- con altre sostanze attive che prolungano l'intervallo QT come gli antiaritmici di classe IA (chinidina e procainamide) e III (dofetilide, amiodarone e sotalolo), cisapride e terfenadina; agenti antipsicotici, quali pimozide; antidepressivi come citalopram, e fluorochinoloni, come moxifloxacina e levofloxacina.
- con disturbi elettrolitici, particolarmente nel caso di ipokaliemia e ipomagnesiemia.
- con bradicardia clinicamente rilevante, aritmia cardiaca o grave insufficienza cardiaca.

Studi epidemiologici che valutavano il rischio di esiti cardiovascolari avversi con i macrolidi hanno mostrato risultati variabili. Alcuni studi osservazionali hanno identificato un raro rischio a breve termine di aritmia, infarto miocardico e mortalità cardiovascolare associato ai macrolidi, tra cui la claritromicina. Durante la prescrizione dell'azitromicina si devono bilanciare questi risultati con i benefici del trattamento.

Diarrea associata a *Clostridioides difficile*

Diarrea associata a *Clostridioides difficile* (CDAD) è stata riportata con l'uso di quasi tutti gli antibatterici, tra cui l'azitromicina, e può variare nella severità da diarrea lieve a colite fatale. Il trattamento con agenti antibatterici altera la normale flora del colon che porta alla crescita eccessiva di *C. difficile*.

C. difficile produce le tossine A e B che contribuiscono allo sviluppo di CDAD. Ceppi di *C. difficile* che producono ipertossina causano un aumento della morbilità e mortalità, poiché queste infezioni possono essere refrattarie alla terapia antimicrobica e possono richiedere la colectomia. CDAD deve essere considerata in tutti i pazienti che presentano diarrea a seguito dell'uso di antibiotici. È necessaria un attento quadro clinico poiché è stato segnalato che CDAD si verifica oltre due mesi dopo la somministrazione di agenti antimicrobici. In caso di anti-CDAD medicinali antiperistaltici sono controindicati.

Miastenia gravis

Le riacutizzazioni dei sintomi della miastenia gravis e la comparsa di una sindrome di miastenia sono stati riportati in pazienti in terapia con azitromicina (vedere paragrafo 4.8).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia per la prevenzione o il trattamento di Mycobacterium avium complex nei bambini non sono state stabilite.

Prima di prescrivere azitromicina è necessario considerare quanto segue:

Infezioni gravi

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.

Azitromicina non è la prima scelta per il trattamento empirico di infezioni nelle aree dove la prevalenza a ceppi di resistenza è superiore al 10% (vedere paragrafo 5.1).

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.

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

Faringite/tonsillite

L'azitromicina non è il farmaco di prima scelta per il trattamento della faringite e della tonsillite causate da *Streptococcus pyogenes*. Per queste infezioni 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, azitromicina non è la sostanza di prima scelta per il trattamento dell'otite media acuta.

Infezioni della cute edei tessuti molli

Il principale agente eziologico delle infezioni dei tessuti molli, *Staphylococcus aureus*, è spesso resistente agli azitromicina. Pertanto, il test di sensibilità è considerato un elemento indispensabile per il trattamento delle infezioni dei tessuti molli con azitromicina.

Scottature infette

Azitromicina non è indicata per il trattamento delle scottature infette.

Malattie trasmesse sessualmente

In caso di malattie trasmesse sessualmente deve essere esclusa una concomitante infezione da *T. pallidum*.

Disturbi neurologici e psichiatrici

Azitromicina deve essere somministrata con cautela nei pazienti affetti da disturbi neurologici e psichiatrici.

Superinfezione

Si raccomanda di tenere sotto osservazione i segnali di superinfezione da organismi non sensibili, inclusi i funghi.

Compromissione renale

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

Azitromicina Sandoz contiene lattosio e sodio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, totale insufficienza alla lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali sull'azitromicina

Antiacidi

In uno studio di farmacocinetica sull'effetto della somministrazione concomitante di antiacidi e azitromicina, non è stato osservato alcun effetto sulla biodisponibilità totale, sebbene i picchi sierici fossero ridotti approssimativamente del 24%. I pazienti in terapia con azitromicina e antiacidi non devono assumere i due medicinali contemporaneamente, ma con un intervallo di circa 2 ore.

La somministrazione concomitante di azitromicina granulato per sospensione orale a rilascio prolungato e 20 ml di co-magaldrox (idrossido di alluminio e idrossido di magnesio) in dose singola non ha influenzato la velocità ed il grado di assorbimento dell'azitromicina.

Efavirenz

La somministrazione concomitante di una dose singola di 600 mg di azitromicina e 400 mg di efavirenz al giorno per 7 giorni non hanno mostrato interazioni farmacocinetiche clinicamente significative.

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 dell'azitromicina non sono state modificate per la co-somministrazione di fluconazolo, comunque è stata osservata una diminuzione della C_{max} (18%) della azitromicina, clinicamente non significativa.

Nelfinavir

La somministrazione concomitante di azitromicina (1200 mg) e nelfinavir allo steady state (750 mg tre volte al giorno) ha determinato un aumento delle concentrazioni di azitromicina. Non è stato osservato alcun effetto clinicamente significativo e non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio.

Rifabutina

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

È stata osservata neutropenia nei soggetti che ricevevano un trattamento concomitante di azitromicina e rifabutina. Sebbene la neutropenia sia stata associata all'uso di rifabutina, non è stata stabilita una relazione causale in combinazione con l'azitromicina (vedere paragrafo 4.8).

Terfenadina

Gli studi di farmacocinetica non hanno riportato alcuna prova di una interazione tra azitromicina e terfenadina. Sono stati segnalati rari casi in cui la possibilità di una tale interazione non può essere del tutto esclusa; comunque non vi è alcun elemento concreto per dire che tale interazione si sia verificata.

Cimetidina

In uno studio di farmacocinetica riguardo gli effetti di una singola dose di cimetidina, somministrata 2 ore prima di azitromicina, sulla farmacocinetica di azitromicina, non è stata osservata alcuna alterazione della farmacocinetica dell'azitromicina.

Effetti dell'azitromicina su altri medicinali:

Derivati dell'ergot

A causa della teorica possibilità che si verifichi ergotismo, si sconsiglia la co-somministrazione di azitromicina e derivati dell'ergotamina (vedere paragrafo 4.4).

Digossina e colchicina (substrati della P-glicoproteina)

La somministrazione concomitante di antibiotici macrolidi, tra cui l'azitromicina, con substrati della P-glicoproteina come la digossina e la colchicina, ha dimostrato di provocare un aumento dei livelli sierici del substrato della P-glicoproteina. 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.

Anticoagulanti orali di tipo cumarinico

In uno studio di interazione farmacocinetica, l'azitromicina non ha alterato l'effetto anticoagulante di una singola dose di 15 mg di warfarin somministrata a volontari sani. È stato segnalato un potenziamento della tendenza al sanguinamento a seguito della somministrazione concomitante di azitromicina e di warfarin o di anticoagulanti orali di tipo cumarinico. Nonostante non sia stata stabilita una relazione causale, si consiglia di rivalutare la frequenza con cui monitorare il tempo di protrombina quando azitromicina è usata nei pazienti che ricevono anticoagulanti orali di tipo cumarinico.

Ciclosporina

In uno studio di farmacocinetica su volontari sani ai quali sono stati somministrati a 500 mg/die per via orale di azitromicina per 3 giorni ed è stata poi somministrata una singola dose orale di 10 mg/kg di

ciclosporina, le conseguenti C_{max} e AUC_{0-5} di ciclosporina sono risultate significativamente elevate. Di conseguenza, deve essere usata cautela prima di considerare la somministrazione concomitante di questi farmaci. Se la co-somministrazione viene ritenuta opportuna, si consiglia un attento monitoraggio delle concentrazioni di ciclosporina e un adeguato aggiustamento del dosaggio.

Teofillina

Studi di farmacocinetica su volontari sani non hanno evidenziato alcuna interazione tra azitromicina e teofillina quando le due sostanze sono state somministrate contemporaneamente. Dato che sono state segnalate interazioni di altri macrolidi con la teofillina, i segni di un aumento dei livelli di teofillina devono essere monitorati con cura.

Trimetoprim/sulfametossazolo

La co-somministrazione di trimetoprim/sulfametossazolo (160 mg/800 mg) per 7 giorni con azitromicina 1200 mg, il giorno 7, non ha avuto effetto significativo sulle concentrazioni di picco, l'esposizione totale o l'escrezione urinaria sia di trimetoprim che di sulfametossazolo. Le concentrazioni sieriche di azitromicina erano simili a quelle osservate negli altri studi.

Zidovudina

Somministrazioni singole di 1000 mg di azitromicina e somministrazioni multiple di 600 mg o 1200 mg di azitromicina non hanno avuto alcun effetto sulla farmacocinetica plasmatica o sull'escrezione renale della zidovudina o del suo metabolita glucuronide. Tuttavia, la somministrazione di azitromicina ha aumentato le concentrazioni di zidovudina fosforilata, il metabolita clinicamente attivo, nelle cellule periferiche mononucleate del sangue. Il significato clinico di questo risultato non è chiaro, ma può essere di beneficio per i pazienti.

L'azitromicina non interagisce significativamente con il sistema del citocromo epatico P450. Non si ritiene subisca le interazioni farmacocinetiche del farmaco come si è visto con eritromicina e altri macrolidi. L'induzione o inattivazione del citocromo epatico P450 attraverso il complesso citocromo-metabolita non si verifica con azitromicina.

Astemizolo, alfentanil

Non sono disponibili informazioni riguardanti l'interazione con astemizolo o alfentanil. È necessaria cautela nell'uso concomitante di questi medicinali con azitromicina in quanto è stato descritto un aumento dell'azione con l'uso concomitante dell'antibiotico macrolide eritromicina.

Atorvastatina

La somministrazione concomitante di atorvastatina (10 mg al giorno) e azitromicina (500 mg al giorno) non ha alterato le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina (sulla base di un test di inibizione CoA-reduttasi HMG).

Sono stati tuttavia riportati casi di rabdomiolisi verificatesi dopo la commercializzazione del farmaco in pazienti trattati con azitromicina e statine.

Carbamazepina

In uno studio di interazione farmacocinetica su volontari sani, nessun effetto significativo è stato osservato sui livelli plasmatici della carbamazepina o del suo metabolita attivo nei pazienti trattati concomitantemente con azitromicina.

Cisapride

La cisapride viene metabolizzata nel fegato dall'enzima CYP3A4. Poiché i macrolidi inibiscono questo enzima, la somministrazione contemporanea di cisapride può causare l'aumento del prolungamento dell'intervallo QT, aritmia ventricolare e torsioni di punta.

Cetirizina

Nei volontari sani, la somministrazione concomitante di un regime di 5 giorni di azitromicina con cetirizina 20 mg allo steady-state non ha comportato alcuna interazione farmacocinetica e variazioni significative dell'intervallo QT.

Didanosina (Dideoxinosina)

La contemporanea somministrazione di 1200 mg al giorno di azitromicina con 400 mg al giorno di didanosina in 6 soggetti HIV-positivi non sembra influenzare la farmacocinetica allo steady-state della didanosina rispetto al placebo.

Efavirenz

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

Indinavir

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

Metilprednisolone

In uno studio di interazione farmacocinetica su volontari sani, azitromicina non ha avuto effetti significativi sulla farmacocinetica di metilprednisolone.

Midazolam

Nei volontari sani, la somministrazione concomitante di azitromicina 500 mg/die per 3 giorni non ha causato variazioni clinicamente significative nella farmacocinetica e farmacodinamica di una singola dose da 15 mg di midazolam.

Sildenafil

Nei volontari sani maschi, non vi era alcuna evidenza di un effetto di azitromicina (500 mg al giorno per 3 giorni) su AUC e C_{max} di sildenafil o del suo maggiore metabolita in circolo.

Triazolam

In 14 volontari sani, la somministrazione concomitante di azitromicina 500 mg al giorno 1 e 250 mg al giorno 2 con triazolam 0,125 mg al giorno 2 non ha avuto alcun effetto significativo su qualsiasi delle variabili di farmacocinetica per triazolam rispetto al triazolam e al placebo.

Medicinali noti per prolungare l'intervallo QT

L'azitromicina non deve essere co-somministrata con altri medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Non esistono studi adeguati e ben controllati dall'uso di azitromicina sulle donne in gravidanza. Gli studi di riproduzione sugli animali hanno dimostrato che l'azitromicina attraversa la placenta, ma non sono stati osservati effetti teratogenici (vedere paragrafo 5.3). Non è stata confermata la sicurezza dell'azitromicina durante la gravidanza. Per questo motivo l'azitromicina deve essere usata in gravidanza solose il beneficio supera il rischio.

Allattamento al seno

L'azitromicina viene escretata nel latte materno. A causa della lunga emivita, è possibile l'accumulo nel latte. Le informazioni disponibili dalla letteratura pubblicata indicano che, nell'uso a breve termine, ciò non porta a quantità clinicamente rilevanti nel latte. Non sono stati osservati effetti collaterali gravi causati da azitromicina nei bambini allattati al seno.

È necessario decidere se interrompere l'allattamento o iniziare o meno il trattamento con azitromicina, tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e dei benefici del trattamento per la donna.

Fertilità

Nell'ambito di studi sulla fertilità condotti nel ratto è stata osservata una riduzione dei tassi di gravidanza a seguito della somministrazione di azitromicina. Non è nota la rilevanza per l'uomo di tali osservazioni.

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

Non sono stati effettuati studi che evidenziano che l'azitromicina abbia effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

Compromissione visiva e visione offuscata possono alterare la capacità di guidare e di utilizzare macchinari (paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

La seguente tabella elenca le reazioni avverse identificate attraverso studi clinici e di sorveglianza post-marketing per classe sistemica organica e frequenza. Reazioni avverse emerse dall'esperienza post-marketing sono riportate in corsivo. Il gruppo di frequenza è definito utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Reazioni avverse possibilmente o probabilmente correlate ad azitromicina in base alla esperienza degli studi clinici e di sorveglianza post-marketing:

Classe Sistemica di Organi	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni e infestazioni	Non comune	Candidosi Infezione vaginale Polmonite Infezione micotica Infezione batterica Faringite Gastroenterite Disturbi respiratori Rinite Candidosi orale
	Non nota	Colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4.)
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non comune	Leucopenia Neutropenia Eosinofilia
	Non nota	Trombocitopenia Anemia emolitica

Classe Sistemica di Organi	Frequenza	Reazioni avverse
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Angioedema Ipersensibilità
	Non nota	Reazione anafilattica grave (parzialmente fatale) per esempio shock anafilattico (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Anoressia
Disturbi psichiatrici	Non comune	Nervosismo Insonnia
	Raro	Agitazione Depersonalizzazione
	Non nota	Aggressività Ansia Delirio Allucinazioni
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
	Non comune	Capogiri Sonnolenza Disgeusia Parestesia
	Non nota	Sincope, convulsioni Ipoestesia Iperattività psicomotoria Anosmia Ageusia Parosmia Miastenia grave (vedere paragrafo 4.4).
Patologie dell'occhio	Non comune	Disturbi della vista
	Non nota	Visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Disturbi dell'orecchio Vertigini
	Non nota	Compromissione dell'udito inclusi sordità e/o tinnito
Patologie cardiache	Non comune	Palpitazioni
	Non nota	Torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4) Aritmia (vedere paragrafo 4.4) inclusa tachicardia ventricolare. Prolungamento dell'intervallo QT rilevato elettrocardiograficamente (vedere paragrafo 4.4)
Patologie vascolari	Non comune	Vampate di calore
	Non nota	Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Dispnea Epistassi
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea
	Comune	Vomito

Classe Sistemica di Organi	Frequenza	Reazioni avverse
		Dolore addominale Nausea
	Non comune	Costipazione Flatulenza Dispepsia Gastrite Disfagia Distensione addominale Secchezza delle fauci Eruttazione Ulcerazioni alla bocca Ipersecrezione salivare
	Non nota	Pancreatite Scolorimento della lingua
Patologie epatobiliari	Non comune	Epatite
	Raro	Funzione epatica anormale Ittero colestatico
	Non nota	Insufficienza epatica (che ha raramente portato alla morte) (vedere paragrafo 4.4)* Epatite fulminante Necrosi epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Rash Prurito Orticaria Dermatite Secchezza della cute Iperidrosi
	Raro	Reazione di fotosensibilità Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) DRESS (reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici)
	Non nota	Sindrome di Stevens-Johnson Necrolisi epidermica tossica Eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Osteoartrite Mialgia Dolore alla schiena Dolore al collo
	Non nota	Artralgia
Patologie renali e urinarie	Non comune	Disuria Dolore ai reni
	Non nota	Insufficienza renale acuta Nefrite interstiziale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Metrorragia Disturbi ai testicoli
Patologie sistemiche e	Non comune	Edema

Classe Sistemica di Organi	Frequenza	Reazioni avverse
condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia Malessere Affaticamento Edema facciale Dolore toracico Piressia Dolore Edema periferico
Esami diagnostici	Comune	Riduzione della conta leucocitaria Aumento degli eosinofili Riduzione del bicarbonato ematico Aumento dei basofili Aumento dei monociti Aumento dei neutrofil
	Non comune	Aumento dell'aspartato aminotrasferasi Aumento dell'alanina aminotrasferasi Aumento della bilirubina ematica: Aumento dell'urea ematica Aumento della creatinina ematica Anomale concentrazioni di potassio nel sangue Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue Aumento dei livelli di cloruro Aumento dei livelli di glucosio. Aumento delle piastrine Riduzione dell'ematocrito Aumento dei livelli di bicarbonato Anomale concentrazioni di sodio
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	Complicanze post-procedurali

* che ha raramente portato al decesso

Reazioni avverse possibilmente o probabilmente connesse alla profilassi e al trattamento del MAC (*Mycobacterium Avium Complex*) sulla base di esperienza nel corso di test clinici e sorveglianza post vendita. Queste reazioni avverse si differenziano per natura o frequenza da quelle riportate con le formulazioni a rilascio immediato o a rilascio prolungato:

Classe Sistemica di Organi	Frequenza	Reazioni avverse
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Anoressia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri Cefalea Parestesia Disgeusia

Classe Sistemica di Organi	Frequenza	Reazioni avverse
	Raro	Ipoestesia
Patologie dell'occhio	Comune	Compromissione della visione
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Sordità
	Raro	Compromissione dell'udito Tinnito
Patologie cardiache	Non comune	Palpitazioni
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea Dolore addominale Nausea Flatulenza Disturbi addominali Feci molli
Patologie epatobiliari	Raro	Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Rash Prurito
	Raro	Sindrome di Stevens-Johnson Reazione di fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Artralgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento
	Raro	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 a dosaggi superiori a quelli raccomandati sono stati simili a quelli osservati ai dosaggi normali.

Sintomi

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

Trattamento

In caso di sovradosaggio, sono indicate la somministrazione del carbone medicinale e un trattamento sintomatico generale e misure di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Proprietà generali

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, macrolidi; azitromicina

Codice ATC J01FA10

Meccanismo di azione

Azitromicina è un azalide, una sotto-classe degli antibiotici macrolidi. Legandosi alle sub-unità ribosomali 50S, azitromicina previene la traslocazione peptidica da un lato all'altro del ribosoma. Impedisce in tal modo la sintesi proteica RNA-dipendente negli organismi sensibili.

Relazione PK/PD

Nel caso di azitromicina il miglior parametro PK/PD per stabilire l'efficacia del farmaco è l'AUC/MIC.

A seguito della valutazione di studi condotti nei bambini, l'uso di Azitromicina non è raccomandato per il trattamento della malaria, né come monoterapia né in combinazione con cloroquina o farmaci a base di artemisinina, poiché non è stata stabilita la non inferiorità nei confronti dei farmaci antimalarici raccomandati nel trattamento della malaria non complicata.

Meccanismo di resistenza

La resistenza ad azitromicina può essere congenita o acquisita. I principali meccanismi di resistenza nei batteri sono tre: alterazione del sito bersaglio, alterazione del trasporto dell'antibiotico e alterazione dell'antibiotico.

Lo *Streptococcus pneumoniae*, lo streptococco beta-emolitico del gruppo A, l'*Enterococcus faecalis* e lo *Staphylococcus aureus*, compreso lo *Staphylococcus aureus* meticillina-resistente (MRSA), hanno manifestato fenomeni di resistenza crociata a eritromicina, azitromicina e ad altri macrolidi e lincosamidi.

Breakpoint

EUCAST (Comitato Europeo sul Test di Sensibilità Antimicrobica)

Patogeni	Sensibili (mg/l)	Resistenti (mg/l)
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (Gruppo A, B, C, G) ¹	≤ 0.25	> 0.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 0.25	> 0.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	Nota ²	Nota ²
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 0.25	> 0.5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Nota ³	Nota ³

1. Eritromicina può essere usata per determinare la sensibilità all'azitromicina
2. L'evidenza clinica per l'efficacia dei macrolidi nelle infezioni respiratorie da *H. Influenzae* è conflittuale a causa degli alti tassi di guarigione spontanea. Qualora fosse necessario testare qualsiasi macrolide contro questa specie, i cut-off epidemiologici (ECOFF) dovrebbero essere utilizzati per rilevare i ceppi con resistenza acquisita. L'ECOFF per l'azitromicina è di 4 mg/L.
3. L'azitromicina è sempre usata in combinazione ad un altro agente efficace. A scopo di test con l'obiettivo di rilevare meccanismi di resistenza acquisiti, l'ECOFF è di 1 mg/L.

Sensibilità:

La prevalenza di resistenza acquisita può variare per le specie selezionate sia dal punto di vista geografico sia da quello temporale, pertanto è necessario assumere informazioni locali relative alla resistenza, particolarmente quando vengono trattate 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.

Patogeni per i quali la resistenza potrebbe costituire un problema: la prevalenza della resistenza corrisponde o è maggiore del 10% in almeno un Paese europeo.

Tabella di sensibilità

Specie comunemente sensibili
Microrganismi aerobici Gram-negativi <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> * Altri microrganismi <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Specie per le quali la resistenza acquisita potrebbe costituire un problema
Microrganismi aerobici 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 congenitamente resistenti
Microrganismi aerobici Gram-positivi <i>Staphylococcus aureus</i> - ceppi meticillina-resistenti ed eritromicina-resistenti <i>Streptococcus pneumoniae</i> - ceppi penicillina-resistenti Microrganismi aerobici Gram-negativi <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> spp. Microrganismi anaerobici Gram-negativi Gruppo <i>Bacteroides fragilis</i>

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A seguito di somministrazione orale, la biodisponibilità dell'azitromicina è di circa il 37%. I livelli di picco plasmatico si raggiungono dopo 2-3 ore (la C_{max} dopo una dose singola di 500 mg per via orale era circa 0,4 mg/l).

Distribuzione

Studi di cinetica hanno dimostrato livelli tissutali di azitromicina marcatamente più elevati rispetto a quelli plasmatici (fino a 50 volte la concentrazione massima osservata nel plasma), indicando che la sostanza attiva è altamente legata ai tessuti (volume di distribuzione allo stato stazionario di circa 31

l/kg). Le concentrazioni in organi bersaglio, quali polmoni, tonsille e prostata, superano i valori delle MIC₉₀ per i patogeni comuni, dopo una singola somministrazione di 500 mg.

Negli studi sperimentali *in vitro* e *in vivo*, l'azitromicina si accumula nei fagociti, e il rilascio è stimolato dalla fagocitosi attiva. Negli studi sugli animali è sembrato che questo processo contribuisca all'accumulo di azitromicina nei tessuti.

Nel siero, il legame dell'azitromicina alle proteine è variabile e, a seconda della concentrazione sierica, varia dal 50% in 0,05 mg/l al 12% in 0,5 mg/l.

Escrezione

L'emivita di eliminazione plasmatica terminale riflette precisamente l'emivita di deplezione tissutale di 2-4 giorni. Circa il 12% della dose somministrata per via endovenosa viene escreta immodificata nelle urine nell'arco di 3 giorni; la maggior parte nelle prime 24 ore. L'escrezione biliare di azitromicina, prevalentemente sotto forma immodificata, è un'importante via di eliminazione.

I metaboliti identificati (formati mediante processi di N- e O-demetilazione, mediante idrossilazione della desosamina e degli anelli agliconici e mediante scissione dei cladinio-coniugati) sono microbiologicamente inattivi.

Dopo un trattamento di 5 giorni, sono stati osservati valori di AUC leggermente superiori (29%) nei volontari anziani (> 65 anni di età), rispetto ai volontari più giovani (< 45 anni di età). Tuttavia, queste differenze non sono ritenute clinicamente rilevanti; pertanto non è raccomandato un aggiustamento della dose.

Farmacocinetica nelle popolazioni particolari

Insufficienza renale

Nei soggetti con insufficienza renale da lieve a moderata (tasso di filtrazione glomerulare di 10-80 ml/min), in seguito ad una singola dose di 1 g di azitromicina, la C_{max} media e l'AUC₀₋₁₂₀ sono aumentate del 5,1% e del 4,2% rispettivamente, se comparate con quelle di soggetti aventi normale funzionalità renale (GFR > 80 ml/min). Nei soggetti con insufficienza renale di grado severo, la C_{max} media e l'AUC₀₋₁₂₀ sono aumentate del 61% e del 33% rispettivamente, se comparate al normale.

Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata, non c'è evidenza di una marcata modifica nella farmacocinetica di azitromicina nel siero se comparata a quella di pazienti con funzionalità epatica normale. In questi pazienti, il recupero urinario di azitromicina risulta aumentato forse per compensare la ridotta clearance epatica.

Anziani

La farmacocinetica dell'azitromicina negli uomini anziani è simile a quella dei giovani adulti; comunque, nelle donne anziane, sebbene si fosse osservato un più alto picco delle concentrazioni (aumentato del 30-50%), non si era manifestato un significativo accumulo.

Neonati, infanti, bambini e adolescenti

La farmacocinetica è stata studiata in bambini di età compresa tra 4 mesi – 15 anni che assumevano capsule, granuli o sospensione. A 10 mg/kg il 1° giorno, seguito da 5 mg/kg i giorni 2-5 successivi, la C_{max} ottenuta risultò leggermente più bassa di quella degli adulti dopo 3 giorni di dosaggio, con valori di 224 µg/l nei bambini di età tra 0,6 - 5 anni, e 383 µg/l nei bambini di età tra 6 - 15 anni. La t_{1/2} di 36 h nei bambini più vecchi era entro l'intervallo atteso per gli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi ad alto dosaggio sugli animali, in cui il principio attivo è stato somministrato a concentrazioni di 40 volte superiori a quelle previste nella pratica clinica, è stato osservato che l'azitromicina causa fosfolipidosi reversibile, generalmente senza conseguenze tossicologiche visibili. Non esiste evidenza del fatto che ciò sia pertinente all'uso normale di azitromicina negli esseri umani.

Potenziale cancerogeno:

Non sono stati effettuati studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno.

Potenziale mutageno:

L'azitromicina non ha evidenziato potenziale mutageno nei test di laboratorio standard: test del linfoma nel topo, test clastogenico sui linfociti umani e test clastogenico sul midollo di topo.

Tossicità riproduttiva:

Non sono stati osservati effetti teratogeni negli studi di embriotossicità nel topo e nel ratto.

Nei ratti, dosi di azitromicina da 100 e 200 mg/kg di peso corporeo/giorno ha portato a lievi ritardi nell'ossificazione fetale e nell'aumento di peso materno. Negli studi peri/post natale nei ratti, sono stati osservati lievi ritardi in seguito a trattamento con 50 mg/kg/day o più di azitromicina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Cellulosa microcristallina
Amido pregelatinizzato
Sodio amido glicolato tipo A
Silice colloidale anidra
Sodio laurilsolfato;
Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa
Titanio diossido (E 171)

Lattosio monoidrato
Macrogol 4000

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna istruzione particolare.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono confezionate in blister in PVC/PVDC/Alluminio ed inserite in astuccio di cartone.

Dimensioni della confezione:

500 mg compresse rivestite con film:

2, 3, 6, 12, 24, 30, 50 e 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A. – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

AIC n. 037600044

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

AIC n. 037600057

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

AIC n. 037600069

500 mg compresse rivestite con film 12 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 037600071

500 mg compresse rivestite con film 24 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 037600083

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

AIC n. 037600095

500 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 037600107

500 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 037600119

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 8 Giugno 2009

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO