

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IOSALIDE 1 g compresse dispersibili

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*IOSALIDE 1 g compresse dispersibili*

Ogni compressa contiene: josamicina propionato 1067,66 mg pari a 1g di josamicina base, equivalenti a 1.000.000 UI.

Eccipienti con effetti noti:

ogni compressa da 1g contiene 10,09 mg di aspartame e 0,5 mg di sodio, 1,05 mg di alcol benzilico e 0,80 mg di propilene glicole (contenuti nell'aroma fragola).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse dispersibili

Iosalide 1g: compressa dispersibile di forma oblunga, di colore da bianco a leggermente giallo, con una linea di incisione su un lato e la scritta "1000" sul lato opposto.

La linea d'incisione non è concepita per rompere la compressa in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Infezioni della sfera odontostomatologica, otorinolaringoiatrica, del tratto respiratorio, dei tessuti superficiali molli, della ghiandola mammaria, della sfera genitale e delle vie biliari dovute a germi ritenuti sensibili. Indicato anche nei soggetti allergici alle penicilline e portatori di infezioni sensibili alla josamicina.

Devono essere prese in considerazione le linee-guida ufficiali sull'uso appropriato di medicinali antibatterici.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *Adulti*

La posologia più comune per l'adulto è di 1,5-2 g al giorno ripartiti nell'arco della giornata. Nei casi gravi la posologia può essere aumentata a 3 g ed oltre.

##### *Popolazione pediatrica*

Per i bambini la posologia è di 40-50 mg/kg di peso corporeo al giorno in assunzioni refratte. Nella primissima infanzia il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il controllo medico.

##### Modo di somministrazione

Sciogliere la compressa in un bicchiere d'acqua e mescolare bene finché non è completamente disciolta. Ingerire la soluzione immediatamente.

Si consiglia la somministrazione lontano dai pasti. Il trattamento deve essere continuato per oltre 48 ore dopo la scomparsa dei sintomi e dopo la normalizzazione della temperatura.

#### 4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico.

Insufficienza epatobiliare grave.

Controindicato in associazione con:

- ergotamina, diidroergotamina,
- pimozone,
- ivabradina,
- colchicina.

#### 4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La somministrazione di josamicina deve essere effettuata con cautela nei pazienti con nota ipersensibilità all'eritromicina o altri antibiotici macrolidi.

##### *Reazioni avverse cutanee gravi*

In seguito a somministrazione di josamicina, in alcuni pazienti sono state riportate gravi reazioni avverse cutanee quali necrosi epidermica tossica e sindrome di Stevens-Johnson. Quando insorgono gravi reazioni cutanee il trattamento con josamicina deve essere sospeso e devono essere messe in atto appropriate terapie e/o misure.

##### *Disfunzione epatica*

In pazienti con disordini epatici, la concentrazione plasmatica del farmaco può essere elevata.

Josamicina deve essere quindi somministrata con cautela in pazienti che soffrono di disfunzioni epatiche.

La somministrazione nei pazienti con grave insufficienza epatobiliare deve essere evitata (vedere paragrafo 4.3).

Si consiglia, come norma generale, di effettuare controlli della funzionalità epatica nel soggetto con insufficienza epatobiliare in trattamento per più di 15 giorni.

##### *Resistenza crociata tra antibiotici macrolidi*

Può verificarsi resistenza crociata con altri antibiotici macrolidi. Anche se non sono ancora pervenute segnalazioni in tal senso, non è da escludere che il trattamento, specie se prolungato, con josamicina, come con altri antibiotici anche del gruppo dei macrolidi, possa dar luogo a proliferazione di agenti batterici resistenti e funghi; in tale eventualità il trattamento andrà interrotto ed istituita un'adeguata terapia.

Casi di colite pseudomembranosa sono stati segnalati con l'utilizzo di josamicina (vedere paragrafo 4.8);

È quindi importante prendere in considerazione questa diagnosi nei pazienti con diarrea grave durante o dopo il trattamento di josamicina.

In questa situazione, devono essere avviate immediatamente adeguate misure terapeutiche.

I farmaci che inibiscono la peristalsi sono controindicati in questa situazione.

##### *Co-somministrazione con terfenadina e astemizolo*

La somministrazione concomitante di josamicina e antistaminici contenenti terfenadina o astemizolo deve essere effettuata con cautela poiché josamicina ritarda l'escrezione di questi farmaci, e questo a sua volta può provocare una aritmia cardiaca critica (vedere paragrafo 4.5).

Questo farmaco non è raccomandato in combinazione con:

- derivati dell'ergotamina (bromocriptina, cabergolina, lisuride),

- alofantrina,
- disopiramide,
- tacrolimus

(vedere paragrafo 4.5).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

Questo medicinale contiene aspartame:

10,09 mg in ciascuna compressa da 1g.

L'aspartame è una fonte di fenilalanina che può essere pericolosa se il paziente soffre della rara malattia genetica fenilchetonuria (PKU).

Non sono disponibili studi né non-clinici né clinici sull'uso di aspartame nei bambini al di sotto delle 12 settimane d'età.

Questo medicinale contiene sodio:

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

Questo medicinale contiene alcol benzilico (componente dell'aroma fragola):

L'alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

Grandi volumi devono essere usati con cautela e solo se necessario, specialmente in pazienti con insufficienza epatica o renale a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica).

Alcool benzilico è stato associato al rischio di gravi effetti indesiderati inclusi problemi respiratori (sindrome da respiro agonico) nei bambini piccoli. Non prescrivere a neonati fino a 4 settimane di età se non assolutamente necessario.

Questo medicinale contiene propilene glicole (componente dell'aroma fragola):

la co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può indurre gravi effetti avversi nei neonati

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

*Interazioni correlabili al CYP3A*

Josamicina è un substrato e un inibitore degli isoenzimi del Citocromo P450 3A.

La somministrazione concomitante di josamicina con farmaci noti per essere substrati del citocromo P450 3A può aumentare i livelli plasmatici/ematici di farmaci concomitanti.

*Antistaminici*

La josamicina può alterare significativamente il metabolismo degli antistaminici contenenti terfenadina e astemizolo causando un sovradosaggio relativo. Pertanto l'uso concomitante di josamicina e terfenadina è sconsigliato (vedere paragrafo 4.4).

*Teofillina*

E' stato riportato un aumento dei livelli sierici di teofillina in seguito a somministrazione di josamicina nei bambini.

Le concentrazioni di teofillina possono incrementare in seguito al prolungamento dell'emivita della stessa. Nel caso si manifesti tossicità da teofillina, il dosaggio di teofillina deve essere aggiustato in modo adeguato e controllato con la valutazione delle concentrazioni sieriche di teofillina.

*Alcaloidi dell'ergotamina*

L'uso contemporaneo degli alcaloidi dell'ergotamina può causare un aumento della vasocostrizione. Nel caso si manifestino segni e sintomi periferici di ergotismo, sospendere la terapia con josamicina e intervenire con un trattamento adeguato, quale applicazione locale di calore e somministrazione di vasodilatatori.

*Ciclosporina e tacrolimus*

La somministrazione contemporanea di josamicina e ciclosporina/tacrolimus può causare un innalzamento dei livelli di ciclosporina/tacrolimus fino a raggiungere concentrazioni che possono causare disordini renali. La concentrazione plasmatica di ciclosporina/tacrolimus deve essere monitorata con regolarità.

#### *Triazolam*

Josamicina può aumentare l'effetto di triazolam nel causare sonnolenza. In caso di sovradosaggio da triazolam è raccomandata una temporanea sospensione del trattamento col farmaco.

#### *Bromocriptina mesilato*

Josamicina può aumentare l'azione di bromocriptina mesilato e causare sonnolenza, vertigini, atassia, ecc. In caso di intossicazione da bromocriptina mesilato è raccomandata la temporanea sospensione del trattamento con quest'ultima.

#### *Anticoagulanti orali*

Josamicina può incrementare l'azione di anticoagulanti orali quali warfarina e dei suoi derivati antagonisti della vitamina K. Josamicina riduce la produzione di vitamina K da parte dei batteri intestinali. In caso di sanguinamento, è raccomandabile la sospensione del trattamento con josamicina e/o con anticoagulanti orali e la somministrazione di vitamina K, in funzione della gravità del sanguinamento o al grado di coagulopatia basato sul PT/INR.

#### *Pimozide*

Raramente sono state associate aritmie ventricolari all'uso di antibiotici macrolidi in pazienti con intervalli QT prolungati, che potrebbero essere indotti da pimozide.

In particolare, sono stati segnalati due decessi improvvisi dopo l'aggiunta di claritromicina ad una terapia in corso a base di pimozide. Inoltre, ci sono evidenze che suggeriscono che pimozide è metabolizzata in parte dal sistema enzimatico del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Gli antibiotici macrolidi sono inibitori del CYP 3A4 e quindi potrebbero potenzialmente impedire il metabolismo di pimozide

#### *Ivabradina*

L'ivabradina è metabolizzata solo dal CYP3A4 ed è un inibitore molto debole di questo citocromo. L'ivabradina ha dimostrato di non influenzare il metabolismo e le concentrazioni plasmatiche di altri substrati del CYP3A4 (inibitori lievi, moderati e forti). Gli inibitori e gli induttori del CYP3A4 possono interagire con ivabradina e influenzarne il metabolismo e la farmacocinetica in misura clinicamente significativa. Studi di interazione farmaco-farmaco hanno dimostrato che gli inibitori del CYP3A4 aumentano le concentrazioni plasmatiche di ivabradina.

#### *Colchicina*

La colchicina è un substrato sia del CYP3A4, che della P-glicoproteina di trasporto (P-gp). In presenza di inibitori del CYP3A4 o della P-gp, le concentrazioni di colchicina nel sangue aumentano.

Sono stati segnalati casi di tossicità, inclusi casi ad esito fatale, con l'uso contemporaneo di inibitori del CYP3A4 o inibitori della P-gp come i macrolidi (claritromicina ed eritromicina).

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

Poiché i dati clinici sull'esposizione di josamicina in gravidanza sono limitati, l'uso di Iosalide nel periodo gestazionale e nelle donne in età fertile, in assenza di contraccezione non è raccomandato.

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

Non ci sono dati sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## **4.8. Effetti indesiderati**

Come per gli altri macrolidi, in qualche caso sono state osservate manifestazioni allergiche minori (orticaria ed altre eruzioni cutanee), nonché modesti disturbi gastrici (anoressia, nausea, vomito, disturbi addominali, diarrea). Dai controlli degli indici di funzionalità epatica é emerso qualche caso di iniziale insufficienza epatobiliare di lieve entità, che peraltro si é dimostrato reversibile in seguito a sospensione del trattamento. Sono stati segnalati casi di edema facciale.

La frequenza delle reazioni avverse è definita come segue: 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 ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le seguenti reazioni avverse sono state osservate durante gli studi clinici e/o durante la commercializzazione

#### *Infezioni e infestazioni*

Non nota: colite pseudomembranosa

#### *Disturbi del sistema immunitario*

Non nota: reazione anafilattica

#### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

Non nota: riduzione dell'appetito

#### *Patologie gastrointestinali*

Non nota: distensione addominale, stomatite, nausea, vomito, disturbi addominali compreso dolore addominale e diarrea

#### *Patologie epatobiliari*

Non nota: anomala funzionalità epatica, aumento delle transaminasi e fosfatasi alcaline e ittero, caratterizzata tipicamente da, ma non limitata a, reazioni colestatiche associate a danno epatico moderato

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Non nota: porpora, dermatite bollosa, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, eruzione cutanea e reazioni cutanee (orticaria), angioedema, sindrome di Lyell (necrosi epidermica tossica)

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Non nota: edema facciale.

#### 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:

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

### **4.9. Sovradosaggio**

Il sovradosaggio in seguito ad assunzione di josamicina può risultare in disturbi gastrointestinali quali nausea e diarrea che devono essere trattati in modo adeguato.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico – macrolidi. Codice ATC: J01FA07.

La josamicina é un antibiotico della famiglia dei macrolidi il cui spettro antibatterico comprende batteri Gram positivi e Gram negativi, inclusi gli anaerobi obbligati; la josamicina é inoltre attiva sui micoplasmii e sulle clamidie.

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

La josamicina, stabile a pH gastrico, viene assorbita immediatamente e raggiunge concentrazioni plasmatiche elevate. Il legame alle proteine plasmatiche é intorno al 15%; il farmaco diffonde nei tessuti raggiungendo rapidamente concentrazioni terapeutiche. L'escrezione avviene prevalentemente attraverso il tratto intestinale.

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

La josamicina ha una bassa tossicità acuta. La DL<sub>50</sub> per os nel topo e nel ratto è >7 g/kg; i.p. nel topo e nel ratto >3 g/kg.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa, sodio docusato, aspartame, silice colloidale anidra, magnesio stearato, aroma di fragola (essenza Tagete, alcol benzilico, 3-esenolo, propilene glicole, vanillina, 2,5-dimetildiidrofuranolone, acido butirrico, etilcitrato e etilbutirrato).

### **6.2. Incompatibilità**

Non sono noti casi di incompatibilità con altri farmaci

### **6.3. Periodo di validità**

IOSALIDE 1g: 3 anni.

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

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

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

IOSALIDE 1 g compresse dispersibili: astuccio da 12 compresse da 1 g in blister.

E' 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**

Astellas Pharma S.p.A.

Via del Bosco Rinnovato, 6 -U7 (Piano IV) – 20090 Assago (Milano)

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

IOSALIDE 1 g compresse dispersibili, confezione da 12 compresse: AIC 024401097

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

Registrazione 13 gennaio 2000 – Rinnovo autorizzazione 1 giugno 2010

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

25 luglio 2020

Agenzia Italiana del Farmaco