

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AZITROMICINA EG 500 mg compresse rivestite con film

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

500 mg compresse rivestite con film:

1 compressa rivestita con film contiene azitromicina diidrato equivalente a 500 mg di azitromicina.

Eccipiente con effetto noto

Ogni compressa rivestita con film 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 da 500 mg: compresse rivestite con film, oblunghe, di colore da bianco a quasi bianco, di circa 18,7 mm di lunghezza, 8,7 mm di larghezza e 6,45 mm di spessore, con profonda incisione su un lato e tacca sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

AZITROMICINA EG è indicata per il trattamento delle seguenti infezioni, causate da micro-organismi sensibili all'azitromicina (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

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

Si tengano in considerazione le linee guida ufficiali circa l'appropriato utilizzo di agenti antibatterici.

Azitromicina non è la prima scelta per il trattamento empirico delle infezioni nelle aree in cui la prevalenza di ceppi resistenti è uguale o superiore al 10%.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Nelle uretriti e cerviciti non complicate causate da *Chlamydia trachomatis* il dosaggio è di 1000 mg in singola somministrazione per via orale.

Per tutte le altre indicazioni la dose è di 1500 mg da somministrare in dosi da 500 mg/die per tre giorni consecutivi. In alternativa la stessa dose totale (1500 mg) può anche essere somministrata nell'arco di 5 giorni iniziando con 500 mg il primo giorno e procedendo con 250 mg dal secondo al quinto giorno.

Anziani

Il medesimo schema posologico adottato per i pazienti adulti può essere applicato ai pazienti anziani. Dal momento che i pazienti 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).

Danno renale

Non si rende necessario un aggiustamento posologico nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (VFG 10-80 ml/min) (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Non si rende necessario un aggiustamento posologico nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

AZITROMICINA EG compresse deve essere somministrata solo a bambini con peso superiore a 45 Kg quando deve essere usato lo stesso dosaggio dell'adulto. Per bambini con peso inferiore a 45 kg sono disponibili altre forme farmaceutiche di azitromicina, come le sospensioni.

Modo di somministrazione

Per uso orale

AZITROMICINA EG deve essere somministrata come dose singola giornaliera. Le compresse possono essere assunte con il cibo.

4.3. Controindicazioni

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

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come con eritromicina e altri macrolidi, sono state riportate reazioni allergiche gravi inclusi angioedema e anafilassi (raramente fatale), reazioni dermatologiche tra cui pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), sindrome di Stevens Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) (raramente fatale) e l'eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). Alcune di queste reazioni con azitromicina hanno causato sintomi ripetuti e richiedono l'instaurarsi di un periodo di osservazione e di un trattamento prolungato.

Se si verifica una reazione allergica, la somministrazione del medicinale deve essere interrotta e deve essere iniziata una terapia adeguata. I medici devono essere consapevoli del fatto che quando la terapia sintomatica viene sospesa può verificarsi la comparsa di sintomi allergici.

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. Sono stati riportati con l'azitromicina casi di epatite fulminante, potenzialmente tendente a insufficienza epatica pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Alcuni pazienti possono aver avuto una preesistente malattia epatica o possono aver assunto altri farmaci 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, devono essere eseguiti immediatamente test/indagini di funzione epatica. La somministrazione di azitromicina deve essere interrotta se si verifica disfunzione del fegato.

Nei pazienti in trattamento con derivati dell'ergotamina, la somministrazione concomitante di alcuni antibiotici macrolidi ha accelerato lo sviluppo di ergotismo. Non sono noti dati circa la possibilità di interazione tra l'ergotamina e l'azitromicina. Tuttavia a causa della teorica possibilità che si verifichi ergotismo, azitromicina e derivati dell'ergotamina non devono essere co-somministrati

Come con altre preparazioni a base di antibiotico, si raccomanda il monitoraggio per l'individuazione di segni di superinfezione con organismi non-sensibili, inclusi i funghi.

È stata riportata diarrea associata a *Clostridium difficile* (CDAD) con l'uso di quasi tutti gli antibatterici, tra cui l'azitromicina, e può variare nella gravità 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 colectomia. CDAD deve essere considerata in tutti i pazienti che presentano diarrea a seguito dell'uso di antibiotici. È necessario un attento quadro clinico poiché è stato segnalato che CDAD si verifica oltre due mesi dopo la somministrazione di agenti antibatterici.

È stata segnalata la comparsa di colite pseudomembranosa con l'uso di antibiotici macrolidi. Pertanto, questa diagnosi deve essere considerata in pazienti che manifestano diarrea dopo aver iniziato il trattamento con azitromicina. In caso di colite pseudomembranosa indotta da azitromicina è controindicato l'impiego degli anti-peristaltici.

Non vi è esperienza circa la sicurezza e l'efficacia della somministrazione a lungo termine di azitromicina per le indicazioni sopra menzionate. In caso di recidive a rapida insorgenza deve essere considerato un trattamento con altri antibatterici.

Utilizzo in caso di compromissione della funzione renale: non si rende necessario l'aggiustamento posologico nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (VFG 10-80 ml/min). Si raccomanda prudenza nei pazienti con compromissione renale di grado severo (VFG < 10 ml/min), è stato osservato un aumento del 33% nell'esposizione sistemica all'azitromicina (vedere paragrafo 5.2).

Durante il trattamento con altri macrolidi, inclusa azitromicina, è stato osservato un prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT con conseguente rischio di aritmia cardiaca e torsione di punta (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 negli anziani) come nel caso di pazienti:

- con prolungamento QT congenito o acquisito e documentato
- che utilizzano contemporaneamente farmaci che notoriamente prolungano l'intervallo QT come antiaritmici di classe IA (chinidina e procainamide) e di classe III (dofetilide, amiodarone e sotalolo), cisapride e terfenadina; agenti antipsicotici, quali pimozide; antidepressivi come citalopram, e fluorochinoloni, come moxifloxacina e levofloxacina.
- con disturbi elettrolitici, soprattutto nei casi di ipopotassiemia e ipomagnesiemia
- con bradicardia clinicamente rilevante, aritmia cardiaca o grave insufficienza cardiaca.

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

La sicurezza e l'efficacia per la prevenzione o il trattamento di MAC (*Mycobacterium Avium Complex*) nei bambini non sono state stabilite.

L'azitromicina non è la sostanza di prima scelta per il trattamento di faringite e tonsillite causate da *Streptococcus pyogenes*. Per quest'ultima indicazione e per la profilassi della febbre reumatica acuta il trattamento di elezione è rappresentato dalla penicillina.

Polmonite

A causa della emergente resistenza di *Streptococcus pneumoniae* verso macrolidi l'azitromicina non è il farmaco di prima scelta nella polmonite acquisita in comunità. In ospedale con polmonite acquisita azitromicina deve essere usato solo in combinazione con altri antibiotici appropriati.

Infezioni della pelle e dei tessuti molli

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

Sinusite

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

Otite media acuta

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

In caso di malattie sessualmente trasmesse è necessario escludere una infezione concomitante da *T. pallidum*.

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

Si raccomanda di monitorare il tempo di protrombina nei pazienti che ricevono un trattamento concomitante con anticoagulanti (vedere paragrafo 4.5).

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

L'azitromicina, sotto forma di compresse rivestite con film, non è adatta per il trattamento di infezioni gravi che necessitano una rapida e alta concentrazione di antibiotico nel sangue.

A causa di una esistente resistenza incrociata verso i macrolidi, in zone ad elevata incidenza di resistenza all'eritromicina, è particolarmente importante prendere in considerazione l'evoluzione del pattern di suscettibilità alla azitromicina e altri antibiotici (vedere paragrafo 5.1).

Utilizzo a lungo termine

Non ci sono esperienze per quanto riguarda la sicurezza e l'efficacia dell'uso a lungo termine di azitromicina per le indicazioni citate. In caso di rapide infezioni ricorrenti deve essere considerato il trattamento con un altro antibiotico.

Eccipienti

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

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

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Antiacidi

Nell'ambito di uno studio farmacocinetico sull'effetto dell'assunzione contemporanea di antiacidi e azitromicina, non è stato osservato alcun cambiamento complessivo nella biodisponibilità, nonostante il picco di concentrazione sierica dell'azitromicina sia diminuito approssimativamente del 25%. In pazienti che ricevono contemporaneamente azitromicina e antiacidi, i medicinali non devono essere presi

simultaneamente. Si raccomanda di assumere l'azitromicina almeno un'ora prima o due ore dopo la somministrazione degli antiacidi.

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 (dideossinosina)

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.

Digossina e colchicina

È stato riportato che l'assunzione di antibiotici macrolidi, inclusa azitromicina, con substrati della glicoproteina-P come la digossina e la colchicina, ha causato un aumento dei livelli sierici dei substrati della glicoproteina-P. Pertanto deve essere tenuta in considerazione la possibilità di un incremento dei livelli sierici di digossina in caso di assunzione concomitante di azitromicina e substrati della glicoproteina P, come la digossina. Durante e dopo l'interruzione del trattamento con azitromicina, sono necessari il monitoraggio clinico e il monitoraggio del possibile aumento dei livelli di digossina.

Zidovudina

La somministrazione di dosi singole da 1000 mg e di dosi ripetute da 600 mg o 1200 mg di azitromicina non ha influenzato la farmacocinetica plasmatica o l'escrezione urinaria della zidovudina o del suo metabolita glucuronide. Tuttavia, la somministrazione di azitromicina ha determinato un aumento delle concentrazioni della zidovudina fosforilata, suo metabolita clinicamente attivo, nelle cellule periferiche mononucleate. L'importanza clinica di questo dato non è chiara, ma può comunque costituire un beneficio per il paziente.

L'azitromicina non interagisce significativamente con il sistema 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.

Derivati dell'ergotamina

Nei pazienti in trattamento con derivati dell'ergotamina, la somministrazione concomitante di alcuni antibiotici macrolidi può indurre lo sviluppo di ergotismo. Non sono disponibili informazioni circa la possibilità di interazione tra i derivati dell'ergotamina e l'azitromicina. A causa della teorica possibilità che si verifichi ergotismo, azitromicina e derivati dell'ergotamina non devono essere co-somministrati.

Studi di farmacocinetica sono stati condotti tra azitromicina e i seguenti farmaci noti per sottoporre un significativo metabolismo mediato dal citocromo P450.

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 verificatisi dopo la commercializzazione del medicinale 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.

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.

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.

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.

Fluconazolo

La co-somministrazione di azitromicina in dose singola da 1200 mg non ha alterato la farmacocinetica di una dose singola di fluconazolo da 800 mg. Dopo somministrazione concomitante di fluconazolo, l'esposizione totale e l'emivita dell'azitromicina sono rimasti invariati, anche se è stata osservata una diminuzione non significativa dal punto di vista clinico nella C_{max} (18%) dell'azitromicina.

Indinavir

La somministrazione concomitante di una singola dose di 1200 mg di azitromicina non ha avuto effetti statisticamente significativi sulla farmacocinetica di indinavir somministrato 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.

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 somministrazione concomitante di azitromicina e rifabutina non ha influenzato le concentrazioni sieriche dei due farmaci. È stata osservata neutropenia in pazienti trattati contemporaneamente con azitromicina e rifabutina. Sebbene la comparsa di neutropenia sia stata associata all'uso di rifabutina non è stata stabilita una relazione causale con la combinazione con azitromicina (vedere paragrafo 4.8).

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.

Terfenadina

Studi di farmacocinetica non hanno segnalato evidenze di interazione tra azitromicina e terfenadina. Sono stati riportati casi rari dove la possibilità di questa interazione non può essere completamente esclusa, tuttavia non vi sono evidenze specifiche che questa interazione sia avvenuta.

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.

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.

Trimetoprim/sulfametoxazolo

La somministrazione concomitante di trimetoprim/sulfametoxazolo (160 mg/800 mg) per 7 giorni con 1200 mg di azitromicina al settimo giorno non ha influenzato significativamente i picchi di concentrazione, l'esposizione totale o l'escrezione renale del trimetoprim o del sulfametoxazolo. Le concentrazioni sieriche dell'azitromicina erano simili a quelle viste in altri studi.

Cisapride

La cisapride viene metabolizzata nel fegato dall'enzima CYP3A4. Dato che i macrolidi inibiscono questo enzima, la somministrazione concomitante di cisapride può comportare un aumento del prolungamento dell'intervallo QT, delle aritmie ventricolari e delle torsioni di punta.

Medicinali noti per prolungare l'intervallo QT

L'azitromicina deve essere usata con cautela nei pazienti che assumono medicinali noti per prolungare l'intervallo QT che possono indurre aritmia cardiaca, ad es. idrossiclorochina.

Astemizolo, alfentanil

Non sono disponibili dati circa le interazioni con astemizolo o alfentanil. Si richiede cautela durante l'uso concomitante di questi medicinali con l'azitromicina dato che è stato descritto il potenziamento dell'effetto durante l'uso contemporaneo dell'antibiotico macrolide eritromicina.

Inibitori della proteasi

La somministrazione concomitante di una dose singola di azitromicina da 1200 mg non ha influenzato in modo significativo la farmacocinetica dell'indinavir somministrato in dosi da 800 mg tre volte al giorno per 5 giorni.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati sull'uso dell'azitromicina nelle donne in gravidanza. Studi di tossicità riproduttiva sugli animali hanno dimostrato che l'azitromicina attraversa la placenta, ma non è stato osservato alcun effetto teratogeno. Non è stata confermata la sicurezza dell'azitromicina relativamente al suo impiego durante la gravidanza. Di conseguenza l'azitromicina deve essere usata in gravidanza solo se il beneficio supera il rischio.

Allattamento

L'azitromicina risulta essere secreta nel latte materno, ma non sono disponibili studi adeguati e ben controllati su donne in allattamento che abbiano caratterizzato la farmacocinetica dell'escrezione di azitromicina nel latte materno.

Azitromicina non deve essere usato nel trattamento di una donna durante l'allattamento a meno che il medico ritiene che i potenziali benefici giustifichino i potenziali rischi per il neonato.

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 condotti studi relativamente alla capacità di guidare veicoli e sull'utilizzo di macchinari. Si deve comunque tenere presente la possibilità che possano manifestarsi effetti indesiderati come vertigini e convulsioni durante lo svolgimento di queste attività.

4.8. Effetti indesiderati

La seguente tabella elenca le reazioni avverse identificate attraverso studi clinici e di sorveglianza post-marketing con classificazione per sistemi e organi 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 ($\geq 1/100, < 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati 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:

Classificazione per Sistemi e Organi	Molto Comune	Comune	Non comune	Raro	Molto Raro	Non nota
Infezioni e infestazioni			Candidosi, candidosi orale, infezione vaginale, Polmonite Infezione micotica Infezione batterica Faringite Gastroenterite Disturbi respiratori Rinite			Colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia, neutropenia, eosinofilia			Trombocitopenia, anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario			Angioedema, ipersensibilità			Reazione anafilattica (vedere paragrafo 4.4)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia				
Disturbi psichiatrici			Nervosismo	Agitazione		Aggressività, ansia, delirio, allucinazioni
Patologie del sistema nervoso		Capogiri, cefalea, parestesia, disgeusia	Ipoestesia, sonnolenza, insonnia			Sincope, convulsione, psicomotoria iperattività, anosmia, ageusia, parosmia, miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'occhio		Disturbo della visione				
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Sordità	Disturbi all'udito, tinnito, vertigini, disturbi all'orecchio			
Patologie cardiache			Palpitazioni			Torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4), aritmia (vedere paragrafo 4.4) incluso tachicardia ventricolare, prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma (vedere paragrafo 4.4)
Patologie vascolari			Vampate di calore			Ipotensione
Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche			Dispnea, epistassi			
Patologie gastrointestinali	Diarrea, dolore	Vomito, dispepsia	Gastrite, costipazione,			Pancreatite, decolorazione

i	addominale , nausea, flatulenza		disfagia, distensione addominale, bocca secca, eruttazione, ulcere alla bocca, ipersecrezione della saliva			e della lingua
Patologie epatobiliari			Epatite	Funzionalità epatica anormale, ittero colestatico		Disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.4)**, epatite fulminante, necrosi epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash, prurito	Sindrome di Stevens- Johnson, reazione di fotosensibilità , orticaria, dermatite, pelle secca, iperidrosi	Pustolosi esantematici acuti generalizzati (AGEP)	Sindrome DRESS (eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici)	Necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia	Osteoartrite, mialgia, dolore alla schiena, dolore al collo			
Patologie renali e urinarie			Disuria, dolore ai reni			Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Metrorragia, disturbi testicolari			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore al sito di iniezione *, infiammazione al sito di iniezione *, affaticamento	Dolore al petto, edema, malessere, astenia, edema del viso, piressia, dolore, edema periferico			
Esami diagnostici		Diminuzione e della conta dei linfociti, aumento	Aumentata aspartato aminotransferasi, aumentata alanina			

		della conta eosinofila, diminuzione del bicarbonato nel sangue, aumento dei basofili, aumento dei monociti, aumento dei neutrofili	aminotransferasi, aumentata bilirubina nel sangue, aumentata urea nel sangue, aumentata creatinina nel sangue, valori alterati di potassio nel sangue, aumento della fosfatasi alcalina, aumento dei clorati, aumento del glucosio, aumento delle piastrine, diminuzione dell'ematocrito, aumento dei bicarbonati, livelli di sodio anormali			
Traumatismo e avvelenamento			Complicazioni post-procedurali			

* solo per polvere per soluzione per infusione

** che raramente ha provocato la morte

Azitromicina EG compresse film-rivestite contiene lecitina di soia, che può causare raramente reazioni allergiche.

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 marketing. Queste reazioni avverse si differenziano per natura o frequenza da quelle riportate con le formulazioni a rilascio immediato o a rilascio prolungato

	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000 - < 1/100$)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	
Patologie del sistema nervoso		Capogiri Cefalea Parestesia Disgeusia	Ipoestesia
Patologie dell'occhio		Compromissione della visione	
Patologie dell'orecchio e		Sordità	Compromissione dell'udito

del labirinto			Tinnito
Patologie cardiache			Palpitazioni
Patologie gastrointestinali	Diarrea Dolore addominale Nausea Flatulenza Disturbi addominali Feci molli		
Patologie epatobiliari			Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash, prurito	Sindrome di Stevens-Johnson, reazioni di fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento	Astenia, malessere

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione di sospette reazioni avverse 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

Sintomi

Gli eventi avversi verificatisi con dosi superiori a quelle consigliate sono stati simili a quelli registrati con dosi normali. I sintomi tipici di un sovradosaggio con antibiotici macrolidi includono: perdita reversibile dell'udito, nausea di grado severo, vomito e diarrea.

Trattamento

In caso di sovradosaggio sono indicate la lavanda gastrica e le misure generali di supporto.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antibatterici per uso sistemico, macrolidi.

Codice ATC: J01FA10

Meccanismo d'azione

L'azitromicina è un azalide derivato dalla classe degli antibiotici macrolidi. L'azitromicina esplica la sua attività inibendo la sintesi proteica batterica mediante legame con la subunità ribosomiale 50s e prevenendo la traslocazione peptidica. L'azitromicina è solitamente batteriostatica. Tuttavia, ad alte concentrazioni, l'azitromicina può svolgere un'attività battericida nei confronti di microrganismi selezionati. L'azitromicina è attiva contro molti batteri Gram-positivi e Gram-negativi aerobi ed anaerobi come pure contro patogeni batterici come *Mycobacterium avium* complex, *Mycoplasma* spp., *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia* spp. e *Campylobacter* spp. Inoltre l'azitromicina dimostra attività contro microrganismi protozoici come il *Toxoplasma gondii*.

Meccanismo di resistenza

I due meccanismi più frequentemente accertati di resistenza ai macrolidi, inclusa azitromicina, sono la modifica del target (molto spesso attraverso la metilazione del rRNA 23S) e l'efflusso attivo. L'instaurarsi di

questi meccanismi di resistenza varia da specie a specie e, all'interno della specie, la frequenza di resistenza varia a seconda della posizione geografica.

La principale modifica ribosomiale che determina la riduzione del legame dei macrolidi è la (N)-6 demetilazione post-trascrizionale dell'adenina al nucleotide A2058 (sistema di numerazione di *E. coli*) del rRNA 23S operata dalle metilasi codificate dal gene *erm* (eritromicina metilasi ribosomiale).

Le modifiche ribosomiali spesso determinano resistenza crociata (fenotipo MLS_B) ad altre classi di antibiotici i cui siti di legame ribosomiale si sovrappongono a quelli dei macrolidi: i lincosamidi (inclusa la clindamicina), e le streptogramine di tipo B (che includono ad esempio quinupristina componente di quinupristina/dalfopristina). Differenti geni *erm* sono presenti in differenti specie batteriche, in particolare streptococchi e stafilococchi. La sensibilità ai macrolidi può essere anche influenzata da cambiamenti mutazionali riscontrati meno di frequente nei nucleotidi A2058 e A2059, e in alcune altre posizioni del 23S rRNA, o nelle proteine L4 e L22 della subunità ribosomiale maggiore.

Le pompe di estrusione sono presenti in un certo numero di specie, tra cui Gram-negativi, come *Haemophilus influenzae* (dove possono determinare intrinsecamente concentrazioni minime inibenti MICs più elevate) e stafilococchi. Negli streptococchi e negli enterococchi una pompa di estrusione che riconosce i macrolidi a 14 e 15 atomi (che includono, rispettivamente, eritromicina e azitromicina) è codificata dai geni *mef* (A).

Breakpoints

I breakpoints di sensibilità per l'azitromicina per gli agenti patogeni batterici tipici, come pubblicati da EUCAST¹ sono:

Organismo	Breakpoints MIC ² (mg/l)	
	Sensibile (S)	Resistente (R)
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> gruppi A, B, C e 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>	≤ 0.25 mg/l	> 0.5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0.25 mg/l	> 0.5 mg/l

¹ EUCAST = European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing;

² MIC = Concentrazione Minima Inibente

Sensibilità

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per le specie selezionate ed è auspicabile avere informazioni locali sulla resistenza, soprattutto quando si trattano infezioni gravi. Quando necessario, si deve richiedere il parere di un esperto nei casi in cui la prevalenza locale di resistenza è tale che l'utilità della sostanza in almeno alcuni tipi di infezione è dubbia.

Tabella: spettro antibatterico di azitromicina

Specie comunemente sensibili
Microrganismi aerobi Gram positivi
<i>Staphylococcus aureus</i> Sensibile alla meticillina
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Sensibile alla penicillina
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Gruppo A)
Microrganismi aerobi Gram negativi
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>

<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Microrganismi anaerobi
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
Altri microrganismi
<i>Chlamydia trachomatis</i>
Specie per cui la resistenza acquisita può costituire un problema
Microrganismi aerobi Gram positivi
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Sensibile in modo intermedio alla penicillina Resistente alla penicillina
Organismi intrinsecamente resistenti
Microrganismi aerobi Gram positivi
<i>Enterococcus faecalis</i>
Stafilococchi MRSA, MRSE*
Microrganismi anaerobi
Gruppo Bacteroides fragilis

* Gli stafilococchi resistenti alla meticillina hanno un'elevata prevalenza di resistenza acquisita ai macrolidi e sono stati collocati qui perché sono raramente sensibili all'azitromicina.

Popolazione pediatrica

In seguito alla valutazione di studi condotti sui bambini, poiché non è stata stabilita la non inferiorità rispetto ai medicinali antimalarici raccomandati nel trattamento della malaria non complicata, l'uso di azitromicina non è raccomandato per il trattamento della malaria, né in monoterapia né in combinazione con cloroquina o medicinali a base di artemisina.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità dell'azitromicina è di circa il 37%. I livelli plasmatici di picco vengono raggiunti 2-3 ore dopo la somministrazione (C_{max} dopo una dose singola orale di 500 mg era circa 0,4 mg/l).

Distribuzione

Gli studi di cinetica hanno dimostrato livelli tissutali di azitromicina considerevolmente più elevati rispetto a quelli plasmatici (fino a 50 volte la massima concentrazione osservata nel plasma), indicando così che la sostanza è altamente legata ai tessuti (volume di distribuzione allo stato stazionario approssimativamente di 31 l/kg). Le concentrazioni negli organi bersaglio quali il polmone, le tonsille e la prostata eccedono le MIC_{90} per probabili patogeni dopo la somministrazione di 500 mg in dose singola.

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 nel siero può variare da 50% a 0.05 mg/l fino a 12% a 0.5 mg/l a seconda della concentrazione sierica.

Eliminazione

Il tempo di emivita plasmatica terminale riflette il tempo di emivita di deplezione tissutale (da 2 a 4 giorni). Circa il 12% di una dose di azitromicina somministrata per via intravenosa viene eliminata nelle urine in forma immodificata nell'arco di 3 giorni; la proporzione maggiore si riscontra nelle prime 24 ore. L'escrezione biliare dell'azitromicina, per lo più in forma immodificata, rappresenta la principale 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 cladinosisio-coniugati) sono microbiologicamente inattivi.

In volontari anziani (> 65 anni), sono stati osservati dopo un ciclo di 5 giorni valori di AUC leggermente 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.

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 del 5,1% e 4,2%, rispettivamente, 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 (VFG > 80 ml/min). In soggetti con compromissione renale di grado severo i valori medi di C_{max} e AUC_{0-120} sono aumentati del 61% e 35%, rispettivamente, 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.

Anziani

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

Neonati, lattanti, bambini e adolescenti

È stata studiata la farmacocinetica in bambini dai 4 mesi ai 15 anni che assumevano capsule, granulato o sospensione. 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 e dopo 3 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 vecchi si collocava nell'intervallo atteso per gli adulti.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

In sperimentazioni su animali ad alto dosaggio è stato trovato che l'azitromicina somministrata a dosi 40 volte maggiori rispetto alle dosi cliniche causa fosfolipidosi reversibile, in genere non correlato a nessun reale effetto tossicologico. Non vi sono prove che questo abbia rilevanza nel normale utilizzo dell'azitromicina nell'uomo.

Potenziale carcinogenico:

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

Potenziale mutageno:

L'azitromicina non ha mostrato di possedere potenziale mutagenico nei normali test di laboratorio: test del linfoma di topo, test di attività clastogenica nel linfocita umano e test di attività clastogenica nel midollo osseo del topo.

Tossicità riproduttiva:

Negli studi di embriotossicità condotti su topi e ratti non sono stati osservati effetti teratogeni. La somministrazione di 100-200 mg/kg/peso corporeo/die di azitromicina nei ratti ha comportato un leggero ritardo nell'ossificazione del feto e un lieve aumento di peso della madre. In studi pre- e post-natali sui ratti dopo somministrazione di 50 mg/kg/die o più di azitromicina sono stati osservati leggeri ritardi.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Cellulosa microcristallina
Amido di mais pregelatinizzato
Carbossimetilamido sodico
Silice colloidale anidra
Sodio laurilsolfato
Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa
Lattosio monoidrato
Titanio diossido (E 171)
Macrogol 4000

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna precauzione particolare per la conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/Alluminio.

Confezioni da 500 mg: 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 prodotto non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. Via Pavia, 6 - 20136 Milano

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

AZITROMICINA EG 500 mg compresse rivestite con film, 2 cpr riv	AIC n. 037495013
AZITROMICINA EG 500 mg compresse rivestite con film, 3 cpr riv	AIC n. 037495025
AZITROMICINA EG 500 mg compresse rivestite con film, 6 cpr riv	AIC n. 037495037
AZITROMICINA EG 500 mg compresse rivestite con film, 12 cpr riv	AIC n. 037495049

AZITROMICINA EG 500 mg compresse rivestite con film, 24 cpr riv AIC n. 037495052
AZITROMICINA EG 500 mg compresse rivestite con film, 30 cpr riv AIC n. 037495064
AZITROMICINA EG 500 mg compresse rivestite con film, 50 cpr riv AIC n. 037495076
AZITROMICINA EG 500 mg compresse rivestite con film, 100 cpr riv AIC n. 037495088

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

8 Giugno 2009

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco