

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AZITROMICINA EUROGENERICI 200 mg/5 ml polvere per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni 5 ml di sospensione preparata contiene 204,8 mg di azitromicina monoidrato equivalente a 200 mg di azitromicina.

Ogni ml di sospensione preparata contiene 40,96 mg di azitromicina monoidrato equivalente a 40 mg di azitromicina.

Eccipienti con effetto noto

Saccarosio 3,70 g / 5 ml

Aspartame (E951) 0,030 g / 5 ml

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.

Polvere cristallina di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Azitromicina Eurogenerici polvere per sospensione orale è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni, quando sostenute da microrganismi sensibili all'azitromicina (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- sinusite batterica acuta (diagnosticata in modo adeguato);
- otite media acuta batterica (diagnosticata in modo adeguato);
- faringiti, tonsilliti;
- esacerbazione acuta della bronchite cronica (diagnosticata in modo adeguato);
- polmonite acquisita in comunità di grado da lieve a moderatamente grave;
- 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.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Nelle uretriti e cerviciti non complicate causate da *Chlamydia trachomatis* la dose equivale a 1000 mg in singola somministrazione orale.

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

Per trattare questi pazienti sono disponibili anche altre forme farmaceutiche.

Pazienti anziani

Lo stesso dosaggio dei pazienti adulti può essere utilizzato negli 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 alcun 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 alcun aggiustamento posologico nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

La dose totale nei bambini a partire da un anno di età è 30 mg/kg somministrati in dosi da 10 mg/kg una volta al giorno per tre giorni, oppure nell'arco di cinque giorni iniziando con una dose singola di 10 mg/kg il primo giorno e proseguendo con dosi di 5 mg/kg al giorno nei 4 giorni successivi, secondo le tabelle di seguito riportate. Sono disponibili dati limitati sull'uso nei bambini di età inferiore ad 1 anno.

Peso (kg)	Terapia di 5 giorni			Contenuto del flacone
	Terapia di 3 giorni Dal primo al terzo giorno 10 mg/kg/die	Primo giorno 10 mg/kg/die	Dal secondo al quinto giorno 5 mg/kg/die	
10 kg	2,5 ml	2,5 ml	1,25 ml	15 ml
12 kg	3 ml	3 ml	1,5 ml	15 ml
14 kg	3,5 ml	3,5 ml	1,75 ml	15 ml
16 kg	4 ml	4 ml	2 ml	15 ml
17 – 25 kg	5 ml	5 ml	2,5 ml	15 ml
26 – 35 kg	7,5 ml	7,5 ml	3,75 ml	22,5 ml
36 – 45 kg	10 ml	10 ml	5 ml	30 ml
> 45 kg	12,5 ml	12,5 ml	6,25 ml	22,5 ml + 15 ml

La dose per il trattamento della faringite sostenuta da *Streptococcus pyogenes* è un'eccezione: nel trattamento della faringite da *Streptococcus pyogenes* nei bambini l'azitromicina si è dimostrata efficace sia alla dose singola di 10 mg/kg che a quella di 20 mg/kg per tre giorni consecutivi con una dose massima giornaliera di 500 mg. Negli studi clinici con i due dosaggi, è stata osservata un'efficacia sovrapponibile, anche se con la dose giornaliera di 20 mg/kg/die è stata verificata una maggiore eradicazione batterica. Nel trattamento della faringite da *Streptococcus pyogenes* e nella profilassi della febbre reumatica, la penicillina resta tuttavia il farmaco di prima scelta.

Modo di somministrazione

Prima dell'uso la polvere deve essere ricostituita con acqua in modo da ottenere una sospensione omogenea di colore variabile da bianco a quasi bianco; si rimanda al paragrafo 6.6. Dopo la ricostituzione il farmaco può essere somministrato tramite una siringa in PE/PP per somministrazione orale.

La sensazione di gusto amaro può essere evitata assumendo del succo di frutta immediatamente dopo l'ingestione della sospensione. Azitromicina Eurogenerici polvere per sospensione orale deve essere somministrata come dose singola giornaliera. La sospensione può essere assunta con del cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, all'eritromicina, a qualsiasi antibiotico macrolide o ketolide o a qualsiasi eccipiente del prodotto elencato nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

In caso di reazione allergica, il farmaco deve essere sospeso e deve essere istituita una terapia appropriata. I medici devono essere consapevoli che si potrebbe verificare la ricomparsa dei sintomi allergici una volta interrotta la terapia sintomatica.

Siccome il fegato è la principale via di eliminazione dell'azitromicina, l'impiego dell'azitromicina deve essere intrapreso con cautela nei pazienti con malattia epatica significativa. Sono stati segnalati con azitromicina casi di epatite fulminante potenzialmente pericolosi per la vita per insufficienza epatica (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, così come per il rapido sviluppo di astenia associata ad ittero, urine scure, tendenza al sanguinamento o encefalopatia epatica, devono essere eseguiti immediatamente test/indagini di funzionalità epatica. Qualora risultasse una disfunzione del fegato la somministrazione di azitromicina deve essere interrotta.

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, non devono essere somministrati contemporaneamente l'azitromicina e i derivati dell'ergotamina.

Com'è vero per tutti gli antibiotici, si raccomanda di prestare attenzione ai segni di superinfezione da parte di microrganismi non-sensibili, compresi i funghi.

È stata segnalata diarrea (CDAD) associata a *Clostridium difficile* con l'impiego di quasi tutti gli agenti antibatterici, compresa l'azitromicina, che può variare in gravità da diarrea lieve a colite fatale. Il trattamento con agenti antibatterici altera la normale flora del colon, portando all'eccessiva crescita di *C. difficile*.

C. difficile produce le tossine A e B, che contribuiscono allo sviluppo di CDAD. Ceppi di *C. difficile* che producono ipertossina portano ad un aumento della morbilità e mortalità, in quanto queste infezioni possono essere refrattarie alla terapia antimicrobica e possono comportare la colectomia. La CDAD deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti che presentano diarrea a seguito di trattamento antibiotico. Un'anamnesi medica accurata è necessaria, in quanto è stato riferito che la CDAD è comparsa oltre due mesi dopo la somministrazione degli agenti antibatterici.

È stata segnalata la comparsa di colite pseudomembranosa con l'uso di antibiotici macrolidi. Questa diagnosi deve essere pertanto considerata in pazienti che manifestano diarrea dopo aver iniziato il trattamento con azitromicina.

Non vi è esperienza relativamente alla sicurezza ed all'efficacia d'uso a lungo termine di azitromicina nelle indicazioni di cui sopra. In caso di recidive a rapida infezione, proprio come avviene con altri antibiotici, deve essere preso in considerazione il trattamento con un altro farmaco antibatterico.

Utilizzo in caso di compromissione della funzionalità renale: non si rende necessario alcun aggiustamento posologico nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (VFG 10-80 ml/min). Si raccomanda prudenza nei pazienti con compromissione renale grave (VFG < 10 ml/min). È stato osservato un aumento del 33% dell'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 torsioni 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 attualmente ricevono un trattamento con altri principi attivi noti che prolungano l'intervallo QT come gli antiaritmici della classe IA (chinidina e procainamide) e classe III (dofetilide, amiodarone e sotalolo), cisapride e terfenadina; agenti antipsicotici come pimozide, antidepressivi quali citalopram; 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.

Sono state segnalate esacerbazioni dei sintomi di miastenia grave e ricomparsa della sindrome miastenica in pazienti in terapia con azitromicina (vedere paragrafo 4.8).

L'efficacia e la sicurezza di impiego per la prevenzione od il trattamento della MAC (Mycobacterium Avium Complex) non sono state accertate nei bambini.

Si tenga presente quanto segue prima di prescrivere azitromicina:

Azitromicina Eurogenerici polvere per soluzione orale non è adatta per il trattamento di infezioni gravi che necessitano di raggiungere rapidamente alte concentrazioni di antibiotico nel sangue.

L'azitromicina non è la prima scelta per il trattamento empirico delle infezioni nelle zone in cui la prevalenza di ceppi resistenti è del 10% o maggiore (vedere paragrafo 5.1).

In aree con alta incidenza di resistenza all'eritromicina A, è particolarmente importante prendere in considerazione l'evoluzione del modello di sensibilità all'azitromicina e ad altri antibiotici.

Come per altri macrolidi, sono stati osservati con azitromicina alti tassi di resistenza dello *Streptococcus pneumoniae* (> 30%) in alcuni paesi europei (vedere paragrafo 5.1) Ciò deve essere tenuto in considerazione quando si trattano infezioni sostenute da *Streptococcus pneumoniae*.

Faringite/tonsillite

L'azitromicina non è il principio attivo di prima scelta per il trattamento di faringite e tonsillite causate da *Streptococcus piogenes*. Per questo e per la profilassi della febbre reumatica acuta la penicillina è il trattamento di prima scelta.

Polmonite

A causa della resistenza di *Streptococcus pneumoniae* verso macrolidi azitromicina non è il farmaco di prima scelta nella polmonite acquisita in comunità. In ospedale azitromicina deve essere usata in associazione con altri antibiotici appropriati nella polmonite acquisita.

Infezioni della cute e dei tessuti molli

Il principale agente eziologico nelle infezioni del tessuto molle, lo *Staphylococcus aureus*, è spesso resistente ad azitromicina. Pertanto, un test di sensibilità è considerato una condizione preliminare per il trattamento delle infezioni dei tessuti molli con azitromicina.

Sinusite

Spesso l'azitromicina non è il principio attivo di prima scelta per il trattamento della sinusite.

Otite media acuta

Spesso l'azitromicina non è il principio attivo di prima scelta per il trattamento dell'otite media acuta.

Ferite da ustioni infette

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

Malattie a trasmissione sessuale

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

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

Eccipienti

Questo medicinale contiene saccarosio

5 ml di sospensione ricostituita contengono 3,7 g di saccarosio. Da tenere in considerazione in persone affette da diabete mellito.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene aspartame (E951)

Questo medicinale contiene 0,030 g di aspartame per 5 ml di sospensione. Aspartame è una fonte di fenilalanina. Può esserle dannoso se è affetto da fenilchetonuria, una rara malattia genetica che causa l'accumulo di fenilalanina perché il corpo non riesce a smaltirla correttamente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Antiacidi

Nell'ambito di uno studio farmacocinetico sull'effetto della contemporanea somministrazione di antiacidi e azitromicina non è stato osservato alcun effetto complessivo sulla biodisponibilità, nonostante il picco di concentrazione sierica sia diminuito approssimativamente del 25%. In pazienti che assumo azitromicina e antiacidi, i farmaci non devono essere assunti contemporaneamente. L'azitromicina deve essere assunta almeno un'ora prima o due ore dopo la somministrazione degli antiacidi.

Cetirizina

In volontari sani la co-somministrazione di azitromicina per 5 giorni con cetirizina 20 mg non ha indicato alcuna interazione farmacocinetica ed alcun cambiamento significativo dell'intervallo QT allo stato stazionario.

Didanosina (dideossinosina)

La co-somministrazione di 1200 mg/die di azitromicina con 400 mg/die di didanosina in 6 pazienti HIV-positivi non è sembrato intaccare la farmacocinetica della didanosina allo stato stazionario a confronto con il 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 di azitromicina e di dosi ripetute da 600 mg o 1200 mg di azitromicina non ha effetto sulla farmacocinetica plasmatica o l'escrezione renale 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 ancora chiara, ma può comunque costituire un beneficio per il paziente.

L'azitromicina non interagisce in maniera significativa col sistema epatico del citocromo P450. Non si pensa che venga sottoposta alle interazioni farmacocinetiche osservate con l'eritromicina ed altri macrolidi. L'induzione o l'inattivazione epatica del citocromo P450 per mezzo del complesso metabolico citocromiale non avviene con l'azitromicina.

Derivati dell'ergotamina

Nei pazienti in trattamento con derivati dell'ergotamina lo sviluppo di ergotismo può essere indotto dalla somministrazione concomitante di alcuni antibiotici macrolidi. Non sono noti dati circa la possibilità di interazione tra i derivati dell'ergotamina e l'azitromicina. A causa della teorica possibilità che si verifichi ergotismo, l'azitromicina e i derivati dell'ergotamina non devono essere combinati.

Sono stati condotti studi farmacocinetici tra l'azitromicina ed i seguenti farmaci noti per essere sottoposti ad un'importante via metabolica mediata dal citocromo P450.

Atorvastatina

La somministrazione contemporanea di atorvastatina (10 mg al giorno) ed azitromicina (500 mg al giorno) non ha alterato le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina (sulla base di un saggio di inibizione della HMG-CoA-riduttasi). Comunque sono stati riportati casi post-marketing di rabdomiolisi in pazienti che assumevano azitromicina con statine.

Carbamazepina

Nell'ambito di uno studio di interazione farmacocinetica su volontari sani non è stato riscontrato alcun effetto significativo sulla farmacocinetica della carbamazepina o del suo metabolita attivo.

Cimetidina

Nell'ambito di uno studio di farmacocinetica è stato valutato l'effetto di una singola dose di cimetidina assunto 2 ore prima dell'azitromicina, ed è stato osservato che non ha effetti sulla farmacocinetica dell'azitromicina.

Anticoagulanti orali di tipo cumarinico

Nel corso di uno studio di farmacocinetica condotto su volontari sani è stato osservato che l'azitromicina non altera l'effetto anticoagulante di una singola dose di warfarin da 15 mg. Vi sono state segnalazioni di potenziamento dell'azione anticoagulante a seguito della somministrazione concomitante di azitromicina e anticoagulanti orali di tipo cumarinico. Benché non sia stata stabilita una relazione causale, si deve rivalutare con attenzione la frequenza con cui monitorare il tempo di protrombina.

Ciclosporina

In uno studio farmacocinetico con volontari sani a cui sono stati somministrati 500 mg/die di azitromicina orale per 3 giorni e successivamente una dose singola di ciclosporina orale 10 mg/kg si sono rilevati valori di ciclosporina C_{max} e AUC_{0-5} significativamente elevati. Di conseguenza è richiesta prudenza prima di prendere in considerazione la somministrazione abbinata di questi due farmaci. Se la co-somministrazione di questi farmaci viene ritenuta opportuna, si devono monitorare le concentrazioni di ciclosporina e aggiustare il dosaggio adeguatamente.

Efavirenz

La co-somministrazione di 600 mg in singola dose di azitromicina e 400 mg di efavirenz al giorno per 7 giorni non ha mostrato 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 dose singola di azitromicina da 1200 mg non ha statisticamente influenzato in modo significativo la farmacocinetica di indinavir somministrato in dosi da 800 mg tre volte al giorno per 5 giorni.

Metilprednisolone

Nell'ambito di uno studio di interazioni farmacocinetiche su volontari sani non è stato riscontrato alcun effetto significativo sulla farmacocinetica del metilprednisolone.

Midazolam

In volontari sani la co-somministrazione di azitromicina 500 mg/die per 3 giorni non ha provocato cambiamenti clinicamente significativi nella farmacocinetica e farmacodinamica di una dose singola di 15 mg di midazolam.

Nelfinavir

La somministrazione concomitante di 1200 mg di azitromicina e nelfinavir allo stato stazionario (750 mg tre volte al giorno) ha comportato una riduzione media del 16% nell'AUC del nelfinavir, un aumento dell'AUC e della C_{max} dell'azitromicina, rispettivamente del 113% e 136%. Non è necessario alcun aggiustamento della dose ma i pazienti devono tuttavia essere monitorati per individuare l'insorgenza degli effetti indesiderati noti di azitromicina.

Rifabutina

La somministrazione concomitante di azitromicina e rifabutina non ha influenzato le concentrazioni sieriche dei due medicinali. 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 può essere stabilita una relazione causale alla combinazione con azitromicina (vedere paragrafo 4.8).

Sildenafil

In volontari maschi sani non è stato evidenziato un effetto dell'azitromicina (500 mg al giorno per 3 giorni) sull'AUC e C_{max} di sildenafil o dei suoi più importanti metaboliti in circolo.

Terfenadina

Studi di farmacocinetica non hanno segnalato evidenze di interazione tra azitromicina e terfenadina. Ci sono state segnalazioni di casi rari, dove la possibilità di un'interazione non poteva essere completamente esclusa; comunque non ci sono specifiche evidenze che una tale interazione abbia avuto luogo.

Teofillina

Gli studi di farmacocinetica non hanno evidenziato interazioni tra azitromicina e teofillina, quando somministrate contemporaneamente a volontari sani. Poiché sono state segnalate interazioni di altri macrolidi con la teofillina, si consiglia di fare attenzione ai segni che indicano un aumento dei livelli di teofillina.

Triazolam

In 14 volontari sani la co-somministrazione di 500 mg di azitromicina il Giorno 1 e 250 mg il Giorno 2 con 0,125 mg di triazolam il Giorno 2 non ha provocato effetti su nessuna delle variabili farmacocinetiche per il triazolam a paragone di triazolam e placebo.

Trimetoprim/sulfametoxazolo

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

Cisapride

La cisapride viene metabolizzata nel fegato dall'enzima CYP 3A4. Dato che i macrolidi inibiscono questo enzima la somministrazione concomitante della cisapride può comportare un aumento del prolungamento dell'intervallo QT, aritmie ventricolari e torsioni di punta.

Astemizolo, alfantaniil

Non sono disponibili dati circa le interazioni con astemizolo o alfantaniil. Si richiede cautela durante l'uso concomitante di questi medicinali con l'azitromicina per il potenziamento dell'effetto di questi medicinali quando usati contemporaneamente con l'antibiotico macrolide eritromicina.

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 (vedere paragrafo 5.3). 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 impiegata nel trattamento di una donna che allatta, a meno che il medico ritenga che i benefici attesi giustificano i rischi potenziali per il neonato.

Fertilità

Studi su animali non suggeriscono effetti del trattamento con azitromicina sulla fertilità maschile o femminile. Dati sull'uomo non sono disponibili.

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

Non sono noti effetti di azitromicina sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quando si svolgono tali attività, si deve tener conto della possibile comparsa di effetti indesiderati come capogiri e convulsioni.

4.8 Effetti indesiderati

La tabella sottostante elenca le reazioni avverse identificate attraverso l'esperienza nel corso di test clinici e durante la sorveglianza post marketing per classe di sistema organico e frequenza. Gli effetti indesiderati

identificati nel corso dell'esperienza post marketing sono inclusi in corsivo. Il raggruppamento per 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 (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Effetti indesiderati possibilmente o probabilmente connessi con l'azitromicina sulla base di esperienza nel corso di test clinici e sorveglianza post marketing:

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Infezioni ed infestazioni			Candidosi, candidosi orale, infezione vaginale, polmonite, infezioni fungine, infezioni batteriche, faringiti, gastroenteriti, disturbi respiratori, riniti			Colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia, neutropenia, eosinofilia			Trombocitopenia, anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario			Angioedema, ipersensibilità			Reazioni anafilattiche (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, convulsioni, iperattività psicomotoria, anosmia, ageusia, parosmia, miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'occhio		Compromissione della visione				
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Sordità	Compromissione dell'udito, tinnito, vertigini, patologie			

			dell'orecchio Palpitazioni			Torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4), aritmia (vedere paragrafo 4.4) compresa tachicardia ventricolare, intervallo QT dell'elettrocardiogramma prolungato (vedere paragrafo 4.4).
Patologie cardiache						
Patologie vascolari			Vampate di calore			Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea, epistassi			
Patologie gastrointestinali	Diarrea, dolore addominale, nausea, flatulenza	Vomito, dispepsia	Gastrite, costipazione, disfagia, distensione addominale, bocca secca, eruttazione, ulcere alla bocca, ipersecrezione e della saliva			Pancreatite, scolorimento della lingua
Patologie epatobiliari			Epatite	Disfunzioni epatiche, ittero colestatico		Insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4) **, epatite fulminante, necrosi epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, prurito	Sindrome di Stevens-Johnson; reazione di fotosensibilità, orticaria, dermatiti, pelle secca, iperidrosi	Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)	DRESS	Necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscolo scheletrico 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, patologia del testicolo			
Patologie		Dolore al	Dolore al			

sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		sito di iniezione *, infiammazione al sito di iniezione *, affaticamento	torace, malessere, astenia, edema facciale, piressia, dolore, edema periferico			
Esami diagnostici		Diminuzione della conta linfocitica, aumento della conta eosinofila, diminuzione del bicarbonato nel sangue, aumento dei basofili, aumento dei monociti, aumento dei neutrofili.	Aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento della bilirubina ematica, aumento dell'urea ematica, aumento della creatinina ematica, potassio ematico anormale, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento dei cloruri, aumento del glucosio, aumento delle piastrine, diminuzione dell'ematocrito, aumento del bicarbonato, livelli di sodio anormali.			
Traumatismi e avvelenamento			Complicazioni post-procedurali			

* solo per la polvere per soluzione per infusione

** che ha portato raramente alla morte

Reazioni avverse possibilmente o probabilmente connesse alla profilassi e al trattamento di 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	Comune	Non comune
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 del labirinto		Sordità	Compromissione dell'udito Tinnito
Patologie cardiache			Palpitazioni
Patologie gastrointestinali	Diarrea Dolore addominale Nausea Flatulenza Fastidio addominale 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 delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Gli eventi indesiderati 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, grave nausea, 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

Proprietà generali

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico; macrolidi; azitromicina
Codice ATC: J01FA10

Meccanismo d'azione

L'azitromicina è un azalide, una sottoclasse degli antibiotici macrolidi. L'azitromicina esplica la sua attività legandosi con le subunità ribosomiali 50s prevenendo così la traslocazione peptidica da un lato all'altro del ribosoma. Si previene in tal modo la sintesi proteica RNA-dipendente negli organismi sensibili.

Relazione PK/PD

Per l'azitromicina AUC/MIC rappresenta il maggior parametro PK/PD meglio correlabile all'efficacia di azitromicina.

Meccanismo di resistenza

La resistenza all'azitromicina può essere intrinseca o acquisita. Ci sono tre principali meccanismi di resistenza nei batteri: alterazione del sito bersaglio, alterazione del trasporto dell'antibiotico e modifica dell'antibiotico.

Sussiste resistenza crociata completa tra *Streptococcus pneumoniae*, Streptococcus beta-emolitico del gruppo A, *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus aureus*, tra cui *S. aureus* meticillino-resistente (MRSA) all'eritromicina, all'azitromicina, agli altri macrolidi e lincosamidi.

Breakpoint

EUCAST (European, Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Patogeni	Sensibilità (mg/l)	Resistenza (mg/l)
<i>Staphylococcus spp</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus spp.</i> (Gruppo A, B, C, G)	≤ 0.25	> 0.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.25	> 0.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0.25	> 0.5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0.25	> 0.5

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 del farmaco in almeno alcuni tipi di infezione è dubbia.

Patogeni per cui la resistenza può costituire un problema: prevalenza di resistenza è pari o superiore al 10% in almeno un paese dell'Unione europea.

Tabella della sensibilità

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

Altri microrganismi <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Microrganismi intrinsecamente resistenti
<i>Microrganismi aerobi Gram-positivi</i> <i>Staphylococcus aureus</i> – Ceppi meticillino-resistenti e eritromicina-resistenti <i>Streptococcus pneumoniae</i> – ceppi penicillino-resistenti <i>Microrganismi aerobi Gram-negativi</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Microrganismi anaerobi Gram-negativi</i> <i>Gruppo Bacteroides fragilis</i>

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

Dopo somministrazione orale l'azitromicina si distribuisce attraverso l'intero organismo. Studi di farmacocinetica 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 il farmaco è altamente legato ai tessuti.

Le concentrazioni bersaglio nei tessuti infetti, quali il polmone, le tonsille e la prostata superano i valori di MIC₉₀ dei più probabili patogeni dopo la somministrazione di 500 mg in dose singola.

Nel siero il legame dell'azitromicina alle proteine plasmatiche può variare da 52% a 0,05 mg/l fino a 12% a 0,5 mg/l a seconda della concentrazione sierica. Il volume di distribuzione allo stato stazionario è 31,1 l/Kg.

Eliminazione

Il tempo di emivita plasmatica terminale riflette strettamente il tempo di emivita di deplezione tissutale (da 2 a 4 giorni).

Circa il 12% di una dose di azitromicina somministrata per via endovenosa viene eliminata nelle urine come farmaco immodificato nell'arco di 3 giorni. Concentrazioni elevate di farmaco immodificato sono state trovate nella bile umana insieme a 10 metaboliti, questi ultimi formati mediante processi di N- e O-demetilazione, mediante idrossilazione della desosamina e dell'anello agliconico e mediante scissione dei cladinioconiugati). Un confronto tra metodo in cromatografia liquida e metodo di valutazione microbiologica dimostra che i metaboliti sono microbiologicamente inattivi.

Nei modelli animali sono state trovate alte concentrazioni di azitromicina nei fagociti. È stato inoltre dimostrato che concentrazioni più elevate di azitromicina vengono rilasciate dai fagociti attivati rispetto ai fagociti non attivati. Nei modelli animali questo processo sembra contribuire all'accumulo dell'azitromicina nei tessuti infetti.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Insufficienza renale

In seguito alla somministrazione di una singola dose orale di 1 g di azitromicina, i valori medi di C_{max} e AUC₀₋₁₂₀ sono aumentati rispettivamente di 5,1% e 4,2% in soggetti con compromissione renale da lieve a moderata (velocità di filtrazione glomerulare di 10-80 ml/min) rispetto a pazienti con funzione renale normale (VFG > 80 ml/min). In soggetti con grave compromissione renale i valori medi di C_{max} e AUC₀₋₁₂₀ sono aumentati rispettivamente di 61% e 35% rispetto al normale.

Insufficienza epatica

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

Pazienti anziani

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

Lattanti, bambini di prima infanzia, 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 giorni successivi (2-5) 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. Il $t_{1/2}$ di 36h nei bambini più grandi rientra nel range per gli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi animali condotti con dosi elevate che superavano di 40 volte la dose impiegata nella pratica clinica, è stato osservato che l'azitromicina causa una fosfolipidosi reversibile, generalmente senza evidenti conseguenze tossicologiche. Non vi è evidenza che questo abbia rilevanza nel normale utilizzo dell'azitromicina nell'uomo.

Indagini elettrofisiologiche hanno dimostrato che l'azitromicina prolunga l'intervallo QT.

Potenziale mutageno:

Non vi sono evidenze di potenziali mutazioni genetiche e cromosomiche nei modelli sperimentali in vivo e in vitro.

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 leggermente ritardato l'ossificazione del feto e l'aumento di peso della madre. In studi peri- e post-natali sui ratti dopo somministrazione di 50 mg/kg/die e superiori di azitromicina sono stati osservati leggeri ritardi nello sviluppo fisico ed un ritardo nello sviluppo dei riflessi

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Gomma xantana
Idrossipropilcellulosa
Fosfato trisodico anidro
Silice colloidale anidra (E551)
Aspartame (E951)
Aroma crème caramel
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Flacone non aperto con polvere secca: 36 mesi.

Sospensione ricostituita: 5 giorni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flacone non aperto: non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Sospensione ricostituita: non conservare a temperatura superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in HDPE con chiusura in PP/PE ed anello di ritegno.
Siringa dosatrice in PE/PP (10 ml), graduata con divisioni da 0,25 ml.

Contenuto del flacone dopo ricostituzione: 15 ml (600 mg), 20 ml (800 mg), 22,5 ml (900 mg), 30 ml (1200 mg) o 37,5 ml (1500 mg).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione della sospensione:

Agitare la polvere lentamente. aggiungere alla polvere la quantità d'acqua sotto indicata:

Al flacone da 15 ml (600 mg): aggiungere 8 ml di acqua.

Al flacone da 20 ml (800 mg): aggiungere 10,5 ml di acqua.

Al flacone da 22,5 ml (900 mg): aggiungere 11,0 ml di acqua.

Al flacone da 30 ml (1200 mg): aggiungere 15,0 ml di acqua.

Al flacone da 37,5 ml (1500 mg): aggiungere 18,5 ml di acqua.

Agitare bene fino all'ottenimento di una sospensione omogenea dal colore variabile da bianco a biancastro. Per procedere alla somministrazione applicare l'adattatore della siringa al collo del flacone ed il tappo deve essere aperto.

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 Eurogenerici 200 mg/5 ml polvere per sospensione orale, 1 flacone da 600 mg AIC n.039852013

Azitromicina Eurogenerici 200 mg/5 ml polvere per sospensione orale, 1 flacone da 800 mg AIC n.039852025

Azitromicina Eurogenerici 200 mg/5 ml polvere per sospensione orale, 1 flacone da 900 mg AIC n.039852037

Azitromicina Eurogenerici 200 mg/5 ml polvere per sospensione orale, 1 flacone da 1200 mg AIC n.039852049

Azitromicina Eurogenerici 200 mg/5 ml polvere per sospensione orale, 1 flacone da 1500 mg AIC n.039852052

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

30 Agosto 2010 / 28 Febbraio 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO