

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Azitromicina Sandoz GmbH 200 mg/5 ml polvere per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni 5 ml di sospensione orale ricostituita contengono 204,8 mg di azitromicina monoidrato, equivalenti a 200 mg di azitromicina.

Ogni 1 ml di sospensione orale ricostituita contiene 40,96 mg di azitromicina monoidrato, equivalenti a 40 mg di azitromicina.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni 5 ml di sospensione orale ricostituita contengono 3,70 g di saccarosio e 0,030 g di aspartame (E951) e fino a 130 nanogrammi di solfiti.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.

Polvere cristallina da bianca a bianco-avorio.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

L'azitromicina in polvere per sospensione orale è indicata per il trattamento delle seguenti infezioni, quando queste sono causate da microrganismi sensibili all'azitromicina (vedere paragrafo 4.4 e 5.1):

- sinusiti batteriche acute (adeguatamente diagnosticate)
- otiti acute medie batteriche (adeguatamente diagnosticate)
- faringiti, tonsilliti
- esacerbazione acuta di bronchiti croniche (adeguatamente diagnosticate)
- polmonite acquisita in comunità di grado da lieve a moderatamente grave
- infezioni della cute e dei tessuti molli
- uretriti e cerviciti da *Chlamydia trachomatis* non complicate.

È consigliabile consultare linee guida ufficiali per un utilizzo appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

In caso di uretrite e cervicite da *Chlamydia trachomatis* non complicate, la dose è di 1000 mg in singola dose orale.

Per tutte le altre indicazioni la dose è di 1500 mg, da somministrarsi in dosi da 500 mg al giorno per tre giorni consecutivi. In alternativa la stessa dose complessiva (1500 mg) può essere somministrato nell'arco di 5 giorni, con 500 mg il primo giorno e 250 mg il secondo giorno fino al quinto giorno.

Per il trattamento di questi pazienti sono disponibili anche altre forme farmaceutiche.

Persone anziane

Per le persone anziane è possibile adottare la stessa dose degli adulti. Poiché i pazienti anziani possono essere pazienti con proaritmia in atto si consiglia particolare cautela a causa del rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4).

Bambini e adolescenti (di età inferiore a 18 anni)

La dose complessiva per i bambini di un anno o oltre di età corrisponde a 30 mg/kg, somministrati in dosi di 10 mg/kg una volta al giorno per tre giorni, oppure nell'arco di 5 giorni, con una dose iniziale di 10 mg/kg il primo giorno seguita da dosi di 5 mg/kg al giorno per i successivi 4 giorni, secondo la seguente tabella. I dati relativi all'uso nei bambini di età inferiore a un anno sono limitati.

Peso (kg)	Terapia di 3	Terapia di 5 giorni		Contenuto del flacone
	giorni	Giorno 1	Giorni 2-5	
	10 mg/kg al giorno	10 mg/kg al giorno	5 mg/kg al giorno	
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 causata da *Streptococcus pyogenes* costituisce un'eccezione: nel trattamento della faringite causata da *Streptococcus pyogenes* l'azitromicina si è rivelata efficace quando somministrata ai bambini sotto forma di una dose singola di 10 mg/kg o di 20 mg/kg per tre giorni, con una dose quotidiana massima di 500 mg. A queste due dosi è stato osservato un effetto clinico analogo, anche se l'eliminazione dei batteri è stata più significativa con la dose quotidiana di 20 mg/kg.

Tuttavia, per il trattamento della faringite causata da *Streptococcus pyogenes* e la prevenzione della conseguente febbre reumatica, il farmaco di prima scelta rimane la penicillina.

Pazienti con compromissione renale

Per i pazienti con compromissione renale in forma da lieve a moderata (GFR 10-80 ml/min) non è necessaria alcuna modifica del dosaggio (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione epatica

Per i pazienti con compromissione epatica in forma da lieve a moderata non è necessaria alcuna modifica della dose (vedere paragrafo 4.4).

Metodo di somministrazione

Prima dell'uso la polvere deve essere ricostituita con acqua fino a formare una sospensione omogenea di colore bianco o bianco-avorio, vedere paragrafo 6.6.

Dopo la ricostituzione il farmaco può essere somministrato usando una siringa PE/PP per uso orale.

Dopo l'assunzione del medicinale è possibile eliminare il retrogusto amaro bevendo del succo di frutta. L'azitromicina in polvere per sospensione orale deve essere somministrata in un'unica dose quotidiana. La sospensione può essere assunta insieme al cibo.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipersensibilità

Come per l'eritromicina e altri macrolidi, sono state segnalate rare reazioni allergiche gravi, tra cui l'edema angioneurotico e l'anafilassi (raramente fatale), reazioni dermatologiche tra cui pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), sindrome di Stevens Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazione indotta da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). Alcune di queste reazioni associate a Azitromicina Sandoz GmbH hanno provocato sintomi ricorrenti e hanno richiesto un periodo di osservazione e trattamento prolungati.

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.

Epatotossicità

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 riferiti casi di epatite fulminante che hanno portato ad insufficienza epatica a rischio di vita con l'azitromicina (vedere paragrafo 4.8).

Alcuni pazienti possono aver avuto una preesistente patologia epatica o possono aver assunto altri medicinali epatotossici.

In caso di segni e sintomi di disfunzione epatica, come rapido sviluppo di astenia associata ad ittero, urine scure, tendenza al sanguinamento o encefalopatia epatica, devono essere eseguiti immediatamente test/indagini di funzionalità epatica. La somministrazione di azitromicina deve essere interrotta se si manifesta una disfunzione epatica.

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

Stenosi ipertrofica del piloro infantile (IHPS)

In seguito all'uso di azitromicina nei neonati (trattamento fino al 42° giorno di vita), è stata segnalata stenosi ipertrofica del piloro infantile (IHPS). I genitori e gli operatori sanitari devono essere informati di contattare il medico qualora si verifichi vomito o irritabilità in seguito all'assunzione di cibo.

Colite pseudomembranosa

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

Derivati dell'Ergot

Nei pazienti in trattamento con derivati dell'ergot, la somministrazione concomitante di alcuni antibiotici macrolidi ha accelerato lo sviluppo di ergotismo. Non sono noti dati circa la possibilità di interazione tra l'ergot e l'azitromicina. A causa della teorica possibilità che si verifichi ergotismo, si sconsiglia, comunque, la co-somministrazione di azitromicina e derivati dell'ergotamina (vedere paragrafo 4.5).

Superinfezione

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

Resistenza crociata

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

Diarrea associata a *Clostridium difficile*

Diarrea associata a Clostridium difficile (CDAD) è stata riportata con l'uso di quasi tutti agenti antibatterici, compresa l'azitromicina e la gravità può variare da diarrea lieve a colite fatale. Il trattamento con agenti anti batterici altera la normale flora del colon portando 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 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 dei farmaci antibatterici.

Compromissione renale

In pazienti con compromissione renale grave (GFR < 10 ml/min) è stata osservata un aumento del 33% dell'esposizione sistemica all'azitromicina (vedere paragrafo 5.2).

Eventi cardiovascolari

Durante il trattamento con macrolidi, inclusa azitromicina, è stato osservato un prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT, con il rischio conseguente di sviluppare aritmia cardiaca e torsione di punta con azitromicina (vedere paragrafo 4.8). Pertanto dato che le seguenti situazioni possono provocare un aumento del rischio di aritmie ventricolari (incluso torsione di punta) che può portare ad un arresto cardiaco, l'azitromicina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con condizioni pro aritmiche in corso (soprattutto donne e pazienti anziani) come in pazienti:

- affetti da prolungamento dell'intervallo QT congenito o documentato;
- che stanno ricevendo un trattamento con altri principi attivi, che prolungano l'intervallo QT, per esempio gli antiaritmici di classe IA (chinidina e procainamide) e di classe III (dofetilide, amiodarone e sotalolo), cisapride e terfenadina (vedere paragrafo 4.5); agenti

- antipsicotici come pimozide; antidepressivi come citalopram; e fluorochinoloni come moxifloxacina e levofloxacina
- affetti da disturbi elettrolitici, in particolare nei casi di ipokaliemia e di ipomagnesiemia;
 - affetti da forme clinicamente rilevanti di bradicardia, aritmia cardiaca o grave insufficienza cardiaca.

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

Miastenia gravis

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

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di impiego per la prevenzione od il trattamento del *Mycobacterium avium* complex non sono state accertate nei bambini.

Prima di prescrivere azitromicina è necessario considerare quanto segue:

Infezioni gravi

L'azitromicina in polvere per sospensione orale non è adatta al trattamento di infezioni di grado severo per le quali ci sia rapidamente bisogno di un'elevata concentrazione di antibiotico nel sangue.

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

Nelle aree con elevata resistenza all'eritromicina A, è particolarmente importante considerare l'evoluzione dello schema di sensibilità ad azitromicina e ad altri antibiotici.

Come per altri macrolidi, in alcuni Paesi europei sono stati riportati elevati tassi di resistenza all'azitromicina da parte di *Streptococcus pneumoniae* (>30%) (vedere paragrafo 5.1). Ciò deve essere tenuto in considerazione durante il trattamento di infezioni causate da *Streptococcus pneumoniae*.

Faringiti/tonsilliti

L'azitromicina non è il farmaco di prima scelta per il trattamento della faringite e della tonsillite causate da *Streptococcus pyogenes*. Per questa infezione e per la profilassi della febbre reumatica acuta, il medicinale d'elezione rimane la penicillina.

Sinusite

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

Otite media acuta

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

Infezioni della cute e del tessuto molle

Il principale agente che provoca infezioni dei tessuti molli, lo *Staphylococcus aureus*, è spesso resistente all'azitromicina. Pertanto, il test di sensibilità è considerato una condizione preliminare per il trattamento delle infezioni dei tessuti molli con azitromicina.

Ferite da ustione infette

L'azitromicina non è indicata per il trattamento delle ferite da ustione infette.

Malattie a trasmissione sessuale

In caso di infezioni trasmesse sessualmente è necessario escludere un'infezione concomitante da *T. pallidum*.

Malattie neurologiche o psichiatriche

L'azitromicina deve essere usata con cautela nei pazienti affetti da disturbi neurologici o psichiatrici.

Azitromicina Sandoz GmbH contiene saccarosio, sodio, aspartame e solfiti.

Prudenza con pazienti diabetici: 5 ml di sospensione ricostituita contengono 3,70 g di saccarosio.

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.

Azitromicina Sandoz GmbH contiene aspartame che è una fonte di fenilalanina. Non sono disponibili studi né non-clinici né clinici sull'uso di aspartame nei bambini al di sotto delle 12 settimane di età.

Azitromicina Sandoz GmbH contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Azitromicina Sandoz GmbH 200 mg/5 ml contiene solfiti

Raramente può causare gravi reazioni di ipersensibilità e broncospasmo.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Antiacidi

Nell'ambito di uno studio farmacocinetico sull'effetto della contemporanea assunzione di antiacidi con azitromicina non è stato osservato alcun cambiamento complessivo nella biodisponibilità, nonostante il picco di concentrazione sierica sia diminuito approssimativamente del 24%. In pazienti che assumono sia azitromicina che antiacidi, i medicinali non dovrebbero essere assunti contemporaneamente, ma con un intervallo di circa 2 ore.

Cetirizina

In volontari sani, la cosomministrazione 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 cosomministrazione di 1200 mg/die di azitromicina con 400 mg/die di didanosina in 6 pazienti HIV-positivi non ha sembrato intaccare la farmacocinetica della didanosina allo stato stazionario a confronto del placebo.

Digossina e colchicina (substrati della P-gp)

È stato riportato che la somministrazione concomitante di antibiotici macrolidi, inclusa azitromicina, con substrati della glicoproteina-P come digossina e colchicina, provocano un aumento dei livelli sierici dei substrati della glicoproteina-P. Pertanto, se azitromicina e i substrati della glicoproteina-P sono somministrati contemporaneamente, deve essere considerata la possibilità che si verifichino elevati livelli di concentrazione sierica dei substrati.

Derivati dell'Ergot

A causa della possibilità teorica di ergotismo, non è raccomandato l'uso concomitante di azitromicina con derivati dell'Ergot (vedere paragrafo 4.4).

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 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 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 e farmacologiche 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.

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

Astemizolo, alfentanil

Non sono disponibili dati circa le interazioni con astemizolo o alfentanil. Si richiede cautela durante l'uso concomitante di questi farmaci e l'azitromicina in vista del noto potenziamento del suo effetto durante l'uso contemporaneo dell'antibiotico macrolide eritromicina.

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). Tuttavia, sono stati riportati casi post-marketing di rabdomiolisi in pazienti che assumevano azitromicina con statine.

Carbamazepina

Nell'ambito di uno studio di farmacocinetica su volontari sani non è stato riscontrato alcun effetto significativo sui livelli plasmatici della carbamazepina o del suo metabolita attivo nei pazienti trattati in modo concomitante con azitromicina.

Cisapride

Cisapride è metabolizzata nel fegato dall'enzima CYP3A4. Poiché i macrolidi inibiscono questo enzima, la concomitante somministrazione di cisapride può provocare l'aumento del prolungamento dell'intervallo QT, aritmia ventricolare e torsione di punta.

Cimetidina

In uno studio farmacocinetico sugli effetti di una singola dose di cimetidina, somministrata 2 ore prima, sulla farmacocinetica dell'azitromicina, non sono stati segnalati 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 modifica l'effetto anticoagulante di una singola dose di warfarin da 15 mg. Vi sono state segnalazioni nel periodo post-marketing 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 la frequenza con cui monitorare il tempo di protrombina quando azitromicina è usata in pazienti che ricevono anticoagulanti orali di tipo cumarinico.

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 si richiede prudenza prima di prendere in considerazione la somministrazione abbinata di questi due farmaci. Se la cosomministrazione di questi farmaci viene ritenuta opportuna, si consiglia un attento monitoraggio delle concentrazioni di ciclosporina ed un adeguato aggiustamento del dosaggio.

Efavirenz

La cosomministrazione di 600 mg monodose di azitromicina e 400 mg di Efavirenz al giorno per 7 giorni non ha mostrato alcuna interazione clinicamente significativa da un punto di vista farmacocinetico.

Fluconazolo

La cosomministrazione 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 cosomministrazione di azitromicina 500 mg/die per 3 giorni non ha provocato cambiamenti clinicamente significativi nella farmacocinetica e farmacodinamica di una dose singola di midazolam 15 mg.

Nelfinavir

La somministrazione concomitante di azitromicina (1200 mg) e nelfinavir allo stato stazionario (750 mg tre volte al giorno) risulta nell'aumento delle concentrazioni di azitromicina. Non sono stati osservati effetti indesiderati e non è necessario alcun aggiustamento della dose.

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 è stata stabilita una relazione causale alla combinazione con azitromicina (vedere paragrafo 4.8).

Sildenafil

In volontari maschi sani non si è rilevata evidenza di 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 evidenziato prova alcuna di interazione tra azitromicina e terfenadina. Ci sono state segnalazioni di casi rari, dove la possibilità di un'interazione non ha potuto essere completamente esclusa; comunque non c'è stata alcuna prova specifica che una tale interazione avesse avuto luogo.

Teofillina

La ricerca farmacocinetica non ha dimostrato alcuna interazione tra azitromicina e teofillina nel corso di una somministrazione concomitante in volontari sani.

Triazolam

In 14 volontari sani la cosomministrazione di azitromicina 500 mg 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 settimo giorno non ha influenzato significativamente i picchi di concentrazione, l'esposizione totale o l'escrezione renale né del trimetoprim né del sulfametoxazolo. Le concentrazioni sieriche dell'azitromicina erano simili a quelle viste in altri studi.

Medicinali noti per prolungare l'intervallo QT

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati adeguati e studi ben controllati sull'uso dell'azitromicina nelle donne in gravidanza. Azitromicina ha mostrato di passare la placenta in studi di tossicità riproduttiva negli animali, ma non sono stati osservati effetti teratogeni. La sicurezza di azitromicina non è stata confermata in seguito all'uso del principio attivo durante la gravidanza. Pertanto l'azitromicina deve essere utilizzata durante la gravidanza solo se il beneficio supera il rischio.

Allattamento

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

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

Fertilità

In studi sulla fertilità condotti sul ratto, è stata osservata una riduzione dei tassi di gravidanza in seguito a somministrazione di azitromicina. La rilevanza di questi risultati negli umani non è nota.

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

Non ci sono prove che suggeriscono che azitromicina possa avere un effetto sulla capacità del paziente di guidare e di usare macchinari. Compromissione visiva e visione offuscata possono alterare la capacità di guidare e di utilizzare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

La tabella sottostante elenca le reazioni avverse identificate nell'esperienza nel corso di test clinici e durante la sorveglianza post vendita secondo classificazione per sistema e organi e frequenza. Il gruppo di frequenza utilizzato segue 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 vendita:

	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Frequenza non nota
Infezioni e infestazioni			Candidiasi Infezione vaginale Polmonite Infezioni fungine Infezioni batteriche Faringiti Gastroenteriti Patologie respiratorie Riniti Candidiasi orale		Colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia Neutropenia Eosinofilia		Trombocitopenia Anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario			Angioedema Ipersensibilità		Reazione anafilattica grave (parzialmente fatale) come shock anafilattico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia		
Disturbi psichiatrici			Nervosismo Insonnia	Agitazione	Aggressività Ansia Delirio Allucinazione
Patologie del sistema nervoso		Cefalea	Capogiri Sonnolenza Disgeusia Parestesia		Sincope Convulsioni Ipoestesia Iperattività psicomotoria Anosmia Ageusia Parosmia Miastenia gravis (vedere paragrafo 4.4)

	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, < $1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, < $1/1.000$)	Frequenza non nota
Patologie dell'occhio					Compromissione visiva, visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Disturbi dell'orecchio Vertigine		Compromissione dell'udito incluso sordità e/o tinnito
Patologie cardiache			Palpitazioni		Torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4) Aritmia (vedere paragrafo 4.4) incluso tachicardia ventricolare Prolungamento del QT all'elettrocardiogramma (vedere paragrafo 4.4)
Patologie vascolari			Vampate di calore		Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea Epistassi		
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Vomito Dolore addominale Nausea	Stipsi Flatulenza Dispepsia Gastrite Disfagia Distensione addominale Bocca secca Eruttazione Ulcerazioni nella bocca Ipersecrezione della saliva		Pancreatite Decolorazione della lingua

	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, < $1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, < $1/1.000$)	Frequenza non nota
Patologie epatobiliari				Funzionalità epatica anormale Ittero colestatico	Insufficienza epatica (che è risultata raramente fatale) (vedere paragrafo 4.4) Epatite fulminante Necrosi epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea Prurito Orticaria Dermatite Pelle secca Iperidrosi	Reazione di fotosensibilità Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) DRESS (reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici)	Sindrome di Stevens-Johnson Necrolisi epidermica tossica Eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Osteoartriti Mialgia Dolore alla schiena Dolore al collo		Artralgia
Patologie renali e urinarie			Disuria Dolore renale		Insufficienza renale acuta Nefrite interstiziale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Metrorragia Patologie ai testicoli		

	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, < $1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, < $1/1.000$)	Frequenza non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore al sito di iniezione *Infiammazione al sito di iniezione	Edema Astenia Malessere Affaticamento Edema al viso Dolore al petto Pirressia Dolore Edema periferico		

Agenzia Italiana del Farmaco

	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Frequenza non nota
Esami diagnostici		Diminuzione e del numero dei linfociti Aumento del numero degli eosinofili Diminuzione e del bicarbonato nel sangue Aumento dei basofili Aumento dei monociti Aumento dei neutrofili	Aumento dell'aspartato amino transferasi Aumento dell'alanino amino transferasi Aumento della bilirubina ematica Aumento dell'urea ematica Aumento della creatinina ematica Livelli anormali di potassio nel sangue Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue Aumento del cloruro Aumento del glucosio Aumento delle piastrine Diminuzione dell'ematocrito, aumento dei bicarbonati Sodio anormale.		

	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, < $1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, < $1/1.000$)	Frequenza non nota
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Complicazioni in seguito a procedura		

* solo per polvere per soluzione per infusione

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

	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Raro ($\geq 1/10.000$, < $1/1.000$)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	
Patologie del sistema nervoso		Capogiri Cefalea Parestesia Disgeusia	Ipoestesia
Patologie dell'occhio		Disturbi della vista	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Sordità	Perdita 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		Eruzione cutanea Prurito	Sindrome di Stevens-Johnson Reazioni di fotosensibilità
Patologie del sistema muscolo scheletrico 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Gli eventi avversi che si sono manifestati a dosaggi superiori a quelli raccomandati sono equivalenti agli effetti indesiderati noti a dosaggi normali.

Sintomi

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

Trattamento

In caso di sovradosaggio, sono indicate la somministrazione del carbone medicinale e un trattamento sintomatico generale e di misure 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 sotto-classe degli antibiotici macrolidi. Legandosi alle sub-unità ribosomiali 50s, l'azitromicina previene 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

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

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

Meccanismo di resistenza

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

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

Breakpoint

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

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

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

Sensibilità

La prevalenza di resistenza acquisita può variare per le specie selezionate sia dal punto di vista geografico sia da quello temporale, pertanto è necessario assumere informazioni locali relative alla resistenza, particolarmente quando vengono trattate infezioni gravi. A seconda dei casi, è consigliabile ricorrere al parere di esperti quando la prevalenza locale della resistenza è tale per cui l'utilità dell'agente si rivela dubbia, almeno in alcuni tipi di infezione.

Patogeni per i quali la resistenza acquisita può costituire un problema: in almeno un Paese dell'Unione Europea la prevalenza di resistenza è uguale o superiore al 10%.

Tabella di sensibilità

Specie comunemente sensibili
Microrganismi aerobi Gram-negativi

<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
Altri microrganismi
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *

Specie per le quali la resistenza acquisita 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>
Organismi congenitamente resistenti
<i>Microrganismi aerobi gram-positivi</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> - ceppi meticillina-resistenti ed eritromicina-resistenti
<i>Streptococcus pneumoniae</i> - ceppi penicillina-resistenti
<i>Microrganismi aerobi gram-negativi</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Microrganismi anaerobi gram-negativi</i>
Gruppo <i>bacteroides fragilis</i> -

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità dell'azitromicina in seguito a somministrazione orale è di circa il 37%. I livelli plasmatici di picco vengono raggiunti 2-3 ore dopo l'assunzione del medicinale.

Distribuzione

In seguito a somministrazione orale, l'azitromicina si distribuisce in tutto il corpo. Gli studi farmacocinetici hanno mostrato che i livelli di azitromicina nei tessuti sono decisamente più elevati di quelli nel plasma (fino a 50 volte i livelli massimi osservati nel plasma). Questo indica che la sostanza si lega ai tessuti in misura considerevole.

Dopo somministrazione singola di 500 mg, le concentrazioni nei tessuti infetti, come i polmoni, le tonsille e la prostata, sono maggiori delle MRC90 dei patogeni più comuni. Il legame proteico dell'azitromicina nel siero è variabile e, a seconda della concentrazione sierica, varia dal 52% a 0,05 mg/l fino al 12% a 0,5 mg/l. Il volume di distribuzione allo stato stazionario è di 31,1 l/kg.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione plasmatica terminale è strettamente correlata all'emivita di deplezione tissutale (da 2 a 4 giorni).

Il 12% circa di una dose di azitromicina somministrata per via endovenosa viene escreta dalle urine in forma immodificata nell'arco di 3 giorni. Concentrazioni molto elevate di azitromicina immodificata sono state trovate nella bile umana. In quest'ultima, sono stati trovati 10 metaboliti (formati mediante processi di N- e O-demetilazione, di idrossilazione della desosamina e degli anelli agliconici e di scissione dei cladinio-coniugati). Un confronto tra cromatografia a fluido e valutazioni microbiologiche ha mostrato che i metaboliti sono inattivi dal punto di vista microbiologico.

Nei modelli animali sono state trovate elevate concentrazioni di azitromicina nei fagociti. È stato inoltre dimostrato che durante la fagocitosi attiva vengono rilasciate concentrazioni di azitromicina più elevate che durante quella inattiva. Nei modelli animali questo processo ha dimostrato di contribuire all'accumulo di azitromicina nei tessuti infetti.

Proprietà farmacocinetiche nelle popolazioni speciali

Insufficienza renale

Rispetto a soggetti con funzioni renali normali (GFR >80 ml/min), in soggetti affetti da insufficienza renale in forma da lieve a moderata (GFR 10-80 ml/min), in seguito alla somministrazione di una singola dose orale di 1 g di azitromicina, i valori medi di C_{max} e di AUC_{0-120} sono aumentati rispettivamente del 5,1% e del 4,2%. In soggetti con compromissione renale di grado severo i valori medi di C_{max} e di AUC_{0-120} sono invece aumentati rispettivamente del 61% e del 35%.

Insufficienza epatica

In pazienti con compromissione epatica in forma da lieve a moderata, non è stato riscontrato alcun segno indicativo di una significativa variazione delle proprietà farmacocinetiche sieriche dell'azitromicina rispetto alle funzionalità epatiche normali. In questi pazienti, il recupero urinario di azitromicina sembra aumentare, forse a compensazione della ridotta clearance epatica.

Anziani

Le proprietà farmacocinetiche dell'azitromicina nei pazienti maschi anziani si sono rivelate simili a quelle dei giovani adulti; nelle pazienti femmine anziane, sebbene siano state osservate concentrazioni di picco più elevate (30-50% di aumento), non si è verificato alcun accumulo significativo.

Neonati, bambini di prima infanzia, bambini e adolescenti

Le proprietà farmacocinetiche dell'azitromicina sono state studiate in bambini di età compresa tra 4 mesi e 15 anni, ai quali il medicinale è stato somministrato sotto forma di capsule, granuli o sospensione. A un dosaggio di 10 mg/kg il primo giorno, seguito da 5 mg/kg dal secondo al quinto giorno, la C_{max} ha subito una leggera diminuzione rispetto agli adulti, con 224 ug/l nei bambini dai 6 mesi ai 5 anni dopo un trattamento di tre giorni e con 383 ug/l nei bambini dai 6 ai 15 anni. La $t_{1/2}$ di 36 h negli adolescenti oltre i 15 anni di età è rimasto nell'ambito dell'intervallo previsto per gli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso di test condotti su animali, durante i quali è stata utilizzata una dose fino a 40 volte superiore a quello clinico terapeutico, l'azitromicina ha provocato l'insorgenza di fosfolipidosi reversibile, ma in linea generale a questo risultato non è stata associata alcuna significativa conseguenza tossicologica. L'importanza di questa scoperta, in relazione al paziente umano sottoposto a

trattamento con azitromicina nel rispetto dei dosaggi prescritti, rimane sconosciuta.

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

Potenziale mutageno

Non vi è stata evidenziata di potenziali mutamenti genetici e cromosomici in modelli di test *in vivo* e *in vitro*.

Tossicità riproduttiva

Nel corso di studi di embriotossicità condotti su topi e ratti, non sono stati osservati effetti teratogeni. Nei ratti, la somministrazione di dosaggi quotidiani di 100 e 200 mg/kg ha provocato un leggero ritardo nell'ossificazione del feto e nell'aumento di peso della madre. Nel corso di studi peri- e postatali condotti sui ratti, in seguito a una somministrazione quotidiana di azitromicina pari a 50 mg/kg e oltre, è stato inoltre osservato un leggero ritardo nello sviluppo del fisico e dei riflessi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Gomma xantano (E415)
Idrossipropilcellulosa
Sodio fosfato tribasico anidro
Silice colloidale anidra (E551)
Aspartame (E951)
Aroma di creme caramel (contiene solfiti)
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

Flacone chiuso con polvere secca: 3 anni
Sospensione ricostituita: 10 giorni

Stabilità della sospensione ricostituita: non conservare a temperatura superiore a 25°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flacone chiuso: non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Per la conservazione della sospensione ricostituita, vedere il paragrafo 6.3

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Confezione di polvere equivalente a 600 mg di azitromicina. Contenuto del flacone dopo la ricostituzione: 15 ml.

Confezione di polvere equivalente a 800 mg di azitromicina. Contenuto del flacone dopo la ricostituzione: 20 ml.

Confezione di polvere equivalente a 900 mg di azitromicina. Contenuto del flacone dopo la ricostituzione: 22,5 ml.

Confezione di polvere equivalente a 1200 mg di azitromicina. Contenuto del flacone dopo la ricostituzione: 30 ml.

Confezione di polvere equivalente a 1500 mg di azitromicina. Contenuto del flacone dopo la ricostituzione: 37,5 ml.

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 secca. Aggiungere alla polvere la quantità d'acqua sotto descritta.

per la sospensione ricostituita da 15 ml (600 mg) aggiungere 8 ml di acqua

per la sospensione ricostituita da 20 ml (800 mg) aggiungere 10,5 ml di acqua

per la sospensione ricostituita da 22,5 ml (900 mg) aggiungere 11 ml di acqua

per la sospensione ricostituita da 30 ml (1200 mg) aggiungere 15 ml di acqua

per la sospensione ricostituita da 37,5 ml (1500 mg) aggiungere 18,5 ml di acqua

Agitare bene finché non si forma una sospensione omogenea di colore bianco o bianco-avorio. Per la somministrazione, inserire l'adattatore della siringa nel collo del flacone e aprire il tappo.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH - Biochemiestrasse, 10 - 6250 Kundl (Austria)

Rappresentante per l'Italia:

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

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

200 mg/5 ml polvere per sospensione orale 1 flacone HDPE da 600 mg

AIC n. 037973017

200 mg/5 ml polvere per sospensione orale 1 flacone HDPE da 800 mg

AIC n. 037973029

200 mg/5 ml polvere per sospensione orale 1 flacone HDPE da 900 mg

AIC n. 037973031

200 mg/5 ml polvere per sospensione orale 1 flacone HDPE da 1200 mg

AIC n. 037973043

200 mg/5 ml polvere per sospensione orale 1 flacone HDPE da 1500 mg

AIC n. 037973056

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2009
Data del rinnovo più recente: 20 Dicembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco