

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AZITROMICINA MYLAN GENERICS 500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene:

Principio attivo: azitromicina diidrato 524,1 mg pari ad azitromicina 500 mg.

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle infezioni causate da germi sensibili all'azitromicina.

- Infezioni delle alte vie respiratorie (incluse otiti medie, sinusiti, tonsilliti e faringiti);
- Infezioni delle basse vie respiratorie (incluse bronchiti e polmoniti);
- Infezioni odontostomatologiche;
- Infezioni della cute e dei tessuti molli;
- Uretriti non gonococciche (da *Chlamydia trachomatis*);
- Ulcera molle (da *Haemophilus ducreyi*).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Per il trattamento delle infezioni delle alte e basse vie respiratorie, della cute e dei tessuti molli e delle infezioni odontostomatologiche: 500 mg al giorno in un'unica somministrazione, per tre giorni consecutivi.

Per il trattamento delle malattie sessualmente trasmesse, causate da ceppi sensibili di *Chlamydia trachomatis* o di *Haemophilus ducreyi*: 1000 mg, assunti una sola volta, in un'unica somministrazione orale.

Anziani

Lo stesso dosaggio usato per gli adulti si applica al paziente anziano.

Dal momento che i pazienti anziani possono essere pazienti con condizioni proaritmiche in corso, si raccomanda particolare cautela, a causa del rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta. (**vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**).

Bambini

Per i bambini dal peso pari o superiore a 45 kg può essere usato lo stesso dosaggio dell'adulto (500 mg/die per tre giorni consecutivi).

La dose totale massima consigliata per qualsiasi terapia pediatrica è di 1500 mg.

Alterata funzionalità renale

Non è richiesto un aggiustamento posologico nei pazienti con alterazione della funzionalità renale da lieve a moderata (GFR 10 - 80 ml/min.) mentre bisogna avere cautela in quelli con grave compromissione (GFR < 10 ml/min.) (vedere 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego" e 5.2 "Proprietà farmacocinetiche").

Alterata funzionalità epatica

Nei pazienti con alterazione della funzionalità epatica da lieve a moderata può essere usato lo stesso dosaggio dei pazienti con funzionalità epatica normale (vedere 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego" e 5.2 "Proprietà farmacocinetiche").

Modo di somministrazione

Il farmaco deve essere sempre somministrato in dose singola giornaliera.

AZITROMICINA MYLAN GENERICS può essere assunto indifferentemente a stomaco vuoto o dopo i pasti. L'assunzione di cibo prima della somministrazione del prodotto può attenuare gli eventuali effetti indesiderati di tipo gastrointestinale causati dall'azitromicina.

Le compresse devono essere deglutite intere.

4.3 Controindicazioni

L'utilizzo di questo prodotto è controindicato nei pazienti con ipersensibilità ad azitromicina, ad eritromicina, a qualsiasi antibiotico macrolide o ketolide o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 (Elenco degli eccipienti) e in pazienti con grave insufficienza epatica.

L'azitromicina è generalmente controindicata in gravidanza, durante l'allattamento e nella primissima infanzia (vedere 4.6 "Fertilità, gravidanza e allattamento").

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come con l'eritromicina e altri macrolidi sono state raramente riportate reazioni allergiche gravi, incluse angioedema e anafilassi (raramente fatale), che possono recidivare, anche in assenza di una nuova assunzione del farmaco, dopo la sospensione del trattamento sintomatico.

Alcune di queste reazioni hanno provocato sintomi ricorrenti con azitromicina e hanno richiesto un lungo periodo di osservazione e trattamento.

In pazienti con insufficienza epatica di grado lieve-moderato, non è stata dimostrata alcuna evidenza di modificazioni significative della farmacocinetica sierica dell'azitromicina rispetto a persone con funzionalità epatica normale. In questi pazienti l'eliminazione di azitromicina attraverso le urine sembra aumentare, probabilmente come compenso per la ridotta clearance epatica. Tuttavia, dal momento che l'azitromicina è principalmente eliminata attraverso il fegato, deve essere usata con cautela in pazienti con malattia epatica significativa. Con l'azitromicina sono stati segnalati casi di epatite fulminante che possono causare insufficienza epatica pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Alcuni pazienti possono aver avuto una malattia epatica pre-esistente o possono aver assunto altri medicinali epatotossici.

In caso di segni e sintomi di disfunzione epatica, come ad esempio un 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 è emersa una disfunzione epatica.

Nei pazienti che ricevono i derivati della ergotamina, l'ergotismo è stato accelerato dalla somministrazione concomitante di alcuni antibiotici macrolidi. Non ci sono dati riguardanti la possibilità di un'interazione tra ergotamina e azitromicina. Tuttavia, a causa della possibilità teorica di ergotismo, azitromicina e i derivati dell'ergotamina non devono essere somministrati contemporaneamente.

Come con qualsiasi preparazione antibiotica, è raccomandata l'osservazione per i segni di superinfezione con gli organismi non sensibili, compresi i funghi.

Con i farmaci antibatterici a largo spettro può verificarsi la comparsa di colite pseudomembranosa.

Con l'uso di quasi tutti gli antibiotici, inclusa l'azitromicina, è stata segnalata diarrea associata a *Clostridium difficile* (CDAD), la cui gravità può variare da diarrea lieve a colite fatale. Il trattamento con gli antibiotici altera la normale flora del colon portando a una crescita eccessiva di *C. difficile*.

Il *C. difficile* produce le tossine A e B che contribuiscono allo sviluppo della CDAD. I ceppi di *C. difficile* che producono tossine in eccesso causano un aumento di morbilità e mortalità, poiché queste infezioni possono essere refrattarie alla terapia antibatterica e possono richiedere una colectomia. Bisogna considerare la possibilità di CDAD in tutti i pazienti che presentano diarrea a seguito di trattamento antibiotico. E' necessaria un'attenta anamnesi poiché in alcuni casi la CDAD si è presentata più di due mesi dopo la somministrazione di antibiotici.

Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (GFR < 10 ml/min.), è stato osservato un aumento del 33% dell'esposizione sistemica all'azitromicina (vedere paragrafo 5.2 "**Proprietà farmacocinetiche**").

In caso di infezioni sessualmente trasmesse è necessario escludere una concomitante infezione da *Treponema pallidum*.

Nel trattamento con altri macrolidi, tra cui l'azitromicina, è stato osservato un prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT, che comporta il rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.8 **Effetti indesiderati**). Pertanto, dal momento che le seguenti situazioni possono aumentare il rischio di aritmie ventricolari (compresa la torsione di punta) che possono portare ad arresto cardiaco, l'azitromicina deve essere usata con cautela nei pazienti con condizioni proaritmiche in corso (soprattutto donne e anziani), quali i pazienti:

- con prolungamento del QT congenito o documentato
- in trattamento corrente con altri principi attivi noti per prolungare 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 moxifloxacin e levofloxacin
- con alterazioni elettrolitiche, in particolare nei casi di ipopotassiemia e ipomagnesiemia
- con bradicardia clinicamente rilevante, aritmia cardiaca o grave insufficienza cardiaca

In pazienti in terapia con azitromicina sono state segnalate riacutizzazioni dei sintomi della miastenia grave e nuova insorgenza della sindrome di miastenia (vedere paragrafo 4.8).

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

Attenzione il medicinale contiene lattosio: I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Antiacidi

Nel corso di uno studio di farmacocinetica sugli effetti derivanti dalla somministrazione contemporanea di antiacidi e azitromicina, non è stato rilevato nessun effetto sulla biodisponibilità complessiva, sebbene sia stata osservata una riduzione di circa il 25% delle massime concentrazioni sieriche. I pazienti in terapia con azitromicina e antiacidi non devono assumere i due farmaci contemporaneamente.

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

Cetirizina

Nei volontari sani, la somministrazione contemporanea di un regime di 5 giorni di azitromicina e cetirizina 20 mg allo stato stazionario non ha evidenziato interazioni farmacocinetiche né alterazioni significative dell'intervallo QT.

Didanosina (dideossinosina)

La somministrazione contemporanea di azitromicina 1200 mg/die e didanosina 400 mg/die in 6 pazienti HIV positivi non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica allo stato stazionario della didanosina rispetto al placebo.

Digossina (substrati gp-P)

È stato segnalato che la somministrazione concomitante di antibiotici macrolidi, tra cui l'azitromicina, con substrati della glicoproteina P come la digossina può causare un aumento dei livelli sierici del substrato della glicoproteina P. Pertanto, se vengono somministrati contemporaneamente azitromicina e substrati della gp-P come la digossina, deve essere considerata la possibilità di un aumento delle concentrazioni sieriche del substrato.

Zidovudina

La somministrazione di dosi singole da 1000 mg e di dosi multiple da 1200 mg o 600 mg di azitromicina ha un piccolo effetto sulla 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 epatico del citocromo P450. Non si ritiene che sia coinvolta nelle interazioni farmacocinetiche come riscontrato con l'eritromicina e altri macrolidi. Con l'azitromicina non si verifica induzione o inattivazione del citocromo P450 epatico tramite il complesso dei suoi metaboliti.

Ergotamina

A causa della possibilità teorica di ergotismo, l'uso concomitante di azitromicina e derivati dell'ergotamina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

Sono stati condotti studi di farmacocinetica tra l'azitromicina e i seguenti farmaci, per i quali è nota una significativa attività metabolica mediata dal citocromo P450.

Atorvastatina

La somministrazione concomitante di atorvastatina (10 mg/die) e azitromicina (500 mg/die) non ha alterato le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina (sulla base di un test dell'attività HMG CoA reduttasica). Tuttavia, sono stati segnalati casi di rhabdmiolisi post-marketing nei pazienti trattati con azitromicina e statine.

Carbamazepina

In uno studio di interazione farmacocinetica condotto su volontari sani, non è stato osservato alcun effetto significativo sui livelli plasmatici della carbamazepina o del suo metabolita attivo in pazienti che assumevano contemporaneamente azitromicina.

Cimetidina

Nel corso di uno studio di farmacocinetica condotto per valutare gli effetti di una singola dose di cimetidina somministrata 2 ore prima dell'azitromicina, non si sono evidenziate alterazioni nella farmacocinetica dell'azitromicina.

Anticoagulanti orali di tipo cumarinico

Nel corso di uno studio di farmacocinetica condotto su volontari sani l'azitromicina non ha alterato l'effetto anticoagulante di una singola dose di warfarin da 15 mg.

Nella fase post-marketing sono stati segnalati casi 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 consiglia di rivalutare la frequenza con cui monitorare il tempo di protrombina quando si somministra l'azitromicina a pazienti che ricevono anticoagulanti di tipo cumarinico.

Ciclosporina

In uno studio di farmacocinetica condotto su volontari sani ai quali sono state somministrate una dose orale di 500 mg/die di azitromicina per 3 giorni e successivamente una dose orale unica di 10 mg/kg di ciclosporina, sono stati riscontrati innalzamenti significativi dei valori C_{max} e AUC_{0-5} della ciclosporina. Pertanto, si deve usare cautela prima di considerare la somministrazione concomitante di questi farmaci. Qualora la co-somministrazione dei due farmaci fosse strettamente necessaria, si dovranno monitorare attentamente i livelli della ciclosporina e il dosaggio di quest'ultima dovrà essere modificato di conseguenza.

Efavirenz

La somministrazione concomitante di una dose singola giornaliera di 600 mg di azitromicina e di 400 mg di efavirenz per 7 giorni non ha prodotto interazioni farmacocinetiche clinicamente significative. Non è necessaria alcuna modifica del dosaggio quando l'azitromicina viene somministrata in associazione all'efavirenz.

Fluconazolo

La somministrazione concomitante di una dose singola di 1200 mg di azitromicina non ha alterato la farmacocinetica di una dose singola di 800 mg di fluconazolo. Il tempo di esposizione totale e l'emivita dell'azitromicina non sono stati influenzati dalla somministrazione contemporanea di fluconazolo, mentre è stata osservata una diminuzione della C_{max} (18%) clinicamente irrilevante. Non è necessaria alcuna modifica del dosaggio quando l'azitromicina viene somministrata in associazione al fluconazolo.

Indinavir

La somministrazione concomitante di una dose singola di 1200 mg di azitromicina non ha evidenziato un effetto statisticamente significativo sulla farmacocinetica dell'indinavir somministrato tre volte al giorno per

5 giorni in dosi da 800 mg. Non è necessaria alcuna modifica del dosaggio quando l'azitromicina viene somministrata in associazione ad indinavir.

Metilprednisolone

Uno studio di interazione farmacocinetica condotto su volontari sani, ha evidenziato che l'azitromicina non influisce in modo significativo sulla farmacocinetica del metilprednisolone.

Midazolam

Nei volontari sani, la somministrazione concomitante di azitromicina 500 mg/die per 3 giorni non ha comportato cambiamenti clinicamente significativi della 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) ha prodotto un aumento delle concentrazioni dell'azitromicina. Sebbene non siano state osservate reazioni avverse clinicamente significative e non sia necessaria alcuna modifica della dose, è consigliato un attento monitoraggio degli effetti indesiderati dell'azitromicina.

Rifabutina

La somministrazione concomitante di azitromicina e rifabutina non modifica le concentrazioni sieriche dei due farmaci.

E' stata osservata neutropenia in soggetti in trattamento concomitante con azitromicina e rifabutina. Sebbene la neutropenia sia stata associata all'uso di rifabutina, non è stata stabilita una relazione di causalità all'associazione con azitromicina (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

Sildenafil

In volontari sani, maschi, non vi è stata alcuna evidenza di un effetto dell'azitromicina (500 mg al giorno per 3 giorni) su AUC e Cmax del sildenafil o del suo principale metabolita in circolo.

Terfenadina

Gli studi di farmacocinetica non hanno evidenziato interazioni tra azitromicina e terfenadina. Sono stati segnalati rari casi in cui la possibilità di tale interazione non poteva essere esclusa del tutto; tuttavia, non vi era alcuna specifica evidenza che questa interazione si fosse verificata.

Teofillina

Non c'è prova di una interazione farmacocinetica clinicamente significativa quando azitromicina e teofillina sono co-somministrate in volontari sani.

Triazolam

In 14 volontari sani, la somministrazione concomitante di azitromicina 500 mg il 1° giorno e 250 mg il 2° giorno e di triazolam 0,125 mg al 2° giorno non ha avuto effetti significativi sulle variabili farmacocinetiche del triazolam rispetto al triazolam e al placebo.

Trimetoprim/Sulfametossazolo

Dopo somministrazione concomitante per 7 giorni di trimetoprim/sulfametossazolo (160 mg/800 mg) e di 1200 mg di azitromicina al 7° giorno non è stato riscontrato alcun effetto significativo sulle concentrazioni di picco, sul tempo di esposizione o sull'escrezione urinaria sia del trimetoprim che del sulfametossazolo. Le concentrazioni sieriche di azitromicina erano simili a quelle riscontrate in altri studi. Non è necessaria alcuna modifica del dosaggio quando l'azitromicina viene somministrata in associazione a trimetoprim/sulfametossazolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di azitromicina in donne in gravidanza. Negli studi di tossicità riproduttiva negli animali l'azitromicina ha dimostrato di passare la placenta, ma non sono stati osservati effetti teratogeni. La sicurezza dell'azitromicina non è stata confermata per quanto riguarda l'impiego della sostanza attiva durante la gravidanza. Pertanto l'azitromicina deve essere usata in gravidanza solo se i benefici superano i rischi.

Allattamento

E' stato segnalato che l'azitromicina è secreta nel latte materno, ma non ci sono studi adeguati e ben controllati su donne in allattamento che abbiano caratterizzato la farmacocinetica dell'escrezione di azitromicina nel latte materno umano.

AZITROMICINA MYLAN GENERICS deve pertanto essere usato nelle donne durante l'allattamento e nella primissima infanzia solamente ove i benefici potenziali superino chiaramente i rischi e sotto il controllo del medico

Fertilità

Negli studi di fertilità condotti sul ratto, a seguito della somministrazione di azitromicina è stata notata una diminuzione del numero di gravidanze. La rilevanza di questi risultati per l'uomo è sconosciuta.

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

Non esistono prove che suggeriscano che l'azitromicina possa avere un effetto sulla capacità del paziente di guidare o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La tabella sottostante elenca le reazioni avverse identificate nel corso degli studi clinici e della sorveglianza post-marketing per classe sistemica organica e frequenza. 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 noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

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

| | 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 |
|---|--|--|--|---|--|
| Infezioni e infestazioni | | | Candidosi Infezione vaginale Polmonite Infezione fungina Infezione batterica Faringite Gastroenterite Disturbi respiratori Rinite Candidosi 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 (vedere paragrafo 4.4) |
| Disturbi del metabolismo e | | | Anoressia | | |

| | | | | | |
|--|---------|--|--|------------|---|
| della nutrizione | | | | | |
| Disturbi psichiatrici | | | Nervosismo Insonnia | Agitazione | Aggressione Ansia Delirio Allucinazione |
| Patologie del sistema nervoso | | Emicrania | Capogiri Sonnolenza Disgeusia Parestesia | | Sincope, convulsioni Ipoestesia Iperattività psicomotoria Anosmia Ageusia Parosmia Miastenia grave (vedere paragrafo 4.4) |
| Patologie dell'occhio | | | Compromission e della visione | | |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | | | Disturbi all'orecchio Vertigini | | Disturbi dell'udito compresi sordità e / o tinnito |
| Patologie cardiache | | | Palpitazioni | | Torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4) Aritmia (vedere paragrafo 4.4), compresa tachicardia ventricolare QT prolungato all'elettrocardio gramma (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 Secchezza della bocca Eruttazione Ulcerazioni della bocca Ipersecrezione salivare | | Pancreatite Decolorazione della lingua |
| Patologie | | | | Anormale | Insufficienza |

| | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|
| epatobiliari | | | | funzione epatica Ittero colestatico | epatica (che ha raramente provocato la morte) (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 | Sindrome di Stevens-Johnson Necrolisi epidermica tossica Eritema multiforme |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | | | Artrosi Mialgia Mal di 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 Patologia del testicolo | | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | | | Edema Astenia Malessere Fatica Edema facciale Dolore toracico Piressia Dolore Edema periferico | | |
| Esami diagnostici | | Conta dei linfociti diminuita Conta degli eosinofili aumentata Diminuzione del bicarbonato nel sangue Aumentati basofili Aumentati monociti Aumentati neutrofilii | Aumentata aspartato aminotransferasi Aumentata alanina aminotransferasi Aumento della bilirubina ematica Aumentata urea nel sangue Aumento della creatininemia Potassio nel sangue anormale | | |

| | | | | | |
|---------------------------------------|--|--|---|--|--|
| | | | Aumentata fosfatasi alcalina ematica Aumentato cloruro Aumentato glucosio Aumentate piastrine Riduzione dell'ematocrito Aumentato bicarbonato Sodio anormale | | |
| Traumatismo, avvelenamento | | | Complicazione post procedurale | | |

Reazioni avverse possibilmente o probabilmente correlate alla profilassi e trattamento del Mycobacterium avium Complex sulla base dell'esperienza derivante dagli studi clinici e dalla sorveglianza post-marketing. Queste reazioni avverse differiscono da quelle riportate con le formulazioni a rilascio immediato o a rilascio prolungato, nel tipo o nella frequenza:

| | Molto comune (≥ 1/10) | Comune (≥ 1/100, <1/10) | Non comune (≥ 1/1.000, <1/100) |
|---|--|--|---|
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | | Anoressia | |
| Patologie del sistema nervoso | | Capogiri Emicrania Parestesia Disgeusia | Ipoestesia |
| Patologie dell'occhio | | Compromissione della visione | |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | | Sordità | Udito compromesso Tinnito |
| Patologie cardiache | | | Palpitazioni |
| Patologie gastrointestinali | Diarrea Dolore addominale Nausea Flatulenza Disturbi addominali Perdita di feci | | |
| Patologie epatobiliari | | | Epatite |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | Eruzione cutanea Prurito | Sindrome di Stevens- Johnson Reazione di fotosensibilità |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | | Artralgia | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | | Stanchezza | 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'Agenzia Italiana del Farmaco all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Gli eventi avversi verificatisi con dosi superiori a quelle raccomandate sono stati simili a quelli registrati con dosi normali. In caso di sovradosaggio, sono indicate le appropriate misure generali sintomatiche e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico - Macrolidi. Codice ATC: J01FA10.

L'azitromicina è la prima di una sotto-classe di antibiotici macrolidi, denominata azalidi, ed è chimicamente diversa dall'eritromicina. Chimicamente è derivata dall'inserimento di un atomo di azoto nell'anello lattonico dell'eritromicina A.

La sua denominazione chimica è: 9-deossi-9a-aza-9a-metil-9a-omoeritromicina A. Il peso molecolare è 749,0.

L'azitromicina esplica la sua attività inibendo la sintesi proteica batterica mediante legame con le subunità ribosomiali 50s e prevenendo così la traslocazione peptidica, ma senza influire sulla sintesi dell'acido nucleico. L'azitromicina dimostra in vitro attività nei confronti di un'ampia gamma di batteri che comprende: *Aerobi Gram-positivi*: Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes (Streptococcus beta-emolitico di gruppo A), Streptococcus pneumoniae, Streptococchi alfa emolitici (gruppo viridanti), altri Streptococchi e Corynebacterium diphtheriae. Batteri gram-positivi eritromicina-resistenti quali Streptococcus faecalis (enterococcus) e molti ceppi di Staphilococchi meticillino-resistenti mostrano resistenza crociata anche nei confronti dell'azitromicina.

Aerobi Gram-negativi: Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis, Acinetobacter spp., Yersinia spp., Legionella pneumophila, Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis, Shigella spp., Pasteurella spp., Vibrio cholerae e parahaemolyticus, Pleisiomonas shigelloides.

L'azitromicina dimostra attività variabile nei confronti di Escherichia coli, Salmonella enteritidis, Salmonella typhi, Enterobacter spp., Aeromonas hydrophila e Klebsiella spp.

In caso di infezioni sostenute da tali specie batteriche test di sensibilità in vitro dovrebbero essere eseguiti. Proteus spp., Serratia spp., Morganella spp. e Pseudomonas aeruginosa sono di solito resistenti.

Batteri anaerobi: Bacteroides fragilis, Bacteroides spp., Clostridium perfringens, Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp., Fusobacterium necrophorum e Propionibacterium acnes.

Microrganismi causa di malattie veneree: Chlamydia trachomatis, Treponema pallidum, Neisseria gonorrhoeae ed Haemophilus ducreyi.

Altri microrganismi: Borrelia burgdorferi (agente della malattia di Lyme), Chlamydia pneumoniae, Toxoplasma gondii, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Pneumocystis carinii, Mycobacterium avium, Campylobacter spp., e Listeria monocytogenes.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'azitromicina si presenta maggiormente stabile a pH gastrico in confronto all'eritromicina.

Nell'uomo, dopo somministrazione orale, l'azitromicina si distribuisce velocemente ed ampiamente a tutto l'organismo; il tempo richiesto per ottenere livelli di picco plasmatico è di 2-3 ore.

Distribuzione

In studi animali sono state osservate elevate concentrazioni di azitromicina all'interno delle cellule fagocitarie. In modelli sperimentali, inoltre, concentrazioni elevate di azitromicina vengono rilasciate dai fagociti attivati rispetto ai fagociti non attivati. Tale fenomeno determina, nel modello animale, elevate concentrazioni di azitromicina nel sito di infezione.

Studi di farmacocinetica nell'uomo hanno dimostrato livelli tissutali di azitromicina più elevati rispetto a quelli plasmatici (fino a 50 volte le concentrazioni massime osservate nel plasma), indicando così che il farmaco è altamente legato ai tessuti. Le concentrazioni in organi bersaglio quali il polmone, le tonsille e la prostata, superano i valori delle MIC₉₀ per i patogeni più comuni, dopo una singola somministrazione orale di 500 mg.

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 EV viene eliminata nelle urine come farmaco immodificato in 3 giorni, la maggior parte nelle prime 24 ore. L'eliminazione biliare costituisce la principale via di eliminazione di farmaco immodificato dopo somministrazione orale. Concentrazioni molto 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 cladinossio-coniugati. Studi condotti mediante HPLC e metodo microbiologico per valutare le concentrazioni tissutali di tali metaboliti hanno dimostrato che essi non giocano alcun ruolo nell'attività antimicrobica dell'azitromicina.

Farmacocinetica in speciali categorie di pazienti

Anziani

Uno studio condotto su volontari sani ha evidenziato che dopo un regime terapeutico di 5 giorni i valori dell'AUC sono leggermente superiori nei soggetti anziani (>65 anni) rispetto ai soggetti più giovani (<40 anni); tuttavia poiché questi dati non sono clinicamente significativi non è richiesto alcun aggiustamento di dosaggio.

Alterata funzionalità renale

A seguito di monosomministrazione orale di 1 grammo di azitromicina, non sono stati riscontrati effetti farmacocinetici in pazienti con disfunzione renale da lieve a moderata (GFR 10 - 80 ml/min.). Sono state invece rilevate differenze statisticamente significative nei valori di AUC₀₋₁₂₀ (8.8 µg-hr/ml vs. 11.7 µg-hr/ml), C_{max} (1.0 µg/ml vs. 1.6 µg/ml) e CL_r (2.3 ml/min./kg vs. 0.2 ml/min.kg) tra il gruppo con disfunzione renale grave (GFR < 10 ml/min.) e il gruppo con funzionalità renale normale.

Alterata funzionalità epatica

Nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve (Classe A) moderato (Classe B), non è stata dimostrata alcuna evidenza di modificazioni significative della farmacocinetica sierica dell'azitromicina rispetto ai soggetti con normale funzionalità epatica. In questi pazienti l'eliminazione dell'azitromicina attraverso le urine sembra aumentare, probabilmente come compenso per la ridotta clearance epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi animali condotti con dosi elevate che superavano di 40 volte la dose massima impiegata nella pratica clinica, è stato osservato che l'azitromicina causa una fosfolipidosi reversibile, generalmente senza evidenti conseguenze tossicologiche. L'effetto si è dimostrato reversibile con l'interruzione del trattamento con azitromicina. Il significato di tali risultati sia per gli animali sia per gli uomini è sconosciuto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Eccipienti: Calcio idrogeno fosfato anidro, amido pregelatinizzato, sodio laurilsolfato, croscarmellosa sodica, carmellosa sodica, silice colloidale anidro, magnesio stearato.

Rivestimento: ipromellosa, titanio diossido, triacetina, lattosio monoidrato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse rivestite con film.

Blister contenente 3 compresse da 500 mg.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

Mylan S.p.A

Via Vittor Pisani, 20

20124 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

500 mg compresse rivestite con film - 3 compresse AIC n. 038891014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Luglio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO