

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Azitromicina Mylan 500 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Azitromicina Mylan 500 mg compresse rivestite con film:

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di azitromicina (come azitromicina monoidrato).

#### Eccipienti con effetto noto

Azitromicina Mylan 500 mg compresse rivestite con film: ogni compressa rivestita con film contiene 0,36 mg di lecitina di soia.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Azitromicina Mylan 500 mg compresse rivestite con film sono compresse rivestite con film di colore da bianco a quasi bianco, oblunghe con una linea di frattura profonda su di un lato e una linea di frattura sull'altro.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Azitromicina è indicata per il trattamento delle seguenti infezioni, quando indotte da microrganismi sensibili all'azitromicina (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- Sinusite batterica acuta (adeguatamente diagnosticata)
- Otite media batterica acuta (adeguatamente diagnosticata)
- Faringite, tonsillite
- Esacerbazione acuta della bronchite cronica (adeguatamente diagnosticata)
- Polmonite acquisita in comunità di entità da lieve a moderata
- Infezioni della cute e dei tessuti molli di entità da lieve a moderata, es. follicolite, cellulite, erisipela
- Uretrite e cervicite non complicate da *Chlamydia trachomatis*.

Deve essere prestata attenzione alle istruzioni ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'azitromicina compresse deve essere somministrata in una singola dose giornaliera. La durata del trattamento per ciascuna patologia infettiva viene riportata qui di seguito.

Adulti, anziani, bambini e adolescenti di peso corporeo superiore a 45 kg

La dose totale di azitromicina è 1500 mg suddivisa in tre giorni (500 mg una volta al dì).

In alternativa, il dosaggio può essere suddiviso in cinque giorni (500 mg come singola dose il primo giorno e successivamente 250 mg una volta al dì).

In uretriti e cerviciti non complicate da *Chlamydia trachomatis* il dosaggio è 1.000 mg in una singola dose giornaliera.

Per il trattamento della sinusite l'azitromicina è indicata in pazienti adulti e adolescenti di 16 anni e oltre.

### Bambini e adolescenti di peso corporeo di 45 kg o inferiore

Le compresse non sono indicate per questi pazienti. Possono essere impiegate altre forme farmaceutiche di azitromicina, es. sospensioni.

### Anziani

Nessun adeguamento del dosaggio è necessario nei pazienti anziani. Poiché i pazienti anziani possono presentare condizioni pro-aritmiche, si raccomanda particolare cautela a causa del rischio di sviluppare aritmia cardiaca e “torsione di punta” (vedere paragrafo 4.4).

### Pazienti con insufficienza renale

Nessun adeguamento del dosaggio è necessario in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (GFR 30-80 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafo 4.4).

### Pazienti con insufficienza epatica

Un adeguamento del dosaggio non è necessario per pazienti con funzione epatica da lievemente a moderatamente danneggiata (classe Child-Pugh A o B) (vedere paragrafo 4.4).

### Modo di somministrazione

Per uso orale.

Le compresse possono essere assunte indipendentemente dall'assunzione di cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, all'eritromicina, o 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**

#### Reazioni allergiche

Con azitromicina e con altri macrolidi, sono state riportate rare gravi reazioni allergiche (raramente fatali) quali edema angioneurotico e anafilassi, oltre a reazioni dermatologiche che includono la pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG), la Sindrome di Stevens-Johnson (SJS), la Necrolisi epidermica tossica (TEN) (raramente fatale) e la Sindrome DRESS (reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici). Un certo numero di queste reazioni hanno causato sintomi ricorrenti necessitando un periodo di osservazione e di trattamento prolungato.

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.

#### Insufficienza renale

Nessun adeguamento del dosaggio risulta necessario in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina > 40 ml/min). In pazienti con grave insufficienza renale (GFR < 10 ml/min.), è stato osservato un aumento del 33% dell'esposizione sistemica all'azitromicina (vedere paragrafo 5.2).

### Insufficienza epatica

Dal momento che il fegato è la principale via di eliminazione dell'azitromicina, nei pazienti con una significativa malattia epatica è necessaria cautela durante l'uso di azitromicina. In concomitanza all'utilizzo di azitromicina sono stati riportati casi di epatite fulminante che possono causare un'insufficienza epatica che può portare alla morte (vedere paragrafo 4.8). Alcuni pazienti possono aver o hanno avuto una malattia epatica pre-esistente o possono aver assunto altri medicinali epatotossici.

In caso di segni e sintomi di disfunzione epatica, come il rapido instaurarsi di astenia associata ad itterizia, urine scure, tendenza al sanguinamento o encefalopatia epatica, devono essere immediatamente effettuati esami diagnostici della funzionalità epatica. La somministrazione di azitromicina deve essere interrotta alla comparsa di disfunzione epatica.

Sono stati riportati disturbi della funzionalità epatica, epatite, ittero colestatico, necrosi epatica ed insufficienza renale ed alcuni casi sono risultati fatali. La somministrazione di azitromicina deve essere interrotta se si verificano segni e sintomi di epatite.

Colite pseudomembranosa è stata segnalata in seguito all'uso di antibiotici macrolidi. Questa diagnosi dovrebbe quindi essere presa in considerazione nei pazienti che sviluppano diarrea dopo l'inizio del trattamento con azitromicina.

### Stenosi pilorica ipertrofica infantile

Sono stati segnalati casi di stenosi pilorica ipertrofica infantile (IHPS) in neonati sottoposti a terapia con azitromicina (trattamento fino al 42° giorno di vita). I genitori e chi si prende cura di loro devono essere informati affinché segnalino al medico eventuali episodi di vomito o difficoltà all'allattamento del neonato.

### Alcaloidi dell'ergot e azitromicina

L'uso concomitante di alcaloidi dell'ergot e di antibiotici macrolidi ha dimostrato di accelerare lo sviluppo dell'ergotismo. Le interazioni tra alcaloidi dell'ergot ed azitromicina non sono state studiate. Lo sviluppo dell'ergotismo è comunque possibile; l'azitromicina ed i derivati degli alcaloidi dell'ergot non devono quindi essere somministrati simultaneamente.

### Prolungamento dell'intervallo QT

Il prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e degli intervalli di QT prolungati con il rischio di sviluppare aritmia cardiaca e "torsione di punta" sono stati osservati nel trattamento con altri macrolidi, compresa l'azitromicina (vedere paragrafo 4.8). Di conseguenza le seguenti situazioni possono portare a un aumento del rischio.

A causa di aritmie ventricolari (compresa la "torsione di punta") che possono portare ad arresto cardiaco, l'azitromicina deve essere usata con cautela in pazienti con presenza di condizioni pro-aritmiche (particolarmente donne e pazienti anziani), quali:

Pazienti:

- con prolungamento dell'intervallo QT acquisito documentato o congenito.
- Pazienti attualmente trattati con altre sostanze attive che prolungano l'intervallo QT, quali medicinali antiaritmici di classe IA (chinidina e procainamide) e classe III (dofetilide, amiodarone e sotalolo), cisapride e terfenadina, agenti antipsicotici come pimozide, antidepressivi come citalopram e fluochinoloni come maxifloxacin e levofloxacin (vedere paragrafo 4.5).
- Pazienti con uno squilibrio elettrolitico, in particolare in casi di ipocalcemia e ipomagnesemia
- Pazienti con bradicardia clinicamente rilevante, aritmia cardiaca o grave insufficienza cardiaca.

### Miastenia gravis e azitromicina

Nei pazienti trattati con azitromicina (vedere paragrafo 4.8), sono state segnalate esacerbazioni dei sintomi di miastenia gravis e casi di nuova insorgenza di sindrome miastenica.

### Superinfezioni

Come con altre preparazioni antibiotiche, è necessario prestare attenzione a possibili sintomi di superinfezioni provocate da agenti causali non sensibili, per esempio funghi.

Clostridium difficile associato a diarrea

Con l'uso di quasi tutti gli antibatterici, inclusa l'azitromicina, è stata segnalata diarrea da *Clostridium difficile* (CDAD) con diversi gradi di gravità, dalla diarrea lieve alla colite fatale. Il trattamento con gli antibatterici altera la normale flora del colon determinando un'eccessiva proliferazione di *C. difficile*

Il *C. difficile* produce le tossine A e B, che contribuiscono allo sviluppo di CDAD. I ceppi di *C. difficile* che producono tossine in eccesso causano un aumento dei tassi di morbilità e mortalità, poiché queste infezioni possono essere refrattarie alla terapia antimicrobica e possono richiedere una colectomia. Occorre prendere in considerazione la CDAD in tutti i pazienti che presentano diarrea a seguito dell'uso di antibiotici. È inoltre necessaria un'attenta anamnesi, dal momento che casi di CDAD sono stati segnalati anche oltre due mesi dopo la somministrazione di antibatterici.

### **Prima di prescrivere l'azitromicina è necessario considerare quanto segue:**

Le compresse di azitromicina non sono adeguate per il trattamento di gravi infezioni che richiedono rapidamente una concentrazione elevata di antibiotico nel plasma.

Come per gli altri macrolidi, nel caso dell'azitromicina in alcuni paesi Europei sono stati osservati livelli elevati di resistenza dello *Streptococcus pneumoniae* (vedere paragrafo 5.1). Tale aspetto deve essere preso in considerazione nel trattamento delle infezioni causate da *Streptococcus pneumoniae*.

Il principale agente causativo delle infezioni dei tessuti molli, lo *Staphylococcus aureus*, risulta spesso resistente all'azitromicina. Di conseguenza, il test di suscettibilità viene considerato una precondizione per il trattamento delle infezioni dei tessuti molli mediante azitromicina.

### Faringite/tonsillite

L'azitromicina non rappresenta la sostanza di prima scelta per il trattamento di faringiti e tonsilliti causate da *Streptococcus pyogenes*. In questo caso e per la profilassi della febbre reumatica acuta, la penicillina rappresenta il trattamento di prima scelta.

### Sinusite

Spesso l'azitromicina non rappresenta la sostanza di prima scelta nel trattamento della sinusite.

### Otite media acuta

Spesso l'azitromicina non rappresenta la sostanza di prima scelta nel trattamento dell'otite media acuta.

### Lesioni da ustioni infette

L'azitromicina è sconsigliata nel trattamento delle lesioni da ustioni infette.

### Malattie sessualmente trasmissibili

In caso di malattie sessualmente trasmissibili deve essere esclusa un'infezione concomitante da *T. pallidum*.

### Disturbi neurologici e psichiatrici

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

### Uso a lungo termine

Non vi è esperienza sulla sicurezza ed efficacia a lungo termine dell'azitromicina per le indicazioni menzionate. In caso di infezioni rapide ricorrenti, deve essere preso in considerazione il trattamento con un altro antibiotico.

A causa della resistenza incrociata tra macrolidi, nelle zone con elevata incidenza di resistenza all'eritromicina, è particolarmente importante prendere in considerazione l'evoluzione del modello di suscettibilità all'azitromicina ed agli altri macrolidi (vedere paragrafo 5.1).

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

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nella prevenzione o nel trattamento del *Mycobacterium avium Complex* nei bambini non sono state stabilite.

Questo medicinale contiene olio di soia.

Azitromicina Mylan contiene olio di soia. Se è allergico alle arachidi o alla soia, non usi questo medicinale.

Azitromicina Mylan contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente privo di sodio.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### Antiacidi

Nel corso di studi sugli effetti della somministrazione concomitante di un antiacido sulla farmacocinetica dell'azitromicina, non sono state osservate nel complesso variazioni della biodisponibilità sebbene, le concentrazioni di picco dell'azitromicina misurate nel plasma fossero diminuite di circa il 25%. In pazienti trattati sia con azitromicina che con antiacidi, i farmaci non devono essere assunti contemporaneamente. L'azitromicina deve essere assunta almeno 1 ora prima o 2 ore dopo l'assunzione dell'antiacido.

### Cetirizina

In volontari sani, la cosomministrazione per un periodo di 5 giorni di azitromicina con 20 mg di cetirizina allo steady state non ha comportato interazioni farmacocinetiche e nessun cambiamento significativo dell'intervallo QT.

### Didanosina (dideossinosina)

Dosi giornaliere da 1200 mg di azitromicina somministrate in concomitanza con 400 mg/die di didanosina in 6 volontari positivi all'HIV non sembrano aver avuto effetti sulla farmacocinetica allo steady state della didanosina rispetto al placebo.

### Digossina e colchicina (substrati P-gp)

E' stato riportato che la somministrazione concomitante di antibiotici macrolidi, inclusa l'azitromicina, con substrati della P-glicoproteina come la digossina e la colchicina, causa un aumento dei livelli sierici del substrato della P-glicoproteina. Pertanto, se l'azitromicina ed i substrati delle P-gp come la digossina, vengono co-somministrati, deve essere considerata la possibilità di un aumento delle concentrazioni sieriche del substrato. Durante e dopo l'interruzione del trattamento con azitromicina, sono necessari il monitoraggio clinico e il monitoraggio del possibile aumento dei livelli sierici di digossina.

### Zidovudina

Dosi singole da 1.000 mg e dosi multiple da 1.200 mg o 600 mg di azitromicina hanno determinato solo un effetto moderato sulla farmacocinetica plasmatica o sull'escrezione urinaria della zidovudina o del suo metabolita glucuronide. Tuttavia, la somministrazione dell'azitromicina aumentava la concentrazione della zidovudina fosforilata, il metabolita clinicamente attivo, nelle cellule mononucleari della circolazione periferica. Il significato clinico di questa scoperta non è chiaro, ma i pazienti potrebbero trarne beneficio.

L'azitromicina non interagisce in maniera significativa con il sistema epatico del citocromo P450. Non si ritiene che sia soggetta alle interazioni farmacocinetiche osservate con eritromicina e altri macrolidi. L'induzione o l'inattivazione del

citocromo epatico P450 attraverso il complesso citocromo-metabolita non si verifica con azitromicina.

#### Derivati dell'ergot

L'uso associato di ergot-derivati e azitromicina può in teoria causare ergotismo e di conseguenza il loro uso combinato non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati condotti studi di farmacocinetica tra azitromicina e i medicinali che notoriamente sono soggetti a un significativo metabolismo mediato dal citocromo P450.

#### Astemizolo e alfentanil

Non ci sono dati disponibili sulle interazioni con astemizolo e alfentanil. E' opportuno prestare cautela nella somministrazione concomitante di questi agenti e azitromicina a causa del potenziamento degli effetti dell'azitromicina durante l'uso concomitante dell'antibiotico macrolide eritromicina.

#### Atorvastatina

La co-somministrazione di atorvastatina (10 mg al giorno) e di azitromicina (500 mg al giorno) non ha alterato la concentrazione plasmatica di atorvastatina (sulla base del test di inibizione della HMG-CoA riduttasi). Tuttavia dopo l'inizio della commercializzazione, sono stati riportati casi di rhabdmiolisi in pazienti trattati con azitromicina e statine.

#### Carbamazepina

In uno studio d'interazione farmacocinetica condotto su volontari sani, non sono stati osservati effetti significativi sui livelli plasmatici di carbamazepina o del suo metabolita attivo nei pazienti trattati con azitromicina.

#### Cisapride

La cisapride è metabolizzata nel fegato dall'enzima CYP 3A4. Poiché i macrolidi inibiscono questo enzima, la somministrazione concomitante di cisapride può causare l'incremento del prolungamento dell'intervallo QT, aritmie ventricolari e torsioni di punta.

#### Cimetidina

In uno studio di farmacocinetica sugli effetti di una dose singola di cimetidina - somministrata 2 ore prima di azitromicina - sulla farmacocinetica di azitromicina, non sono state osservate alterazioni della farmacocinetica di azitromicina.

#### Anticoagulanti orali simil-cumarinici

In uno studio sulle interazioni farmacocinetiche, azitromicina non ha alterato l'effetto anticoagulante della dose singola di 15 mg di warfarin somministrata a volontari sani. Nel periodo successivo all'immissione in commercio, vi sono state segnalazioni di anticoagulazione potenziata dopo la co-somministrazione di azitromicina e anticoagulanti orali di tipo cumarinico. Sebbene non sia stato stabilito alcun nesso causale, occorre prendere in considerazione la frequenza di monitoraggio del tempo di protrombina quando si usa azitromicina in pazienti che ricevono anticoagulanti orali di tipo cumarinico.

#### Ciclosporina

In uno studio di farmacocinetica condotto su volontari sani che hanno ricevuto azitromicina orale 500 mg/die per 3 giorni e poi una dose orale singola di 10



mg/kg di ciclosporina, la  $C_{max}$  e  $AUC_{0-5}$  di ciclosporina derivanti sono risultate significativamente elevate. Di conseguenza, occorre usare cautela prima di considerare la somministrazione concomitante di questi medicinali. Se il trattamento in combinazione è necessario, è opportuno monitorare attentamente i livelli della ciclosporina e conseguentemente adattare la dose.

#### Efavirenz

La co-somministrazione giornaliera di una dose singola di 600 mg di azitromicina e di 400 mg di efavirenz per 7 giorni non ha comportato alcuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa.

#### Fluconazolo

La co-somministrazione di una dose singola di 1200 mg di azitromicina non ha alterato la farmacocinetica di una dose singola di 800 mg di fluconazolo. L'esposizione totale e l'emivita di azitromicina sono rimaste inalterate dalla co-somministrazione di fluconazolo, tuttavia è stata osservata una diminuzione clinicamente non significativa della  $C_{max}$  (18%) di azitromicina.

#### Indinavir

La co-somministrazione di una dose singola di 1.200 mg di azitromicina non ha avuto alcun effetto statisticamente significativo sulla farmacocinetica di indinavir somministrato a una dose di 800 mg tre volte al giorno per 5 giorni.

#### Metilprednisolone

In uno studio sulle interazioni farmacocinetiche condotto su volontari sani, azitromicina non ha avuto alcun effetto significativo sulla farmacocinetica di metilprednisolone.

#### Midazolam

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

#### Nelfinavir

La co-somministrazione di azitromicina (1200 mg) e nelfinavir allo steady state (750 mg tre volte al giorno) ha comportato concentrazioni di azitromicina aumentate. Non sono stati osservati effetti avversi clinicamente significativi e non sono necessari adeguamenti della dose.

#### Rifabutina

La somministrazione concomitante di azitromicina e rifabutina non influenza i livelli nel siero di entrambi i principi attivi.

Nei soggetti che hanno ricevuto il trattamento concomitante di azitromicina e rifabutina è stata osservata neutropenia. Sebbene all'uso di rifabutina sia stata associata neutropenia, non è stato stabilito alcun nesso causale con l'associazione di azitromicina (vedere paragrafo 4.8).

#### Sildenafil

In volontari maschi sani normali, non è stata riscontrata alcuna evidenza di un effetto di azitromicina (500 mg al giorno per tre giorni) su  $AUC$  e  $C_{max}$  di sildenafil o sul suo principale metabolita in circolo.

#### Terfenadina

Negli studi di farmacocinetica condotti, non sono state registrate segnalazioni di interazioni tra l'azitromicina e la terfenadina. Sono stati segnalati rari casi in cui non è stato possibile escludere del tutto tale interazione, tuttavia non vi erano specifiche evidenze che tale interazione si fosse verificata.

#### Teofillina

Non sussiste alcuna evidenza di interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando azitromicina e teofillina vengono somministrate in concomitanza a volontari sani.

#### 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 avuto alcun effetto significativo su nessuna delle variabili farmacocinetiche per triazolam a confronto con l'associazione di triazolam al placebo.

#### Trimetoprim/sulfametossazolo

La co-somministrazione di trimetoprim/sulfametossazolo DS (160 mg/800 mg) per 7 giorni con azitromicina 1.200 mg il giorno 7 non ha avuto alcun effetto significativo su concentrazioni di picco, esposizione totale o escrezione urinaria di trimetoprim o sulfametossazolo. Le concentrazioni sieriche di azitromicina sono state simili a quelle osservate in altri studi.

#### Inibitori della proteasi

Non sono disponibili dati circa una possibile interazione con gli inibitori della proteasi.

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

#### Gravidanza

Non vi sono studi adeguati e ben-controllati sull'uso di azitromicina nelle donne in gravidanza. Studi pubblicati con dati raccolti retrospettivamente non indicano finora un aumentato rischio di malformazioni congenite. In studi sulla tossicità riproduttiva negli animali si è dimostrato il passaggio attraverso la placenta ma non sono stati osservati effetti teratogeni. Non vi sono dati adeguati riguardanti la sicurezza dell'azitromicina durante la gravidanza. Pertanto, l'azitromicina deve essere usata durante la gravidanza solo se il beneficio supera il rischio.

#### Allattamento

L'azitromicina viene escreta 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. Con l'uso di azitromicina non sono stati osservati effetti indesiderati gravi sui neonati allattati al seno. Deve essere deciso se interrompere l'allattamento o interrompere/iniziare o meno la terapia con azitromicina prendendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia per la donna.

#### Fertilità

Negli studi di fertilità condotti nei ratti, è stata notata una riduzione di gravidanze dopo somministrazione di azitromicina. La rilevanza di questi risultati per la specie umana non è nota.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, deve esser presa in considerazione la possibilità che insorgano effetti indesiderati quali vertigini e convulsioni durante lo svolgimento di queste attività.

#### 4.8 Effetti indesiderati

La tabella che segue elenca le reazioni avverse identificate mediante gli studi clinici e l'esperienza successiva alla commercializzazione, classificate per classe sistemica organica e frequenza. La classificazione delle frequenze è definita mediante la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); molto raro ( $< 1/10,000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Entro ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

#### Reazioni avverse con correlazione possibile o probabile con l'azitromicina, in base agli studi clinici ed all'esperienza successiva alla commercializzazione.

Classe sistemica organica	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	Frequenza non nota
Infezioni ed infestazioni			Candidosi, infezioni vaginali, polmonite, micosi, infezioni batteriche, faringite, gastroenterite, disturbi respiratori, rinite, candidosi orale			Colite pseudo membranosa (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia, neutropenia, eosinofilia			Trombocitopenia, anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario			Angioedema, ipersensibilità			Reazione anafilattica (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia			
Disturbi psichiatrici			Nervosismo, insonnia	Agitazione		Aggressività, ansia,

				Irritabilità		delirio, allucinazioni
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Cefalea capogiri, sonnolenza, disgeusia, parestesia	Ipoestesia			Sincope, convulsioni, iperattività psicomotoria, anosmia, ageusia, parosmia, miastenia gravis (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie dell'occhio</b>		Disturbi della vista				
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Sordità	Disturbi dell'udito, vertigini, alterazioni dell'udito, inclusi perdita dell'udito, tinnito			
<b>Patologie cardiache</b>			Palpitazioni			Torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4), aritmia (vedere paragrafo 4.4) compresa tachicardia ventricolare, Elettrocardiogramma con QT prolungato (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie vascolari</b>			Vampate di calore			Ipotensione
<b>Patologie respiratorie e toraciche e mediastiniche</b>			Dispnea, epistassi			
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea, dolori addo	Vomito, dispepsia	Stipsi, gastrite, disfagia, distensione			Pancreatite, scolorimento della lingua, scolorimento

	minali, nausea, flatulenza		addominale, secchezza delle fauci, eruttazione, ulcere orali, scialorrea			dei denti
<b>Patologie epatobiliari</b>			Epatite, funzionalità epatica anormale	Ittero colestatico		Insufficienza epatica (che raramente può essere fatale) (vedere paragrafo 4.4), epatite fulminante, necrosi epatica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Rash, prurito	Orticaria, dermatite, pelle secca, iperidrosi, sindrome di Steven-Johnson, reazioni di fotosensibilità	Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG)	Sindrome DRESS (reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici)	Necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme
<b>Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo</b>		Artralgia	Osteoartrosi, mialgia, dolore alla schiena, dolore al collo			
<b>Patologie renali urinarie</b>			Disuria, dolore ai reni			Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>			Metrorragia, disturbi testicolari			
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Stanchezza	Edema, astenia, malessere, edema del viso, dolore toracico, piressia, dolore, edema periferico			
<b>Esami diagnostici</b>		Diminuzione della	Aumento dell'aspartato			

		conta leucocitaria, aumento della conta degli eosinofili, diminuzione e del bicarbonato nel sangue, aumento dei basofili, aumento dei monociti, aumento dei neutrofili	aminotrasferasi, aumento dell'alanina aminotrasferasi, aumento della bilirubina nel sangue, aumento dell'urea nel sangue, aumento della creatinina nel sangue, valore del potassio nel sangue anormale, aumento della fosfatasi alcalina nel sangue, aumento dei cloruri, aumento del glucosio, aumento delle piastrine, diminuzione dell'ematocrito, aumento del bicarbonato nel sangue, sodio anormale			
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>			Complicazioni e post-procedurale			

Reazioni avverse con correlazione possibile o probabile in relazione alla profilassi e al trattamento del Mycobacterium avium Complex in base all'esperienza degli studi clinici e di Post-marketing surveillance. Queste reazioni avverse differiscono da quelle riportate con le formulazioni a rilascio immediato o prolungato, sia come tipo sia come frequenza.

	<b>Molto comune</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Comune</b> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	<b>Non comune</b> ( $\geq 1/1,000$ , $< 1/100$ )
<b>Disturbi del metabolismo e</b>		Anoressia	

<b>della nutrizione</b>			
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Capogiri, cefalea, parestesia, disgeusia	Ipoestesia
<b>Patologie dell'occhio</b>		Alterazione visiva	
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Sordità	Alterazione uditiva, tinnito
<b>Patologie cardiache</b>			Palpitazioni
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea, dolore addominale, nausea, flatulenza, disagio addominale, perdita delle feci		
<b>Patologie epatobiliari</b>			Epatite
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Rash, prurito	Sindrome di Stevens-Johnson, reazione da fotosensibilità
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		Artralgia	
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		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 [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

### **4.9 Sovradosaggio**

Gli eventi avversi osservati a dosaggi superiori alla dose consigliata sono stati simili agli effetti causati a seguito di somministrazioni di dosaggi normali. I sintomi tipici di un sovradosaggio con antibiotici macrolidi includono una perdita reversibile dell'udito, nausea grave, vomito e diarrea.

In caso di sovradosaggio sono indicate se necessario, misure sintomatiche generali e di supporto.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico; macrolidi.

Codice ATC: J01FA10.

L'azitromicina è un antibiotico macrolide appartenente alla categoria degli azalidi.

Agenzia Italiana del Farmaco



La molecola è prodotta tramite aggiunta di un atomo di azoto all'anello lattonico dell'eritromicina A. Il nome chimico dell'azitromicina è 9-deossi-9a-aza-9a-metil-9a-omo-eritromicina A. Il peso molecolare è 749,0.

#### Meccanismo di azione

L'azitromicina, mediante legame con le subunità ribosomiali 50S, impedisce la traslocazione peptidica da un lato del ribosoma all'altro, con conseguente inibizione della sintesi proteica RNA dipendente negli organismi sensibili.

#### Elettrofisiologia cardiaca:

Il prolungamento dell'intervallo QT è stato studiato in uno studio randomizzato, controllato verso placebo, a gruppi paralleli su 116 soggetti sani che assumevano o cloroquina (1000 mg) da sola o in associazione ad azitromicina (500 mg, 1000 mg, 1500 mg una volta al giorno). La co-somministrazione con azitromicina determinava un aumento dell'intervallo QTc in maniera dipendente dalla dose e dalla concentrazione. Gli aumenti massimi del QTcF in confronto alla cloroquina in monoterapia sono stati in media (limite superiore dell'intervallo di confidenza 95%) di 5 (10) ms, 7 (12) ms e 9 (14) ms in seguito alla somministrazione concomitante di 500 mg, 1000 mg, 1500 mg di azitromicina rispettivamente.

#### Meccanismo di resistenza

I due meccanismi più frequenti, accertati, di resistenza ai macrolidi, inclusa azitromicina, sono la modifica del target (molto spesso attraverso la metilazione del rRNA 23S) e l'estruzione attiva. L'instaurarsi di questi meccanismi di resistenza varia da specie a specie e, all'interno della specie, la frequenza di resistenza varia a seconda della posizione geografica.

La principale modifica ribosomiale che determina la riduzione del legame dei macrolidi è la (N)-6 demetilazione post-trascrizionale dell'adenina al nucleotide A2058 (sistema di numerazione di E.coli) del rRNA 23S operata dalle metilasi codificate dal gene erm (eritromicina metilasi ribosomiale). Le modifiche ribosomiali spesso determinano resistenza crociata (fenotipo MLSB) ad altre classi di antibiotici i cui siti di legame ribosomiale si sovrappongono a quelli dei macrolidi: i lincosamidi (inclusa la clindamicina), e le Streptogramine di tipo B (che includono ad esempio quinupristina componente di quinupristina/dalfopristina). Differenti geni erm sono presenti in differenti specie batteriche, in particolare streptococchi e stafilococchi. La sensibilità ai macrolidi può essere anche influenzata da cambiamenti mutazionali riscontrati meno di frequente nei nucleotidi A2058 e A2059, e in alcune altre posizioni del 23S rRNA, o nelle proteine L4 e L22 della subunità ribosomiale maggiore.

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

Esiste una resistenza crociata tra *Streptococcus pneumoniae*, streptococco beta emolitico del gruppo A, *Enterococcus* spp. e *Staphylococcus aureus*, incluso lo *S. aureus* meticillina resistente (MRSA) all'eritromicina, all'azitromicina, agli altri macrolidi e lincosamidi.

Nel corso del tempo è stata notata una diminuzione della sensibilità ai macrolidi in particolare nello *Streptococcus pneumoniae* e nello *Staphylococcus aureus*, ed è stato anche osservato in streptococchi del gruppo viridans e nello *Streptococcus agalactiae*.

Esiste una maggiore probabilità che i ceppi di *S. pneumoniae* sensibili alla penicillina siano sensibili all'azitromicina rispetto ai ceppi di *S. pneumoniae* penicillina-resistenti; è meno probabile che lo *S. aureus* meticillinaresistente (MRSA) sia sensibile all'azitromicina rispetto allo *S. aureus* sensibile alla meticillina (MSSA).

### Test di breakpoints di sensibilità

I criteri di sensibilità EUCAST sono elencati nella tabella seguente.

Breakpoints di sensibilità EUCAST per azitromicina

Patogeni	MIC (mg/L)	
	Suscettibili	Resistenti
Staphylococcus spp.	≤ 1	> 2
Streptococcus spp. inclusi gruppi A, B, C, G	≤ 0.25	> 0.5
Streptococcus pneumoniae	≤ 0.25	> 0.5
Haemophilus influenzae	≤ 0.12	> 4
Moraxella catarrhalis	≤ 0.25	> 0.5
Neisseria gonorrhoeae	≤ 0.25	> 0.5

EUCAST= Comitato europeo per i test sulla sensibilità antimicrobica; MIC = Concentrazione Minima Inibente

#### Suscettibilità

La prevalenza della resistenza acquisita per alcune specie selezionate può differire, sia da un punto di vista geografico sia da un punto di vista temporale. Di conseguenza, è opportuno basarsi su dati locali relativi alla resistenza, in particolare per il trattamento di infezioni gravi. Laddove necessario il parere di un esperto deve essere richiesto quando la prevalenza della resistenza locale è tale da rendere discutibile l'utilità dell'agente almeno per quanto riguarda alcuni tipi di infezione.

Patogeni per i quali la resistenza potrebbe rappresentare un problema: prevalenza della resistenza pari o maggiore del 10% in almeno un paese dell'Unione Europea.

Tabella 1: spettro antibatterico dell'azitromicina

<b>Specie</b>	
<b>Specie suscettibili comuni</b>	
<b>Aerobi Gram-positivi</b>	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Eritromicina sensibile	
Penicillina sensibile	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Eritromicina sensibile	
<b>Aerobi Gram-negativi</b>	
<i>Bordetella pertussis</i>	
<i>Escherichia coli</i> -ETEC	
<i>Escherichia coli</i> -EAEC	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Haemophilus ducreyi</i>	
<i>Legionella</i> spp.	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
Eritromicina sensibile	
Eritromicina intermedia	
<i>Pasteurella multocida</i>	
<b>Anaerobi</b>	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	
<i>Prevotella</i> spp.	
<i>Porphyromonas</i> spp.	
<i>Propionibacterium</i> spp.	
<b>Altri microrganismi</b>	
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	
<i>Listeria</i> spp.	
<i>Mycobacterium avium</i> Complex	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
<b>Specie per le quali la resistenza acquisita potrebbe rappresentare un problema</b>	
<b>Aerobi Gram-positivi</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	
Meticillino-sensibile	
Stafilococco coagulase negativo	
Meticillino-sensibile <sup>+</sup>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Penicillina intermedia	
Penicillina resistenti	
Eritromicina intermedia	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Eritromicina intermedia	
<i>Streptococci viridans</i> group	
Penicillina intermedia	
<b>Aerobi Gram-negativi</b>	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
Eritromicina resistenti	
<b>Anaerobi</b>	
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	
<b>Organismi resistenti</b>	

<b>Specie</b>	
<b>Aerobi Gram positivi</b>	
<i>Corynebacterium</i> spp.	
<i>Enterococcus</i> spp.	
<i>Staphylococci</i> MRSA, MRSE	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Eritromicina resistenti	
Penicillina & Eritromicina resistenti	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Eritromicina resistenti	
<i>Streptococci viridans group</i>	
Penicillina resistenti	
Eritromicina resistenti	
<b>Aerobi Gram-negativi</b>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<b>Anaerobi</b>	
Gruppo <i>Bacteroides fragilis</i>	

+ Resistenza maggiore del 50%.

A seguito della valutazione degli studi condotti sui bambini, l'uso di azitromicina non è raccomandato per il trattamento della malaria, né in monoterapia né in combinazione con cloroquina o medicinali a base di artemisinina, dal momento che la non-inferiorità ai medicinali antimalarici raccomandati nel trattamento della malaria non complicata non è stata stabilita.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità dell'azitromicina è del 37% circa. Il picco plasmatico viene raggiunto dopo 2-3 ore. La concentrazione massima media osservata ( $C_{max}$ ) dopo una singola dose di 500 mg è approssimativamente 0,4 µg/ml.

### Distribuzione

L'azitromicina somministrata per via orale si distribuisce ampiamente in tutto l'organismo. Studi di farmacocinetica hanno evidenziato livelli tissutali dell'azitromicina molto più elevati (fino a 50 volte la concentrazione massima osservata nel plasma) rispetto a quelli plasmatici. Ciò indica che la sostanza si lega fortemente nei tessuti (volume di distribuzione in stato stazionario di circa 31 l/kg). La concentrazione massima media ( $C_{max}$ ) osservata dopo una singola dose di 500 mg equivale ad approssimativamente 0,4 mg/ml, 2-3 ore dopo la somministrazione. Alle dosi consigliate, non si verifica accumulo nel siero/plasma. Nei tessuti, in cui i livelli sono molto più elevati rispetto a quelli riscontrati nel siero/plasma, si verifica accumulo. Tre giorni dopo la somministrazione di 500 mg in dose singola o suddivisa le concentrazioni di 1,3-4,8 mg/g, 0,6-2,3 mg/g, 2,0-2,8 mg/g e 0-0,3 mg/ml sono state rispettivamente riscontrate nel polmone, nella prostata, nelle tonsille e nel siero.

Le concentrazioni in questi tessuti bersaglio sono superiori alle MIC90 dei patogeni più comuni.

Negli studi sperimentali *in vitro* e *in vivo*, l'azitromicina si accumula nei fagociti e il rilascio è promosso dalla fagocitosi attiva. Nei modelli animali tale processo sembra contribuire all'accumulo dell'azitromicina nel tessuto.

Il legame dell'azitromicina alle proteine del plasma è variabile e oscilla tra 52% a 0,005 µg/ml e tra 18% a 0,5 µg/ml in base alle concentrazioni nel siero.

### Biotrasformazione e eliminazione

L'emivita di eliminazione terminale nel plasma segue di 2-4 giorni l'emivita di eliminazione del farmaco dai tessuti. Il 12% circa di una dose somministrata per via endovenosa viene escreto in forma invariata tramite le urine nell'arco di 3 giorni, la percentuale maggiore nelle prime 24 ore. Nella bile umana sono state osservate concentrazioni pari a 237 µg/ml di azitromicina, 2 giorni dopo un trattamento terapeutico di 5 giorni, assieme a 10 metaboliti (formati da N-e O-demetilazione, da idrossilazione della desosamina e degli anelli agliconici e mediante scissione dei cladinio-coniugato). Investigazioni hanno suggerito che i metaboliti non rivestono alcun ruolo nell'attività microbiologica dell'azitromicina.

### Proprietà farmacocinetiche in popolazioni particolari

#### Compromissione renale

Dopo la somministrazione di una singola dose di azitromicina da 1g, la  $C_{max}$  media e l' $AUC_{0-120}$  sono risultate aumentate rispettivamente del 5,1% e 4,2%, in soggetti con compromissione renale da lieve a moderata (velocità di filtrazione glomerulare di 30-80 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) rispetto a soggetti con funzionalità renale normale (GFR > 80 ml/min). In soggetti con grave compromissione della funzionalità renale (GFR < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), la  $C_{max}$  media e l' $AUC_{0-120}$  sono risultate aumentate rispettivamente del 61% e 35% rispetto al normale.

#### Compromissione epatica

In pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, non vi sono evidenze di una variazione marcata della farmacocinetica dell'azitromicina nel siero rispetto ai pazienti con funzionalità epatica normale. Non esistono dati sull'impiego dell'azitromicina in caso di compromissione epatica più grave.

#### *Anziani*

La farmacocinetica dell'azitromicina negli anziani di sesso maschile è risultata simile a quella dei giovani adulti; tuttavia, nelle donne anziane, sebbene siano state osservate concentrazioni di picco più elevate (aumento del 30-50%), non si è verificato un accumulo significativo.

In volontari anziani (> 65 anni) sono stati osservati valori di AUC più alti (29%) dopo un trattamento di 5 giorni rispetto ai volontari più giovani (< 45 anni). Comunque, queste differenze non sono considerate clinicamente rilevanti; pertanto non è raccomandato alcun aggiustamento della dose.

#### *Popolazione pediatrica*

La farmacocinetica è stata studiata nei bambini di età compresa tra 4 mesi e 15 anni che assumevano capsule, granuli o sospensioni. Con la somministrazione di 10 mg/kg il 1° giorno, seguiti da 5 mg/kg dal 2° al 5° giorno, la  $C_{max}$  ottenuta risulta lievemente inferiore rispetto a quella degli adulti, con valori di 224 ug/l nei bambini di età compresa tra 0,6-5 anni dopo 3 giorni di assunzione del farmaco, e 383 ug/l in bambini di età compresa tra 6-15 anni. Il  $t_{1/2}$  di 36 ore nei bambini più grandi rientrava negli intervalli previsti per gli adulti.

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

Negli studi condotti su animali ad esposizioni 40 volte superiori rispetto a quelle ottenute a dosi terapeutiche cliniche, è stato riscontrato che l'azitromicina causava fosfolipidosi reversibile, ma di norma non provocava conseguenze di tipo tossicologico associate. La rilevanza di tali scoperte per gli esseri umani trattati con azitromicina, in base a quanto raccomandato, non è nota.

Studi elettrofisiologici hanno dimostrato che l'azitromicina prolunga l'intervallo QT.

#### Potenziale carcinogenico

Non sono stati condotti studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale carcinogenico.

#### Potenziale mutagenico

Non sono emerse evidenze di potenziali mutazioni genetiche e cromosomiche in modelli di test *in vivo* e *in vitro*.

#### Tossicità riproduttiva

Non sono stati osservati effetti teratogeni negli studi di embriotossicità condotti sui ratti dopo la somministrazione orale dell'azitromicina. Nei ratti, dosi giornaliere di azitromicina pari a 100 e 200 mg/kg di peso corporeo hanno provocato un lieve ritardo dell'ossificazione fetale e dell'aumento ponderale delle madri. Nell'ambito di studi peri e post natali condotti sui ratti, sono stati osservati lievi ritardi dopo il trattamento con 50 mg/kg/al dì e oltre di azitromicina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:

23

Cellulosa microcristallina (E460)  
Amido di mais pregelatinizzato  
Amido di sodio glicolato (tipo A)  
Silice colloidale anidra (E551)  
Sodio laurilsolfato  
Magnesio stearato (E470b)

Film di rivestimento della compressa:

Alcol polivinilico (parzialmente idrolizzato)  
Titanio Diossido (E171)  
Talco (E553b)  
Lecitina di soia  
Gomma xantana (E415)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna precauzione particolare per la conservazione.

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

Confezione blister in PVC/PVDC/alluminio.

Confezioni:

Azitromicina Mylan 500 mg compresse rivestite con film: 2, 3, 6, 12, 24, 30, 50 e 100 compresse rivestite con film.

Non tutte le confezioni saranno commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Qualsiasi prodotto inutilizzato o materiale di scarto dovrà essere smaltito in conformità con la normativa locale.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

## **8. NUMERO(I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

040104010 - "500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 2 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

040104022 - "500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 3 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

040104034 - "500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 6 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

040104046 - "500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 12 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

040104059 - "500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 24 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

040104061 - "500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL

040104073 - "500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/AL



040104085 - "500 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN  
BLISTER PVC/PVDC/AL

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Aprile 2011

**10. ULTIMA DATA DI REVISIONE**

Agenzia Italiana del Farmaco