

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AZACID 500 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

AZACID 500 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene:

Principio attivo:

Azitromicina diidrato 524,1 mg

pari a Azitromicina base 500 mg

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

##### 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

Il medesimo schema posologico è applicato al paziente anziano. Poiché i pazienti anziani possono trovarsi in condizioni di pro-aritmia in corso si raccomanda particolare cautela a causa del rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsione di punta (vedere il 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.

Il farmaco deve essere sempre somministrato in dose singola giornaliera.

AZACID (azitromicina) compresse 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.

#### 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 e 5.2).

#### 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 e 5.2).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 (Elenco degli eccipienti). L'uso del prodotto è controindicato nei pazienti con ipersensibilità all'eritromicina o ad uno qualsiasi degli antibiotici macrolidi o ketolidi.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Ipersensibilità

Come con l'eritromicina e altri macrolidi sono state riportate reazioni allergiche raramente gravi, tra cui l'edema angioneurotico e l'anafilassi (raramente fatale), reazioni dermatologiche tra cui pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), sindrome di Steven Johnson (SJS), necrosi epidermica tossica (TEN) e eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). Alcune di queste reazioni associate ad Azacid 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

Poiché il fegato è la principale via di eliminazione dell'azitromicina, il suo impiego nei pazienti con patologie epatiche significative deve essere intrapreso con cautela. Con azitromicina sono stati segnalati casi di epatite fulminante, potenzialmente causa di insufficienza epatica tale da costituire rischio per la vita (vedere paragrafo 4.8). Alcuni pazienti potrebbero aver sofferto di disturbi epatici pre-esistenti o potrebbero essere stati in trattamento con altri medicinali epatotossici. Nei casi in cui si sviluppano segni e sintomi di compromissione della funzionalità epatica, quali astenia a comparsa rapida associata ad ittero, urine scure, tendenza al sanguinamento o encefalopatia epatica, devono essere eseguiti immediatamente analisi/esami diagnostici per la funzionalità epatica. Se emergono disfunzioni epatiche la somministrazione di azitromicina deve essere subito interrotta.

## Derivati dell'ergotamina

In pazienti in trattamento con derivati dell'ergotamina, la co-somministrazione di antibiotici macrolidi ha aggravato le crisi di ergotismo. Attualmente non sono disponibili dati sulla possibilità di un'interazione tra ergotamina e azitromicina. Tuttavia, a causa della possibilità teorica di ergotismo, azitromicina ed i derivati dell'ergotamina non devono essere somministrate contemporaneamente.

Così come con ogni altra preparazione antibiotica, è raccomandata una particolare osservazione per l'eventuale insorgenza di superinfezioni con microrganismi non sensibili inclusi i funghi.

## Diarrea associata a *Clostridium difficile*

Con l'uso di quasi tutti gli antibiotici, compresa l'azitromicina, sono stati segnalati casi di 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 e porta 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 l'ipertossina causano un aumento dei tassi 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' inoltre necessaria un'attenta anamnesi poiché i casi di CDAD sono stati segnalati anche oltre due mesi dopo la somministrazione di antibiotici.

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

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).

#### Prolungamento dell'intervallo QT

Nel trattamento con altri macrolidi, compresa azitromicina, è stato riscontrato un prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT, con il rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati). Pertanto, poichè le seguenti situazioni possono aumentare il rischio di aritmie ventricolari (compresa la torsione di punta) che potrebbero causare un arresto cardiaco, l'azitromicina deve essere usata con cautela nei pazienti in condizioni di pro-aritmia in corso (specialmente donne e pazienti anziani) quali i pazienti:

- con prolungamento congenito o documentato dell'intervallo QT;
- in corso di trattamento con altri principi attivi con documentata attività di prolungamento dell'intervallo QT, quali antiaritmici delle classi IA (chinidina e procainamide) e III, (dofetilide, amiodarone e sotalolo), cisapride e terfenadina; agenti antipsicotici come pimozide, antidepressivi come citalopram, e fluorochinoloni come moxifloxacina e levofloxacina
- con alterazioni degli elettroliti, specialmente nei casi di ipopotassiemia e ipomagnesiemia
- con bradicardia clinicamente rilevante, aritmia cardiaca o insufficienza cardiaca grave.

Nei pazienti in terapia con azitromicina è stato osservato un aggravamento dei sintomi della miastenia gravis e la comparsa iniziale di sindrome miastenica (vedere paragrafo 4.8).

La sicurezza e l'efficacia della prevenzione o del trattamento del Micobatterio Avium Complex nei bambini non è stata provata

**AZACID 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 dell'azitromicina, sebbene sia stata osservata una riduzione di circa il 25% delle massime concentrazioni sieriche. Pertanto, i pazienti in terapia con azitromicina e antiacidi non devono assumere i due farmaci contemporaneamente.

### 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

E' stato osservato che la somministrazione contemporanea di dosi giornaliere 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 e colchicina

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

### Zidovudina

La somministrazione di dosi singole da 1000 mg e di dosi multiple da 1200 mg o 600 mg di azitromicina ha leggermente modificato 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 mononucleate del sangue periferico. 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, infatti, non si verifica induzione o inattivazione del citocromo P450 epatico tramite il complesso dei suoi metaboliti.

### Ergotamina

A causa della possibile insorgenza di crisi di ergotismo, l'uso concomitante di azitromicina e derivati dell'ergotamina è sconsigliato (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'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 causato alterazioni delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina (basate sull'inibizione della HMG CoA reduttasi). Tuttavia, nel periodo post-marketing sono stati riportati casi di rhabdomiolisi in pazienti in trattamento con azitromicina e statine.

### Carbamazepina

Nel corso di 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 a distanza di 2 ore dall'azitromicina, non si sono evidenziate alterazioni nella farmacocinetica dell'azitromicina.

### Anticoagulanti orali di tipo cumarinico

Nel corso di uno studio di interazione 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.

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, l'eventuale somministrazione contemporanea dei due farmaci richiede cautela. Qualora la co-somministrazione dei due farmaci fosse strettamente necessaria, si dovranno attentamente monitorare 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 azitromicina (600 mg) e di efavirenz (400 mg) per 7 giorni non ha prodotto interazioni farmacocinetiche clinicamente significative.

### Fluconazolo

La somministrazione concomitante di una dose singola di azitromicina (1200 mg) non ha alterato la farmacocinetica di una dose singola di fluconazolo (800 mg). Il tempo di esposizione totale e l'emivita dell'azitromicina non sono state influenzate dalla somministrazione contemporanea di fluconazolo, mentre è stata osservata una diminuzione della  $C_{max}$  (18%) clinicamente irrilevante.

### Indinavir

La somministrazione concomitante di una dose singola di azitromicina (1200 mg) non ha evidenziato un effetto statisticamente significativo sulla farmacocinetica dell'indinavir somministrato tre volte al giorno per 5 giorni in dosi da 800 mg.

### 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. Non sono state osservate reazioni avverse clinicamente significative e non è necessaria alcuna modifica del dosaggio.

### Rifabutina

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

Casi di neutropenia sono stati osservati in alcuni pazienti che assumevano i due farmaci contemporaneamente; sebbene la neutropenia sia stata associata all'uso della rifabutina, non è stata stabilita una relazione di causalità tra i suddetti episodi di neutropenia e l'associazione rifabutina-azitromicina (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati).

### Sildenafil

Nei volontari sani di sesso maschile non sono stati riscontrati effetti di azitromicina (500 mg/die per 3 giorni) sulle AUC e  $C_{max}$  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 alcuni rari casi in cui la possibilità di una tale interazione non poteva essere del tutto esclusa; non c'è tuttavia alcuna prova scientifica che l'interazione si sia verificata.

#### Teofillina

La somministrazione contemporanea di azitromicina e teofillina a volontari sani non ha evidenziato un'interazione farmacocinetica clinicamente significativa tra i due farmaci.

#### 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/Sulfametoxazolo

Dopo somministrazione concomitante per 7 giorni di trimetoprim/sulfametoxazolo (160 mg/800 mg) e di azitromicina (1200 mg), al 7° giorno non è stato osservato alcun effetto significativo sulle concentrazioni di picco, sul tempo di esposizione o sull'escrezione urinaria sia del trimetoprim che del sulfametoxazolo. Le concentrazioni sieriche di azitromicina sono simili a quelle riscontrate in altri studi.

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

Non sono disponibili studi adeguati sull'uso di azitromicina nelle donne in gravidanza

In uno studio di tossicità riproduttiva condotto sugli animali è stato dimostrato che l'azitromicina attraversa la placenta, ma non è stato riscontrato un effetto teratogenico. La sicurezza dell'azitromicina in gravidanza non è stata confermata, pertanto, l'azitromicina durante la gravidanza deve essere usata soltanto se il beneficio è superiore al rischio. E' stato riscontrato che l'azitromicina viene escreta nel latte materno ma non sono disponibili studi clinici adeguati e ben controllati condotti sulle donne durante l'allattamento che abbiano caratterizzato la farmacocinetica dell'escrezione dell'azitromicina nel latte materno.

#### **Fertilità**

In studi di fertilità condotti sul ratto, è stata osservata una riduzione del tasso di gravidanze a seguito della somministrazione di azitromicina. La rilevanza di questo dato nell'uomo non è nota.

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

Non esistono prove per cui l'azitromicina possa avere effetti sulla capacità dei pazienti di guidare o azionare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**



Nella tabella sottostante sono elencate le reazioni avverse identificate durante la conduzione degli studi clinici e nel corso della sorveglianza post-marketing, suddivise in base alla classificazione sistemico-organica e alla frequenza. Le reazioni avverse identificate nel corso della sorveglianza post-marketing sono riportate in corsivo. La frequenza viene definita utilizzando i seguenti parametri: Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Molto raro ( $< 1/10.000$ ); e Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

**Reazioni avverse con correlazione possibile o probabile all'azitromicina sulla base dei risultati degli studi clinici e della sorveglianza post-marketing.**

<b>Classificazione sistemico-organica</b>	<b>Molto comune</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Comune</b> (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	<b>Non comune</b> (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	<b>Raro</b> (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )	<b>Frequenza non nota</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b>			Candidiasi, infezioni vaginali, polmonite, infezioni fungine, infezioni batteriche, faringite, gastroenterite e, disturbi respiratori, rinite, candidiasi orale		Colite pseudomembranosa (vedere paragrafo. 4.4)
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			Leucopenia, neutropenia, eosinofilia		Trombocitopenia, anemia emolitica
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Angioedema, ipersensibilità		Reazione anafilattica (vedere paragrafo 4.4)
<b>Disturbi del metabolismo e</b>			Anoressia		

<b>della nutrizione</b>					
<b>Disturbi psichiatrici</b>			Nervosismo, insonnia	Agitazioni	Aggressività, ansia, delirio, allucinazione
<b>Disturbi del sistema nervoso</b>		Cefalea	Capogiri, sonnolenza, disgeusia, parestesia		Sincope, convulsioni, ipoestesia, iperattività psicomotoria, anosmia, ageusia, parosmia, miastenia gravis (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie dell'occhio</b>			Compromissione della vista		
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			Disturbi uditivi, vertigini		Compromissione dell'udito compresa sordità e/o tinnito
<b>Patologie cardiache</b>			Palpitazioni		Torsione di punta (vedere paragrafo 4.4), aritmia (vedere paragrafo 4.4) compresa tachicardia ventricolare, prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie vascolari</b>			Vampate di calore		Ipotensione
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			Dispnea, epistassi		

<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea	Vomito, dolore addominale, nausea	Costipazione, stipsi, flatulenza, dispepsia, gastrite, disfagia, distensione addominale, bocca secca, eruttazione, ulcere della bocca, ipersecrezione e salivare		Pancreatite, scolorimento della lingua
<b>Patologie epatobiliari</b>			Epatite	Alterazione della funzionalità epatica, ittero colestatico	Insufficienza epatica (che raramente ha determinato il decesso) (vedere paragrafo 4.4), epatite fulminante, necrosi epatica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			Eruzione cutanea, prurito, orticaria, dermatite, secchezza della pelle, iperidrosi	Reazione di fotosensibilità; Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)	Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			Osteoartrite, mialgia, dolore alla schiena, dolore al collo		Artralgia
<b>Patologie renali e urinarie</b>			Disuria, dolore renale		Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale
<b>Patologie</b>			Metrorragia,		

<b>dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>			disturbi testicolari		
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Dolore in sede di iniezione, * infiammazione in sede di iniezione*	Edema, astenia, malessere, affaticamento, edema facciale, dolore toracico, febbre, dolore, edema periferico		
<b>Esami diagnostici</b>		Diminuzione della conta linfocitaria, aumento della conta degli eosinofili, diminuzione del bicarbonato ematico, aumento dei basofili, aumento dei monociti, aumento dei neutrofili	Aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento della bilirubina ematica, aumento dell'urea ematica, aumento della creatinina ematica, alterazioni del potassio ematico, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento dei cloruri, aumento del		

			glucosio, aumento delle piastrine, diminuzione dell'ematocrito, aumento dei bicarbonati, alterazione anomala del sodio		
<b>Ferite e avvelenamento</b>			Complicazioni e post procedurale		

\* soltanto per la polvere per soluzione per infusione

**Reazioni avverse con correlazione possibile o probabile alla profilassi e al trattamento del Mycobacterium avium complex e al trattamento sulla base dei risultati degli studi clinici e della sorveglianza post-marketing.**

<b>Classificazione sistemico-organica</b>	<b>Molto comune</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Comune</b> (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	<b>Non comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Anoressia	
<b>Disturbi del sistema nervoso</b>		Capogiri, cefalea, parestesia, disgeusia	Ipoestesia
<b>Patologie dell'occhio</b>		Compromissione della vista	
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Sordità	Compromissione dell'udito, tinnito
<b>Patologie cardiache</b>			Palpitazioni
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea, dolore addominale, nausea, flatulenza, disturbo intestinale, feci molli		
<b>Patologie epatobiliari</b>			Epatite
<b>Patologie della cute e</b>		Eruzione	Sindrome di

<b>del tessuto sottocutaneo</b>		cutanea, prurito	Stevens-Johnson, reazione di 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.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

#### 4.9 Sovradosaggio

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

## 5. PROPRIETA' 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 MIC<sub>90</sub> 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 cladiniosi-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 AUC<sub>0-120</sub> (8.8 µg-hr/ml vs. 11.7 µg-hr/ml), C<sub>max</sub> (1.0 µg/ml vs. 1.6 µg/ml) e CL<sub>r</sub> (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 anidra, magnesio stearato.

**Rivestimento:** ipromellosa (E464), titanio diossido (E171), triacetina (E1518), lattosio monoidrato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Conservare a temperatura non superiore a 30 °C.

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

Blister PVC contenente 3 compresse rivestite con film da 500 mg.

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

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

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

GENETIC S.P.A. Via Della Monica, 26 84083 - CASTEL SAN GIORGIO - SALERNO (SA)

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

"AZACID 500 mg compresse rivestite con film" 3 compresse - A.I.C. n. 039510019

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**  
05/07/2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco