

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AZITROMICINA PHARMEG 500 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene:

*Principio attivo:* 524,1 mg di azitromicina diidrato pari a 500 mg di azitromicina.

*Eccipiente con effetti noti:* lattosio

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 (sinusiti, tonsilliti e faringiti);
- infezioni delle basse vie respiratorie (incluse bronchiti e polmoniti);
- infezioni dell'orecchio medio (otite media acuta);
- 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* e di *Haemophilus ducreyi*: 1000 mg, assunti una sola volta, in un'unica somministrazione orale.

##### Anziani

Il medesimo schema posologico usato negli adulti può essere applicato al paziente anziano.

Poiché i pazienti anziani sono dei soggetti maggiormente predisposti all'insorgenza di aritmie cardiache, si raccomanda particolare cautela per il possibile rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4).

##### Popolazione pediatrica

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.

AZITROMICINA PHARMEG può essere assunta 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.

#### Modo di somministrazione

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 paragrafi 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 paragrafi 4.4 e 5.2).

### **4.3 Controindicazioni**

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

Grave insufficienza epatica.

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

#### Ipersensibilità

Come per l'eritromicina e altri macrolidi, sono state segnalate rare reazioni allergiche gravi, tra cui l'edema angioneurotico e l'anafilassi (raramente fatale), reazioni dermatologiche tra cui pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), sindrome di Stevens Johnson (SJS), necrosi epidermica tossica (TEN) (raramente fatale) ed eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). Alcune di queste reazioni associate ad AZITROMICINA PHARMEG 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 importanti deve essere intrapreso con cautela.

Con azitromicina sono stati segnalati casi di alterata funzionalità epatica, epatite, ittero colestatico, necrosi epatica ed epatite fulminante, potenzialmente causa di insufficienza epatica, alcuni dei quali sono risultati fatali (vedere paragrafo 4.8). Alcuni pazienti potrebbero aver avuto malattie epatiche pregresse o potrebbero aver assunto altre specialità medicinali epatotossiche.

Nei casi in cui si sviluppano segni e sintomi di disfunzione epatica, quali astenia a comparsa rapida associata ad ittero, urine scure, tendenza al sanguinamento o encefalopatia epatica, si devono eseguire immediatamente analisi/esami diagnostici per la funzionalità epatica. Interrompere immediatamente il trattamento con azitromicina se si verificano segni di disfunzione epatica.

#### Derivati dell'ergotamina

In pazienti in trattamento con derivati dell'ergotamina la co-somministrazione di antibiotici macrolidi ha precipitato crisi di ergotismo. Attualmente non vi sono dati a disposizione sulla possibilità di un'interazione tra azitromicina ed ergotamina. Tuttavia, a causa della possibilità teorica di ergotismo, azitromicina ed 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, tra cui 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 diarrea. I ceppi di *C. difficile* che producono tossine in eccesso causano un aumento dei tassi di morbilità e mortalità, poiché queste infezioni sono in genere refrattarie alla terapia antibatterica e richiedono spesso una colectomia. Bisogna considerare la possibilità di diarrea associata a *C. difficile* in tutti i pazienti che presentano diarrea a seguito di trattamento antibiotico. È inoltre necessaria un'attenta anamnesi poiché i casi di diarrea associata a *C. difficile* 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).

#### Prolungamento dell'intervallo QT

Nel trattamento con i macrolidi, inclusa azitromicina, è stato riscontrato all'ECG un prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT, determinando il rischio di sviluppo di aritmia cardiaca e torsione di punta (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, dato che le seguenti situazioni possono determinare un aumento del rischio di aritmie ventricolari (comprese la torsione di punta) che può portare ad un arresto cardiaco, l'azitromicina deve essere usata con cautela nei pazienti che presentano concomitanti condizioni di proaritmia (soprattutto in donne e pazienti anziani).

I medici prescrittori devono tenere in considerazione il rischio del prolungamento dell'intervallo QT, che può essere fatale, nel valutare i rischi-benefici di azitromicina in gruppi di pazienti a rischio, come:

- pazienti con prolungamento congenito o documentato dell'intervallo QT;
  - pazienti in trattamento con altri principi attivi che prolungano l'intervallo QT, quali antiaritmici della classe IA (chinidina e procainammide) e classe III (amiodarone, dofetilide e sotalolo), cisapride e terfenadina, farmaci antipsicotici come pimozide, antidepressivi come citalopram, fluorochinoloni come moxifloxacina, levofloxacina e cloroquina;
  - pazienti con alterazioni degli elettroliti, specialmente nei casi di ipopotassiemia e ipomagnesiemia;
  - pazienti con bradicardia clinicamente rilevante, aritmia cardiaca o grave insufficienza cardiaca;
  - donne ed anziani che potrebbero mostrare maggiore sensibilità agli effetti (correlati al farmaco) dell'alterazione dell'intervallo QT.

Nei pazienti in terapia con azitromicina sono state riportate esacerbazione dei sintomi della miastenia gravis e comparsa iniziale di sindrome miastenica (vedere paragrafo 4.8).

La sicurezza e l'efficacia di azitromicina per via endovenosa nel trattamento delle infezioni nei bambini non sono state stabilite.

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

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti**

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

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente senza sodio.

## **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 *steady state* non ha evidenziato interazioni farmacocinetiche né alterazioni significative dell'intervallo QT.

### Didanosina

È stato osservato che la somministrazione contemporanea di dosi giornaliere di azitromicina 1200 mg/die e didanosina 400 mg/die in sei pazienti HIV positivi non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica allo *steady state* della didanosina rispetto al placebo.

### Digossina e colchicina (substrati della glicoproteina P)

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

### Zidovudina

La somministrazione di dosi singole da 1000 mg e di dosi multiple da 1200 mg o 600 mg di azitromicina non ha sostanzialmente 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 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, 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).

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.

#### Inibitori della HMG-CoA reduttasi (Statine)

La somministrazione concomitante di atorvastatina (10 mg/die) e azitromicina (500 mg/die) non ha causato alterazioni delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina (sulla base di un saggio di inibizione della HMG CoA reduttasi) e quindi non ha causato alterazioni dell'attività della HMG CoA reduttasi. Tuttavia, sono stati segnalati casi post-marketing di rabdomiolisi in pazienti in trattamento con azitromicina e statine.

#### Carbamazepina

Nel corso di uno studio di interazione 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.

#### 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 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 *steady state* (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 del dosaggio, è consigliato un attento monitoraggio degli effetti collaterali dell'azitromicina.

### 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 sia noto che la rifabutina determini neutropenia, non è stato possibile stabilire una relazione di causalità tra i suddetti episodi di neutropenia e l'associazione rifabutina-azitromicina (vedere paragrafo 4.8).

### 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.

### Teofillina

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

### 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.

### 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 riscontrato 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.

### Anticoagulanti orali di tipo cumarinico

Nel corso di uno studio di farmacocinetica condotto su volontari sani è stato osservato che l'azitromicina non modifica l'effetto anticoagulante di una singola dose di warfarin da 15 mg.

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.

Per quanto riguarda l'uso concomitante di azitromicina e di altri farmaci che agiscono sulla coagulazione, poiché non sono stati condotti studi specifici di interazione, si consiglia un attento monitoraggio di quei pazienti che assumono i suddetti farmaci in associazione.

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

Non ci sono dati adeguati sull'utilizzo di azitromicina nelle donne durante la gravidanza.

La sicurezza dell'azitromicina durante la gravidanza non è stata verificata. Pertanto, l'azitromicina deve essere utilizzata in gravidanza soltanto se il beneficio supera il rischio.

##### Gravidanza

Sono stati condotti studi di riproduzione animale con l'utilizzo di dosi scalari fino al raggiungimento di concentrazioni materne moderatamente tossiche. Da questi studi non è emersa alcuna evidenza di pericoli per il feto dovuti ad azitromicina. Gli studi di tossicità riproduttiva animale hanno mostrato che l'azitromicina attraversa la placenta, ma non sono stati osservati effetti teratogeni. Non sono tuttavia disponibili studi adeguati e ben controllati riguardanti l'uso di azitromicina nelle donne in gravidanza. Poiché gli studi di riproduzione animale non sono sempre predittivi della risposta umana e poiché la sicurezza di azitromicina non è stata confermata per quanto riguarda il suo impiego durante la gravidanza, azitromicina deve essere usata soltanto se strettamente necessario, valutando il rapporto beneficio/rischio.

##### Allattamento

Le informazioni limitate disponibili dalla letteratura pubblicata, indicano che l'azitromicina è presente nel latte umano ad una dose giornaliera mediana più alta stimata tra 0,1 e 0,7 mg/kg/die. Non sono stati osservati effetti indesiderati sui neonati allattati al seno.

Deve essere deciso se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con azitromicina prendendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia per la donna.

##### Fertilità

In studi sulla fertilità condotti sui ratti è stata notata una riduzione del tasso di fertilità in seguito alla somministrazione di azitromicina. La rilevanza di questi risultati nell'uomo non è nota.

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

Non esistono dati che dimostrino che l'azitromicina possa influenzare la capacità dei pazienti di guidare veicoli o di usare 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 ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ); Molto raro ( $< 1/10.000$ ); 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.**

Classificazion	Molt	Comune	Non comune	Raro	Molto raro (<	Frequenza non
----------------	------	--------	------------	------	---------------	---------------

<b>e sistemico-organica</b>	<b>o comune</b> (≥1/10)	(≥1/100 e <1/10)	(≥1/1.000 e <1/100)	(≥1/10.000 e <1/1.000)	1/10.000)	<b>nota</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b>			Infezione da Candida, Infezioni vaginali, Polmonite, Infezione fungina, Infezione batterica, Faringite, Gastroenterite, Disturbi respiratori, Rinite, Candidiasi orale			<i>Colite pseudomembranosa</i> (vedere par. 4.4)
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			Leucopenia, Neutropenia, Eosinofilia			<i>Trombocitopenia, Anemia emolitica</i>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			<i>Angioedema, Ipersensibilità</i>			<i>Reazione anafilattica</i> (vedere par. 4.4)
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			Anoressia			
<b>Disturbi psichiatrici</b>			Nervosismo, Insonnia	Agitazione		<i>Aggressività, Ansia, Delirio, Allucinazioni</i>
<b>Disturbi del sistema nervoso</b>		Cefalea	Capogiro, Sonnolenza, Disgeusia, Parestesia			<i>Sincope, Convulsioni, Ipoestesia, Iperattività psicomotoria, Anosmia, Ageusia, Parosmia, Miastenia gravis</i> (vedere par. 4.4)
<b>Patologie dell'occhio</b>			Compromissione della visione			



<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			Disturbo dell'orecchio, Vertigini			Compromissione dell'udito inclusa sordità e/o tinnito
<b>Patologie cardiache</b>			Palpitazioni			<i>Torsioni di punta (vedere par. 4.4)</i> <i>Aritmia (vedere par. 4.4) compresa tachicardia ventricolare,</i> <i>Prolungamento dell'intervallo QT visto all'elettrocardiogramma (vedere par. 4.4)</i>
<b>Patologie vascolari</b>			Vampate di calore			<i>Ipotensione</i>
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			Dispnea, Epistassi			
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea	Vomito, Dolore addominale, Nausea	Stipsi, Flatulenza, Dispepsia, Gastrite, Disfagia, Distensione addominale, Bocca secca, Eruttazione, Ulcerazione della bocca, Ipersecrezione e salivare			<i>Pancreatite,</i> <i>Alterazione del colore della lingua</i>
<b>Patologie epatobiliari</b>				Alterazione della funzionalità epatica, Ittero colestatico		<i>Insufficienza epatica (raramente fatale) (vedere par. 4.4),</i> <i>Epatite fulminante,</i> <i>Necrosi epatica</i>
<b>Patologie della cute e del tessuto</b>			Eruzione cutanea, Orticaria,	Reazione di fotosensibilizzazione		Sindrome di Stevens Johnson, <i>Necrolisi</i>

<b>sottocutaneo</b>			Prurito, Dermatite, Pelle secca, Iperidrosi	sibilità, <i>Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)</i> <sup>§</sup> . <i>Eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)</i> <sup>§</sup>		<i>epidermica tossica, Eritema multiforme.</i>
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			Osteoartrite, Mialgia, Mal di schiena, Dolore al collo			Artralgia
<b>Patologie renali e urinarie</b>			<i>Disuria, Dolore renale</i>			<i>Insufficienza renale, Nefrite interstiziale acuta</i>
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>			Metrorragia, 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, Fatica, Edema facciale, Dolore toracico, Piressia, Dolore, Edema periferico			
<b>Esami diagnostici</b>		Diminuzione della conta linfocitari	Aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST),			

		a, Aumento della conta degli eosinofili, Diminuzione del bicarbonato ematico, Aumento dei basofili, Aumento dei monociti, Aumento dei neutrofil	Aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT), Aumento della bilirubina ematica, Aumento dell'urea ematica, Aumento della creatinina ematica, Alterazioni del potassio ematico, Aumento della fosfatasi alcalina ematica, Aumento dei livelli di cloruro ematico, Aumento del glucosio ematico, Aumento delle piastrine, Diminuzione dell'ematocrito, Aumento del bicarbonato, Alterazioni dei livelli di sodio ematico			
<b>Traumatismi e avvelenamenti</b>			Complicazioni post procedurali			

<sup>s</sup>Frequenza ADR rappresentata dal limite superiore stimato dell'intervallo di confidenza del 95% calcolato utilizzando la "Regola del 3"

\* Solo per la formulazione in polvere per soluzione per infusione

**Reazioni avverse possibilmente o probabilmente correlate alla profilassi e al trattamento di *Mycobacterium Avium Complex* sulla base degli studi clinici e della sorveglianza post-marketing. Queste reazioni avverse differiscono da quelle riportate con le formulazioni a rilascio immediato o le formulazioni a rilascio prolungato, in natura o in frequenza:**

<b>Classificazione sistemico-organica</b>	<b>Molto comune</b> (≥1/10)	<b>Comune</b> (≥ 1/100 e <1/10)	<b>Non comune</b> (≥1/1.000 e <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 visione	
<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, Disturbi addominali, Feci molli		
<b>Patologie epatobiliari</b>			Epatite
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Eruzione cutanea, Prurito	Sindrome di 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>		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'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

### 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

L'azitromicina è la prima di una sottoclasse 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.

### Meccanismo d'azione

L'azitromicina si lega al rRNA 23S della subunità ribosomiale 50S. L'azitromicina blocca la sintesi proteica inibendo la fase di transpeptidazione/traslocazione della sintesi proteica e inibendo l'assemblaggio della subunità ribosomiale 50S.

### 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 (le cui differenze osservate rispetto al placebo variano nell'intervallo tra 18,4 e 35 ms) 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 di rRNA 23S) e l'estrusione 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 32S operata dalle metilasi codificate dal gene *erm* (eritromicina metilasi ribosomiale).

Le modifiche ribosomiali spesso determinano resistenza crociata (fenotipo MLS<sub>B</sub>) 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 Gam-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).

### **Metodologia per la determinazione della sensibilità in vitro dei batteri all'azitromicina**

I test di sensibilità dovrebbero essere condotti utilizzando metodi di laboratorio standardizzati, come quelli descritti dal *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Questi includono il metodo di diluizione (determinazione della MIC) e il metodo di determinazione della sensibilità su disco.

Sia il CLSI che il Comitato Europeo sui Test di Suscettibilità Antimicrobica (EUCAST) forniscono criteri interpretativi per questi metodi.

Sulla base di una serie di studi, si raccomanda che l'attività *in vitro* di azitromicina debba essere testata in ambiente aerobico, per assicurare il pH fisiologico del mezzo di crescita. Elevate pressioni di CO<sub>2</sub>, come spesso usate per gli streptococchi e i batteri anaerobi, e occasionalmente per altre specie,

comporta una riduzione del pH del mezzo. Ciò ha un effetto negativo importante sulla potenza apparente di azitromicina e degli altri macrolidi.

L'EUCAST ha stabilito, inoltre, i breakpoint di sensibilità per l'azitromicina in base alla determinazione della MIC. I criteri di sensibilità EUCAST sono elencati nella tabella seguente:

#### Breakpoints di sensibilità per azitromicina

	MIC (mg/L)	
	Sensibile	Resistente
<i>Staphylococcus spp.</i>	$\leq 1$	$> 2$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Streptococcus</i> $\beta$ emolitico <sup>a</sup>	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,12$	$> 4$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$

<sup>a</sup>include i gruppi A, B, C, G

EUCAST = *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*; MIC = Concentrazione Minima Inibente.

#### Spettro antibatterico

La prevalenza della resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per specie selezionate, ed è auspicabile avere informazioni locali sulle resistenze, in particolare quando si trattano infezioni gravi. Se necessario deve essere richiesta una consulenza di esperti qualora la prevalenza locale dei ceppi resistenti è tale che l'utilità degli agenti, in almeno alcuni tipi di infezioni, è discutibile.

L'azitromicina mostra resistenze crociate con i germi Gram-positivi eritromicina-resistenti. Come sopra descritto alcune modificazioni ribosomiali determinano resistenze crociate con 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). 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*.

Gli organismi comunemente sensibili all'azitromicina includono:

Batteri Gram-positivi aerobi facoltativi (isolati eritromicina-sensibili): *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae*\*, *S. pneumoniae*\*, *Streptococcus pyogenes*\*, altri streptococchi  $\beta$  emolitici (gruppi C, F, G), streptococchi del gruppo *viridans*. Germi macrolidi-resistenti sono trovati isolati abbastanza di frequente tra i batteri Gram-positivi aerobi facoltativi, in particolare tra *S. aureus* meticillino-resistente (MRSA) e *S. pneumoniae* penicillino-resistente (PRSP).

Batteri Gram-negativi aerobi facoltativi: *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus ducreyi*\*, *Haemophilus influenzae*\*, *Haemophilus parainfluenzae*\*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*\*, e *Neisseria gonorrhoeae*\*. *Pseudomonas spp.* e la maggior parte di *Enterobacteriaceae* sono intrinsecamente resistenti all'azitromicina, anche se l'azitromicina è stata utilizzata per il trattamento delle infezioni da *Salmonella enterica*.

Batteri anaerobi: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.* e *Prevotella bivia*.

Altre specie batteriche: *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*\*, *Mycoplasma pneumoniae*\*, *Treponema pallidum* e *Ureaplasma urealyticum*.

Patogeni opportunisti associati all'infezione da HIV. MAC\*, e i microrganismi eucarioti *Pneumocystis jirovecii* e *Toxoplasma gondii*.

\*L'efficacia di azitromicina contro le specie descritte è stata dimostrata in studi clinici.

### Popolazione pediatrica

In seguito alla valutazione di studi condotti sui bambini, poiché non è stata stabilita la non inferiorità rispetto ai medicinali antimalarici raccomandati nel trattamento della malaria non complicata, 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 artemisia.

## **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 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 AUC<sub>0-120</sub> (8.8 µg-h/ml vs. 11.7 µg-h/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, titanio diossido, triacetina, lattosio monoidrato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

36 mesi

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

Conservare a temperatura non 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.

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

Pharmeg S.r.l.

Via Dei Giardini, 34

85033 Episcopia (PZ)

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AZITROMICINA PHARMEG "500 mg compresse rivestite con film" 3 compresse AIC: 038757011

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

Data della prima autorizzazione: 20/07/2009

Data del rinnovo più recente: 15/01/2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**