

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AZITROX 500 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 524 mg di azitromicina diidrato pari a 500 mg di azitromicina.

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato. Ogni compressa contiene 10,80 mg di lattosio monoidrato.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse da bianche a quasi bianche, a forma di capsula, rivestite con film, con una linea d'incisione su un lato e lisce sull'altro lato.

La compressa può essere suddivisa in due dosi uguali per facilitarne la deglutizione.

## 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);
- infezioni odontostomatologiche;
- infezioni della cute e dei tessuti molli;
- uretriti non gonococciche (da *Chlamydia trachomatis*);
- ulcera molle (da *Haemophilus ducreyi*).

Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

*Adulti e giovani con peso corporeo pari e superiore a 45 Kg*

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.

#### *Bambini e adolescenti di peso inferiore a 45 kg*

Le compresse non sono indicate in questi pazienti. Possono essere usate altre forme farmaceutiche di azitromicina, come ad esempio le sospensioni.

#### *Anziani*

Negli anziani viene utilizzato lo stesso dosaggio degli adulti. Poiché i pazienti anziani possono essere pazienti con condizioni proaritmiche in corso, si raccomanda particolare cautela a causa del rischio di sviluppo di aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4).

#### *Alterata funzionalità renale*

Non è richiesto un aggiustamento posologico nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderato (GFR 10 - 80 ml/min.) (vedere paragrafo 4.4), mentre bisogna avere cautela in quelli con danno renale grave (GFR < 10 ml/min) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Alterata funzionalità epatica*

Non è richiesto un aggiustamento posologico nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.4 e 5.2).

#### Modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere assunto in dose singola giornaliera. Le compresse devono essere ingerite intere e possono essere assunte con o senza cibo. L'assunzione di cibo prima della somministrazione del prodotto può attenuare gli eventuali effetti indesiderati di tipo gastrointestinale causati dall'azitromicina.

### **4.3 Controindicazioni**

L'uso di questo prodotto è controindicato nei pazienti con 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.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

La selezione di azitromicina per il trattamento di un singolo paziente deve tener conto dell'appropriatezza dell'uso dell'agente antibatterico macrolide sulla base di un'adeguata diagnosi per determinare l'eziologia batterica dell'infezione nelle indicazioni approvate e la prevalenza della resistenza all'azitromicina e ad altri macrolidi.

Nelle aree con elevata incidenza di resistenza all'eritromicina A, è particolarmente importante tenere in considerazione l'evoluzione del modello di sensibilità all'azitromicina e agli altri antibiotici.

Come per altri macrolidi, per azitromicina sono stati riferiti tassi elevati di resistenza elevata dello *Streptococcus pneumoniae* in alcuni paesi europei (vedere paragrafo 5.1). Ciò deve essere preso in considerazione nel trattamento di infezioni causate da *Streptococcus pneumoniae*.

#### *Ipersensibilità*

Come con l'eritromicina e altri macrolidi sono state segnalate rare reazioni allergiche gravi, tra cui l'edema angioneurotico e l'anafilassi (raramente fatale), reazioni dermatologiche tra cui pustolosi

esantematica acuta generalizzata (AGEP), sindrome di Stevens Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) (raramente fatale) e eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). Alcune di queste reazioni associate a AZITROX 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.

#### Insufficienza renale:

Non è necessario un aggiustamento posologico nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (GFR 10 - 80 ml/min.). Nei pazienti con grave compromissione renale (GFR <10 ml/min.) è stato osservato un aumento del 33% dell'esposizione sistemica all'azitromicina (vedere paragrafo 5.2).

#### Epatotossicità:

Poiché il fegato rappresenta la principale via di eliminazione per l'azitromicina, l'uso di azitromicina in pazienti con malattie 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 possono aver avuto una malattia epatica preesistente o possono aver assunto medicinali epatotossici.

In caso di segni e sintomi di disfunzione epatica, quali rapido sviluppo di astenia associata a ittero, urine scure, tendenza al sanguinamento o encefalopatia epatica, devono essere immediatamente eseguiti i test/esami di funzionalità epatica. La somministrazione di azitromicina deve essere interrotta in caso 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. Non vi sono dati a disposizione sulla possibilità di un'interazione tra ergotamina e azitromicina. Tuttavia, a causa della possibilità teorica di ergotismo, azitromicina e ergotamina non devono essere somministrati in concomitanza (vedere paragrafo 4.5).

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.

#### 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, con il rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, poiché le seguenti situazioni possono condurre ad un aumento del rischio di aritmie ventricolari (incluse torsioni di punta) che possono causare arresto cardiaco, azitromicina deve essere usata con cautela in pazienti con condizioni proaritmiche in corso (in particolare 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 procainamide) e della classe III (dofetilide, amiodarone e sotalolo),

cisapride e terfenadina, farmaci antipsicotici come pimozide, antidepressivi come citalopram, fluorochinoloni come moxifloxacina e levofloxacina, 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.

#### Infezioni da pneumococco:

Come per altri macrolidi, per azitromicina sono stati riferiti tassi elevati di resistenza dello *Streptococcus pneumoniae* (>30%) in alcuni paesi europei (vedere paragrafo 5.1). Ciò deve essere preso in considerazione nel trattamento di infezioni causate da *Streptococcus pneumoniae*.

In considerazione della resistenza crociata tra i macrolidi, nelle aree ad elevata incidenza di resistenza all'eritromicina, è particolarmente importante tenere in considerazione l'evoluzione del modello di sensibilità all'azitromicina e ad altri antibiotici (vedere paragrafo 5.1).

#### Superinfezioni:

Come per qualsiasi preparazione antibiotica, si deve prestare attenzione ai possibili sintomi di superinfezioni causate da agenti non sensibili quali i funghi. Una superinfezione può richiedere l'interruzione del trattamento con azitromicina e l'istituzione di misure appropriate.

#### Malattie neurologiche o psichiatriche:

L'azitromicina deve essere somministrata con cautela in pazienti affetti da malattie neurologiche o psichiatriche.

#### Colite pseudomembranosa

In seguito all'uso di antibiotici macrolidi sono stati riferiti casi di colite pseudomembranosa. Questa diagnosi deve pertanto essere presa in considerazione nei pazienti che soffrono di diarrea dopo l'inizio del trattamento con azitromicina. La colite pseudo membranosa può essere indotta da azitromicina, e dunque l'uso di agenti antiperistaltici deve essere controindicato.

#### 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.

#### Uso a lungo termine:

Non c'è esperienza sulla sicurezza e l'efficacia dell'uso a lungo termine di azitromicina per le indicazioni menzionate. In caso di rapide infezioni ricorrenti, deve essere considerato il trattamento con un altro antibiotico.

Si raccomanda di non utilizzare l'azitromicina per il trattamento delle ustioni infette.

Nei pazienti in terapia con azitromicina sono stati riferiti casi di esacerbazione dei sintomi di miastenia grave e di sindrome di miastenia di nuova insorgenza (vedere paragrafo 4.8).

Questo medicinale non è adatto per il trattamento di infezioni gravi nelle quali è necessario ottenere rapidamente elevate concentrazioni di antibiotico nel sangue.

La sicurezza e l'efficacia della prevenzione o del trattamento di MAC (*Mycobacterium avium* complex) nei bambini non sono state stabilite.

Le compresse di azitromicina contengono 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 compressa rivestita con film, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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 totale 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 (Didepoxinosina):

È stato osservato che la somministrazione contemporanea di azitromicina 1200 mg/die con didanosina 400 mg/die in 6 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):

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 ha avuto effetti scarsi sulla farmacocinetica plasmatica o l'escrezione urinaria della zidovudina o del suo metabolita glucuronide. Tuttavia, la somministrazione di azitromicina ha determinato un aumento delle concentrazioni della zidovudina fosforilata, suo metabolita

cl 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 possibilità teorica di ergotismo, l'uso concomitante di azitromicina e derivati dell'ergotamina non è raccomandato (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 nelle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina (in base al saggio di inibizione dell'attività HMG CoA reduttasi), e quindi non ha causato alterazioni dell'attività della HMG CoA reduttasi. Tuttavia, sono stati segnalati casi post-marketing di rhabdomiolisi in pazienti in trattamento con prodotti medicinali a base di 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, l'azitromicina non ha modificato l'effetto anticoagulante di una singola dose di warfarin da 15 mg somministrata in volontari sani.

Nella fase post-marketing di prodotti medicinali a base di azitromicina 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, occorre esercitare cautela prima di considerare la somministrazione contemporanea dei due farmaci. Qualora la cosomministrazione 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 di azitromicina da 600 mg e di efavirenz 400 mg al giorno 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.

#### Idrossiclorochina

L'azitromicina deve essere usata con cautela in pazienti che assumono medicinali noti per prolungare l'intervallo QT, come ad esempio idrossiclorochina, con la possibilità di indurre aritmia cardiaca.

#### 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:

In uno studio di interazione farmacocinetica condotto su volontari sani, l'azitromicina non ha influito 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. Non sono stati osservati effetti avversi clinicamente significativi 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 soggetti che assumevano azitromicina e rifabutina contemporaneamente. Sebbene la neutropenia sia stata associata all'uso di rifabutina, non è stata stabilita una relazione di causalità con l'associazione con azitromicina (vedere paragrafo 4.8).

#### Sildenafil:

In volontari maschi sani normali non c'è stata evidenza di un effetto di azitromicina (500 mg al giorno per 3 giorni) sull'AUC e sulla  $C_{max}$  di sildenafil o del suo principale metabolita in circolo.

#### Terfenadina:

Gli studi di farmacocinetica non hanno evidenziato interazioni tra azitromicina e terfenadina. Si sono verificati rari casi per i quali non è stato però possibile escludere completamente un'interazione; tuttavia non c'è stata specifica evidenza che questa interazione si sia verificata.

#### Teofillina:



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

#### 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:

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

#### Substrati di CYP3A4:

Anche se l'azitromicina non sembra inibire l'enzima CYP3A4, si consiglia cautela quando si associa il medicinale con chinidina, ciclosporina, cisapride, astemizolo, terfenadina, ergot alcaloidi, pimozide e altri farmaci a ristretto indice terapeutico metabolizzati principalmente da CYP3A4.

#### Cisapride:

La cisapride è metabolizzata nel fegato dall'enzima CYP3A4. Poiché i macrolidi inibiscono questo enzima, la somministrazione concomitante di cisapride può aumentare il prolungamento dell'intervallo QT, le aritmie ventricolari e le torsioni di punta.

#### Astemizolo e alfentanil:

Non sono disponibili dati sulle interazioni con astemizolo e alfentanil. Si deve esercitare cautela con l'uso concomitante di questi agenti e azitromicina in vista del potenziamento descritto dei suoi effetti durante l'uso concomitante dell'antibiotico macrolide eritromicina.

## **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. Negli studi di tossicologia riproduttiva negli animali azitromicina ha dimostrato di passare la placenta, ma non sono stati osservati effetti teratogeni. Non sono tuttavia disponibili studi adeguati e ben controllati nelle donne in gravidanza. Poiché gli studi di riproduzione animale non sono sempre predittivi della risposta umana, azitromicina durante la gravidanza deve essere usata soltanto se ritenuto strettamente necessario.

#### 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 c'è evidenza che suggerisca che azitromicina possa avere un effetto sulla capacità dei pazienti di guidare veicoli e sull'uso dei macchinari.

Tuttavia, questo medicinale può indurre copogiri (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, se si manifestano questo o altri effetti indesiderati che riducono la capacità di concentrazione, va evitata la guida di veicoli o l'utilizzo di 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 sistemicoorganica e alla frequenza. Le reazioni avverse identificate nell'esperienza post-marketing sono incluse in corsivo. Il gruppo di frequenza viene definito utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

**Reazioni avverse possibilmente o probabilmente correlate all'azitromicina sulla base dell'esperienza degli studi clinici e della sorveglianza post-marketing:**

| <b>Molto comune</b><br>$\geq 1/10$            | <b>Comune</b><br>$\geq 1/100$ ,<br>$< 1/10$ | <b>Non comune</b><br>$\geq 1/1.000$ ,<br>$< 1/100$  | <b>Raro</b><br>$\geq 1/10.000$ ,<br>$< 1/1.000$ | <b>Molto raro</b><br>$< 1/10.000$ | <b>Non nota</b><br>la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili |
|---|---|---|---|-----------------------------------|---|
| <b>Infezioni ed infestazioni</b>              |   |   |   |                                   |   |
|   |   | Candidiasi<br>Infezione vaginale<br>Polmonite<br>Infezione fungina<br>Infezione batterica<br>Faringite<br>Gastroenterite<br>Disturbi respiratorii<br>Rinite<br>Candidiasi orale |   |                                   | <i>Colite pseudomembranosa</i> (vedere paragrafo 4.4)                                   |
| <b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b> |   |   |   |                                   |   |
|   |   | Leucopenia<br>Neutropenia<br>Eosinofilia  |   |                                   | <i>Trombocitopenia, anemia emolitica</i>  |
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>       |   |   |   |                                   |   |
|   |   | <i>Angioedema</i>   |   |                                   | <i>Reazione anafilattica</i>  |

|  |  |   |            |  |  |
|--|--|---|------------|--|--|
|  |  | <i>Ipersensibilità</i>  |            |  | (vedere paragrafo 4.4.)  |
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>       |  |   |            |  |  |
|  |  | Anoressia   |            |  |  |
| <b>Disturbi psichiatrici</b>                             |  |   |            |  |  |
|  |  | Nervosismo<br>Insonnia  | Agitazione |  | <i>Aggressività<br/>Ansia<br/>delirio,<br/>Allucinazione</i>   |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>                     |  |   |            |  |  |
|  | Cefalea                                    | Capogiri<br>Sonnolenza<br>Disgeusia<br>Parestesia   |            |  | <i>Sincope,<br/>Convulsioni,<br/>Ipoestesia<br/>Iperattività psicomotoria,<br/>Anosmia,<br/>Ageusia,<br/>Parosmia,<br/>Miastenia gravis<br/>(vedere paragrafo 4.4)</i>   |
| <b>Patologie dell'occhio</b>                             |  |   |            |  |  |
|  |  | Compromissione<br>della vista   |            |  |  |
| <b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>           |  |   |            |  |  |
|  |  | Disturbo<br>dell'orecchio<br>Vertigini  |            |  | Udito compromesso,<br>inclusa sordità e/o<br>tinnito   |
| <b>Patologie cardiache</b>                               |  |   |            |  |  |
|  |  | Palpitationi  |            |  | <i>Torsioni di punta (vedere<br/>paragrafo 4.4)<br/>Aritmia (vedere paragrafo<br/>4.4) inclusa tachicardia<br/>ventricolare<br/>Intervallo QT<br/>dell'elettrocardiogramma,<br/>prolungato (vedere<br/>paragrafo 4.4).</i> |
| <b>Patologie vascolari</b>                               |  |   |            |  |  |
|  |  | Vampate di calore   |            |  | <i>Ipotensione</i>   |
| <b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b> |  |   |            |  |  |
|  |  | Dispnea<br>Epistassi  |            |  |  |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                       |  |   |            |  |  |
| Diarrea,   | Vomito<br>Dolore<br>addominale,<br>Nausea, | Stipsi<br>Flatulenza<br>Dispepsia<br>Gastrite<br>Disfagia<br>Distensione<br>addominale<br>Secchezza del cavo<br>orale |            |  | <i>Pancreatite,<br/>Alterazione del colore<br/>della lingua</i>  |

|   |  |  |   |  |  |
|---|--|--|---|--|--|
|   |  | Eruttazione<br>Ulcerazioni della<br>bocca<br>Ipersecrezione<br>salivare                            |   |  |  |
| <b>Patologie epatobiliari</b>   |  |  |   |  |  |
|   |  |  | Funzione<br>epatica<br>anormale<br>Ittero<br>colestatico  |  | <i>Insufficienza epatica<br/>(raramente fatale)<br/>(vedere paragrafo 4.4),<br/>Epatite fulminante,<br/>Necrosi epatica,</i> |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          |  |  |   |  |  |
|   |  | Rash,<br>Prurito<br>Orticaria<br>Dermatite<br>Pelle secca<br>Iperidrosi                            | Reazione<br>di<br>fotosensibi-<br>lità,<br><i>eruzione<br/>da farmaci<br/>con<br/>eosinofilia<br/>e sintomi<br/>sistemici<br/>(DRESS) §<br/>Pustolosi<br/>esantemati-<br/>ca acuta<br/>generalizz-<br/>ata<br/>(AGEP) §</i> |  | <i>Sindrome di Stevens-<br/>Johnson,<br/>Necrolisi epidermica<br/>tossica,<br/>Eritema multiforme</i>                        |
| <b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>        |  |  |   |  |  |
|   |  | Osteoartrosi e<br>Mialgia<br>Mal di schiena<br>Dolore al collo                                     |   |  | Artralgia  |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>  |  |  |   |  |  |
|   |  | <i>Disuria<br/>Dolore renale</i>   |   |  | <i>Insufficienza renale<br/>acuta,<br/>Nefrite interstiziale</i>   |
| <b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>                    |  |  |   |  |  |
|   |  | Metrorragia<br>Disturbi testicolari  |   |  |  |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |  |  |   |  |  |
|   |  | Edema<br>Astenia<br>Malessere<br>Fatica<br>Edema facciale<br>Dolore toracico<br>Piressia<br>Dolore |   |  |  |

|  |   |   |  |  |   |
|--|---|---|--|--|---|
|  |   | Edema periferico  |  |  |   |
| <b>Esami diagnostici</b>                                       |   |   |  |  |   |
|  | Conta linfocitaria diminuita,<br>Conta eosinofila aumentata,<br>Bicarbonato ematico diminuito,<br>Basofili aumentati,<br>Monociti aumentati<br>Neutrofili aumentati | Aspartato amminotrasferasi (AST) aumentata,<br>Alanina amminotrasferasi (ALT) aumentata,<br>Bilirubina ematica aumentata,<br>Urea ematica aumentata<br>Creatinina ematica aumentata,<br>Alterazioni del potassio ematico<br>Fosfatasi alcalina ematica aumentata<br>Cloruro aumentato<br>Glucosio aumentato<br>Piastrine aumentate<br>Ematocrito ridotto<br>Bicarbonato ematico aumentato<br>Alterazioni dei livelli di sodio |  |  | <i>QT prolungato all'elettrocardiogramma (vedere paragrafo 4.4)</i> |
| <b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b> |   |   |  |  |   |
|  |   | Complicazione post-procedurale  |  |  |   |

§ Frequenza ADR rappresentata dal limite superiore stimato dell'intervallo di confidenza del 95% calcolato utilizzando la "Regola del 3"

**Reazioni avverse possibilmente o probabilmente correlate alla profilassi e al trattamento del Mycobacterium Avium Complex sulla base dell'esperienza degli studi clinici e della sorveglianza post-marketing. Queste reazioni avverse differiscono da quelle riferite con le formulazioni a rilascio immediato o prolungati, sia per tipo che per frequenza:**

|  | <b>Molto comune</b><br>( $\geq 1/10$ ) | <b>Comune</b><br>( $\geq 1/100, < 1/10$ )         | <b>Non comune</b><br>( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ) |
|--|--|---|--|
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b> |  | Anoressia   |  |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>               |  | Capogiro,<br>Emicrania<br>Parestesia<br>Disgeusia | Ipoestesia                                       |
| <b>Patologie dell'occhio</b>                       |  | Compromissione della visione                      |  |
| <b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>     |  | Sordità   | Compromissione dell'udito<br>Tinnito             |

|   |  |                             |  |
|---|--|-----------------------------|--|
| <b>Patologie cardiache</b>  |  |                             | Palpitazioni   |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>  | Diarrea<br>Dolore addominale<br>Nausea<br>Flatulenza<br>Disturbo addominale<br>Perdita di feci |                             |  |
| <b>Patologie epatobiliari</b>   |  |                             | Epatite  |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          |  | Eruzione cutanea<br>Prurito | Sindrome di Stevens-Johnson<br>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<br>Malessere                                       |

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

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

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

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

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

#### 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 variavano 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 del 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 23S 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 Gram-negativi, come *Haemophilus influenzae* (dove possono determinare intrinsecamente 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.

Il Comitato Europeo sui Test di Suscettibilità Antimicrobica (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</i> spp.            | ≤ 1        | > 2        |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>       | ≤ 0,25     | > 0,5      |
| Streptococco β emolitico <sup>a</sup> | ≤ 0,25     | > 0,5      |
| <i>Haemophilus influenzae</i>         | ≤ 0,12     | > 4        |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>          | ≤ 0,25     | > 0,5      |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>          | ≤ 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 β 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*.

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

## 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 cladinosi-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**

*Nucleo della compressa:*

calcio idrogeno fosfato anidro  
ipromellosa (E464)  
croscarmellosa sodica  
magnesio stearato (E470b)  
amido pregelatinizzato (mais)  
sodio laurilsolfato

*Rivestimento:*

ipromellosa  
lattosio monoidrato  
titanio diossido (E171)  
triacetina.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Blister in PVdC/PVC bianco opaco-alluminio.  
Blister: 3 compresse.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

KONPHARMA S.r.l.  
Via Pietro della Valle, 1

00193 Roma  
Italia

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

AIC n. 042433019 - "500 Mg Compressa Rivestita Con Film" 3 Compresse

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

Data della prima autorizzazione: Luglio 2014

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco