RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
ZINDEL 500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
ZINDEL 500 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene:
Principio attivo: azitromicina diidrato 524,1 mg pari ad azitromicina base 500 mg.
Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato

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

3. FORMA FARMACEUTICA
Compresse rivestite con film

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche
Trattamento delle infezioni causate da germi sensibili all'azitromicina.
- infezioni delle alte vie respiratorie (incluse otiti medie, sinusiti, tonsilliti e faringiti);
- infezioni delle basse vie respiratorie (incluse bronchiti e polmoniti);
- infezioni odontostomatologiche;
- infezioni della cute e dei tessuti molli;
- uretriti non gonococciche (da Chlamydia trachomatis);
- ulcera molle (da Haemophilus ducreyi).

4.2 Posologia e modo di somministrazione
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 utilizzato nei pazienti adulti può essere applicato al paziente anziano. Poiché i pazienti anziani possono essere pazienti con condizioni proaritmiche in corso, è raccomandata particolare cautela a causa del rischio di sviluppo di aritmie cardiache e torsione di punta (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze Speciali e Precauzioni d'impiego).
Bambini
Per i bambini dal peso pari o superiore a 45 kg può essere usato lo stesso dosaggio dell'adulto (500 mg/die per tre giorni consecutivi).
La dose totale massima consigliata per qualsiasi terapia pediatrica è di 1500 mg.
Il farmaco deve essere sempre somministrato in dose singola giornaliera.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d' impiego
Ipersensibilità
Come con l'eritromicina e altri macrolidi sono state raramente riportate reazioni allergiche gravi, incluse angioedema e anafilassi (raramente fatale).
Alcune di queste reazioni con azitromicina hanno comportato recidive e richiedono un periodo prolungato di osservazione e trattamento. In caso di reazione allergica, il farmaco deve essere sospeso e deve essere istituita una terapia appropriata. I medici devono essere consapevoli che si potrebbe verificare la ricomparsa dei sintomi allergici una volta interrotta la terapia sintomatica.

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 possono, inoltre, presentare patologie epatiche preesistenti o possono essere in trattamento con altri prodotti medicinali epatotossici.
Qualora si manifestassero segni e sintomi di compromissione della funzionalità 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. La somministrazione di azitromicina deve essere interrotta in caso compaia 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 ergotamnina e azitromicina. Tuttavia, a causa della possibilità teorica di ergotismo, azitromicina ed ergotamina non devono essere somministrate contemporaneamente.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 (CDAD). 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* (CDAD) in tutti i pazienti che presentano diarrea a seguito di trattamento antibiotico. E' inoltre necessaria un'attenta anamnesi poiché i casi di diarrea associata a *C. difficile* (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, inclusa l'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"). Poiché le seguenti situazioni possono determinare un aumento del rischio di aritmie ventricolari (inclusa torsione di punta) che può causare arresto cardiaco, l'azitromicina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti che presentano condizioni proaritmiche (specialmente donne e pazienti anziani) come i pazienti:

- con prolungamento congenito o documentato dell'intervallo QT;
- in corso di trattamento con altri principi attivi che prolunagano l'intervallo QT, quali antiaritmici di classe IA (chinidina e procainammide) e di classe III (dofetilide, amiodarone e sotalolo), cisapride e terfenadina; agenti antipsicotici come la pimozide; antidepressivi come il citalopram; e fluorochinoloni come la moxifloxacina e la levofloxacina;
- con alterazione 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 sono stati riportate esacerbazione dei sintomi della miastenia gravis e comparsa iniziale di sindrome miastenica (vedere paragrafo 4.8).
La sicurezza e l'efficacia dell'azitromicina per via intravenosa per il trattamento d'infezioni nei bambini non è stata stabilita.
La sicurezza e l'efficacia per la prevenzione o il trattamento del Mycobacterium Avium Complex nei bambini non è stata stabilita.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Le compresse contengono 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 steady state non ha evidenziato interazioni farmacocinetiche né alterazioni significative dell'intervallo QT.

Didanosina

E' stato osservato che la somministrazione contemporanea di azitromicina 1200 mg/die e didanosina 400 mg/die in 6 pazienti HIV positivi non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica allo steady state della didanosina rispetto al placebo.

Digossina (substrato della P-glicoproteina)

Alcuni antibiotici macrolidi possono compromettere in alcuni pazienti il metabolismo microbico della digossina a livello intestinale. È stato riportato che la somministrazione concomitante di antibiotici macrolidi, incluso l'azitromicina, con substrati della P-glicoproteina, quali la digossina, determinano un aumento dei livelli sierici del substrato. Quindi, se azitromicina ed un substrato della P-glicoproteina, come la digossina, sono somministrati contemporaneamente, bisogna tenere in considerazione la possibilità di un'elevata concentrazione sierica del substrato.

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, metabolita clinicamente attivo della zidovudina, 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 citoctromo 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 di impiego").

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

Atorvastatina

La somministrazione concomitante di atorvastatina (10 mg/die) e azitromicina (500 mg/die) non ha alterato la concentrazione plasmatica di atorvastatina (sulla base dei test di

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

inibizione della HMG CoA–reduttasi). Comunque, sono stati riportati casi dall'esperienza 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 2 ore prima dell'azitromicina, non si sono evidenziate alterazioni nella farmacocinetica dell'azitromicina.

Anticoagulanti orali di tipo cumarinico

Nel corso di uno studio di 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.

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.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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 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 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 "Effetti indesiderati").

Sildenafil

Nei volontari sani di sesso maschile non sono stati riscontrati effetti di azitromicina (500 mg/die per tre 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 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 DS (160 mg/800 mg) e di 1200 mg di azitromicina al 7° giorno non è stato riscontrato alcun effetto significativo sulle concentrazioni al picco, sull'esposizione totale o sull'escrezione urinaria sia del trimetoprim che del sulfametoxazolo. Le concentrazioni sieriche di azitromicina erano simili a quelle riscontrate in altri studi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati adeguati derivati dall'utilizzo di azitromicina in donne in gravidanza. In studi di tossicità riproduttiva condotti sugli animali è stato dimostrato che l'azitromicina attraversa la placenta, ma non sono stati osservati effetti teratogeni.. La sicurezza dell'utilizzo di azitromicina in gravidanza non è stata confermata. Poiché gli studi di riproduzione animale non sono sempre predittivi della risposta umana, azitromicina durante la gravidanza deve essere usata soltanto se i benefici superano i rischi.

Allattamento

L'azitromicina è secreta nel latte materno, ma non ci sono studi clinici adeguati e ben controllati nelle donne che allattano che abbiano caratterizzato la farmacocinetica di escrezione dell'azitromicina nel latte materno. Poiché molti farmaci sono escreti nel latte materno, azitromicina non deve pertanto essere usato nelle donne durante l'allattamento,

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

tranne nei casi in cui, a giudizio del medico i benefici potenziali giustificano il potenziale rischio per il bambino.
Fertilità
In studi di fertilità condotti nei ratti è stata notata una diminuzione della frequenza di gravidanze in seguito a somministrazione di azitromicina. La rilevanza di questo dato nell'uomo non è conosciuta.

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

Non esistono prove per cui l'azitromicina potrebbe alterare la capacità 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 nell'esperienza post-marketing, suddivise in base alla classificazione per sistemi e organi e per frequenza secondo MedDRA (MedDRA SOCs). Le reazioni avverse identificate nel corso dell'esperienza post-marketing sono riportate in corsivo. La frequenza viene definita utilizzando i seguenti parametri: Molto comune (≥ 1/10); Comune (da ≥ 1/100 a < 1/10); Non comune (da ≥ 1/1000 a < 1/100); Raro (da ≥ 1/10000 a < 1/1000); Molto raro (< 1/10000); 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.

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune (≥ 1/10)**	**Comune (da ≥ 1/100 a < 1/10)**	**Non comune (da ≥ 1/1000 a < 1/100)**	**Raro (da ≥ 1/10000 a < 1/1000)**	**Frequenza Non nota**
Infezioni ed infestazioni			Candidiasi, Infezione vaginale, Pneumonia, Infezione fungina, Infezione batterica, Faringite, Gastroenterite, Disturbi respiratori, Rinite, Candidiasi orale		Colite pseudomembranosa (vedi paragrafo 4.4)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia, Neutropenia, Eosinifilia		Trombocitopenia, Anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario			Angioedema, Ipersensibilità		*Reazione anafilattica* (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia		

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Disturbi psichiatrici			Nervosismo, Insonnia	Agitazione	Aggressività, Ansia, Delirio, Allucinazioni
Patologie del sistema nervoso		Cefalea	Capogiri, Sonnolenza, Disgeusia, Parestesia		Sincope, Convulsioni, Ipoestesia, Iperattività psicomotoria, Anosmia, Ageusia, Parosmia, Miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'occhio			Compromissione della vista		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Disturbi dell'orecchio, Vertigini		Compromissione dell'udito inclusa sordità e/o tinnito
Patologie cardiache			Palpitazioni		Torsione di punta (vedere paragrafo 4.4), Aritmia (vedere paragrafo 4.4) inclusa tachicardia ventricolare, Prolungamento dell'intervallo QT all'eletrocardiogramma (vedere paragrafo 4.4)
Patologie vascolari			Vampate di calore		Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea, Epistassi		
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Vomito, Dolore addominale, Nausea	Stipsi, Flatulenza, Dispepsia, Gastrite, Disfagia, Distensione addominale, Secchezza delle fauci, Eruttazione, Ulcere della bocca, Ipersalivazione		Pancreatite, Scolorimento della lingua
Patologie epatobiliari				Funzionalità epatica anormale,	Insufficienza epatica (che raramente ha

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

				Ittero colestatico	determinato il decesso) (vedere paragrafo 4.4), Epatite fulminante, Necrosi epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea, Prurito, Orticaria, Dermatite, Pelle secca, Iperidrosi	Reazione di fotosensibilità	Sindrome di Stevens-Johnson, Necrolisi epidermica tossica, Eritema multiforme
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo			Osteoartrite, Mialgia, Dolore alla schiena, Dolore al collo		Artralgia
Patologie renali ed urinarie			Disuria, Dolore renale		Insufficienza renale acuta, Nefrite interstiziale
Patologie del sistema riproduttivo e della mammella			Metrorragia, Disturbi ai testicoli		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore al sito d'iniezione, Infiammazione al sito d'iniezione*	Edema, Astenia, Malessere, Fatica, Edema del volto, Dolore toracico, Piressia, Dolore, Edema periferico		
Esami diagnostici		Diminuzione della conta linfocitaria, Aumento della conta degli eosinofili, Diminuzione del bicarbonato ematico, Aumento dei basofili, Aumento dei monociti, Aumento dei	Aumento dell'aspartato aminotransferasi, Aumento dell'alanina aminotransferasi, Aumento della bilirubina ematica, Aumento dell'urea ematica, Aumento della creatinina ematica, Alterazione del potassio ematico, Aumento della fosfatasi alcalina		

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

		neutrofili	ematica, Aumento del cloruro, Aumento del glucosio, Aumento delle piastrine, Diminuzione dell'ematocrito, Aumento del bicarbonato, Alterazione del sodio		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni della procedura			Complicazioni post procedurali		

*Soltanto per la polvere per soluzione per infusione

Reazioni avverse possibilmente o probabilmente correlate alla profilassi e al trattamento del Mycobacterium Avium Complex sulla base dei risultati degli studi clinici e della sorveglianza post-marketing. Queste reazioni avverse differiscono da quelle riportate con le formulazioni a rilascio immediato o a rilascio prolungato, sia nel tipo che nella frequenza:

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (da ≥ 1/100 a < 1/10)	Non comune (da ≥ 1/1000 a < 1/100)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	
patologie del sistema nervoso		Capogiri, Cefalea, Parestesia, Disgeusia	Ipoestesia
Patologie dell'occhio		Compromissione della vista	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Sordità	Compromissione dell'udito, Tinnito
Patologie cardiache			Palpitazioni
Patologie gastrointestinali	Diarrea, Dolore addominale, Nausea, Flatulenza, Disturbi addominali, Perdita di feci		
Patologie epatobiliari			Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, Prurito	Sindrome di Stevens-Johnson, Reazioni di fotosensibilità
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia	
Patologie sistemiche e		Fatica	Astenia, Malessere

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

condizioni relative alla sede di somministrazione			

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/it/responsabili".

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico - Macrolidi. Codice ATC: J01FA10.
L'azitromicina è la prima di una sotto-classe di antibiotici macrolidi, denominata azalidi, ed è chimicamente diversa dall'eritromicina. Chimicamente è derivata dall'inserimento di un atomo di azoto nell'anello lattonico dell'eritromicina A.
La sua denominazione chimica è: 9-deossi-9a-aza-9a-metil-9a-omoeritromicina A. Il peso molecolare è 749,0.
L'azitromicina esplica la sua attività inibendo la sintesi proteica batterica mediante legame con le subunità ribosomiali 50s e prevenendo così la traslocazione peptidica, ma senza influire sulla sintesi dell'acido nucleico. L'azitromicina dimostra in vitro attività nei confronti di un'ampia gamma di batteri che comprende:
Aerobi Gram-positivi*: Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* beta-emolitico di gruppo A), *Streptococcus pneumoniae*, Streptococchi alfa emolitici (gruppo viridanti), altri Streptococchi e *Corynebacterium diphteriae*. 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.*

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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_{90} 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 cladinosio-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_{0-120} (8.8 µg-hr/ml vs. 11.7 µg-hr/ml), C_{max} (1.0 µg/ml vs. 1.6 µg/ml) e CLr (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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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, magnesio stearato.
Rivestimento: ipromellosa (E464), titanio diossido (E17), triacetina (E1518), lattosio monoidrato.

6.2 Incompatibilità
Non pertinente.

6.3 Periodo di validità
2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Questo medicinale non richiede alcuna particolare precauzione per la conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Blister PVC contenete 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
Mavenpharma s.r.l.- Via Stefano Jacini, 68 - 00191 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
ZINDEL 500 mg compresse rivestite con film 3 compresse AIC: 039306016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE
Data della prima autorizzazione: 08 Febbraio 2011
Data del Rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).