

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AZIPROME "500 mg compresse rivestite con film"

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene:

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

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese 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 dei pazienti adulti può essere applicato negli anziani. Dal momento che i pazienti anziani possono essere pazienti con condizioni proaritmiche in corso, si raccomanda una particolare cautela a causa del rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta (**vedere paragrafo 4.4. "Avvertenze speciali e precauzioni di 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.

AZIPROME può essere assunto indifferentemente a stomaco vuoto o dopo i pasti. L'assunzione di cibo prima della somministrazione del prodotto può attenuare gli eventuali effetti indesiderati di tipo gastrointestinale causati dall'azitromicina.

Le compresse devono essere deglutite intere.

##### *Alterata funzionalità renale*

Non è richiesto un aggiustamento posologico nei pazienti con alterazione della funzionalità renale da lieve a moderata (GFR 10 - 80 ml/min.) mentre bisogna avere cautela in quelli con grave compromissione (GFR < 10 ml/min.) (vedere 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego" e 5.2 "Proprietà farmacocinetiche").

### *Alterata funzionalità epatica*

Nei pazienti con alterazione della funzionalità epatica da lieve a moderata può essere usato lo stesso dosaggio dei pazienti con funzionalità epatica normale (vedere 4.4 " Avvertenze speciali e precauzioni di impiego " e 5.2 "Proprietà farmacocinetiche").

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (Elenco degli eccipienti).

L'uso di questo prodotto è controindicato in pazienti con ipersensibilità all'eritromicina o ad uno qualsiasi degli antibiotici macrolidi o ketolidi.

Grave insufficienza epatica.

L'azitromicina è generalmente controindicata in gravidanza, durante l'allattamento e nella primissima infanzia (vedere 4.6 "Gravidanza e allattamento").

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

Come con l'eritromicina e altri macrolidi sono state raramente riportate reazioni allergiche gravi, incluse angioedema e anafilassi (raramente fatali), che possono recidivare, anche in assenza di una nuova assunzione del farmaco, dopo la sospensione del trattamento sintomatico.

Queste reazioni richiedono la sospensione del farmaco e l'instaurarsi di un trattamento sintomatico seguito da un periodo di osservazione prolungato.

Alcune di queste reazioni con azitromicina hanno portato a sintomi ricorrenti e richiedono un lungo periodo di osservazione e trattamento.

Con i farmaci antibatterici a largo spettro può verificarsi la comparsa di colite pseudomembranosa.

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 5.2 "Proprietà farmacocinetiche").

In pazienti con insufficienza epatica di grado lieve-moderato, non è stata dimostrata alcuna evidenza di modificazioni significative della farmacocinetica sierica dell'azitromicina rispetto a persone con funzionalità epatica normale. In questi pazienti l'eliminazione di azitromicina attraverso le urine sembra aumentare, probabilmente come compenso per la ridotta clearance epatica. Tuttavia, dal momento che il fegato rappresenta la principale via di eliminazione, deve essere posta attenzione, sotto sorveglianza medica, nell'uso di azitromicina in pazienti con malattie epatiche o insufficienza epatica. Casi di epatite fulminante che possono portare ad insufficienza epatica pericolosa per la vita, sono stati riportati con azitromicina. (vedere paragrafo 4.8). Alcuni pazienti possono aver avuto una preesistente malattia epatica o che può essere stata sviluppata da altri farmaci epatotossici. In caso di segni e sintomi di disfunzione epatica, come ad esempio un rapido sviluppo di astenia associata ad ittero, urine scure, tendenza al sanguinamento o encefalopatia epatica, deve essere immediatamente eseguito un test di funzionalità epatica o ulteriori indagini. La somministrazione di azitromicina deve essere sospesa se emerge una disfunzione epatica.

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 ergot e azitromicina. Tuttavia, a causa della teorica possibilità di insorgenza di crisi di ergotismo, azitromicina e derivati dell'ergot 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.

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 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* 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* 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*.

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"). Pertanto, come le seguenti situazioni possono portare ad un aumento del rischio di aritmie ventricolari (compresa torsioni di punta) che possono portare ad arresto cardiaco, azitromicina deve essere usata con cautela nei pazienti con condizioni proaritmiche in corso (soprattutto donne e pazienti anziani), quali i pazienti:

- Con congenito o documentato prolungamento dell'intervallo QT
- Attualmente in cura con altri principi attivi noti per prolungare l'intervallo QT, come antiaritmici di classe IA (chinidina e procainamide) e di classe III (amiodarone dofetilide e sotalolo), cisapride e terfenadina; agenti antipsicotici, quali pimozide; antidepressivi come il citalopram; e fluorochinoloni come moxifloxacina e levofloxacina.
- Con un disturbo elettrolitico, in particolare nei casi di ipokalemia e ipomagnesemia.
- Con bradicardia clinicamente rilevante, aritmia cardiaca o grave insufficienza cardiaca.

Nei pazienti con un rischio più elevato di prolungamento della ripolarizzazione cardiaca, non si può escludere del tutto un effetto analogo con l'azitromicina (vedere 4.8 "Effetti indesiderati").

Sono stati riportati in pazienti in trattamento con azitromicina, esacerbazioni dei sintomi di miastenia gravis e nuova comparsa di sindrome miastenica (vedere paragrafo 4.8)

Non è stata stabilita la sicurezza ed efficacia di azitromicina nella prevenzione e trattamento dell'infezione da *Mycobacterium Avium Complex* in bambini.

*Attenzione il medicinale contiene lattosio:* I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

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

### *Antiacidi*

Nel corso di uno studio di farmacocinetica sugli effetti derivanti dalla somministrazione contemporanea di antiacidi e azitromicina, non è stato rilevato nessun effetto sulla biodisponibilità dell'azitromicina, sebbene sia stata osservata una riduzione di circa il 25% delle massime concentrazioni sieriche. Pertanto, i pazienti in terapia con azitromicina e antiacidi non devono assumere i due farmaci contemporaneamente.

#### *Cetirizina*

Nei volontari sani, la somministrazione contemporanea di un regime di 5 giorni di azitromicina e cetirizina 20 mg allo steady state non ha evidenziato interazioni farmacocinetiche né alterazioni significative dell'intervallo QT.

#### *Didanosina (Dideossinosina)*

La somministrazione contemporanea di un regime di 5 giorni 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 [substrati della glicoproteina P (P-gp)]*

La somministrazione concomitante di antibiotici macrolidi, incluso l'azitromicina, con substrati della P-glicoproteina come la digossina, è stata riportata come causa dell'aumento dei livelli sierici del substrato della P-glicoproteina. Pertanto se azitromicina e i substrati della P-glicoproteina come la digossina sono somministrati in concomitanza, deve essere considerata la possibilità di elevati livelli sierici del substrato.

Alcuni antibiotici macrolidi possono compromettere in alcuni pazienti il metabolismo microbico della digossina a livello intestinale.

#### *Ergotamina*

A causa della possibile insorgenza di crisi di ergotismo, l'uso concomitante di azitromicina e derivati dell'ergotamina non è raccomandato (vedere 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

#### *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.

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 (basata su un saggio di inibizione dell'attività HMG CoA reduttasica). Tuttavia, sono stati riportati

casi post-marketing di rhabdmiolisi 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 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 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 4.8 "Effetti indesiderati").

#### *Sildenafil*

In uomini volontari sani, non c'è evidenza di un effetto dell'azitromicina (500 mg/die per 3 giorni) sui valori dell'AUC e  $C_{max}$  del sildenafil o i suoi principali metaboliti circolanti.

#### *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. Nei pazienti che hanno assunto i due farmaci contemporaneamente si sono verificati rari casi di interazione per i quali non è stato però possibile stabilire o escludere una correlazione certa.

#### *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 Gravidanza e allattamento**

Sono stati condotti studi di riproduzione animale con l'utilizzo di dosi scalari fino al raggiungimento delle concentrazioni tossiche materne. Da questi studi non è risultata alcuna evidenza di pericoli per il feto a causa dell'azitromicina. Non sono tuttavia disponibili *dati* adeguati e ben controllati sull'uso di azitromicina nelle donne in gravidanza. In studi di tossicità riproduttiva animale, azitromicina si è dimostrata passare la placenta, ma nessun effetto teratogenico è stato osservato. Non è stata confermata la sicurezza di azitromicina per quanto riguarda l'uso del principio attivo

in gravidanza. Pertanto, azitromicina deve essere usata in gravidanza solo se il beneficio è superiore al rischio.

E' stato riportato che azitromicina è secreta nel latte materno, ma non esistono studi clinici adeguati e ben controllati in donne che allattano che hanno caratterizzato la farmacocinetica di escrezione di azitromicina nel latte materno.

AZIPROME deve pertanto essere usato nelle donne durante l'allattamento e nella primissima infanzia solamente ove i benefici potenziali superino chiaramente i rischi e sotto il controllo del medico.

#### Fertilità

In studi di fertilità condotti su ratti, sono stati notati ridotti tassi di gravidanza a seguito della somministrazione di azitromicina. La rilevanza di questi dati nell'uomo non è nota.

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

Non è stato riportato alcun effetto di azitromicina sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso dei macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

La seguente tabella elenca le reazioni avverse identificate attraverso studi clinici e di sorveglianza post-marketing con classificazione per sistemi e organi e frequenza. Reazioni avverse emerse dall'esperienza post-marketing sono riportate in corsivo. Il gruppo di frequenza è definito utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

#### Reazioni avverse possibilmente o probabilmente correlate ad azitromicina in base alla esperienza degli studi clinici e di sorveglianza post-marketing

	<b>Molto comune (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Comune (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non comune (<math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raro (<math>\geq 1/10.000</math> a <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Frequenza non nota</b>
<b>Infezioni e Infestazioni</b>			Candidosi Infezione vaginale Pneumonia Infezione da funghi Infezione batterica Faringite Gastroenterite Patologie respiratorie Rinite Candidosi orale		Colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie del</b>			Leucopenia		Trombocitopeni

<b>sistema emolinfopoiетico</b>			Neutropenia Eosinofilia		a Anemia emolitica
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Angioedema Ipersensibilità		Reazione anafilattica (vedere paragrafo 4.4)
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			Anoressia		
<b>Disturbi psichiatrici</b>			Nervosismo, Insonnia	Agitazione	Agitazione Aggressività Ansia Delirio Allucinazioni
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Mal di testa	Capogiri Sonnolenza Disgeusia Parestesia		Sincope Convulsioni Ipoestesia Iperattività psicomotoria Anosmia Ageusia Parosmia Miastenia gravis (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie dell'occhio</b>			Compromissione della visione		
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			Disturbi all'orecchio, vertigini		Disturbo all'udito incluso sordità e/o tinnito
<b>Patologie cardiache</b>			Palpitazioni		Torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4) Aritmia (vedere paragrafo 4.4) incluso tachicardia ventricolare Prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie vascolari</b>			Vampate di calore		Ipotensione
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			Dispnea, Epistassi		



<b>e</b>					
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea	Vomito Dolori addominali Nausea	Costipazione Flatulenza Dispepsia Gastrite Disfagia Distensione addominale Secchezza delle fauci Eruzioni Ulcere della bocca Ipersecrezione salivare		Pancreatite Decolorazione della lingua
<b>Patologie epatobiliari</b>				Funzionalità epatica anormale Ittero colestatico	Insufficienza epatica (che ha causato raramente morte) (vedere paragrafo 4.4) Epatite fulminante Necrosi epatica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			Rash cutaneo Prurito Orticaria Dermatiti Secchezza della pelle Iperidrosi	Reazioni di fotosensibilizzazione	Sindrome di Stevens - Johnson Necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			Osteoartrite Mialgia Dolore alla schiena Dolore al collo		Artralgia
<b>Patologie renali e urinarie</b>			Disuria Dolore renale		Insufficienza renale acuta Nefrite interstiziale
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>			Metrorragia Patologie testicolari		
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di</b>		Dolore al sito di iniezione *, infiammazione al sito	Edema Astenia Malessere Affaticamento		

<b>somministrazione</b>		di iniezione*	Edema facciale Dolore al petto Piressia Dolore Edema periferico		
<b>Esami diagnostici</b>		Diminuzione e della conta linfocitaria Aumento della conta eosinofila Diminuzione e della concentrazione del bicarbonato nel sangue Aumento dei basofili Aumento dei monociti Aumento dei neutrofili	Aumento dell'aspartato aminotransferasi Aumento dell'alanina aminotransferasi Aumento della bilirubina nel sangue Aumento della creatinina nel sangue Aumento dell'urea ematica Abnorme concentrazione di potassio nel sangue Aumento dell'alcalo fosfatasi Aumento della concentrazione di cloro nel sangue Aumento della concentrazione di glucosio nel sangue Aumento delle piastrine Aumento del valore dell'ematocrito		

			Aumento della concentrazione di bicarbonato nel sangue Abnorme concentrazione di sodio nel sangue		
<b>Traumatismo e avvelenamento e complicazioni da procedura</b>			Complicazioni post-procedurali		

\* solo per polvere per soluzione per infusione

**Reazioni avverse possibilmente o probabilmente correlate alla profilassi e trattamento delle infezioni da Mycobacterium Avium Complex in base alla esperienza degli studi clinici e di sorveglianza post-marketing.**

**Le seguenti reazioni avverse differiscono da quelle sopra riportate con formulazioni a rilascio immediato o prolungato, in base al tipo o alla frequenza**

	<b>Molto comune (≥ 1/10)</b>	<b>Comune (≥ 1/100 a &lt; 1/10)</b>	<b>Non comune (≥ 1/1.000 a &lt; 1/100)</b>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	
Patologie del sistema nervoso		Capogiri Mal di testa Parestesia Disgeusia	Ipoestesia
Patologie dell'occhio		Compromissione della visione	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Sordità	Compromissione dell'udito Tinnito
Patologie cardiache			Palpitazioni
Patologie gastrointestinali	Diarrea Dolore addominale Nausea Flatulenza Discomfort addominale Perdita di feci		

Patologie epatobiliari			Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash Prurito	Sindrome di Stevens - Johnson Reazioni di fotosensibilizzazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento	Astenia Malessere

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

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

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

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

L'azitromicina esplica la sua attività inibendo la sintesi proteica batterica mediante legame con le subunità ribosomiali 50s e prevenendo così la traslocazione peptidica, ma senza influire sulla sintesi dell'acido nucleico. L'azitromicina dimostra in vitro attività nei confronti di un'ampia gamma di batteri che comprende:

*Aerobi Gram-positivi:* Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes (Streptococcus beta-emolitico di gruppo A), Streptococcus pneumoniae, Streptococchi alfa emolitici (gruppo viridanti), altri Streptococchi e Corynebacterium diphtheriae. Batteri gram-positivi eritromicina-resistenti quali Streptococcus faecalis (enterococcus) e molti ceppi di Staphilococchi meticillino-resistenti mostrano resistenza crociata anche nei confronti dell'azitromicina;

*Aerobi Gram-negativi:* Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Moraxella catarrhalis, Acinetobacter spp., Yersinia spp., Legionella pneumophila, Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis, Shigella spp., Pasteurella spp., Vibrio cholerae e parahaemolyticus, Pleisiomonas shigelloides.

L'azitromicina dimostra attività variabile nei confronti di *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, *Enterobacter* spp., *Aeromonas hydrophila* e *Klebsiella* spp.

In caso di infezioni sostenute da tali specie batteriche test di sensibilità in vitro dovrebbero essere eseguiti. *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Morganella* spp. e *Pseudomonas aeruginosa* sono di solito resistenti.

**Batteri anaerobi:** *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides* spp., *Clostridium perfringens*, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium necrophorum* e *Propionibacterium acnes*.

**Microrganismi causa di malattie veneree:** *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae* ed *Haemophilus ducreyi*.

**Altri microrganismi:** *Borrelia burgdorferi* (agente della malattia di Lyme), *Chlamydia pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium avium*, *Campylobacter* spp., e *Listeria monocytogenes*.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

L'azitromicina si presenta maggiormente stabile a pH gastrico in confronto all'eritromicina.

Nell'uomo, dopo somministrazione orale, l'azitromicina si distribuisce velocemente ed ampiamente a tutto l'organismo; il tempo richiesto per ottenere livelli di picco plasmatico è di 2-3 ore.

### Distribuzione

In studi animali sono state osservate elevate concentrazioni di azitromicina all'interno delle cellule fagocitarie. In modelli sperimentali, inoltre, concentrazioni elevate di azitromicina vengono rilasciate dai fagociti attivati rispetto ai fagociti non attivati. Tale fenomeno determina, nel modello animale, elevate concentrazioni di azitromicina nel sito di infezione.

Studi di farmacocinetica nell'uomo hanno dimostrato livelli tissutali di azitromicina più elevati rispetto a quelli plasmatici (fino a 50 volte le concentrazioni massime osservate nel plasma), indicando così che il farmaco è altamente legato ai tessuti. Le concentrazioni in organi bersaglio quali il polmone, le tonsille e la prostata, superano i valori delle MIC<sub>90</sub> per i patogeni più comuni, dopo una singola somministrazione orale di 500 mg.

### Eliminazione

Il tempo di emivita plasmatica terminale riflette strettamente il tempo di emivita di deplezione tissutale (da 2 a 4 giorni). Circa il 12% di una dose EV viene eliminata nelle urine come farmaco immodificato in 3 giorni, la maggior parte nelle prime 24 ore. L'eliminazione biliare costituisce la principale via di eliminazione di farmaco immodificato dopo somministrazione orale. Concentrazioni molto elevate di farmaco immodificato sono state trovate nella bile umana insieme a 10 metaboliti, questi ultimi formati mediante processi di N- e O-demetilazione, mediante idrossilazione della desosamina e dell'anello agliconico e mediante scissione dei 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**

Eccipienti: Calcio idrogeno fosfato anidro, amido pregelatinizzato, sodio laurilsolfato, crospovidone, 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**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **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**

PROGE FARM S.r.l.

Largo Donegani 4/A

28100 Novara

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

AZIPROME "500 mg compresse rivestite con film" 3 compresse

AIC n°

038557017

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

14 luglio 2009

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

14 luglio 2009

Agenzia Italiana del Farmaco