

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZITROBIOTIC "500 mg compresse rivestite con film"

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene:

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

*Eccipiente con effetti noti:* lattosio monoidrato

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 usato negli adulti può essere applicato al paziente anziano. Poiché i pazienti anziani possono presentare condizioni proaritmiche in corso, si raccomanda particolare cautela per il possibile rischio di sviluppare aritmie 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.

ZITROBIOTIC 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 ( 10 - 80 ml/min) mentre bisogna avere cautela in quelli con grave compromissione (GFR < 10 ml/min) (vedere paragrafi 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 paragrafi 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 del prodotto è controindicato nei pazienti con ipersensibilità all' eritromicina, ad uno qualsiasi degli antibiotici macrolidi o ketolidi.

Grave insufficienza epatica.

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

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

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 "Effetti indesiderati"). Alcuni pazienti possono avere avuto una malattia epatica preesistente o possono aver preso altri medicinali epatotossici.

Nei casi in cui si sviluppano segni e sintomi di compromissione della funzionalità epatica, quali astenia a comparsa rapida associata ad ittero, urine scure, tendenza al sanguinamento o encefalopatia epatica, si devono eseguire analisi/esami diagnostici per la funzionalità epatica. Qualora si manifesti una disfunzione epatica la somministrazione di azitromicina deve essere interrotta.

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.

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

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

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

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. È inoltre necessaria un'attenta anamnesi poiché i casi di diarrea associata a *C. difficile* sono stati segnalati anche oltre due mesi dopo la somministrazione di antibiotici.

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

Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (GFR < 10 ml/min), è stato osservato un aumento del 33% dell'esposizione sistemica all'azitromicina (vedere paragrafo 5.2 "Proprietà farmacocinetiche").

Nel trattamento con i macrolidi è stato riscontrato un prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT, con il rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta. 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 paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati"). Poiché le seguenti situazioni possono portare ad un aumento del rischio di aritmie ventricolari (comprese torsioni di punta) che possono causare arresto cardiaco, azitromicina deve essere usata con cautela nei pazienti con condizioni proaritmiche in atto (soprattutto anziani e donne), così come in pazienti:

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

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

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

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

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

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**

#### 4.6

##### *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 (Dideoossinosina)*

E' stato osservato che 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 P-gp)*

Alcuni antibiotici macrolidi possono compromettere in alcuni pazienti il metabolismo microbico della digossina a livello intestinale. E' stato osservato che la somministrazione contemporanea di alcuni antibiotici macrolidi, tra cui l'azitromicina, con substrati della glicoproteina P, come la digossina, può causare un aumento dei livelli sierici del substrato della glicoproteina P. I pazienti che assumono contemporaneamente azitromicina e substrati della P-gp come la digossina, dovranno tenere conto 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 indotto solo un lieve effetto 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 clinicamente attivo, nelle cellule periferiche mononucleate. L'importanza clinica di questo dato non è chiara, ma può comunque costituire un beneficio per il paziente.

L'azitromicina non interagisce significativamente con il sistema epatico del citocromo P450. Non si ritiene che sia coinvolta nelle interazioni farmacocinetiche come riscontrato con l'eritromicina e altri macrolidi. Con l'azitromicina, infatti, non si verifica induzione o inattivazione del citocromo P450 epatico tramite il complesso dei suoi metaboliti.

##### *Ergotamina*

A causa della possibile insorgenza di crisi di ergotismo, l'uso concomitante di azitromicina e derivati dell'ergotamina è sconsigliato (vedere paragrafo 4.4 "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 causato alterazioni dell'attività HMG CoA reduttasica. Tuttavia, nell'esperienza post marketing sono stati riportati casi di rabdomiolisi in pazienti trattati 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 paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

### *Sildenafil*

Nei volontari sani di sesso maschile non sono stati riscontrati effetti di azitromicina (500 mg/die per 3 giorni) sulle AUC e C<sub>max</sub> del sildenafil o del suo principale metabolita in circolo.

### *Teofillina*

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

### *Terfenadina*

Gli studi di farmacocinetica non hanno evidenziato interazioni tra azitromicina e terfenadina. Sono stati segnalati alcuni rari casi in cui la possibilità di una tale interazione non poteva essere del tutto esclusa; non c'è tuttavia alcuna prova scientifica che l'interazione si sia verificata.

### *Triazolam*

In 14 volontari sani, la somministrazione concomitante di azitromicina 500 mg il 1° giorno e 250 mg il 2° giorno e di triazolam 0,125 mg al 2° giorno non ha avuto effetti significativi sulle variabili farmacocinetiche del triazolam rispetto al triazolam e al placebo.

### *Trimetoprim/Sulfametoxazolo*

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

### *Anticoagulanti orali di tipo cumarinico*

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

Nella fase post-marketing sono stati segnalati casi di potenziamento dell'azione anticoagulante a seguito della somministrazione concomitante di azitromicina e anticoagulanti orali di tipo cumarinico. Benché non sia stata stabilita una relazione causale, si consiglia di rivalutare la frequenza con cui monitorare il tempo di protrombina quando si somministra l'azitromicina a pazienti che ricevono anticoagulanti di tipo cumarinico.

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

## **Fertilità, gravidanza e allattamento**

### *Gravidanza*

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 studi adeguati e ben controllati riguardanti l'uso di azitromicina nelle donne in gravidanza. Gli studi di tossicità riproduttiva animale hanno mostrato che l'azitromicina attraversa la placenta, ma non sono stati osservati effetti teratogeni. Poiché gli studi di riproduzione animale non sono sempre predittivi della risposta umana e poiché la sicurezza di azitromicina non è stata confermata per quanto riguarda il suo impiego durante la gravidanza, azitromicina deve essere usata soltanto se i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi.

### *Allattamento*

E' stato evidenziato che l'azitromicina viene escreta nel latte materno. Non sono tuttavia disponibili studi adeguati e ben controllati, riguardanti l'uso di azitromicina nelle donne che allattano, e che hanno caratterizzato la farmacocinetica di escrezione dell'azitromicina nel latte materno. Pertanto, azitromicina non deve essere usata nelle donne durante l'allattamento, tranne nei casi in cui, a giudizio del medico, i benefici potenziali giustificano il potenziale rischio per il bambino.

### *Fertilità*

Studi sulla fertilità condotti nel ratto, hanno evidenziato, dopo la somministrazione di azitromicina, una riduzione dei tassi di gravidanza. La rilevanza di questi risultati per l'uomo è sconosciuta.

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

Non esistono prove per cui l'azitromicina possa avere effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

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

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

<b>Classificazioni e sistemiche organiche</b>	<b>Molto comune</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Comune</b> ( $\geq 1/100$ e $< 1/10$ )	<b>Non comune</b> ( $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ )	<b>Raro</b> ( $\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$ )	<b>Frequenza non nota</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b>			Candidosi, Infezioni vaginali, Polmonite, Infezione fungina, Infezione batterica, Faringite, Gastroenterite  , Disturbi respiratori, Rinite, Candidosi orale		<i>Colite pseudomembranosa</i> (vedere par. 4.4)
<b>Patologie del sistema emolifopietico</b>			Leucopenia, Neutropenia, Eosinofilia		<i>Trombocitopenia, Anemia emolitica</i>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Angioedema, Ipersensibilità		<i>Reazione anafilattica</i> (vedere par. 4.4)
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			Anoressia		
<b>Disturbi psichiatrici</b>			Nervosismo, Insonnia	Agitazione	<i>Aggressività, Ansia, Delirio, Allucinazioni</i>
<b>Disturbi del sistema nervoso</b>		Cefalea	Capogiri, Sonnolenza, Disgeusia, Parestesia		<i>Sincope, Convulsioni, Ipoestesia, Iperattività psicomotoria, Anosmia, Ageusia, Parosmia, Miastenia grave</i> (vedere par. 4.4)
<b>Patologie</b>			Compromissio		

<b>dell'occhio</b>			ne della vista		
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			Compromissione dell'udito, Vertigini		Perdita dell'udito tra sordità e/o tinnito
<b>Patologie cardiache</b>			Palpitazioni		<i>Torsioni di punta</i> (vedere par. 4.4 ) <i>Aritmia</i> (vedere par. 4.4 ) <i>compresa tachicardia ventricolare, Prolungamento dell'intervallo QT visto all'elettrocardiogramma</i> (vedere par. 4.4 )
<b>Patologie vascolari</b>			Vampate di calore		<i>Ipotensione</i>
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			Dispnea, Epistassi		
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea	Vomito, Dolore addominale, Nausea	Stitichezza, Flatulanza, Dispepsia, Gastrite, Disfagia, Distensione addominale, Bocca secca, Eruttazione, Ulcerazione della bocca, Ipersecrezione salivare		<i>Pancreatite, Scolorimento della lingua</i>
<b>Patologie epatobiliari</b>				Alterazione della funzionalità epatica, <i>Ittero colestatico</i>	<i>Insufficienza epatica</i> (che raramente ha portato a morte) (vedere par. 4.4), <i>Epatite fulminante, Necrosi epatica</i>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			Orticaria, Eruzione cutanea, Prurito, Dermatite, Iperidrosi,	Reazione di fotosensibilità, pustolosi esantematici	Sindrome di Stevens Johnson, <i>Necrolisi epidermica tossica, Eritema multiforme.</i>

			Pelle secca	a acuta generalizzata (AGEP)	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			Osteatrite, Mialgia, Mal di schiena, Dolore al collo		Artralgia
<b>Patologie renali e urinarie</b>			Disuria, Dolore renale		<i>Insufficienza renale, Nefrite interstiziale acuta</i>
<b>Disturbi del sistema riproduttivo e della mammella</b>			Metrorragia, Disturbi testicolari		
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Dolore nella sede di iniezione*, Infiammazione nella sede di iniezione*	Edema, Astenia, Malessere, Fatica, Edema facciale, Dolore toracico, Febbre, Dolore, Edema periferico		
<b>Esami diagnostici</b>		Diminuzione della conta linfocitaria, Aumento della conta degli eosinofili, Diminuzione del bicarbonato ematico, Aumento della conta dei basofili, Aumento della conta dei monociti, Aumento della	Aumento dell'aspartato aminotransferasi, Aumento dell'alanina aminotransferasi, Aumento della bilirubina ematica, Aumento dell'azotemia, Aumento della creatinina ematica, Alterazioni del potassio ematico, Aumento della fosfatasi alcalina sierica, Aumento del		

		conta dei neutrofili	cloruro ematico, Aumento del glucosio ematico, Aumento delle piastrine, Diminuzione dell'ematocrito, Aumento del bicarbonato, Alterazioni del sodio ematico		
<b>Traumatismi e avvelenamenti</b>			Complicazioni post procedurali		

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

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

<b>Classificazione sistemico-organica</b>	<b>Molto comune</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Comune</b> ( $\geq 1/100$ e $< 1/10$ )	<b>Non comune</b> ( $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ )
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Anoressia	
<b>Disturbi del sistema nervoso</b>		Capogiri, Mal di testa, Parestesia, Disgeusia	Ipoestesia
<b>Patologie dell'occhio</b>		Compromissione della vista	
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Sordità	Compromissione dell'udito, Tinnito
<b>Patologie cardiache</b>			Palpitazioni
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea, Dolore addominale, Nausea, Flatulenza, Disagio addominale, Feci molli		
<b>Patologie epatobiliari</b>			Epatite

<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Eruzione cutanea, Prurito	Sindrome di Stevens Johnson, Reazione di fotosensibilità
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		Artralgia	
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

#### 4.9 Sovradosaggio

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

### 5. 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, croscarmellosa sodica, carmellosa sodica, silice colloidale anidra, magnesio stearato.  
Rivestimento: ipromellosa, titanio diossido, triacetina, lattosio monoidrato.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

36 mesi

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

Conservare a temperatura non superiore a 30 °C.

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

Compresse rivestite con film.

Blister contenente 3 compresse da 500 mg.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

Epifarma Srl

Via San Rocco, 6

85033 Episcopia (PZ)

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

ZITROBIOTIC "500 mg compresse rivestite con film" 3 compresse

038755017

AIC

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

Data della prima autorizzazione: 20/07/2009

Data del rinnovo più recente: 15/01/2014

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

Agenzia Italiana del Farmaco