

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AZITROMICINA ZENTIVA 500 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 524,1 mg di azitromicina diidrato equivalenti a 500 mg di azitromicina base.

Eccipienti con effetti noti: Ogni compressa contiene 1,95 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita 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*: 1.000 mg, assunti una sola volta, in un'unica somministrazione orale.

#### *Anziani*

Negli anziani viene usato lo stesso dosaggio dei pazienti adulti. Dato che i pazienti anziani possono essere pazienti con condizioni proaritmiche in atto, si raccomanda una particolare cautela dovuta al rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsione di punta (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

#### *Popolazione Pediatrica*

Per i bambini dal peso pari o superiore a 45 Kg può essere usato lo stesso dosaggio dell'adulto (500 mg/die per tre giorni consecutivi).

La dose totale massima consigliata per qualsiasi terapia pediatrica è di 1.500 mg.

### Alterata funzionalità renale

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

### Alterata funzionalità epatica

Nei pazienti con alterazione della funzionalità epatica da lieve a moderata può essere usato lo stesso dosaggio dei pazienti con funzionalità epatica normale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### Modo di somministrazione

Il medicinale deve essere sempre somministrato in dose singola giornaliera.

Azitromicina Zentiva 500 mg compresse rivestite con film 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 degluite intere.

## 4.3 Controindicazioni

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

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

### Ipersensibilità

Come con l'eritromicina e altri macrolidi sono state raramente osservate reazioni allergiche gravi, incluse angioedema e anafilassi (raramente fatale), e reazioni dermatologiche tra cui la sindrome di Stevens Johnson e la necrosi epidermica tossica (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, l'uso di azitromicina in 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 aver avuto una malattia epatica preesistente o possono aver assunto altri medicinali epatotossici. In caso di comparsa di segni e sintomi di compromissione della funzionalità epatica, quali astenia a comparsa rapida associata ad ittero, urine scure, tendenza al sanguinamento o encefalopatia epatica, devono essere eseguiti immediatamente analisi/esami diagnostici per la funzionalità epatica. La somministrazione di azitromicina deve essere interrotta se emerge una disfunzione epatica.

### Derivati dell'ergotamina

In pazienti in trattamento con derivati dell'ergotamina, la co-somministrazione di alcuni antibiotici macrolidi ha aggravato le crisi di ergotismo. Non vi sono dati a disposizione sulla possibilità di un'interazione tra ergotamina e azitromicina. Tuttavia, a causa della possibilità teorica di ergotismo, l'azitromicina e i derivati dell'ergotamina non devono essere somministrati contemporaneamente.

Così come con ogni altra preparazione antibiotica, è raccomandata l'osservazione dei segni dell'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 di CDAD. I ceppi di *C. difficile* che producono ipertossine causano un aumento dei tassi di morbilità e mortalità, poiché queste infezioni possono essere refrattarie alla terapia antibatterica e possono richiedere una colectomia. Bisogna considerare la possibilità di CDAD in tutti i pazienti che presentano diarrea a seguito di trattamento antibiotico. È necessaria un'attenta anamnesi poiché CDAD è stata segnalata anche oltre due mesi dopo la somministrazione di antibiotici.

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 macrolidi, inclusa 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, dato che le seguenti situazioni possono determinare un aumentato rischio di aritmie ventricolari (compresa la torsione di punta) che possono portare ad arresto cardiaco, azitromicina deve essere usata con cautela nei pazienti con condizioni proaritmiche in atto (soprattutto donne e anziani), come i pazienti:

- ✓ con prolungamento congenito o documentato 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 classe III (dofetilide, amiodarone e sotalolo), cisapride e terfenadina; agenti antipsicotici quali pimozide; antidepressivi quali citalopram, e i fluorochinoloni come moxifloxacina e levofloxacina;
- ✓ con alterazioni degli elettroliti, specialmente nei casi di ipopotassiemia e ipomagnesiemia;
- ✓ con bradicardia clinicamente rilevante, aritmia cardiaca o insufficienza cardiaca grave;
- ✓ anziani che potrebbero mostrare maggiore sensibilità agli effetti farmaco correlati con l'alterazione dell'intervallo QT.

#### Miastenia gravis

Sono stati riportati casi di aggravamento dei sintomi da miastenia gravis e comparsa iniziale di sindrome miastenica nei pazienti in terapia con azitromicina (vedere paragrafo 4.8).

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.

#### Eccipienti

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

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e 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 complessiva dell'azitromicina, sebbene sia stata osservata una riduzione di circa il 25% delle massime concentrazioni sieriche. I pazienti in terapia con azitromicina e antiacidi non devono assumere i due farmaci contemporaneamente.

La somministrazione contemporanea di azitromicina in granuli a rilascio prolungato per sospensione orale e una singola dose di 20 ml di co-magaldrox (idrossido di alluminio e idrossido di magnesio) non ha influenzato la velocità e il grado di assorbimento dell'azitromicina.

#### Cetirizina

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

#### Didanosina (Dideoxyinosine)

La somministrazione contemporanea di azitromicina 1.200 mg/die e didanosina 400 mg/die in 6 pazienti HIV positivi non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica, allo stato stazionario, della didanosina rispetto al placebo.

#### Digossina (P-gp substrati)

È stato osservato che la somministrazione contemporanea di antibiotici macrolidi, inclusa azitromicina, con i substrati della P-glicoproteina (P-gp) come la digossina determina un aumento dei livelli sierici del substrato della P-glicoproteina. Pertanto se azitromicina e i substrati della P-gp come la digossina sono somministrati contemporaneamente, si deve considerare la possibilità di un aumento delle concentrazioni sieriche del substrato.

#### Zidovudina

La somministrazione di dosi singole da 1.000 mg e di dosi multiple da 1.200 mg o 600 mg di azitromicina ha modificato solo leggermente 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, il metabolita clinicamente attivo, nelle cellule mononucleate del sangue periferico. 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 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 modificato le concentrazioni plasmatiche dell'atorvastatina (sulla base di un test di inibizione dell'HMG CoA-reduttasi). Tuttavia, sono stati osservati casi post-marketing di rhabdmiolisi in pazienti che assumono azitromicina con statine.

#### Carbamazepina

Nel corso di uno studio di interazione farmacocinetica condotto su volontari sani, non è stato osservato alcun effetto 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 sono state osservate 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 orali di tipo cumarinico.

#### Ciclosporina

In uno studio di farmacocinetica condotto su volontari sani ai quali sono state somministrate una dose orale di 500 mg/die di azitromicina per 3 giorni e successivamente una dose orale unica di 10 mg/kg di ciclosporina, sono stati riscontrati innalzamenti significativi dei valori  $C_{max}$  e  $AUC_{0-5}$  della ciclosporina. Pertanto, è necessaria cautela prima di considerare la somministrazione contemporanea di questi farmaci. Qualora la co-somministrazione di questi farmaci fosse necessaria, dovranno essere monitorati i livelli di 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 (1.200 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, sebbene sia stata osservata una diminuzione della  $C_{max}$  (18%) clinicamente non significativa.

#### Indinavir

La somministrazione concomitante di una dose singola di azitromicina (1.200 mg) non ha evidenziato effetti statisticamente significativi sulla farmacocinetica dell'indinavir somministrato tre volte al giorno per 5 giorni alla dose di 800 mg.

#### Metilprednisolone

Uno studio di interazione 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 nella farmacocinetica e farmacodinamica di una dose singola di midazolam da 15 mg.

#### Nelfinavir

La somministrazione concomitante di azitromicina (1.200 mg) e nelfinavir (750 mg tre volte al giorno) ha prodotto, allo stato stazionario, un aumento delle concentrazioni dell'azitromicina. Non sono stati osservati effetti avversi clinicamente significativi e non è necessario nessun aggiustamento di dosaggio.

#### Rifabutina

La somministrazione concomitante di azitromicina e rifabutina non modifica le concentrazioni sieriche dei due farmaci.

È stata osservata neutropenia in pazienti trattati contemporaneamente con azitromicina e rifabutina. Sebbene la neutropenia sia stata associata all'uso di rifabutina, non è stata stabilita una relazione di causalità con l'associazione rifabutina-azitromicina (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

#### Sildenafil

Nei volontari sani di sesso maschile non sono stati osservati effetti di azitromicina (500 mg/die per 3 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 evidenza specifica che l'interazione si sia verificata.

#### Teofillina

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

#### Triazolam

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

#### Trimetoprim/Sulfametoxazolo

Dopo somministrazione concomitante per 7 giorni di trimetoprim/sulfametoxazolo DS (160 mg/800 mg) e di azitromicina (1.200 mg), non è stato riscontrato alcun effetto significativo sulle concentrazioni di picco al 7° giorno, sul tempo totale 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.

#### Medicinali noti per prolungare l'intervallo QT

L'azitromicina deve essere usata con cautela nei pazienti che assumono medicinali noti per prolungare l'intervallo QT con il potenziale di indurre aritmia cardiaca, ad es. idrossiclorochina (vedere paragrafo 4.4).

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

### Gravidanza

Non sono disponibili dati adeguati relativamente all'uso di azitromicina in donne in gravidanza. Studi di riproduzione animale hanno dimostrato che l'azitromicina attraversa la placenta, ma non sono stati osservati effetti teratogeni. Non è stata confermata la sicurezza d'impiego dell'azitromicina durante la gravidanza. Pertanto l'utilizzo di azitromicina durante la gravidanza deve essere limitato ai casi in cui il beneficio supera il rischio.

### Allattamento

È stato osservato che azitromicina è escreta nel latte materno, ma non ci sono studi clinici adeguati e ben controllati nelle donne che allattano che abbiano caratterizzato la farmacocinetica dell'escrezione dell'azitromicina nel latte materno.

Azitromicina Zentiva deve essere usato 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 sulla fertilità condotti nei ratti, è stata osservata un'incidenza ridotta della gravidanza in seguito alla somministrazione di azitromicina. La rilevanza di questo risultato nell'uomo non è nota.

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

Non esistono prove per cui l'azitromicina potrebbe avere effetti sulla capacità dei pazienti di guidare o di azionare 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. La classe di frequenza viene definita utilizzando i seguenti parametri: Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Molto raro ( $< 1/10.000$ ) e Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). 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>Molto comune</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Comune</b> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	<b>Non comune</b> ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	<b>Raro</b> ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	<b>Frequenza non nota</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b>			Candidiasi, infezione vaginale, polmonite, infezione fungina, infezione batterica, faringite, gastroenterite, disturbi respiratori, rinite, candidiasi orale		Colite pseudo-membranosa (vedere paragrafo 4.4)

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			Leucopenia, neutropenia, eosinofilia		Trombocitopenia, anemia emolitica
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Angioedema, ipersensibilità		Reazione anafilattica (raramente fatale) (vedere paragrafo 4.4)
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			Anoressia		
<b>Disturbi psichiatrici</b>			Nervosismo, insonnia	Agitazione	Aggressività, ansia, delirio, allucinazione
<b>Disturbi del sistema nervoso</b>		Cefalea	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 vista		
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			Disturbi dell'orecchio, vertigine		Compromissione dell'udito inclusi sordità e/o tinnito
<b>Patologie cardiache</b>			Palpitazioni		Torsione di punta, aritmia inclusa tachicardia ventricolare, prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie vascolari</b>			Vampate di calore		Ipotensione



<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			Dispnea, epistassi		
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea	Vomito, dolore addominale, nausea	Costipazione, flatulenza, dispepsia, gastrite, disfagia, distensione addominale, bocca secca, eruttazione, ulcera della bocca, ipersecrezione della saliva, stipsi	Disidratazione	Pancreatite, scolorimento della lingua, feci molli
<b>Patologie epatobiliari</b>			Epatite	Alterazione della funzionalità epatica, ittero colestatico	Insufficienza epatica (che raramente provoca morte) (vedere paragrafo 4.4), epatite fulminante, necrosi epatica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			Eruzione cutanea, prurito, orticaria, dermatite, pelle secca, sudorazione eccessiva	Reazione di fotosensibilità	Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			Osteoartrite, mialgia, mal di schiena, mal di 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 dei testicoli		
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione e</b>		Dolore in sede di iniezione*, infiammazione in sede di iniezione*	Edema, astenia, malessere, affaticamento, edema facciale, dolore toracico, piressia, dolore, edema periferico		
<b>Esami diagnostici</b>		Diminuzione della conta linfocitaria, aumento della conta degli eosinofili, diminuzione del bicarbonato ematico, aumento dei basofili, aumento dei monociti, aumento dei neutrofil	Aumento della aspartato aminotransferasi, aumento della alanina aminotransferasi, aumento della bilirubina ematica, aumento dell'urea ematica, aumento della creatina ematica, alterazioni del potassio ematico, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento dei cloridi, aumento del glucosio, aumento delle piastrine, diminuzione dell'ematocrito, aumento del bicarbonato, alterazioni del sodio		
<b>Traumatismi e avvelenamenti</b>			Complicazioni post-procedurali		10

\* Soltanto per la polvere per soluzione per infusione

**Reazioni avverse con correlazione possibile o probabile alla profilassi e al trattamento del Micobatterio Avium Complex sulla base dei dati risultanti dagli studi clinici e della sorveglianza post-marketing. Queste reazioni avverse si differenziano da quelle riportate con le formulazioni a rilascio immediato e prolungato, sia per tipo che per frequenza:**

	<b>Molto comune (≥1/10)</b>	<b>Comune (≥ 1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Non comune (≥1/1.000, &lt;1/100)</b>
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Anoressia	
<b>Disturbi del sistema nervoso</b>		Capogiri, cefalea, parestesia, disgeusia	Ipoestesia
<b>Patologie dell'occhio</b>		Compromissione della 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, disturbi addominali, feci molli		
<b>Patologie epatobiliari</b>			Epatite
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Eruzione cutanea, prurito	Sindrome di Stevens-Johnson, reazione di fotosensibilità
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		Artralgia	
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Affaticamento	Astenia, malessere

e			
---	--	--	--

Agenzia Italiana del Farmaco

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## 4.9 Sovradosaggio

Gli eventi avversi verificatisi con dosi superiori a quelle 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.

Modalità di azione:

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

Meccanismo di resistenza:

I due meccanismi più frequenti, accertati, di resistenza ai macrolidi, inclusa azitromicina, sono la modifica del target (molto spesso attraverso la metilazione del rRNA 23S) e l'estrusione attiva. L'instaurarsi di questi meccanismi di resistenza varia da specie a specie e, all'interno della specie, la frequenza di resistenza varia a seconda della posizione geografica.

La principale modifica ribosomiale che determina la riduzione del legame dei macrolidi è la (N)-6 demetilazione post-trascrizionale dell'adenina al nucleotide A2058 (sistema di numerazione di *E.coli*) del rRNA 23S operata dalle metilasi codificate dal gene *erm* (eritromicina metilasi ribosomiale).

Le modifiche ribosomiali spesso determinano resistenza crociata (fenotipo MLS<sub>B</sub>) ad altre classi di antibiotici i cui siti di legame ribosomiale si sovrappongono a quelli dei macrolidi: i lincosamidi (inclusa la clindamicina), e le Streptogramine di tipo B (che includono ad esempio quinupristina componente di quinupristina/dalfopristina). Differenti geni *erm* sono presenti in differenti specie batteriche, in particolare streptococchi e stafilococchi. La sensibilità ai macrolidi può essere anche influenzata da cambiamenti mutazionali riscontrati meno di frequente nei nucleotidi A2058 e A2059, e in alcune altre posizioni del 23S rRNA, o nelle proteine L4 e L22 della subunità ribosomiale maggiore.

Le pompe di estrusione sono presenti in un certo numero di specie, tra cui Gram-negativi, come *Haemophilus influenzae* (dove possono determinare intrinsecamente MICs più elevate) e stafilococchi. Negli streptococchi e negli enterococchi una pompa di estrusione che riconosce i macrolidi a 14 e 15 atomi (che includono, rispettivamente, eritromicina e azitromicina) è codificata dai geni *mef* (A).

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

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

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

Sulla base di una serie di studi, si raccomanda che l'attività *in vitro* di azitromicina debba essere testata in ambiente aerobico, per assicurare il pH fisiologico del mezzo di crescita. Elevate pressioni di CO<sub>2</sub>, come spesso usate per gli streptococchi e i batteri anaerobi, e occasionalmente per altre specie, comporta una riduzione del pH del mezzo. Ciò ha un effetto negativo importante sulla potenza apparente di azitromicina e degli altri macrolidi.

Il Comitato Europeo sui Test di Suscettibilità Antimicrobica (EUCAST) ha stabilito, inoltre, i breakpoint di sensibilità per l'azitromicina in base alla determinazione della MIC. I criteri di sensibilità EUCAST sono elencati nella tabella seguente.

#### Breakpoints di sensibilità per azitromicina

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

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

EUCAST = *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*;

MIC = Concentrazione Minima Inibente.

Spettro antibatterico:

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

L'azitromicina mostra resistenze crociate con i germi Gram-positivi eritromicina-resistenti. Come sopra descritto alcune modificazioni ribosomiali determinano resistenze crociate con altre classi di antibiotici i cui siti di legame ribosomiale si sovrappongono a quelli dei macrolidi: i lincosamidi (inclusa la clindamicina), e le Streptogramine di tipo B (che includono ad esempio quinupristina componente di quinupristina/dalfopristina). Nel corso del tempo è stata notata una diminuzione della sensibilità ai macrolidi in particolare nello *Streptococcus pneumoniae* e nello *Staphylococcus aureus*, ed è stato anche osservato in streptococchi del gruppo *viridans* e nello *Streptococcus agalactiae*

Gli organismi comunemente sensibili all'azitromicina includono:

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

Batteri Gram-negativi aerobi facoltativi: *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus ducreyi*<sup>\*</sup>, *Haemophilus influenzae*<sup>\*</sup>, *Haemophilus parainfluenzae*<sup>\*</sup>, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*<sup>\*</sup>, e *Neisseria gonorrhoeae*<sup>\*</sup>. *Pseudomonas* spp. e la maggior parte di *Enterobacteriaceae* sono

intrinsecamente resistenti all'azitromicina, anche se l'azitromicina è stata utilizzata per il trattamento delle infezioni da *Salmonella enterica*.

Anaerobi: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp. e *Prevotella bivia*.

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

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

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

In seguito alla valutazione di studi condotti su bambini, l'uso di azitromicina non è raccomandato per il trattamento della malaria, né come monoterapia né combinato con cloroquina o farmaci a base di artemisina, in quanto la non-inferiorità rispetto ai farmaci antimalarici raccomandati nel trattamento della malaria non complicata non è stata stabilita.

## 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 cladinosisio- coniugati. Studi condotti mediante HPLC e metodo microbiologico per valutare le concentrazioni tissutali di tali metaboliti hanno dimostrato che essi non giocano alcun ruolo nell'attività antimicrobica dell'azitromicina.

## Farmacocinetica in speciali categorie di pazienti

### Anziani

Uno studio condotto su volontari sani ha evidenziato che dopo un regime terapeutico di 5 giorni i valori dell'AUC sono leggermente superiori nei soggetti anziani (> 65 anni) rispetto ai soggetti più giovani (< 40 anni); tuttavia poiché questi dati non sono clinicamente significativi non è richiesto alcun aggiustamento di dosaggio.

### Alterata funzionalità renale

A seguito di monosomministrazione orale di 1 grammo di azitromicina, non sono stati riscontrati effetti farmacocinetici in pazienti con disfunzione renale da lieve a moderata (GFR 10 - 80 ml/min.).

Sono state invece rilevate differenze statisticamente significative nei valori di AUC<sub>0-120</sub> (8,8 µg-hr/ml vs. 11,7 µg-hr/ml), C<sub>max</sub> (1,0 µg/ml vs. 1,6 µg/ml) e CL<sub>r</sub> (2,3 ml/min.kg vs. 0,2 ml/min.kg) tra il gruppo con disfunzione renale grave (GFR < 10 ml/min.) e il gruppo con funzionalità renale normale.

#### Alterata funzionalità epatica

Nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve (Classe A), moderato (Classe B), non è stata dimostrata alcuna evidenza di modificazioni significative della farmacocinetica sierica dell'azitromicina rispetto ai soggetti con normale funzionalità epatica. In questi pazienti l'eliminazione dell'azitromicina attraverso le urine sembra aumentare, probabilmente come compenso per la ridotta clearance epatica.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In studi animali condotti con dosi elevate che superavano di 40 volte la dose massima impiegata nella pratica clinica, è stato osservato che l'azitromicina causa una fosfolipidosi reversibile, generalmente senza evidenti conseguenze tossicologiche. L'effetto si è dimostrato reversibile con l'interruzione del trattamento con azitromicina. Il significato di tali risultati sia per gli animali sia per gli uomini è sconosciuto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Nucleo della compressa:* amido pregelatinizzato (di mais), calcio idrogeno fosfato anidro, crascarmellosa sodica, magnesio stearato, sodio laurilsolfato.

*Rivestimento della compressa:* ipromellosa 2910/5, titanio diossido (E171), macrogol 6000, talco, emulsione di simeticone SE 4, polisorbato 80.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

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

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale.

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

Blister di PVC-Alluminio contenente 3 compresse rivestite con film da 500 mg.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

Zentiva Italia S.r.l.  
Via P. Paleocapa, 7  
20121 Milano



**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**  
AZITROMICINA ZENTIVA 500 mg compresse rivestite con film  
3 compresse AIC n. 038667022

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**  
Data della prima autorizzazione: 29.04.2010/ Rinnovo: Maggio 2015

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

Agenzia Italiana del Farmaco