

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AZITROERRE 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 base 500 mg.

Eccipiente (i) con effetti noti: lattosio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle infezioni causate da germi sensibili all'azitromicina.

- infezioni delle alte vie respiratorie (incluse otiti medie, sinusiti, tonsilliti e faringiti);
- infezioni delle basse vie respiratorie (incluse bronchiti e polmoniti);
- infezioni odontostomatologiche;
- infezioni della cute e dei tessuti molli;
- uretriti non gonococciche (da *Chlamydia trachomatis*);
- ulcera molle (da *Haemophilus ducreyi*).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

Per il trattamento delle infezioni delle alte e basse vie respiratorie, della cute e dei tessuti molli e delle infezioni odontostomatologiche: 500 mg al giorno in un'unica somministrazione, per tre giorni consecutivi.

Per il trattamento delle malattie sessualmente trasmesse, causate da ceppi sensibili di *Chlamydia trachomatis* o di *Haemophilus ducreyi*: 1000 mg, assunti una sola volta, in un'unica somministrazione orale.

Anziani

Il medesimo schema posologico può essere applicato al paziente anziano. Poiché i pazienti anziani possono presentare condizioni proaritmiche in corso, si raccomanda particolare cautela a causa del rischio di sviluppo di aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere Paragrafo 4.4 "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.

AZITROERRE 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.

Modo di somministrazione: 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, ad uno qualsiasi degli antibiotici macrolidi o ketolidi, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipersensibilità

Come con l'eritromicina e altri macrolidi sono state raramente riportate reazioni allergiche gravi, tra cui angioedema e anafilassi (raramente fatali), reazioni dermatologiche tra cui pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), sindrome di Stevens Johnson (SJS), necrosi epidermica tossica (TEN) (raramente fatale) e reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (Sindrome DRESS). Alcune di queste reazioni associate alla somministrazione di azitromicina hanno provocato sintomi ricorrenti e 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 ricomparsa dei sintomi allergici.

Epatotossicità

Poiché il fegato è la principale via di eliminazione dell'azitromicina, il suo impiego nei pazienti con patologie epatiche significative deve essere intrapreso con cautela. Con azitromicina sono stati segnalati casi di epatite fulminante, potenzialmente causa di insufficienza epatica tale da costituire rischio per la vita (vedere paragrafo 4.8). Alcuni pazienti possono, inoltre, presentare patologie epatiche preesistenti o possono essere in trattamento con altri prodotti medicinali epatotossici. 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. La somministrazione di azitromicina deve essere interrotta in caso compaia disfunzione epatica.

Derivati dell'ergotamina

In pazienti in trattamento con derivati dell'ergotamina la co-somministrazione di antibiotici macrolidi ha precipitato crisi di ergotismo. Attualmente non vi sono dati a disposizione sulla possibilità di un'interazione tra ergotamina e azitromicina. 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.

Diarrea associata a *Clostridium difficile*

Con l'uso di quasi tutti gli antibiotici, tra cui l'azitromicina, sono stati segnalati casi di diarrea associata a *Clostridium difficile* (CDAD), la cui gravità può variare da diarrea lieve a colite fatale. Il trattamento con gli antibiotici altera la normale flora del colon e porta a una crescita eccessiva di *C. difficile*.

Il *C. difficile* produce le tossine A e B che contribuiscono allo sviluppo della diarrea (CDAD). I ceppi di *C. difficile* che producono tossine in eccesso causano un aumento dei tassi di morbilità e mortalità, poiché queste infezioni sono in genere refrattarie alla terapia antibatterica e richiedono spesso una colectomia. Bisogna considerare la possibilità di diarrea associata a *C. difficile* (CDAD) in tutti i pazienti che presentano diarrea a seguito di trattamento antibiotico. E' inoltre necessaria un'attenta anamnesi poiché i casi di diarrea associata a *C. difficile* (CDAD) sono stati segnalati anche oltre due mesi dopo la somministrazione di antibiotici.

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

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

Prolungamento dell'intervallo QT

Nel trattamento con altri macrolidi, inclusa azitromicina, è stato riscontrato all' ECG un prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT, con il rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.8). Poiché le seguenti situazioni possono comportare un aumento del rischio di aritmie ventricolari (inclusa la torsione di punta) che può portare ad un arresto cardiaco, l'azitromicina deve essere somministrata con cautela nei pazienti che presentano concomitanti condizioni di proaritmia (specialmente in donne e pazienti anziani).

I medici prescrittori devono tenere in considerazione il rischio del prolungamento dell'intervallo QT, che può essere fatale, nel valutare i rischi-benefici di azitromicina in gruppi di pazienti a rischio, come:

- pazienti con prolungamento congenito o documentato dell'intervallo QT;
- pazienti in trattamento con altri principi attivi che prolungano l'intervallo QT, quali antiaritmici di classe IA (chinidina e procainamide) e di classe III (dofetilide, amiodarone e

- sotalolo), cisapride e terfenadina; farmaci antipsicotici come la pimozide, antidepressivi come il citalopram e fluorochinoloni come la moxifloxacina, levofloxacina e cloroquina;
- pazienti con alterazioni degli elettroliti, specialmente nei casi di ipopotassemia ed ipomagnesiemia;
 - pazienti con bradicardia clinicamente rilevante, aritmia cardiaca o grave insufficienza cardiaca;
 - donne ed anziani che potrebbero mostrare maggiore sensibilità agli effetti (correlati al farmaco) dell'alterazione dell'intervallo QT.

Nei pazienti in terapia con azitromicina sono state segnalate esacerbazioni dei sintomi di miastenia gravis e comparsa iniziale di sindrome miastenica (vedere paragrafo 4.8).

AZITROERRE contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

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

È 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 e Colchicina (substrati della glicoproteina P)

È stato osservato che la somministrazione di antibiotici macrolidi, inclusa l'azitromicina, con substrati della glicoproteina-P come la digossina e la colchicina, ha causato un aumento dei livelli sierici dei substrati della glicoproteina-P. Pertanto deve essere tenuta in considerazione la possibilità di un incremento dei livelli sierici di digossina in caso di assunzione concomitante di azitromicina e substrati della glicoproteina-P, come la digossina. Durante e dopo l'interruzione del trattamento con azitromicina, sono necessari il monitoraggio clinico e il monitoraggio del possibile aumento dei livelli di digossina.

Zidovudina

La somministrazione di dosi singole da 1000 mg e di dosi multiple da 1200 mg o 600 mg di azitromicina 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.

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).

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

Inibitori della HMG-CoA reduttasi (Statine)

La somministrazione concomitante di atorvastatina (10 mg/die) e azitromicina (500 mg/die) non ha alterato le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina (sulla base di un saggio di inibizione dell'attività HMG CoA-reduttasi) e quindi non ha causato alterazioni dell'attività della HMG CoA-reduttasi. Tuttavia, sono stati segnalati casi dall'esperienza post marketing di rbdomiolisi in pazienti in trattamento con azitromicina e statine.

Carbamazepina

Nel corso di uno studio di interazione farmacocinetica condotto su volontari sani, non è stato osservato alcun effetto significativo sui livelli plasmatici della carbamazepina o del suo metabolita attivo in pazienti che assumevano contemporaneamente azitromicina.

Cimetidina

Nel corso di uno studio di farmacocinetica condotto per valutare gli effetti di una singola dose di cimetidina somministrata a distanza di 2 ore dall'azitromicina, non si sono evidenziate alterazioni nella farmacocinetica dell'azitromicina.

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. Non sono state osservate reazioni avverse clinicamente significative e non è necessaria alcuna modifica del dosaggio.

Rifabutina

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

Casi di neutropenia sono stati osservati in alcuni pazienti che assumevano i due farmaci contemporaneamente; sebbene sia noto che la rifabutina determini neutropenia, non è stato possibile stabilire una relazione di causalità tra i suddetti episodi di neutropenia e l'associazione rifabutina-azitromicina (vedere paragrafo 4.8).

Sildenafil

Nei volontari sani di sesso maschile, non sono stati riscontrati effetti di azitromicina (500 mg al giorno per 3 giorni) sulla AUC e C_{max} del sildenafil o del suo metabolita principale 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, sull'esposizione totale o sull'escrezione urinaria sia del trimetoprim che del sulfametoxazolo. Le concentrazioni sieriche di azitromicina sono simili a quelle riscontrate in altri studi.

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.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non ci sono dati adeguati derivati dall'utilizzo di azitromicina nelle donne durante la gravidanza. La sicurezza dell'azitromicina durante la gravidanza non è stata verificata. Pertanto l'azitromicina deve essere utilizzata in gravidanza soltanto se il beneficio supera il rischio.

Gravidanza

Sono stati condotti studi di riproduzione animale con l'utilizzo di dosi scalari di azitromicina fino al raggiungimento di concentrazioni materne moderatamente tossiche.

Da questi studi non è emersa alcuna evidenza di pericoli per il feto dovuti ad azitromicina. Negli studi di tossicologia riproduttiva negli animali azitromicina ha dimostrato di passare la placenta, ma non sono stati osservati effetti teratogeni. Non sono tuttavia disponibili studi adeguati e ben controllati nelle donne in gravidanza. Poiché gli studi di riproduzione animale non sono sempre predittivi della risposta umana, azitromicina durante la gravidanza deve essere usata soltanto se strettamente necessario.

Allattamento

È stato osservato che l'azitromicina viene escreta nel latte materno umano, ma non sono disponibili studi clinici adeguati e ben controllati in donne in fase di allattamento che possono descrivere il profilo farmacocinetico dell'azitromicina escreta nel latte materno umano.

Pertanto, l'azitromicina deve essere usata nelle donne che allattano solo nei casi in cui, a giudizio del medico, i benefici potenziali giustificano il potenziale rischio per il bambino.

Fertilità

In studi di fertilità condotti nei ratti è stata notata una diminuzione della frequenza di gravidanze in seguito a somministrazione di azitromicina. La rilevanza di questo dato per la specie umana non è conosciuta.

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 di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La tabella sottostante riporta le reazioni avverse individuate durante la conduzione degli studi clinici e nel corso della sorveglianza post-marketing, suddivise in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le reazioni avverse identificate nel corso della sorveglianza post marketing sono riportate in corsivo. La categoria di frequenza viene definita utilizzando la seguente convenzione: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto Raro ($< 1/10.000$); e Non Nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

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

Classificazione per sistemi e organi	Molto Comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Frequenza non nota
Infezioni ed infestazioni			Candidiasi Infezione vaginale Polmonite Infezione fungina Infezione batterica Faringite Gastroenterite Disturbi respiratori Rinite Candidiasi orale		<i>Colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4)</i>
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia Neutropenia Eosinofilia		<i>Trombocitopenia Anemia emolitica</i>
Disturbi del sistema immunitario			Angioedema Ipersensibilità		<i>Reazione anafilattica (vedere paragrafo 4.4)</i>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia		

Disturbi psichiatrici			Nervosismo Insonnia	Agitazione	<i>Aggressività</i> <i>Ansia</i> <i>Delirio</i> <i>Allucinazioni</i>
Patologie del sistema nervoso		Cefalea	Capogiri Sonnolenza Disgeusia Parestesia		<i>Sincope</i> <i>Convulsioni</i> <i>Ipoestesia</i> <i>Iperattività psicomotoria</i> <i>Anosmia</i> <i>Ageusia</i> <i>Parosmia</i> <i>Miastenia gravis</i> (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'occhio			Compromissione della vista		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Disturbi dell'udito Vertigini		Compromissione dell'udito inclusa sordità e/o tinnito
Patologie cardiache			Palpitazioni		<i>Torsioni di punta</i> (vedere paragrafo 4.4) <i>Aritmia</i> (vedere paragrafo 4.4) <i>inclusa tachicardia ventricolare</i> <i>Prolungamento dell'intervallo QT nell'elettrocardiogramma</i> (vedere paragrafo 4.4)
Patologie vascolari			Vampate di calore		<i>Ipotensione</i>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea Epistassi		
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Vomito Dolore addominale Nausea	Stipsi Flatulenza Dispepsia Gastrite Disfagia Distensione addominale Bocca secca Eruttazione		<i>Pancreatite</i> <i>Scolorimento della lingua</i>

			Ulcerazioni della bocca Ipersecrezione salivare		
Patologie epatobiliari				Alterata funzionalità epatica <i>Ittero colestatico</i>	<i>Insufficienza epatica (che raramente ha causato il decesso)</i> (vedere paragrafo 4.4) <i>Epatite fulminante</i> <i>Necrosi epatica</i>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Rash Prurito Orticaria Dermatite Secchezza cutanea Iperidrosi	Reazioni di fotosensibilità, Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) [§]	Sindrome di Stevens-Johnson <i>Necrolisi epidermica tossica</i> <i>Eritema multiforme</i>
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo			Osteoartrite Mialgia Dolore alla schiena Dolore al collo		Artralgia
Patologie renali e urinarie			Disuria Dolore renale		<i>Insufficienza renale acuta</i> <i>Nefrite interstiziale</i>
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Metrorragia Disturbi ai testicoli		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore nella sede di iniezione *Infiammazione e nella sede di iniezione	Edema Astenia Malessere Affaticamento Edema del viso Dolore toracico Piressia Dolore		

			Edema periferico		
Esami diagnostici		Diminuzione della conta leucocitaria Aumento della conta degli eosinofili Diminuzione del bicarbonato nel sangue Aumento dei basofili Aumento dei monociti Aumento dei neutrofili	Aumento dell'aspartato aminotransferasi Aumento dell'alanina aminotransferasi Aumento della bilirubina sierica Aumento dell'urea ematica Aumento della creatinina sierica Alterazioni del potassio ematico Aumento della fosfatasi alcalina sierica Aumento dei cloruri Aumento del glucosio ematico Aumento delle piastrine Diminuzione dell'ematocrito Aumento del bicarbonato Alterazioni del sodio		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Complicazioni post- procedurali		

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

* solo per la polvere per soluzione per infusione

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

Classificazione sistemi e organi	per	Molto Comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, < 1/100)
Disturbi	del		Anoressia	

metabolismo e della nutrizione			
Patologie del sistema nervoso		Capogiri Cefalea Parestesia Disgeusia	Ipoestesia
Patologie dell'occhio		Compromissione della vista	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Sordità	Compromissione dell'udito Tinnito
Patologie cardiache			Palpitazioni
Patologie gastrointestinali	Diarrea Dolore addominale Nausea Flatulenza Disturbo addominale Feci molli		
Patologie epatobiliari			Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash Prurito	Sindrome di Stevens-Johnson Reazione di fotosensibilità
Patologie del sistema muscolo-scheletrico 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/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.

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.

Elettrofisiologia cardiaca:

Il prolungamento dell'intervallo QT è stato studiato in uno studio randomizzato, controllato verso placebo, a gruppi paralleli su 116 soggetti sani che assumevano o cloroquina (1000 mg) da sola o in associazione ad azitromicina (500 mg, 1000 mg, 1500 mg una volta al giorno). La somministrazione con azitromicina determinava un aumento dell'intervallo QTc in maniera dipendente dalla dose e dalla concentrazione. Gli aumenti massimi del QTcF in confronto alla cloroquina in monoterapia (le cui differenze osservate rispetto al placebo variano nell'intervallo tra 18,4 e 35 ms) sono stati in media (limite superiore dell'intervallo di confidenza 95%) di 5 (10) ms, 7 (12) ms e 9 (14) ms in seguito alla somministrazione concomitante di 500 mg, 1000 mg, 1500 mg di azitromicina rispettivamente.

Meccanismo di resistenza:

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

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

Le modifiche ribosomiali spesso determinano resistenza crociata (fenotipo MLS_B) 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 concentrazioni minime inibenti [MICs] più elevate) e stafilococchi. Negli streptococchi e negli enterococchi una pompa di

estruzione 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 CO₂, 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.

L'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 ^a	≤ 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

^a 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 eritromicino-resistenti. Come sopra descritto alcune modificazioni ribosomiali determinano resistenze crociate con altre classi di antibiotici i cui siti di legame ribosomiale si sovrappongono a quelli dei macrolidi: i lincosamidi (inclusa la clindamicina), e le Streptogramine di tipo B (che includono ad esempio quinupristina componente di quinupristina/dalfopristina). Nel corso del tempo è stata notata una diminuzione della sensibilità ai macrolidi in particolare nello *Streptococcus pneumoniae* e nello *Staphylococcus*

aureus, ed è stato anche osservato in streptococchi del gruppo *viridans* e nello *Streptococcus agalactiae*.

Gli organismi comunemente sensibili all'azitromicina includono:

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

Batteri Gram-negativi aerobi facoltativi: *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus ducreyi**, *Haemophilus influenzae**, *Haemophilus parainfluenzae**, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis**, e *Neisseria gonorrhoeae**. *Pseudomonas spp.* e la maggior parte di *Enterobacteriaceae* sono intrinsecamente resistenti all'azitromicina, anche se l'azitromicina è stata utilizzata per il trattamento delle infezioni da *Salmonella enterica*.

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

Distribuzione

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

Studi di farmacocinetica nell'uomo hanno dimostrato livelli tissutali di azitromicina più elevati rispetto a quelli plasmatici (fino a 50 volte le concentrazioni massime osservate nel plasma), indicando così che il farmaco è altamente legato ai tessuti. Le concentrazioni in organi bersaglio quali il polmone, le tonsille e la prostata, superano i valori delle MIC₉₀ 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 AUC₀₋₁₂₀ (8.8 µg-hr/ml vs. 11.7 µg-hr/ml), C_{max} (1.0 µg/ml vs. 1.6 µg/ml) e CL_r (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.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FARTO S.R.L. - Viale Alessandro Guidoni, 97 - 50127 - Firenze.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC: 038650014 - AZITROERRE "500 mg compresse rivestite con film" 3 compresse

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Giugno 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO