



## Zitromax

Riportiamo di seguito il foglietto illustrativo fornito dall'Agenzia Italiana del Farmaco.

*Ultimo aggiornamento: 12/02/2020*

Visita la nostra sezione dedicata ai medicinali che potrebbero essere utili in viaggio su:

**FARMACIA DEL VIAGGIATORE**

Per saperne di più sulle malattie a cui prestare attenzione in viaggio per il mondo:

**SCHEDE MALATTIE E VACCINAZIONI**

Tutti i marchi appartengono ai legittimi proprietari; marchi di terzi, loghi, nomi di prodotti, nomi commerciali, nomi corporativi e di società citati sono marchi di proprietà dei rispettivi titolari o marchi registrati d'altre società e sono stati utilizzati a puro scopo esplicativo, senza alcun fine di violazione dei diritti di Copyright vigenti.

L'indicazione dei predetti marchi e loghi è funzionale ad una mera finalità descrittiva dei servizi erogati da Ambimed Group così come disciplinato dal D.Lgs n.30 del 10 Febbraio 2005.

Nel caso Ambimed Group avesse inavvertitamente violato la normativa vigente vogliate contattarci all'indirizzo email [info@ambimed-group.com](mailto:info@ambimed-group.com) al fine di provvedere alla pronta rimozione.

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZITROMAX 2 g granulato per sospensione orale a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Il granulato per sospensione orale a rilascio prolungato contiene:

#### Principio attivo

Azitromicina biidrato equivalente a 2,0 g di azitromicina base.

Eccipienti con effetti noti: saccarosio e sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato per sospensione orale a rilascio prolungato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle infezioni respiratorie da lievi a moderate causate da ceppi batterici sensibili, quali:

- esacerbazione acuta di bronchite cronica;
- sinusite acuta;
- polmonite acquisita in comunità;
- faringite/tonsillite.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Si consiglia ai pazienti di assumere Azitromicina granulato a rilascio prolungato a stomaco vuoto (almeno 1 ora prima dell'inizio oppure 2 ore dopo il termine dei pasti); vedere paragrafo 5.2.

#### Adulti e adolescenti

Per gli adulti e gli adolescenti si consiglia una dose unica di 2,0 g di granulato a rilascio prolungato.

Nella rara eventualità di casi di vomito entro 5 minuti dalla somministrazione del granulato a rilascio prolungato di azitromicina, provvedere all'assunzione di una seconda dose.

#### Anziani

Il medesimo schema posologico può essere applicato al paziente anziano. Poiché i pazienti anziani sono dei soggetti maggiormente predisposti all'insorgenza di aritmie cardiache, si raccomanda particolare cautela per il rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazione pediatrica

Azitromicina granulato a rilascio prolungato non è consigliata nei bambini al di sotto dei 12 anni di età.

#### 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).

### Preparazione e somministrazione della sospensione

Aprire il contenitore spingendo e ruotando il tappo a prova di bambino.

Usare il tappo dosatore annesso alla confezione per misurare il quantitativo di acqua necessario alla ricostituzione: in totale sono necessari 60 ml di acqua.

Richiudere il contenitore con il tappo originale e agitare bene prima dell'uso.

Assumere per intero tutta la sospensione così ricostituita.

La sospensione orale ricostituita deve essere assunta immediatamente dopo la preparazione.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, all'eritromicina, 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 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), necrolisi epidermica tossica (TEN) (raramente fatale) ed eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). Alcune di queste reazioni associate a Zitromax 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.

### Epatotossicità

Poiché il fegato è la principale via di eliminazione dell'azitromicina, il suo impiego nei pazienti con patologie epatiche importanti deve essere intrapreso con cautela. Con azitromicina sono stati segnalati casi di alterata funzionalità epatica, epatite, ittero colestatico, necrosi epatica ed epatite fulminante, potenzialmente causa di insufficienza epatica, alcuni dei quali sono risultati fatali (vedere paragrafo 4.8). Alcuni pazienti potrebbero aver avuto malattie epatiche pregresse o potrebbero aver assunto altre specialità medicinali epatotossiche. Nei casi in cui si sviluppano segni e sintomi di disfunzione epatica, quali astenia a comparsa rapida associata ad ittero, urine scure, tendenza al sanguinamento o encefalopatia epatica, si devono eseguire immediatamente analisi/esami diagnostici per la funzionalità epatica.

Interrompere immediatamente il trattamento con azitromicina se si verificano segni di disfunzione epatica.

### Stenosi pilorica ipertrofica infantile (IHPS)

In seguito all'uso di azitromicina nei neonati (trattamento fino al 42° giorno di vita), è stata riportata stenosi pilorica ipertrofica infantile (IHPS). I genitori e gli operatori sanitari devono essere informati di contattare il medico qualora si verifichi vomito o irritabilità in seguito all'assunzione di cibo.

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

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).

#### Prolungamento dell'intervallo QT

Nel trattamento con i macrolidi, inclusa azitromicina, è stato riscontrato all'ECG un prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT, determinando il rischio di sviluppo di aritmia cardiaca e torsione di punta (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, dato che le seguenti situazioni possono determinare un aumento del rischio di aritmie ventricolari (compresa la torsione di punta), che può portare a un arresto cardiaco, l'azitromicina deve essere somministrata con cautela nei pazienti che presentano concomitanti condizioni di proaritmia (soprattutto 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 della Classe IA (chinidina e procainamide) e della Classe III (dofetilide, amiodarone e sotalolo), cisapride e terfenadina, farmaci antipsicotici come pimozide, antidepressivi come citalopram, fluorochinoloni come moxifloxacina, levofloxacina e cloroquina.
- Pazienti con alterazioni degli elettroliti, specialmente nei casi di ipopotassiemia e ipomagnesemia;
- 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 riportate esacerbazione dei sintomi della miastenia gravis e comparsa iniziale di sindrome miastenica (vedere paragrafo 4.8).

Zitromax granulato per sospensione orale a rilascio prolungato contiene 19,36 g di saccarosio (zucchero).

Da tenere in considerazione in persone affette da diabete mellito.

Zitromax granulato per sospensione orale a rilascio prolungato contiene 148 mg di sodio (6,44 mmol). Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

## **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. La co-somministrazione di azitromicina granulato per sospensione orale a rilascio prolungato con una dose singola

di 20 ml di co-magaldrox (idrossido di alluminio e idrossido di magnesio) non ha influenzato la velocità e il grado di assorbimento di azitromicina.

#### 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 dosi giornaliere di azitromicina 1200 mg/die e didanosina 400 mg/die in sei 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 riportato che l'assunzione di antibiotici macrolidi, inclusa 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 l'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 dell'atorvastatina (sulla base di un saggio di inibizione della HMG CoA reduttasi) e quindi non ha causato alterazioni dell'attività della HMG CoA reduttasi. Tuttavia, sono stati segnalati casi post-marketing di rabdomiolisi in pazienti in trattamento con azitromicina e statine.

#### Carbamazepina

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

#### Cimetidina

Nel corso di uno studio di farmacocinetica condotto per valutare gli effetti di una singola dose di cimetidina somministrata 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 stata 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/die per 3 giorni) sulle AUC e  $C_{max}$  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.

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

Non ci sono dati adeguati sull'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 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

Le informazioni limitate disponibili dalla letteratura pubblicata, indicano che l'azitromicina è presente nel latte umano ad una dose giornaliera mediana più alta stimata tra 0,1 e 0,7 mg/kg/die. Non sono stati osservati effetti indesiderati sui neonati allattati al seno.

Deve essere deciso se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con azitromicina prendendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia per la donna.

### Fertilità

In studi sulla fertilità condotti sui ratti è stata notata una riduzione del tasso di fertilità in seguito alla somministrazione di azitromicina. La rilevanza di questi risultati nell'uomo non è nota.

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

Non esistono dati che dimostrino che l'azitromicina possa influenzare la capacità dei pazienti di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Nella tabella sottostante sono elencate le reazioni avverse identificate durante la conduzione degli studi clinici e 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Molto raro ( $< 1/10.000$ ); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

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

Classificazione sistemico-organica	Reazione avversa	Frequenza
<b>Infezioni e infestazioni</b>	Candidiasi, infezione vaginale, polmonite, infezione fungina, infezione batterica, faringite, gastroenterite, disturbi respiratori, rinite, candidiasi orale	Non comune
	<i>Colite pseudomembranosa</i> (vedere par. 4.4)	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Leucopenia, neutropenia, eosinofilia	Non comune
	<i>Trombocitopenia, anemia emolitica</i>	Non nota
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	<i>Angioedema, ipersensibilità</i>	Non comune
	<i>Reazione anafilattica</i> (vedere par. 4.4)	Non nota
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Anoressia	Non comune
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Nervosismo, insonnia	Non comune
	Agitazione	Raro
	<i>Aggressività, ansia, delirio, allucinazioni</i>	Non nota
<b>Disturbi del sistema nervoso</b>	Cefalea	Comune
	Capogiri, sonnolenza, disgeusia, parestesia	Non comune
	<i>Sincope, convulsioni, ipoestesia, iperattività psicomotoria, anosmia, ageusia, parosmia, Miastenia gravis</i> (vedere par. 4.4)	Non nota
<b>Patologie dell'occhio</b>	Compromissione della vista	Non comune
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Disturbi dell'orecchio, vertigini	Non comune
	Compromissione dell'udito inclusa sordità e/o tinnito	Non nota
<b>Patologie cardiache</b>	Palpitazioni	Non comune
	<i>Torsioni di punta</i> (vedere par. 4.4), <i>aritmia</i> (vedere par. 4.4) <i>compresa tachicardia ventricolare, prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma</i> (vedere par. 4.4)	Non nota
<b>Patologie vascolari</b>	Vampate di calore	Non comune
	<i>Ipotensione</i>	Non nota
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Dispnea, epistassi	Non comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea	Molto comune
	Vomito, dolore addominale, nausea	Comune
	Stipsi, flatulenza, dispepsia, gastrite, disfagia, distensione addominale, secchezza del cavo orale, eruttazione, ulcerazioni della bocca, ipersecrezione salivare	Non comune
	<i>Pancreatite, alterazione del colore della lingua</i>	Non nota
<b>Patologie epatobiliari</b>	Alterazione della funzionalità epatica, <i>ittero colestatico</i>	Raro
	<i>Insufficienza epatica (raramente fatale)</i> (vedere par. 4.4), <i>epatite fulminante, necrosi epatica</i>	Non nota

<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Rash, prurito, orticaria, dermatite, pelle secca, iperidrosi	Non comune
	Reazione di fotosensibilità, <i>pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)</i> §	Raro
	<i>Eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)</i>	Molto raro
	Sindrome di Stevens-Johnson, <i>necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme</i>	Non nota
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Osteoartrosi, mialgia, mal di schiena, dolore al collo	Non comune
	Artralgia	Non nota
<b>Patologie renali e urinarie</b>	<i>Disuria, dolore al rene</i>	Non comune
	<i>Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale</i>	Non nota
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Metrorragia, disturbi testicolari	Non comune
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Edema, astenia, malessere, fatica, edema facciale, dolore toracico, piressia, dolore, edema periferico	Non comune
	Dolore in sede di iniezione*, infiammazione in sede di iniezione*	Comune
<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 neutrofili	Comune
	Aumento della aspartato aminotransferasi (AST), aumento della alanina aminotransferasi (ALT), aumento della bilirubina ematica, aumento dell'urea ematica, aumento della creatinina ematica, alterazioni del potassio ematico, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento dei livelli di cloruro, aumento del glucosio, aumento delle piastrine, diminuzione dell'ematocrito, aumento del bicarbonato ematico, alterazioni dei livelli di sodio	Non comune
<b>Traumi e avvelenamenti</b>	Complicazioni post procedurali	Non comune

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

\* soltanto per la polvere per soluzione per infusione

**Reazioni avverse possibilmente o probabilmente correlate alla profilassi e trattamento del Mycobacterium avium Complex sulla base dell'esperienza derivante dagli studi clinici e dalla sorveglianza post-marketing. Queste reazioni avverse differiscono da quelle riportate con le formulazioni a rilascio immediato o a rilascio prolungato, nel tipo o nella frequenza:**

	<b>Molto comune</b> (≥ 1/10)	<b>Comune</b> (≥ 1/100, <1/10)	<b>Non comune</b> (≥ 1/1.000, <1/100)
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Anoressia	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Capogiri Emicrania Parestesia Disgeusia	Ipoestesia
<b>Patologie dell'occhio</b>		Compromissione della visione	
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Sordità	Udito compromesso Tinnito
<b>Patologie cardiache</b>			Palpitazioni
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea		

	Dolore addominale Nausea Flatulenza Disturbi addominali Perdita di feci		
<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>		Stanchezza	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.

#### Meccanismo d'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 co-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<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 concentrazioni minime inibenti [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.

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 <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 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  $\beta$  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

Azitromicina granulato a rilascio prolungato è una formulazione a rilascio modificato in grado di fornire un ciclo completo di terapia antibatterica in una dose orale unica. I dati emersi da studi di farmacocinetica condotti su soggetti adulti sani mostrano che, a seguito di somministrazione di una dose unica di azitromicina granulato a rilascio prolungato, si raggiungono concentrazioni plasmatiche massime ( $C_{max}$ ) più elevate ed esposizioni sistemiche (AUC) maggiori rispetto quelle riscontrate con i dosaggi delle formulazioni a rilascio immediato.

### Assorbimento

Il granulato a rilascio prolungato è formulato appositamente per rilasciare lentamente l'azitromicina nell'intestino tenue.

La biodisponibilità relativa di azitromicina granulato a rilascio prolungato rispetto alla formulazione di azitromicina sachet (non commercializzata in Italia) è pari all'83%. Le concentrazioni plasmatiche massime si raggiungono dopo circa 2,5 ore.

Nei casi in cui è stata somministrata una dose unica di azitromicina 2,0 g granulato a rilascio prolungato a soggetti sani a seguito di pasto ricco di grassi, la concentrazione plasmatica massima e l'esposizione sistemica sono aumentate (rispettivamente del 115% e del 23%). Invece, in soggetti sani a seguito di un pasto standard, la concentrazione plasmatica massima è aumentata del 119%, ma l'esposizione sistemica non ha subito variazioni. Dai risultati degli studi clinici si evince quindi che azitromicina granulato a rilascio prolungato sia tollerata meglio se somministrata a digiuno.

### 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 distribuito a livello tissutale.

L'elevata distribuzione del farmaco a livello tissutale può essere clinicamente rilevante.

Il legame plasmatico dell'azitromicina dipende dalla concentrazione: infatti scende dal 51% a 0,02 µg/ml fino al 7% a 2,0 µg/ml. A seguito di somministrazione orale, l'azitromicina si distribuisce ampiamente in tutto l'organismo con un apparente volume di distribuzione allo *steady-state* di 31,1 l/kg.

#### Biotrasformazione/Eliminazione

L'eliminazione biliare costituisce la principale via di eliminazione di farmaco immutato dopo somministrazione orale. Concentrazioni molto elevate di farmaco immutato 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 cladinossio-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.

Le concentrazioni plasmatiche di azitromicina a seguito di una dose unica di 2,0 g di azitromicina granulato a rilascio prolungato diminuiscono secondo uno schema polifasico, con un'emivita di eliminazione terminale di 59 ore. Si ritiene che la prolungata emivita terminale sia dovuta ad un aumento del volume di distribuzione apparente.

Nella tabella seguente sono riportati i parametri farmacocinetici correlati alla formulazione granulato a rilascio modificato e a dosaggio unico e quelli relativi alla formulazione in compresse da 500 mg a rilascio immediato, con un regime posologico di 3 giorni.

Parametri farmacocinetici †	Regime posologico	
	Azitromicina Rilascio Modificato [n=41]**	Azitromicina Rilascio Immediato 3 giorni* [n=12]
C <sub>max</sub> (µg/ml)	0,821 (0,281)	0,441 (0,223)
T <sub>max</sub> ‡ (hr)	5,0 (2,0-8,0)	2,5 (1,0-4,0)
AUC <sub>0-24</sub> (µg•hr/ml)	8,62 (2,34)	2,58 (0,84)
AUC <sub>0-∞</sub> *** (µg•hr/ml)	20,0 (6,66)	17,4 (6,2)
T <sub>1/2</sub> (hr)	58,8 (6,91)	71,8 (14,7)

C<sub>max</sub> = Concentrazione sierica massima; T<sub>max</sub> = Tempo per raggiungere la C<sub>max</sub>; AUC = Area sotto la curva vs. tempo; t<sub>1/2</sub> = emivita terminale  
† Parametri a rilascio modificato e a rilascio immediato ottenuti da studi di PK separati; ‡ Mediana (range);  
\* Valori C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, e AUC<sub>0-24</sub> solo per il Giorno 1; \*\*n = 21 per AUC<sub>0-∞</sub> e t<sub>1/2</sub>;  
\*\*\* AUC totale per i regimi a 1 giorno e a 3 giorni

#### Farmacocinetica in speciali categorie di pazienti

##### Anziani

Uno studio condotto su volontari sani con le formulazioni a rilascio immediato di azitromicina 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 nelle sue formulazioni a rilascio immediato, 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-h/ml vs. 11,7 µg-h/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

Nell'esperienza con azitromicina, 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**

Glicerolo dibeenato, poloxamero 407, **saccarosio**, **sodio** fosfato tribasico anidro, magnesio idrossido, idrossipropilcellulosa, gomma xantana, silice colloidale anidra, titanio diossido, aroma di ciliegia, aroma di banana.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni per il granulato conservato nel confezionamento integro.

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

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Conservare nella confezione originale. Tenere il flacone ben chiuso.

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

Flacone contenente 2,0 g di azitromicina biidrato da ricostituire con 60 ml di acqua. Il farmaco è confezionato in un flacone di polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura a prova di bambino, inserito in un involucro di protezione.

Un tappo dosatore di polipropilene è annesso alla confezione per misurare l'acqua necessaria alla ricostituzione.

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

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

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

Pfizer Italia S.r.l.  
Via Isonzo, 71-04100 Latina

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

“2 g granulato per sospensione orale a rilascio prolungato” 1 flacone AIC n. 027860168

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

Data della prima autorizzazione: 1 febbraio 2008

Data del rinnovo più recente: 30 aprile 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZITROMAX 100 mg polvere per sospensione orale  
ZITROMAX 150 mg polvere per sospensione orale  
ZITROMAX 200 mg polvere per sospensione orale  
ZITROMAX 300 mg polvere per sospensione orale  
ZITROMAX 400 mg polvere per sospensione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### ZITROMAX 100 mg polvere per sospensione orale

Ogni bustina di polvere contiene:  
Azitromicina biidrato 104,8 mg  
pari a azitromicina base 100 mg

#### ZITROMAX 150 mg polvere per sospensione orale

Ogni bustina di polvere contiene:  
Azitromicina biidrato 157,2 mg  
pari a azitromicina base 150 mg

#### ZITROMAX 200 mg polvere per sospensione orale

Ogni bustina di polvere contiene:  
Azitromicina biidrato 209,6 mg  
pari a azitromicina base 200 mg

#### ZITROMAX 300 mg polvere per sospensione orale

Ogni bustina di polvere contiene:  
Azitromicina biidrato 314,4 mg  
pari a azitromicina base 300 mg

#### ZITROMAX 400 mg polvere per sospensione orale

Ogni bustina di polvere contiene:  
Azitromicina biidrato 419,2 mg  
pari a azitromicina base 400 mg

Eccipienti con effetti noti: saccarosio.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle infezioni causate da germi sensibili all'azitromicina.

- infezioni delle alte vie respiratorie (sinusiti, tonsilliti e faringiti);
- infezioni delle basse vie respiratorie (incluse bronchiti e polmoniti);
- infezioni dell'orecchio medio (otite media acuta),
- infezioni odontostomatologiche;
- infezioni della cute e dei tessuti molli.

### 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.

#### Anziani

Il medesimo schema posologico può essere applicato al paziente anziano. Poiché i pazienti anziani sono dei soggetti maggiormente predisposti all'insorgenza di aritmie cardiache, si raccomanda particolare cautela per il rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazione pediatrica

10 mg/Kg/die per 3 giorni consecutivi.

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).

Per il trattamento della faringite streptococcica nei bambini si sono dimostrate efficaci sia la dose di 10 mg/kg che quella di 20 mg/kg, entrambe in un'unica somministrazione e per tre giorni consecutivi; tuttavia, non dovrà essere superata la dose giornaliera di 500 mg. Negli studi clinici con i due dosaggi, è stata osservata un'efficacia sovrapponibile, ma con il dosaggio di 20 mg/kg/die è stata verificata una maggiore eradicazione batterica. Tuttavia, nel trattamento della faringite da *Streptococcus pyogenes* e nella profilassi della febbre reumatica, la penicillina è il farmaco di scelta.

La dose totale massima consigliata per qualsiasi terapia pediatrica è di 1500 mg.

Il farmaco deve essere sempre somministrato in dose singola giornaliera.

ZITROMAX (azitromicina) polvere per sospensione orale 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.

Aprire la bustina e versare il contenuto in mezzo bicchiere d'acqua. Agitare bene prima dell'uso. La dose richiesta deve essere assunta immediatamente dopo la diluizione e non deve essere preparata in anticipo.

#### 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).

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, all'eritromicina, 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 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) (raramente fatale) ed eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). Alcune di queste reazioni associate a Zitromax hanno provocato sintomi ricorrenti e hanno richiesto un periodo osservazione e trattamento prolungato.

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.

##### Epatotossicità

Poiché il fegato è la principale via di eliminazione dell'azitromicina, il suo impiego nei pazienti con patologie epatiche importanti deve essere intrapreso con cautela. Con azitromicina sono stati segnalati casi di alterata funzionalità epatica, epatite, ittero colestatico, necrosi epatica ed epatite fulminante, potenzialmente causa di insufficienza epatica, alcuni dei quali sono risultati fatali (vedere paragrafo 4.8). Alcuni pazienti potrebbero aver avuto malattie epatiche pregresse o potrebbero aver assunto altre specialità medicinali epatotossiche. Nei casi in cui si sviluppano segni e sintomi di disfunzione epatica, quali astenia a comparsa rapida associata ad ittero, urine scure, tendenza al sanguinamento o encefalopatia epatica, si devono eseguire immediatamente analisi/esami diagnostici per la funzionalità epatica.

Interrompere immediatamente il trattamento con azitromicina se si verificano segni di disfunzione epatica.

##### Stenosi pilorica ipertrofica infantile (IHPS)

In seguito all'uso di azitromicina nei neonati (trattamento fino al 42° giorno di vita), è stata riportata stenosi pilorica ipertrofica infantile (IHPS). I genitori e gli operatori sanitari devono essere informati di contattare il medico qualora si verificano vomito o irritabilità in seguito all'assunzione di cibo.

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

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).

### Prolungamento dell'intervallo QT

Nel trattamento con i macrolidi, inclusa azitromicina, è stato riscontrato all'ECG un prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT, determinando il rischio di sviluppo di aritmia cardiaca e torsione di punta (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, dato che le seguenti situazioni possono determinare un aumento del rischio di aritmie ventricolari (compresa la torsione di punta), che può portare a un arresto cardiaco, l'azitromicina deve essere somministrata con cautela nei pazienti che presentano concomitanti condizioni di proaritmia (soprattutto 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 della Classe IA (chinidina e procainamide) e della Classe III (dofetilide, amiodarone e sotalolo), cisapride e terfenadina, farmaci antipsicotici come pimozide, antidepressivi come citalopram, fluorochinoloni come moxifloxacina, levofloxacina e cloroquina.
- Pazienti con alterazioni degli elettroliti, specialmente nei casi di ipopotassiemia e ipomagnesemia;
- 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 riportate esacerbazione dei sintomi della miastenia gravis e comparsa iniziale di sindrome miastenica (vedere paragrafo 4.8).

La polvere per sospensione orale contiene saccarosio (zucchero).

Da tenere in considerazione in persone affette da diabete mellito.

Il contenuto di saccarosio (zucchero) per confezione è il seguente:

Zitromax 100 mg: ogni bustina contiene 1,93 g di saccarosio;

Zitromax 150 mg: ogni bustina contiene 2,90 g di saccarosio;

Zitromax 200 mg: ogni bustina contiene 3,87 g di saccarosio;

Zitromax 300 mg: ogni bustina contiene 5,82 g di saccarosio;

Zitromax 400 mg: ogni bustina contiene 7,75 g di saccarosio.

## **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 dosi giornaliere di azitromicina 1200 mg/die e didanosina 400 mg/die in sei 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 riportato che l'assunzione di antibiotici macrolidi, inclusa 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 l'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 dell'atorvastatina (sulla base di un saggio di inibizione della HMG CoA reduttasi) e quindi non ha causato alterazioni dell'attività della HMG CoA reduttasi. Tuttavia, sono stati segnalati casi post-marketing di rabdomiolisi in pazienti in trattamento con azitromicina e statine.

#### Carbamazepina

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

#### Cimetidina

Nel corso di uno studio di farmacocinetica condotto per valutare gli effetti di una singola dose di cimetidina somministrata 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 stata 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/die per 3 giorni) sulle AUC e  $C_{max}$  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.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non ci sono dati adeguati sull'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 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

Le informazioni limitate disponibili dalla letteratura pubblicata, indicano che l'azitromicina è presente nel latte umano ad una dose giornaliera mediana più alta stimata tra 0,1 e 0,7 mg/kg/die. Non sono stati osservati effetti indesiderati sui neonati allattati al seno.

Deve essere deciso se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con azitromicina prendendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia per la donna.

##### Fertilità

In studi sulla fertilità condotti sui ratti è stata notata una riduzione del tasso di fertilità in seguito alla somministrazione di azitromicina. La rilevanza di questi risultati nell'uomo non è nota.

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

Non esistono dati che dimostrino che l'azitromicina possa influenzare la capacità dei pazienti di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Nella tabella sottostante sono elencate le reazioni avverse identificate durante la conduzione degli studi clinici e 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); 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>Classificazione sistemico-organica</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b>	Candidiasi, infezione vaginale, polmonite, infezione fungina, infezione batterica, faringite, gastroenterite, disturbi respiratori, rinite, candidiasi orale	Non comune

	<i>Colite pseudomembranosa</i> (vedere par. 4.4)	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Leucopenia, neutropenia, eosinofilia	Non comune
	<i>Trombocitopenia, anemia emolitica</i>	Non nota
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	<i>Angioedema, ipersensibilità</i>	Non comune
	<i>Reazione anafilattica</i> (vedere par. 4.4)	Non nota
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Anoressia	Non comune
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Nervosismo, insonnia	Non comune
	Agitazione	Raro
	<i>Aggressività, ansia, delirio, allucinazioni</i>	Non nota
<b>Disturbi del sistema nervoso</b>	Cefalea	Comune
	Capogiri, sonnolenza, disgeusia, parestesia	Non comune
	<i>Sincope, convulsioni, ipoestesia, iperattività psicomotoria, anosmia, ageusia, parosmia, Miastenia gravis</i> (vedere par. 4.4)	Non nota
<b>Patologie dell'occhio</b>	Compromissione della vista	Non comune
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Disturbi dell'orecchio, vertigini	Non comune
	Compromissione dell'udito inclusa sordità e/o tinnito	Non nota
<b>Patologie cardiache</b>	Palpitazioni	Non comune
	<i>Torsioni di punta</i> (vedere par. 4.4), <i>aritmia</i> (vedere par. 4.4) <i>compresa tachicardia ventricolare, prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma</i> (vedere par. 4.4)	Non nota
<b>Patologie vascolari</b>	Vampate di calore	Non comune
	<i>Ipotensione</i>	Non nota
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Dispnea, epistassi	Non comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea	Molto comune
	Vomito, dolore addominale, nausea	Comune
	Stipsi, flatulenza, dispepsia, gastrite, disfagia, distensione addominale, secchezza del cavo orale, eruttazione, ulcerazioni della bocca, ipersecrezione salivare	Non comune
	<i>Pancreatite, alterazione del colore della lingua</i>	Non nota
<b>Patologie epatobiliari</b>	Alterazione della funzionalità epatica, <i>ittero colestatico</i>	Raro
	<i>Insufficienza epatica (raramente fatale)</i> (vedere par. 4.4), <i>epatite fulminante, necrosi epatica</i>	Non nota
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Rash, prurito, orticaria, dermatite, pelle secca, iperidrosi	Non comune
	Reazione di fotosensibilità, <i>pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)</i> <sup>§</sup>	Raro
	<i>Eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)</i>	Molto raro
	<i>Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme</i>	Non nota
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Osteoartrosi, mialgia, mal di schiena, dolore al collo	Non comune
	Artralgia	Non nota
<b>Patologie renali e urinarie</b>	<i>Disuria, dolore al rene</i>	Non comune
	<i>Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale</i>	Non nota
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Metrorragia, disturbi testicolari	Non comune
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Edema, astenia, malessere, fatica, edema facciale, dolore toracico, piressia, dolore, edema periferico	Non comune
	Dolore in sede di iniezione*, infiammazione in sede di iniezione*	Comune

<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 neutrofili	Comune
	Aumento della aspartato aminotransferasi (AST), aumento della alanina aminotransferasi (ALT), aumento della bilirubina ematica, aumento dell'urea ematica, aumento della creatinina ematica, alterazioni del potassio ematico, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento dei livelli di cloruro, aumento del glucosio, aumento delle piastrine, diminuzione dell'ematocrito, aumento del bicarbonato ematico, alterazioni dei livelli di sodio	Non comune
<b>Traumi e avvelenamenti</b>	Complicazioni post procedurali	Non comune

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

\* soltanto per la polvere per soluzione per infusione

**Reazioni avverse possibilmente o probabilmente correlate alla profilassi e trattamento del Mycobacterium avium Complex sulla base dell'esperienza derivante dagli studi clinici e dalla sorveglianza post-marketing. Queste reazioni avverse differiscono da quelle riportate con le formulazioni a rilascio immediato o a rilascio prolungato, nel tipo o nella frequenza:**

	<b>Molto comune</b> (≥ 1/10)	<b>Comune</b> (≥ 1/100, <1/10)	<b>Non comune</b> (≥ 1/1.000, <1/100)
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Anoressia	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Capogiri Emicrania Parestesia Disgeusia	Ipoestesia
<b>Patologie dell'occhio</b>		Compromissione della visione	
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Sordità	Udito compromesso Tinnito
<b>Patologie cardiache</b>			Palpitazioni
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea Dolore addominale Nausea Flatulenza Disturbi addominali Perdita di feci		
<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>		Stanchezza	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.

##### Meccanismo d'azione

L'azitromicina si lega al rRNA 23S della subunità ribosomiale 50S. L'azitromicina blocca la sintesi proteica inibendo la fase di traspeptidazione/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 co-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<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 concentrazioni minime inibenti [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.

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

### Farmacocinetica in speciali categorie di pazienti

#### Anziani

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

#### Alterata funzionalità renale

A seguito di monosomministrazione orale di 1 grammo di azitromicina, non sono stati riscontrati effetti farmacocinetici in pazienti con disfunzione renale da lieve a moderata (GFR 10 - 80 ml/min). Sono state invece rilevate differenze statisticamente significative nei valori di AUC<sub>0-120</sub> (8,8 µg-h/ml vs. 11,7 µg-h/ml), C<sub>max</sub> (1,0

µg/ml vs. 1,6 µg/ml) e CLr (2,3 ml/min/kg vs. 0,2 ml/min/kg) tra il gruppo con disfunzione renale grave (GFR < 10 ml/min) e il gruppo con funzionalità renale normale.

#### Alterata funzionalità epatica

Nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve (Classe A) moderato (Classe B), non è stata dimostrata alcuna evidenza di modificazioni significative della farmacocinetica sierica dell'azitromicina rispetto ai soggetti con normale funzionalità epatica. In questi 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**

Sodio fosfato tribasico anidro, idrossipropilcellulosa, gomma xantana, aroma di ciliegia, crema di vaniglia, aroma di banana, **saccarosio**.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Bustine di alluminio rivestite esternamente con carta ed internamente con polietilene a bassa densità. Confezione contenente N° 3 bustine.

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

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

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

Pfizer Italia S.r.l.  
Via Isonzo, 71-04100 Latina

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

“100 mg Polvere per sospensione orale” 3 bustine	AIC N°: 027860081
“150 mg Polvere per sospensione orale” 3 bustine	AIC N°: 027860093
“200 mg Polvere per sospensione orale” 3 bustine	AIC N°: 027860105
“300 mg Polvere per sospensione orale” 3 bustine	AIC N°: 027860117
“400 mg Polvere per sospensione orale” 3 bustine	AIC N°: 027860129

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

Data della prima autorizzazione: 23 febbraio 1996

Data del rinnovo più recente: 30 aprile 2012

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

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZITROMAX 200 mg/5 ml polvere per sospensione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ZITROMAX polvere per sospensione orale - flacone da 600 mg

La sospensione ricostituita contiene 40 mg di azitromicina per ml (200 mg per una dose di 5 ml).

La composizione per 100 grammi di polvere è la seguente:

#### Principio attivo

Azitromicina biidrato 5,01 g  
pari a Azitromicina base 4,78 g

Eccipienti con effetti noti: saccarosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle infezioni causate da germi sensibili all'azitromicina.

- infezioni delle alte vie respiratorie ( sinusiti, tonsilliti e faringiti);
- infezioni delle basse vie respiratorie (incluse bronchiti e polmoniti);
- infezioni dell'orecchio medio (otite media acuta),
- infezioni odontostomatologiche;
- infezioni della cute e dei tessuti molli.

#### 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.

##### Anziani

Il medesimo schema posologico può essere applicato al paziente anziano. Poiché i pazienti anziani sono dei soggetti maggiormente predisposti all'insorgenza di aritmie cardiache, si raccomanda particolare cautela per il rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4).

##### Popolazione pediatrica

10 mg/Kg/die per 3 giorni consecutivi.

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).

Peso (Kg)	Schema posologico
<15	10 mg/kg/die per 3 giorni
15-25	200 mg (5 ml)/die per 3 giorni
26-35	300 mg (7,5 ml)/die per 3 giorni
36-45	400 mg (10 ml)/die per 3 giorni
>45	500 mg/die per 3 giorni (stesso dosaggio dell'adulto)

Per il trattamento dell'otite media acuta nei bambini, il dosaggio previsto è 10 mg/kg/die per 3 giorni consecutivi oppure 30 mg/kg in un'unica somministrazione.

Per il trattamento della faringite streptococcica nei bambini si sono dimostrate efficaci sia la dose di 10 mg/kg che quella di 20 mg/kg, entrambe in un'unica somministrazione e per tre giorni consecutivi; tuttavia, non dovrà essere superata la dose giornaliera di 500 mg. Negli studi clinici con i due dosaggi, è stata osservata un'efficacia sovrapponibile, ma con il dosaggio di 20 mg/kg/die è stata verificata una maggiore eradicazione batterica. Tuttavia, nel trattamento della faringite da *Streptococcus pyogenes* e nella profilassi della febbre reumatica, la penicillina è il farmaco di scelta.

La dose totale massima consigliata per qualsiasi terapia pediatrica è di 1500 mg. Il farmaco deve essere sempre somministrato in dose singola giornaliera.

ZITROMAX (azitromicina) polvere per sospensione orale 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: per le istruzioni sulla ricostituzione e somministrazione della sospensione, vedere il paragrafo 6.6.

#### 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).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, all'eritromicina, 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 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), necrolisi epidermica tossica (TEN) (raramente fatale) ed eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). Alcune di queste reazioni associate a Zitromax 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.

#### Epatotossicità

Poiché il fegato è la principale via di eliminazione dell'azitromicina, il suo impiego nei pazienti con patologie epatiche importanti deve essere intrapreso con cautela. Con azitromicina sono stati segnalati casi di alterata funzionalità epatica, epatite, ittero colestatico, necrosi epatica ed epatite fulminante, potenzialmente causa di insufficienza epatica, alcuni dei quali sono risultati fatali (vedere paragrafo 4.8). Alcuni pazienti potrebbero aver avuto malattie epatiche pregresse o potrebbero aver assunto altre specialità medicinali epatotossiche. Nei casi in cui si sviluppano segni e sintomi di disfunzione epatica, quali astenia a comparsa rapida associata ad ittero, urine scure, tendenza al sanguinamento o encefalopatia epatica, si devono eseguire immediatamente analisi/esami diagnostici per la funzionalità epatica.

Interrompere immediatamente il trattamento con azitromicina se si verificano segni di disfunzione epatica.

#### Stenosi pilorica ipertrofica infantile (IHPS)

In seguito all'uso di azitromicina nei neonati (trattamento fino al 42° giorno di vita), è stata riportata stenosi pilorica ipertrofica infantile (IHPS). I genitori e gli operatori sanitari devono essere informati di contattare il medico qualora si verifichi vomito o irritabilità in seguito all'assunzione di cibo.

#### 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. 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.

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).

#### Prolungamento dell'intervallo QT

Nel trattamento con i macrolidi, inclusa azitromicina, è stato riscontrato all'ECG un prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT, determinando il rischio di sviluppo di aritmia cardiaca e torsione di punta (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, dato che le seguenti situazioni possono determinare un aumento del rischio di aritmie ventricolari (compresa la torsione di punta), che può portare a un arresto cardiaco, l'azitromicina deve essere somministrata con cautela nei pazienti che presentano concomitanti condizioni di proaritmia (soprattutto 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 della Classe IA (chinidina e procainamide) e della Classe III (dofetilide, amiodarone e sotalolo), cisapride e

terfenadina, farmaci antipsicotici come pimozide, antidepressivi come citalopram, fluorochinoloni come moxifloxacina, levofloxacina e cloroquina.

- Pazienti con alterazioni degli elettroliti, specialmente nei casi di ipopotassiemia e 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 riportate esacerbazione dei sintomi della miastenia gravis e comparsa iniziale di sindrome miastenica (vedere paragrafo 4.8).

Zitromax 200mg/5ml polvere per sospensione orale contiene 3,87 g di saccarosio (zucchero) in 5 ml di sospensione ricostituita. Da tenere in considerazione in persone affette da diabete mellito.

#### **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 dosi giornaliere di azitromicina 1200 mg/die e didanosina 400 mg/die in sei 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 riportato che l'assunzione di antibiotici macrolidi, inclusa 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 l'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 dell'atorvastatina (sulla base di un saggio di inibizione della HMG CoA reduttasi) e quindi non ha causato alterazioni dell'attività della HMG CoA reduttasi. Tuttavia, sono stati segnalati casi post-marketing di rabdomiolisi in pazienti in trattamento con azitromicina e statine.

#### Carbamazepina

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

#### Cimetidina

Nel corso di uno studio di farmacocinetica condotto per valutare gli effetti di una singola dose di cimetidina somministrata 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 stata 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/die per 3 giorni) sulle AUC e  $C_{max}$  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.

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

Non ci sono dati adeguati sull'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 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

Le informazioni limitate disponibili dalla letteratura pubblicata, indicano che l'azitromicina è presente nel latte umano ad una dose giornaliera mediana più alta stimata tra 0,1 e 0,7 mg/kg/die. Non sono stati osservati effetti indesiderati sui neonati allattati al seno.

Deve essere deciso se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con azitromicina prendendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia per la donna.

#### Fertilità

In studi sulla fertilità condotti sui ratti è stata notata una riduzione del tasso di fertilità in seguito alla somministrazione di azitromicina. La rilevanza di questi risultati nell'uomo non è nota.

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

Non esistono dati che dimostrino che l'azitromicina possa influenzare la capacità dei pazienti di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Nella tabella sottostante sono elencate le reazioni avverse identificate durante la conduzione degli studi clinici e 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Molto raro ( $< 1/10.000$ ); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

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

Classificazione sistemico-organica	Reazione avversa	Frequenza
<b>Infezioni e infestazioni</b>	Candidiasi, infezione vaginale, polmonite, infezione fungina, infezione batterica, faringite, gastroenterite, disturbi respiratori, rinite, candidiasi orale	Non comune
	<i>Colite pseudomembranosa</i> (vedere par. 4.4)	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Leucopenia, neutropenia, eosinofilia	Non comune
	<i>Trombocitopenia, anemia emolitica</i>	Non nota
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	<i>Angioedema, ipersensibilità</i>	Non comune
	<i>Reazione anafilattica</i> (vedere par. 4.4)	Non nota
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Anoressia	Non comune
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Nervosismo, insonnia	Non comune
	Agitazione	Raro
	<i>Aggressività, ansia, delirio, allucinazioni</i>	Non nota
<b>Disturbi del sistema nervoso</b>	Cefalea	Comune
	Capogiri, sonnolenza, disgeusia, parestesia	Non comune
	<i>Sincope, convulsioni, ipoestesia, iperattività psicomotoria, anosmia, ageusia, parosmia, Miastenia gravis</i> (vedere par. 4.4)	Non nota
<b>Patologie dell'occhio</b>	Compromissione della vista	Non comune
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Disturbi dell'orecchio, vertigini	Non comune
	Compromissione dell'udito inclusa sordità e/o tinnito	Non nota
<b>Patologie cardiache</b>	Palpitazioni	Non comune
	<i>Torsioni di punta</i> (vedere par. 4.4), <i>aritmia</i> (vedere par. 4.4) <i>compresa tachicardia ventricolare, prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma</i> (vedere par. 4.4)	Non nota

<b>Patologie vascolari</b>	Vampate di calore	Non comune
	<i>Ipotensione</i>	Non nota
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Dispnea, epistassi	Non comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea	Molto comune
	Vomito, dolore addominale, nausea	Comune
	Stipsi, flatulenza, dispepsia, gastrite, disfagia, distensione addominale, secchezza del cavo orale, eruttazione, ulcerazioni della bocca, ipersecrezione salivare	Non comune
	<i>Pancreatite, alterazione del colore della lingua</i>	Non nota
<b>Patologie epatobiliari</b>	Alterazione della funzionalità epatica, <i>ittero colestatico</i>	Raro
	<i>Insufficienza epatica (raramente fatale)</i> (vedere par. 4.4), <i>epatite fulminante, necrosi epatica</i>	Non nota
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Rash, prurito, orticaria, dermatite, pelle secca, iperidrosi	Non comune
	Reazione di fotosensibilità, <i>pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)</i> §	Raro
	<i>Eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)</i>	Molto raro
	Sindrome di Stevens-Johnson, <i>necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme</i>	Non nota
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Osteoartrosi, mialgia, mal di schiena, dolore al collo	Non comune
	Artralgia	Non nota
<b>Patologie renali e urinarie</b>	<i>Disuria, dolore al rene</i>	Non comune
	<i>Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale</i>	Non nota
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Metrorragia, disturbi testicolari	Non comune
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Edema, astenia, malessere, fatica, edema facciale, dolore toracico, piressia, dolore, edema periferico	Non comune
	Dolore in sede di iniezione*, infiammazione in sede di iniezione*	Comune
<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 neutrofili	Comune
	Aumento della aspartato aminotransferasi (AST), aumento della alanina aminotransferasi (ALT), aumento della bilirubina ematica, aumento dell'urea ematica, aumento della creatinina ematica, alterazioni del potassio ematico, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento dei livelli di cloruro, aumento del glucosio, aumento delle piastrine, diminuzione dell'ematocrito, aumento del bicarbonato ematico, alterazioni dei livelli di sodio	Non comune
<b>Traumi e avvelenamenti</b>	Complicazioni post procedurali	Non comune

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

\* soltanto per la polvere per soluzione per infusione

**Reazioni avverse possibilmente o probabilmente correlate alla profilassi e trattamento del Mycobacterium avium Complex sulla base dell'esperienza derivante dagli studi clinici e dalla sorveglianza post-marketing. Queste reazioni avverse differiscono da quelle riportate con le formulazioni a rilascio immediato o a rilascio prolungato, nel tipo o nella frequenza:**

	<b>Molto comune</b> (≥ 1/10)	<b>Comune</b> (≥ 1/100, <1/10)	<b>Non comune</b> (≥ 1/1.000, <1/100)
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Anoressia	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Capogiri Emicrania Parestesia Disgeusia	Ipoestesia
<b>Patologie dell'occhio</b>		Compromissione della visione	
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Sordità	Udito compromesso Tinnito
<b>Patologie cardiache</b>			Palpitazioni
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea Dolore addominale Nausea Flatulenza Disturbi addominali Perdita di feci		
<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>		Stanchezza	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.

#### Meccanismo d'azione

L'azitromicina si lega al rRNA 23S della subunità ribosomiale 50S. L'azitromicina blocca la sintesi proteica inibendo la fase di traspeptidazione/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 co-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<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 concentrazioni minime inibenti [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.

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 <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*\*, *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 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 cladinossio-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-h/ml vs. 11,7 µg-h/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

Sodio fosfato tribasico anidro, idrossipropilcellulosa, gomma xantana, aroma di ciliegia, crema di vaniglia, aroma di banana, **saccarosio**.

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3 Periodo di validità

2 anni.

La polvere per sospensione orale una volta ricostituita si conserva per 10 giorni a temperatura ambiente.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di polietilene ad alta densità contenente 600 mg di principio attivo con chiusura a prova di bambino e adeguato dosatore.

Una volta ricostituita la sospensione conterrà 200 mg/5 ml.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### **ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE E SOMMINISTRAZIONE DELLA SOSPENSIONE**

- Agitare il flacone contenente la polvere prima di aggiungere acqua.
- Utilizzare l'apposito dosatore posizionato sul tappo di chiusura della confezione e riempirlo con acqua fino alla riga (corrispondente a 9 ml), per una sola volta.
- Versare l'acqua dal dosatore nel flacone.
- Agitare bene affinché tutta la polvere passi in sospensione.

Un ml di sospensione così ricostituita contiene 40 mg di azitromicina (pari a 200 mg per una dose di 5 ml).

Agitare sempre la sospensione prima dell'uso.

La sospensione ricostituita deve essere somministrata utilizzando uno dei due dosatori graduati annessi alla confezione:

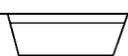
#### **1. dosatore graduato "cucchiaino doppio"**

**Da utilizzare per i bambini di peso compreso tra 15 kg e 45 kg.** Il dosatore è composto da un cucchiaino piccolo (capienza 5 ml) da un lato, e da un cucchiaino grande (capienza 10 ml) dall'altro lato

#### **2. dosatore graduato "siringa"**

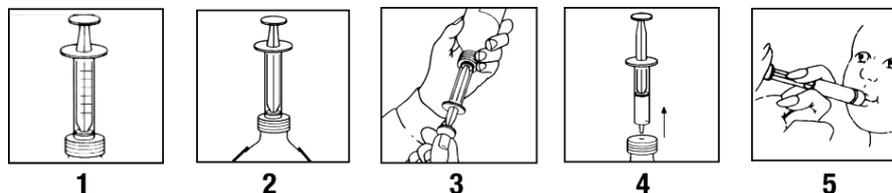
**Da utilizzare per i bambini di peso inferiore a 15 kg**

### **1) ISTRUZIONI PER L'USO DEL DOSATORE GRADUATO "CUCCHIAINO DOPPIO"**

PESO DEL BAMBINO	UNA SOLA VOLTA AL GIORNO PER 3 GIORNI	QUANTITÀ DI FARMACO
da 15 kg a 25 kg	  Cucchiaino piccolo pieno fino al bordo	200 mg
da 26 kg a 35 kg	  Cucchiaino grande fino alla tacca	300 mg

da 36 kg a 45 kg		Cucchiaino grande pieno fino al bordo	400 mg
------------------	---	---------------------------------------	--------

## 2) ISTRUZIONI PER L'USO DEL DOSATORE GRADUATO "SIRINGA"



La siringa è tarata in mg e ml di farmaco e kg di peso del bambino

1. Svitare il tappo di plastica e inserire la siringa, con l'adattatore, nel flacone
2. Aspirare la quantità di sospensione prescritta
3. Staccare la siringa dall'adattatore
4. Somministrare la sospensione con la siringa direttamente nella bocca del bambino
5. Richiudere il flacone con l'apposito tappo. Sciacquare bene il dosatore graduato utilizzato.

### ATTENZIONE

Per il trattamento dell'otite media acuta nei bambini di peso inferiore a 15 kg, il dosaggio di 30 mg/kg può essere effettuato anche in un'unica somministrazione, riempiendo il dosatore graduato "siringa" per il numero di volte necessario fino al raggiungimento della dose prescritta.

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

Pfizer Italia S.r.l.  
Via Isonzo, 71-04100 Latina

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

"200 mg/5 ml polvere per sospensione orale" – 1 flacone da 600 mg A.I.C. n. 027860055

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

Data della prima autorizzazione: 29 dicembre 1995

Data del rinnovo più recente: 30 aprile 2012

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZITROMAX 200 mg/5 ml polvere per sospensione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ZITROMAX polvere per sospensione orale – flacone da 900 mg

La sospensione ricostituita contiene 40 mg di azitromicina per ml (200 mg per una dose di 5 ml).

La composizione per 100 grammi di polvere è la seguente:

Principio attivo

Azitromicina biidrato	5,01 g
pari a Azitromicina base	4,78 g

ZITROMAX polvere per sospensione orale – flacone da 1200 mg

La sospensione ricostituita contiene 40 mg di azitromicina per ml (200 mg per una dose di 5 ml).

La composizione per 100 grammi di polvere è la seguente:

Principio attivo

Azitromicina biidrato	5,01 g
pari a Azitromicina base	4,78 g

Eccipienti con effetti noti: saccarosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle infezioni causate da germi sensibili all'azitromicina.

- infezioni delle alte vie respiratorie (sinusiti, tonsilliti e faringiti);
- infezioni delle basse vie respiratorie (incluse bronchiti e polmoniti);
- infezioni dell'orecchio medio (otite media acuta),
- infezioni odontostomatologiche;
- infezioni della cute e dei tessuti molli.

#### 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.

### Anziani

Il medesimo schema posologico può essere applicato al paziente anziano. Poiché i pazienti anziani sono dei soggetti maggiormente predisposti all'insorgenza di aritmie cardiache, si raccomanda particolare cautela per il rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4).

### Popolazione pediatrica

10 mg/Kg/die per 3 giorni consecutivi.

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).

<b>Peso (Kg)</b>	<b>Schema posologico</b>
<15	10 mg/kg/die per 3 giorni
15-25	200 mg (5 ml)/die per 3 giorni
26-35	300 mg (7,5 ml)/die per 3 giorni
36-45	400 mg (10 ml)/die per 3 giorni
>45	500 mg/die per 3 giorni (stesso dosaggio dell'adulto)

Per il trattamento dell'otite media acuta nei bambini, il dosaggio previsto è 10 mg/kg/die per 3 giorni consecutivi oppure 30 mg/kg in un'unica somministrazione.

Per il trattamento della faringite streptococcica nei bambini si sono dimostrate efficaci sia la dose di 10 mg/kg che quella di 20 mg/kg, entrambe in un'unica somministrazione e per tre giorni consecutivi; tuttavia, non dovrà essere superata la dose giornaliera di 500 mg. Negli studi clinici con i due dosaggi, è stata osservata un'efficacia sovrapponibile, ma con il dosaggio di 20 mg/kg/die è stata verificata una maggiore eradicazione batterica. Tuttavia, nel trattamento della faringite da *Streptococcus pyogenes* e nella profilassi della febbre reumatica, la penicillina è il farmaco di scelta.

La dose totale massima consigliata per qualsiasi terapia pediatrica è di 1500 mg.

Il farmaco deve essere sempre somministrato in dose singola giornaliera.

ZITROMAX (azitromicina) sospensione orale 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: Per le istruzioni sulla ricostituzione e somministrazione della sospensione, vedere il paragrafo 6.6.

### 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).

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, all'eritromicina, 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 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), necrolisi epidermica tossica (TEN) (raramente fatale) ed eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). Alcune di queste reazioni associate a Zitromax 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.

#### Epatotossicità

Poiché il fegato è la principale via di eliminazione dell'azitromicina, il suo impiego nei pazienti con patologie epatiche importanti deve essere intrapreso con cautela. Con azitromicina sono stati segnalati casi di alterata funzionalità epatica, epatite, ittero colestatico, necrosi epatica ed epatite fulminante, potenzialmente causa di insufficienza epatica, alcuni dei quali sono risultati fatali (vedere paragrafo 4.8). Alcuni pazienti potrebbero aver avuto malattie epatiche pregresse o potrebbero aver assunto altre specialità medicinali epatotossiche. Nei casi in cui si sviluppano segni e sintomi di disfunzione epatica, quali astenia a comparsa rapida associata ad ittero, urine scure, tendenza al sanguinamento o encefalopatia epatica, si devono eseguire immediatamente analisi/esami diagnostici per la funzionalità epatica.

Interrompere immediatamente il trattamento con azitromicina se si verificano segni di disfunzione epatica.

#### Stenosi pilorica ipertrofica infantile (IHPS)

In seguito all'uso di azitromicina nei neonati (trattamento fino al 42° giorno di vita), è stata riportata stenosi pilorica ipertrofica infantile (IHPS). I genitori e gli operatori sanitari devono essere informati di contattare il medico qualora si verificano vomito o irritabilità in seguito all'assunzione di cibo.

#### 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. 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.

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).

#### Prolungamento dell'intervallo QT

Nel trattamento con i macrolidi, inclusa azitromicina, è stato riscontrato all'ECG un prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT, determinando il rischio di sviluppo di aritmia cardiaca e torsione di punta (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, dato che le seguenti situazioni possono determinare un aumento del rischio di aritmie ventricolari (compresa la torsione di punta), che può portare a un arresto cardiaco,

l'azitromicina deve essere somministrata con cautela nei pazienti che presentano concomitanti condizioni di proaritmia (soprattutto 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 della Classe IA (chinidina e procainamide) e della Classe III (dofetilide, amiodarone e sotalolo), cisapride e terfenadina, farmaci antipsicotici come pimozide, antidepressivi come citalopram, fluorochinoloni come moxifloxacina, levofloxacina e cloroquina.
- Pazienti con alterazioni degli elettroliti, specialmente nei casi di ipopotassiemia e 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 riportate esacerbazione dei sintomi della miastenia gravis e comparsa iniziale di sindrome miastenica (vedere paragrafo 4.8).

Zitromax 200 mg/5 ml polvere per sospensione orale contiene 3,87 g di saccarosio (zucchero) in 5 ml di sospensione ricostituita. Da tenere in considerazione in persone affette da diabete mellito.

#### **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 dosi giornaliere di azitromicina 1200 mg/die e didanosina 400 mg/die in sei 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 riportato che l'assunzione di antibiotici macrolidi, inclusa 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 l'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 dell'atorvastatina (sulla base di un saggio di inibizione della HMG CoA reduttasi) e quindi non ha causato alterazioni dell'attività della HMG CoA reduttasi. Tuttavia, sono stati segnalati casi post-marketing di rabdomiolisi in pazienti in trattamento con azitromicina e statine.

#### Carbamazepina

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

#### Cimetidina

Nel corso di uno studio di farmacocinetica condotto per valutare gli effetti di una singola dose di cimetidina somministrata 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 stata 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/die per 3 giorni) sulle AUC e  $C_{max}$  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.

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

Non ci sono dati adeguati sull'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 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

Le informazioni limitate disponibili dalla letteratura pubblicata, indicano che l'azitromicina è presente nel latte umano ad una dose giornaliera mediana più alta stimata tra 0,1 e 0,7 mg/kg/die. Non sono stati osservati effetti indesiderati sui neonati allattati al seno.

Deve essere deciso se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con azitromicina prendendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia per la donna.

#### Fertilità

In studi sulla fertilità condotti sui ratti è stata notata una riduzione del tasso di fertilità in seguito alla somministrazione di azitromicina. La rilevanza di questi risultati nell'uomo non è nota.

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

Non esistono dati che dimostrino che l'azitromicina possa influenzare la capacità dei pazienti di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Nella tabella sottostante sono elencate le reazioni avverse identificate durante la conduzione degli studi clinici e 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Molto raro ( $< 1/10.000$ ); 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>Classificazione sistemico-organica</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b>	Candidiasi, infezione vaginale, polmonite, infezione fungina, infezione batterica, faringite, gastroenterite, disturbi respiratori, rinite, candidiasi orale	Non comune
	<i>Colite pseudomembranosa (vedere par. 4.4)</i>	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Leucopenia, neutropenia, eosinofilia	Non comune
	<i>Trombocitopenia, anemia emolitica</i>	Non nota
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	<i>Angioedema, ipersensibilità</i>	Non comune
	<i>Reazione anafilattica (vedere par. 4.4)</i>	Non nota
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Anoressia	Non comune
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Nervosismo, insonnia	Non comune
	Agitazione	Raro
	<i>Aggressività, ansia, delirio, allucinazioni</i>	Non nota
<b>Disturbi del sistema nervoso</b>	Cefalea	Comune
	Capogiri, sonnolenza, disgeusia, parestesia	Non comune
	<i>Sincope, convulsioni, ipoestesia, iperattività psicomotoria, anosmia, ageusia, parosmia, Miastenia gravis (vedere par. 4.4)</i>	Non nota
<b>Patologie dell'occhio</b>	Compromissione della vista	Non comune
<b>Patologie dell'orecchio e del</b>	Disturbi dell'orecchio, vertigini	Non comune

<b>labirinto</b>	Compromissione dell'udito inclusa sordità e/o tinnito	Non nota
<b>Patologie cardiache</b>	Palpitazioni	Non comune
	<i>Torsioni di punta (vedere par. 4.4), aritmia (vedere par. 4.4) compresa tachicardia ventricolare, prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma (vedere par. 4.4)</i>	Non nota
<b>Patologie vascolari</b>	Vampate di calore	Non comune
	<i>Ipotensione</i>	Non nota
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Dispnea, epistassi	Non comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea	Molto comune
	Vomito, dolore addominale, nausea	Comune
	Stipsi, flatulenza, dispepsia, gastrite, disfagia, distensione addominale, secchezza del cavo orale, eruttazione, ulcerazioni della bocca, ipersecrezione salivare	Non comune
	<i>Pancreatite, alterazione del colore della lingua</i>	Non nota
<b>Patologie epatobiliari</b>	Alterazione della funzionalità epatica, <i>ittero colestatico</i>	Raro
	<i>Insufficienza epatica (raramente fatale) (vedere par. 4.4), epatite fulminante, necrosi epatica</i>	Non nota
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Rash, prurito, orticaria, dermatite, pelle secca, iperidrosi	Non comune
	Reazione di fotosensibilità, <i>pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)</i> <sup>§</sup>	Raro
	<i>Eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)</i>	Molto raro
	<i>Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme</i>	Non nota
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Osteoartrosi, mialgia, mal di schiena, dolore al collo	Non comune
	Artralgia	Non nota
<b>Patologie renali e urinarie</b>	<i>Disuria, dolore al rene</i>	Non comune
	<i>Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale</i>	Non nota
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Metrorragia, disturbi testicolari	Non comune
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Edema, astenia, malessere, fatica, edema facciale, dolore toracico, piressia, dolore, edema periferico	Non comune
	Dolore in sede di iniezione*, infiammazione in sede di iniezione*	Comune
<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 neutrofili	Comune
	Aumento della aspartato aminotransferasi (AST), aumento della alanina aminotransferasi (ALT), aumento della bilirubina ematica, aumento dell'urea ematica, aumento della creatinina ematica, alterazioni del potassio ematico, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento dei livelli di cloruro, aumento del glucosio, aumento delle piastrine, diminuzione dell'ematocrito, aumento del bicarbonato ematico, alterazioni dei livelli di sodio	Non comune
<b>Traumi e avvelenamenti</b>	Complicazioni post procedurali	Non comune

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

\* soltanto per la polvere per soluzione per infusione

**Reazioni avverse possibilmente o probabilmente correlate alla profilassi e trattamento del Mycobacterium avium Complex sulla base dell'esperienza derivante dagli studi clinici e dalla sorveglianza post-marketing. Queste reazioni avverse differiscono da quelle riportate con le formulazioni a rilascio immediato o a rilascio prolungato, nel tipo o nella frequenza:**

	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, <1/10)	Non comune (≥ 1/1.000, <1/100)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	
Patologie del sistema nervoso		Capogiri Emicrania Parestesia Disgeusia	Ipoestesia
Patologie dell'occhio		Compromissione della visione	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Sordità	Udito compromesso Tinnito
Patologie cardiache			Palpitazioni
Patologie gastrointestinali	Diarrea Dolore addominale Nausea Flatulenza Disturbi addominali Perdita di feci		
Patologie epatobiliari			Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Prurito	Sindrome di Stevens-Johnson Reazione di fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Stanchezza	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.

#### Meccanismo d'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 co-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<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 concentrazioni minime inibenti [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.

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

### Farmacocinetica in speciali categorie di pazienti

#### Anziani

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

#### Alterata funzionalità renale

A seguito di monosomministrazione orale di 1 grammo di azitromicina, non sono stati riscontrati effetti farmacocinetici in pazienti con disfunzione renale da lieve a moderata (GFR 10 - 80 ml/min). Sono state invece rilevate differenze statisticamente significative nei valori di AUC<sub>0-120</sub> (8,8 µg-h/ml vs. 11,7 µg-h/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**

Sodio fosfato tribasico anidro, idrossipropilcellulosa, gomma xantana, aroma di ciliegia, crema di vaniglia, aroma di banana, **saccarosio**.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

La polvere per sospensione orale, una volta ricostituita, si conserva per 10 giorni a temperatura ambiente.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

ZITROMAX polvere per sospensione orale – flacone da 900 mg

Flacone di polietilene ad alta densità contenente 900 mg di principio attivo con chiusura a prova di bambino e adeguato dosatore.

ZITROMAX polvere per sospensione orale – flacone da 1200 mg

Flacone di polietilene ad alta densità contenente 1200 mg di principio attivo con chiusura a prova di bambino e adeguato dosatore.

Una volta ricostituita la sospensione conterrà 200 mg/5 ml.

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

#### **ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE E SOMMINISTRAZIONE DELLA SOSPENSIONE**

- Agitare il flacone contenente la polvere prima di aggiungere acqua.
- Utilizzare l'apposito dosatore posizionato sul tappo di chiusura della confezione e riempirlo con acqua fino alla riga, per una sola volta.

La riga corrisponde a:

- 12 ml di acqua per il flacone da 900 mg
  - 15 ml di acqua per il flacone da 1200 mg
- Versare l'acqua dal dosatore nel flacone.
  - Agitare bene affinché tutta la polvere passi in sospensione.

Un ml di sospensione così ricostituita contiene 40 mg di azitromicina (pari a 200 mg per una dose di 5 ml).

Agitare sempre la sospensione prima dell'uso.

La sospensione ricostituita deve essere somministrata utilizzando uno dei due dosatori graduati annessi alla confezione:

#### **3. dosatore graduato “cucchiaino doppio”**

**Da utilizzare per i bambini di peso compreso tra 15 kg e 45 kg.** Il dosatore è composto da un cucchiaino piccolo (capienza 5 ml) da un lato, e da un cucchiaino grande (capienza 10 ml) dall'altro lato

#### 4. dosatore graduato “siringa”

Da utilizzare per i bambini di peso inferiore a 15 kg

##### 1) ISTRUZIONI PER L'USO DEL DOSATORE GRADUATO “CUCCHIAINO DOPPIO”

PESO DEL BAMBINO	UNA SOLA VOLTA AL GIORNO PER 3 GIORNI	QUANTITÀ DI FARMACO
da 15 kg a 25 kg	 Cucchiaino piccolo pieno fino al bordo	200 mg
da 26 kg a 35 kg	 Cucchiaino grande fino alla tacca	300 mg
da 36 kg a 45 kg	 Cucchiaino grande pieno fino al bordo	400 mg

##### 2) ISTRUZIONI PER L'USO DEL DOSATORE GRADUATO “SIRINGA”



La siringa è tarata in mg e ml di farmaco e kg di peso del bambino

1. Svitare il tappo di plastica e inserire la siringa, con l'adattatore, nel flacone
2. Aspirare la quantità di sospensione prescritta
3. Staccare la siringa dall'adattatore
4. Somministrare la sospensione con la siringa direttamente nella bocca del bambino
5. Richiudere il flacone con l'apposito tappo. Sciacquare bene il dosatore graduato utilizzato.

#### ATTENZIONE

Per il trattamento dell'otite media acuta nei bambini di peso inferiore a 15 kg, il dosaggio di 30 mg/kg può essere effettuato anche in un'unica somministrazione, riempiendo il dosatore graduato “siringa” per il numero di volte necessario fino al raggiungimento della dose prescritta.

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

Pfizer Italia S.r.l.  
Via Isonzo, 71-04100 Latina

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

“200 mg/5 ml polvere per sospensione orale” – 1 flacone da 900 mg A.I.C. n. 027860067  
“200 mg/5 ml polvere per sospensione orale” – 1 flacone da 1200 mg A.I.C. n. 027860079

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

Data della prima autorizzazione: 20 settembre 1996  
Data del rinnovo più recente: 30 aprile 2012

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

### RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZITROMAX 250 mg capsule rigide

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida da 250 mg contiene:

Principio attivo:

Azitromicina biidrato 262,05 mg  
pari a Azitromicina base 250 mg

Eccipienti con effetti noti: lattosio.

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

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

##### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle infezioni causate da germi sensibili all'azitromicina.

- infezioni delle alte vie respiratorie (sinusiti, tonsilliti e faringiti);
- infezioni delle basse vie respiratorie (incluse bronchiti e polmoniti);
- infezioni dell'orecchio medio (otite media acuta),
- 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* e 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 sono dei soggetti maggiormente predisposti all'insorgenza di aritmie cardiache, si raccomanda particolare cautela per il rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione dopo un pasto sostanzioso riduce la biodisponibilità di ZITROMAX (azitromicina) Capsule del 50 %. Per questo motivo ogni dose dovrebbe essere somministrata almeno 1 ora prima o 2 ore dopo i pasti.

Le capsule debbono 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 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).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, all'eritromicina, 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 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) (raramente fatale) ed eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). Alcune di queste reazioni associate a Zitromax 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.

#### Epatotossicità

Poiché il fegato è la principale via di eliminazione dell'azitromicina, il suo impiego nei pazienti con patologie epatiche importanti deve essere intrapreso con cautela. Con azitromicina sono stati segnalati casi di alterata funzionalità epatica, epatite, ittero colestatico, necrosi epatica ed epatite fulminante, potenzialmente causa di insufficienza epatica, alcuni dei quali sono risultati fatali (vedere paragrafo 4.8). Alcuni pazienti potrebbero aver avuto malattie epatiche pregresse o potrebbero aver assunto altre specialità medicinali epatotossiche. Nei casi in cui si sviluppano segni e sintomi di disfunzione epatica, quali astenia a comparsa rapida associata ad ittero, urine scure, tendenza al sanguinamento o encefalopatia epatica, si devono eseguire immediatamente analisi/esami diagnostici per la funzionalità epatica.

Interrompere immediatamente il trattamento con azitromicina se si verificano segni di disfunzione epatica.

#### Stenosi pilorica ipertrofica infantile (IHPS)

In seguito all'uso di azitromicina nei neonati (trattamento fino al 42° giorno di vita), è stata riportata stenosi pilorica ipertrofica infantile (IHPS). I genitori e gli operatori sanitari devono essere informati di contattare il medico qualora si verificano vomito o irritabilità in seguito all'assunzione di cibo.

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

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).

#### Prolungamento dell'intervallo QT

Nel trattamento con i macrolidi, inclusa azitromicina, è stato riscontrato all'ECG un prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT, determinando il rischio di sviluppo di aritmia cardiaca e torsione di punta (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, dato che le seguenti situazioni possono determinare un aumento del rischio di aritmie ventricolari (compresa la torsione di punta), che può portare a un arresto cardiaco, l'azitromicina deve essere somministrata con cautela nei pazienti che presentano concomitanti condizioni di proaritmia (soprattutto 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 della Classe IA (chinidina e procainamide) e della Classe III (dofetilide, amiodarone e sotalolo), cisapride e terfenadina, farmaci antipsicotici come pimozide, antidepressivi come citalopram, fluorochinoloni come moxifloxacina, levofloxacina e cloroquina;
- Pazienti con alterazioni degli elettroliti, specialmente nei casi di ipopotassiemia e 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 riportate esacerbazione dei sintomi della miastenia gravis e comparsa iniziale di sindrome miastenica (vedere paragrafo 4.8).

Il medicinale 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 dosi giornaliere di azitromicina 1200 mg/die e didanosina 400 mg/die in sei 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 riportato che l'assunzione di antibiotici macrolidi, inclusa 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 l'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 dell'atorvastatina (sulla base di un saggio di inibizione della HMG CoA reduttasi) e quindi non ha causato alterazioni dell'attività della HMG CoA reduttasi. Tuttavia, sono stati segnalati casi post-marketing di rhabdomiolisi in pazienti in trattamento con azitromicina e statine.

### Carbamazepina

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

### Cimetidina

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

### Ciclosporina

In uno studio di farmacocinetica condotto su volontari sani ai quali sono state somministrate una dose orale di 500 mg/die di azitromicina per 3 giorni e successivamente una dose orale unica di 10 mg/kg di ciclosporina, sono stati riscontrati innalzamenti significativi dei valori  $C_{max}$  e  $AUC_{0-5}$  della ciclosporina. Pertanto, l'eventuale somministrazione contemporanea dei due farmaci richiede cautela. Qualora la cosomministrazione dei due farmaci fosse strettamente necessaria, si dovranno attentamente monitorare i livelli della ciclosporina e il dosaggio di quest'ultima dovrà essere modificato di conseguenza.

#### Efavirenz

La somministrazione concomitante di una dose singola giornaliera di azitromicina (600 mg) e di efavirenz (400 mg) per 7 giorni non ha prodotto interazioni farmacocinetiche clinicamente significative.

#### Fluconazolo

La somministrazione concomitante di una dose singola di azitromicina (1200 mg) non ha alterato la farmacocinetica di una dose singola di fluconazolo (800 mg). Il tempo di esposizione totale e l'emivita dell'azitromicina non sono state influenzate dalla somministrazione contemporanea di fluconazolo, mentre è stata osservata una diminuzione della  $C_{max}$  (18%) clinicamente irrilevante.

#### Indinavir

La somministrazione concomitante di una dose singola di azitromicina (1200 mg) non ha evidenziato un effetto statisticamente significativo sulla farmacocinetica dell'indinavir somministrato tre volte al giorno per 5 giorni in dosi da 800 mg.

#### Metilprednisolone

Uno studio di farmacocinetica condotto su volontari sani, ha evidenziato che l'azitromicina non influisce in modo significativo sulla farmacocinetica del metilprednisolone.

#### Midazolam

Nei volontari sani, la somministrazione concomitante di azitromicina 500 mg/die per 3 giorni non ha comportato cambiamenti clinicamente significativi della farmacocinetica e farmacodinamica di una dose singola di midazolam 15 mg.

#### Nelfinavir

La somministrazione concomitante di azitromicina (1200 mg) e nelfinavir allo *steady state* (750 mg tre volte al giorno) ha prodotto un aumento delle concentrazioni dell'azitromicina. Non sono state osservate reazioni avverse clinicamente significative e non è stata 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/die per 3 giorni) sulle AUC e  $C_{max}$  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.

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

Non ci sono dati adeguati sull'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 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

Le informazioni limitate disponibili dalla letteratura pubblicata, indicano che l'azitromicina è presente nel latte umano ad una dose giornaliera mediana più alta stimata tra 0,1 e 0,7 mg/kg/die. Non sono stati osservati effetti indesiderati sui neonati allattati al seno.

Deve essere deciso se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con azitromicina prendendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia per la donna.

### Fertilità

In studi sulla fertilità condotti sui ratti è stata notata una riduzione del tasso di fertilità in seguito alla somministrazione di azitromicina. La rilevanza di questi risultati nell'uomo non è nota.

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

Non esistono dati che dimostrino che l'azitromicina possa influenzare la capacità dei pazienti di guidare veicoli o di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Nella tabella sottostante sono elencate le reazioni avverse identificate durante la conduzione degli studi clinici e 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 ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ); Molto raro ( $< 1/10.000$ ); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

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

Classificazione sistemico-organica	Reazione avversa	Frequenza
<b>Infezioni e infestazioni</b>	Candidiasi, infezione vaginale, polmonite, infezione fungina, infezione batterica, faringite, gastroenterite, disturbi respiratori, rinite, candidiasi orale	Non comune
	<i>Colite pseudomembranosa</i> (vedere par. 4.4)	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Leucopenia, neutropenia, eosinofilia	Non comune
	<i>Trombocitopenia, anemia emolitica</i>	Non nota
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	<i>Angioedema, ipersensibilità</i>	Non comune
	<i>Reazione anafilattica</i> (vedere par. 4.4)	Non nota
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Anoressia	Non comune
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Nervosismo, insonnia	Non comune
	Agitazione	Raro
	<i>Aggressività, ansia, delirio, allucinazioni</i>	Non nota
<b>Disturbi del sistema nervoso</b>	Cefalea	Comune
	Capogiri, sonnolenza, disgeusia, parestesia	Non comune
	<i>Sincope, convulsioni, ipoestesia, iperattività psicomotoria, anosmia, ageusia, parosmia, Miastenia gravis</i> (vedere par. 4.4)	Non nota
<b>Patologie dell'occhio</b>	Compromissione della vista	Non comune
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Disturbi dell'orecchio, vertigini	Non comune
	Compromissione dell'udito inclusa sordità e/o tinnito	Non nota
<b>Patologie cardiache</b>	Palpitazioni	Non comune
	<i>Torsioni di punta</i> (vedere par. 4.4), <i>aritmia</i> (vedere par. 4.4) <i>compresa tachicardia ventricolare, prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma</i> (vedere par. 4.4)	Non nota
<b>Patologie vascolari</b>	Vampate di calore	Non comune
	<i>Ipotensione</i>	Non nota
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Dispnea, epistassi	Non comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea	Molto comune
	Vomito, dolore addominale, nausea	Comune
	Stipsi, flatulenza, dispepsia, gastrite, disfagia, distensione addominale, secchezza del cavo orale, eruttazione, ulcerazioni della bocca, ipersecrezione salivare	Non comune
	<i>Pancreatite, alterazione del colore della lingua</i>	Non nota
<b>Patologie epatobiliari</b>	Alterazione della funzionalità epatica, <i>ittero colestatico</i>	Raro
	<i>Insufficienza epatica (raramente fatale)</i> (vedere par. 4.4), <i>epatite fulminante, necrosi epatica</i>	Non nota
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Rash, prurito, orticaria, dermatite, pelle secca, iperidrosi	Non comune
	Reazione di fotosensibilità, <i>pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)</i> <sup>§</sup>	Raro
	<i>Eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)</i>	Molto raro
	<i>Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi</i>	Non nota

	<i>epidermica tossica, eritema multiforme</i>	
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Osteoartrosi, mialgia, mal di schiena, dolore al collo	Non comune
	Artralgia	Non nota
<b>Patologie renali e urinarie</b>	<i>Disuria, dolore al rene</i>	Non comune
	<i>Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale</i>	Non nota
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Metrorragia, disturbi testicolari	Non comune
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Edema, astenia, malessere, fatica, edema facciale, dolore toracico, piressia, dolore, edema periferico	Non comune
	Dolore in sede di iniezione*, infiammazione in sede di iniezione*	Comune
<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 neutrofili	Comune
	Aumento della aspartato aminotransferasi (AST), aumento della alanina aminotransferasi (ALT), aumento della bilirubina ematica, aumento dell'urea ematica, aumento della creatinina ematica, alterazioni del potassio ematico, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento dei livelli di cloruro, aumento del glucosio, aumento delle piastrine, diminuzione dell'ematocrito, aumento del bicarbonato ematico, alterazioni dei livelli di sodio	Non comune
<b>Traumi e avvelenamenti</b>	Complicazioni post procedurali	Non comune

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

\* soltanto per la polvere per soluzione per infusione

**Reazioni avverse possibilmente o probabilmente correlate alla profilassi e trattamento del Mycobacterium avium Complex sulla base dell'esperienza derivante dagli studi clinici e dalla sorveglianza post-marketing. Queste reazioni avverse differiscono da quelle riportate con le formulazioni a rilascio immediato o a rilascio prolungato, nel tipo o nella frequenza:**

	<b>Molto comune</b> (≥ 1/10)	<b>Comune</b> (≥ 1/100, <1/10)	<b>Non comune</b> (≥ 1/1.000, <1/100)
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Anoressia	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Capogiri Emicrania Parestesia Disgeusia	Ipoestesia
<b>Patologie dell'occhio</b>		Compromissione della visione	
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Sordità	Udito compromesso Tinnito
<b>Patologie cardiache</b>			Palpitazioni
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea Dolore addominale Nausea Flatulenza Disturbi addominali Perdita di feci		
<b>Patologie epatobiliari</b>			Epatite
<b>Patologie della cute e del</b>		Eruzione cutanea	Sindrome di Stevens-

tessuto sottocutaneo		Prurito	Johnson Reazione di fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Stanchezza	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 sottoclasse 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.

#### Meccanismo d'azione

L'azitromicina si lega al rRNA 23S della subunità ribosomiale 50S. L'azitromicina blocca la sintesi proteica inibendo la fase di traspeptidazione/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 co-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'estruzione 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 concentrazioni minime inibenti [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.

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 <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 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  $\beta$  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 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 cladiniosio-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-h/ml vs. 11,7 µg-h/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**

**Lattosio** anidro, amido di mais, magnesio stearato, sodio laurilsolfato.  
*Gli opercoli contengono:* gelatina, titanio diossido.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Blister PVC contenente 6 capsule rigide da 250 mg.

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

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

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

Pfizer Italia S.r.l.  
Via Isonzo, 71-04100 Latina

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

“250 mg capsule rigide” 6 capsule - A.I.C. n. 027860016

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

Data della prima autorizzazione: 30 aprile 1992

Data del rinnovo più recente: 30 aprile 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZITROMAX 500 mg compresse rivestite con film  
ZITROMAX 200 mg/5 ml polvere per sospensione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### ZITROMAX 500 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene:

#### Principio attivo:

Azitromicina biidrato 524,110 mg  
pari a Azitromicina base 500 mg

Eccipienti con effetti noti: lattosio.

#### ZITROMAX 200 mg/5 ml polvere per sospensione orale – 1 flacone da 1500 mg

La sospensione ricostituita contiene 40 mg di azitromicina per ml (200 mg per una dose di 5 ml).

La composizione per 100 grammi di polvere è la seguente:

#### Principio attivo

Azitromicina biidrato 5,01 g  
pari a Azitromicina base 4,78 g

Eccipienti con effetti noti: saccarosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film  
Polvere per sospensione orale

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle infezioni causate da germi sensibili all'azitromicina.

- infezioni delle alte vie respiratorie (sinusiti, tonsilliti e faringiti);
- infezioni delle basse vie respiratorie (incluse bronchiti e polmoniti);
- infezioni dell'orecchio medio (otite media acuta),
- 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* e 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 sono dei soggetti maggiormente predisposti all'insorgenza di aritmie cardiache, si raccomanda particolare cautela per il rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4).

### Popolazione pediatrica

10 mg/Kg/die per 3 giorni consecutivi.

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).

Peso (Kg)	Schema posologico
<15	10 mg/kg/die per 3 giorni
15-25	200 mg (5 ml)/die per 3 giorni
26-35	300 mg (7,5 ml)/die per 3 giorni
36-45	400 mg (10 ml)/die per 3 giorni
>45	500 mg/die per 3 giorni (stesso dosaggio dell'adulto)

Per il trattamento dell'otite media acuta nei bambini, il dosaggio previsto è 10 mg/kg/die per 3 giorni consecutivi oppure 30 mg/kg in un'unica somministrazione.

Per il trattamento della faringite streptococcica nei bambini si sono dimostrate efficaci sia la dose di 10 mg/kg che quella di 20 mg/kg, entrambe in un'unica somministrazione e per tre giorni consecutivi; tuttavia, non dovrà essere superata la dose giornaliera di 500 mg. Negli studi clinici con i due dosaggi, è stata osservata un'efficacia sovrapponibile, ma con il dosaggio di 20 mg/kg/die è stata verificata una maggiore eradicazione batterica. Tuttavia, nel trattamento della faringite da *Streptococcus pyogenes* e nella profilassi della febbre reumatica, la penicillina è il farmaco di scelta.

La dose totale massima consigliata per qualsiasi terapia pediatrica è di 1500 mg.

Il farmaco deve essere sempre somministrato in dose singola giornaliera.

ZITROMAX (azitromicina) compresse e sospensione orale 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.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e somministrazione della sospensione, vedere il paragrafo 6.6.

### 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).

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, all'eritromicina, 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 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) (raramente fatale) ed eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). Alcune di queste reazioni associate a Zitromax 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.

#### Epatotossicità

Poiché il fegato è la principale via di eliminazione dell'azitromicina, il suo impiego nei pazienti con patologie epatiche importanti deve essere intrapreso con cautela.

Con azitromicina sono stati segnalati casi di alterata funzionalità epatica, epatite, ittero colestatico, necrosi epatica ed epatite fulminante, potenzialmente causa di insufficienza epatica, alcuni dei quali sono risultati fatali (vedere paragrafo 4.8). Alcuni pazienti potrebbero aver avuto malattie epatiche pregresse o potrebbero aver assunto altre specialità medicinali epatotossiche. Nei casi in cui si sviluppano segni e sintomi di disfunzione epatica, quali astenia a comparsa rapida associata ad ittero, urine scure, tendenza al sanguinamento o encefalopatia epatica, si devono eseguire immediatamente analisi/esami diagnostici per la funzionalità epatica. Interrompere immediatamente il trattamento con azitromicina se si verificano segni di disfunzione epatica.

#### Stenosi pilorica ipertrofica infantile (IHPS)

In seguito all'uso di azitromicina nei neonati (trattamento fino al 42° giorno di vita), è stata riportata stenosi pilorica ipertrofica infantile (IHPS). I genitori e gli operatori sanitari devono essere informati di contattare il medico qualora si verifichi vomito o irritabilità in seguito all'assunzione di cibo.

#### 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. I ceppi di *C. difficile* che producono tossine in eccesso causano un aumento dei tassi di morbilità e mortalità, poiché queste infezioni sono in genere refrattarie alla terapia antibatterica e richiedono spesso una colectomia. Bisogna considerare la possibilità di diarrea associata a *C. difficile* in tutti i pazienti che presentano diarrea a seguito di trattamento

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

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).

#### Prolungamento dell'intervallo QT

Nel trattamento con i macrolidi, inclusa azitromicina, è stato riscontrato all'ECG un prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT, determinando il rischio di sviluppo di aritmia cardiaca e torsione di punta (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, dato che le seguenti situazioni possono determinare un aumento del rischio di aritmie ventricolari (compresa la torsione di punta), che può portare a un arresto cardiaco, l'azitromicina deve essere somministrata con cautela nei pazienti che presentano concomitanti condizioni di proaritmia (soprattutto 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 della Classe IA (chinidina e procainamide) e della Classe III (dofetilide, amiodarone e sotalolo), cisapride e terfenadina, farmaci antipsicotici come pimozide, antidepressivi come citalopram, fluorochinoloni come moxifloxacina, levofloxacina e cloroquina.
- Pazienti con alterazioni degli elettroliti, specialmente nei casi di ipopotassiemia e 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 riportate esacerbazione dei sintomi della miastenia gravis e comparsa iniziale di sindrome miastenica (vedere paragrafo 4.8).

Zitromax 200 mg/5 ml polvere per sospensione orale contiene **saccarosio** (5 ml di sospensione contengono 3,87 g di saccarosio).

Da tenere in considerazione in pazienti affetti da diabete mellito.

#### Zitromax 500 mg compresse rivestite con film

Le compresse contengono **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 dosi giornaliere di azitromicina 1200 mg/die e didanosina 400 mg/die in sei 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 riportato che l'assunzione di antibiotici macrolidi, inclusa 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 l'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 dell'atorvastatina (sulla base di un saggio di inibizione della HMG CoA reduttasi) e quindi non ha causato alterazioni dell'attività della HMG CoA reduttasi. Tuttavia, sono stati segnalati casi post-marketing di rabdomiolisi in pazienti in trattamento con azitromicina e statine.

#### Carbamazepina

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

#### Cimetidina

Nel corso di uno studio di farmacocinetica condotto per valutare gli effetti di una singola dose di cimetidina somministrata 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 stata 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/die per 3 giorni) sulle AUC e  $C_{max}$  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.

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

Non ci sono dati adeguati sull'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 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

Le informazioni limitate disponibili dalla letteratura pubblicata, indicano che l'azitromicina è presente nel latte umano ad una dose giornaliera mediana più alta stimata tra 0,1 e 0,7 mg/kg/die. Non sono stati osservati effetti indesiderati sui neonati allattati al seno.

Deve essere deciso se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con azitromicina prendendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia per la donna.

##### Fertilità

In studi sulla fertilità condotti sui ratti è stata notata una riduzione del tasso di fertilità in seguito alla somministrazione di azitromicina. La rilevanza di questi risultati nell'uomo non è nota.

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

Non esistono dati che dimostrino che l'azitromicina possa influenzare la capacità dei pazienti di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Nella tabella sottostante sono elencate le reazioni avverse identificate durante la conduzione degli studi clinici e 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Molto raro ( $< 1/10.000$ ); 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>Classificazione sistemico-organica</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b>	Candidiasi, infezione vaginale, polmonite, infezione fungina, infezione batterica, faringite, gastroenterite, disturbi respiratori, rinite, candidiasi orale	Non comune
	<i>Colite pseudomembranosa</i> (vedere par. 4.4)	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Leucopenia, neutropenia, eosinofilia	Non comune
	<i>Trombocitopenia, anemia emolitica</i>	Non nota
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	<i>Angioedema, ipersensibilità</i>	Non comune
	<i>Reazione anafilattica</i> (vedere par. 4.4)	Non nota
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Anoressia	Non comune
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Nervosismo, insonnia	Non comune
	Agitazione	Raro
	<i>Aggressività, ansia, delirio, allucinazioni</i>	Non nota
<b>Disturbi del sistema nervoso</b>	Cefalea	Comune
	Capogiri, sonnolenza, disgeusia, parestesia	Non comune
	<i>Sincope, convulsioni, ipoestesia, iperattività psicomotoria, anosmia, ageusia, parosmia, Miastenia gravis</i> (vedere par. 4.4)	Non nota
	Compromissione della vista	Non comune
<b>Patologie dell'occhio</b>	Disturbi dell'orecchio, vertigini	Non comune
	Compromissione dell'udito inclusa sordità e/o tinnito	Non nota
<b>Patologie cardiache</b>	Palpitazioni	Non comune
	<i>Torsioni di punta</i> (vedere par. 4.4), <i>aritmia</i> (vedere par. 4.4) <i>compresa tachicardia ventricolare, prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma</i> (vedere par. 4.4)	Non nota
<b>Patologie vascolari</b>	Vampate di calore	Non comune
	<i>Ipotensione</i>	Non nota
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Dispnea, epistassi	Non comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea	Molto comune
	Vomito, dolore addominale, nausea	Comune
	Stipsi, flatulenza, dispepsia, gastrite, disfagia, distensione addominale, secchezza del cavo orale, eruttazione, ulcerazioni della bocca, ipersecrezione salivare	Non comune
	<i>Pancreatite, alterazione del colore della lingua</i>	Non nota
<b>Patologie epatobiliari</b>	Alterazione della funzionalità epatica, <i>ittero colestatico</i>	Raro
	<i>Insufficienza epatica (raramente fatale)</i> (vedere par. 4.4), <i>epatite fulminante, necrosi epatica</i>	Non nota
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Rash, prurito, orticaria, dermatite, pelle secca, iperidrosi	Non comune
	Reazione di fotosensibilità, <i>pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)</i> <sup>§</sup>	Raro
	<i>Eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)</i>	Molto raro
	Sindrome di Stevens-Johnson, <i>necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme</i>	Non nota
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Osteoartrosi, mialgia, mal di schiena, dolore al collo	Non comune
	Artralgia	Non nota
<b>Patologie renali e urinarie</b>	<i>Disuria, dolore al rene</i>	Non comune
	<i>Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale</i>	Non nota
<b>Patologie dell'apparato</b>	Metrorragia, disturbi testicolari	Non comune

<b>riproduttivo e della mammella</b>		
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Edema, astenia, malessere, fatica, edema facciale, dolore toracico, piressia, dolore, edema periferico	Non comune
	Dolore in sede di iniezione*, infiammazione in sede di iniezione*	Comune
<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 neutrofili	Comune
	Aumento della aspartato aminotransferasi (AST), aumento della alanina aminotransferasi (ALT), aumento della bilirubina ematica, aumento dell'urea ematica, aumento della creatinina ematica, alterazioni del potassio ematico, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento dei livelli di cloruro, aumento del glucosio, aumento delle piastrine, diminuzione dell'ematocrito, aumento del bicarbonato ematico, alterazioni dei livelli di sodio	Non comune
<b>Traumi e avvelenamenti</b>	Complicazioni post procedurali	Non comune

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

\* soltanto per la polvere per soluzione per infusione

**Reazioni avverse possibilmente o probabilmente correlate alla profilassi e trattamento del Mycobacterium avium Complex sulla base dell'esperienza derivante dagli studi clinici e dalla sorveglianza post-marketing. Queste reazioni avverse differiscono da quelle riportate con le formulazioni a rilascio immediato o a rilascio prolungato, nel tipo o nella 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>Patologie del sistema nervoso</b>		Capogiri Emicrania Parestesia Disgeusia	Ipoestesia
<b>Patologie dell'occhio</b>		Compromissione della visione	
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Sordità	Udito compromesso Tinnito
<b>Patologie cardiache</b>			Palpitazioni
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea Dolore addominale Nausea Flatulenza Disturbi addominali Perdita di feci		
<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</b>		Artralgia	

<b>muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Stanchezza	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.

#### Meccanismo d'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 co-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<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 concentrazioni minime inibenti [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.

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 <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 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  $\beta$  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 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 cladinossio-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-h/ml vs. 11,7 µg-h/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**

ZITROMAX 500 mg compresse rivestite con film: amido pregelatinizzato, calcio fosfato acido anidro, sodio carmellosa, magnesio stearato, sodio laurilsolfato, acqua deionizzata.

*Il rivestimento contiene*: titanio diossido, **lattosio**, ipromellosa, triacetina, acqua deionizzata.

ZITROMAX 200 mg/5 ml polvere per sospensione orale: sodio fosfato tribasico anidro, idrossipropilcellulosa, gomma xantana, aroma di ciliegia, crema di vaniglia, aroma di banana, **saccarosio**.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

ZITROMAX 500 mg compresse rivestite con film: 2 anni.

ZITROMAX 200 mg/5 ml polvere per sospensione orale: 2 anni a confezionamento integro.

La polvere per sospensione orale una volta ricostituita si conserva per 10 giorni a temperatura ambiente.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

ZITROMAX 500 mg compresse rivestite con film: Blister PVC contenente 3 compresse rivestite con film da 500 mg.

ZITROMAX 200mg/5 ml polvere per sospensione orale: Flacone di polietilene ad alta densità contenente 1500 mg di principio attivo con chiusura a prova di bambino e adeguato dosatore.  
Una volta ricostituita la sospensione conterrà 200 mg/5 ml.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE E SOMMINISTRAZIONE DELLA SOSPENSIONE

- Agitare il flacone contenente la polvere prima di aggiungere acqua.
- Utilizzare l'apposito dosatore posizionato sul tappo di chiusura della confezione e riempirlo con acqua fino alla riga (corrispondente a 19 ml), per una sola volta.
- Versare l'acqua dal dosatore nel flacone.
- Agitare bene affinché tutta la polvere passi in sospensione.

Un ml di sospensione così ricostituita contiene 40 mg di azitromicina (pari a 200 mg per una dose di 5 ml).

Agitare sempre la sospensione prima dell'uso.

La sospensione ricostituita deve essere somministrata utilizzando uno dei due dosatori graduati annessi alla confezione:

#### 5. dosatore graduato "cucchiaino doppio"

**Da utilizzare per i bambini di peso compreso tra 15 kg e 45 kg.** Il dosatore è composto da un cucchiaino piccolo (capienza 5 ml) da un lato, e da un cucchiaino grande (capienza 10 ml) dall'altro lato

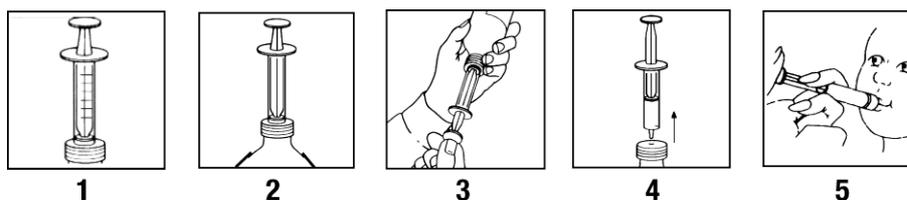
#### 6. dosatore graduato "siringa"

**Da utilizzare per i bambini di peso inferiore a 15 kg**

### 1) ISTRUZIONI PER L'USO DEL DOSATORE GRADUATO "CUCCHIAINO DOPPIO"

PESO DEL BAMBINO	UNA SOLA VOLTA AL GIORNO PER 3 GIORNI	QUANTITÀ DI FARMACO
da 15 kg a 25 kg	 Cucchiaino piccolo pieno fino al bordo	200 mg
da 26 kg a 35 kg	 Cucchiaino grande fino alla tacca	300 mg
da 36 kg a 45 kg	 Cucchiaino grande pieno fino al bordo	400 mg

### 2) ISTRUZIONI PER L'USO DEL DOSATORE GRADUATO "SIRINGA"



La siringa è tarata in mg e ml di farmaco e kg di peso del bambino

1. Svitare il tappo di plastica e inserire la siringa, con l'adattatore, nel flacone
2. Aspirare la quantità di sospensione prescritta

3. Staccare la siringa dall'adattatore
4. Somministrare la sospensione con la siringa direttamente nella bocca del bambino
5. Richiudere il flacone con l'apposito tappo. Sciacquare bene il dosatore graduato utilizzato.

#### ATTENZIONE

Per il trattamento dell'otite media acuta nei bambini di peso inferiore a 15 kg, il dosaggio di 30 mg/kg può essere effettuato anche in un'unica somministrazione, riempiendo il dosatore graduato "siringa" per il numero di volte necessario fino al raggiungimento della dose prescritta.

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**

Pfizer Italia S.r.l.  
Via Isonzo, 71-04100 Latina

#### **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

"500 mg compresse rivestite con film" 3 compresse - A.I.C. n. 027860042  
"200 mg/5 ml polvere per sospensione orale" 1 flacone da 1500 mg - A.I.C. n. 027860028

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

Data della prima autorizzazione: 30 aprile 1992  
Data del rinnovo più recente: 30 aprile 2012

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

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZITROMAX 500 mg polvere per soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene:

Principio attivo:

Azitromicina biidrato 524,1 mg  
pari a azitromicina base 500 mg

Eccipiente con effetti noti: sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

ZITROMAX polvere per soluzione per infusione è indicato nel trattamento della polmonite acquisita in comunità causata da organismi sensibili, inclusa la *Legionella pneumophila*, in pazienti che richiedono una terapia iniziale endovenosa.

ZITROMAX polvere per soluzione per infusione è indicato nel trattamento della malattia infiammatoria pelvica causata da organismi sensibili, in pazienti che richiedono una terapia iniziale endovenosa.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Nel trattamento della polmonite acquisita in comunità, il dosaggio raccomandato per l'adulto è di 500 mg di ZITROMAX polvere per soluzione per infusione in un'unica dose giornaliera per via endovenosa per almeno due giorni. La terapia per via endovenosa deve essere seguita da quella orale con un dosaggio di 500 mg in monosomministrazione giornaliera per un periodo complessivo di trattamento di 7-10 giorni. Il momento nel quale effettuare il passaggio alla terapia orale deve essere deciso dal medico in base alla risposta clinica.

Nel trattamento della malattia infiammatoria pelvica, il dosaggio raccomandato per l'adulto è di 500 mg di ZITROMAX polvere per soluzione per infusione in un'unica dose giornaliera per via endovenosa per uno o

due giorni. La terapia per via endovenosa deve essere seguita da quella orale con un dosaggio di 250 mg in monosomministrazione giornaliera per un periodo complessivo di trattamento di 7 giorni. Il momento nel quale effettuare il passaggio alla terapia orale deve essere deciso dal medico in base alla risposta clinica.

#### Anziani

Il medesimo schema posologico può essere applicato al paziente anziano.

Poiché i pazienti anziani sono dei soggetti maggiormente predisposti all'insorgenza di aritmie cardiache, si raccomanda particolare cautela per il rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazione pediatrica

L'efficacia e la tollerabilità di ZITROMAX polvere per soluzione per infusione nel trattamento delle infezioni nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 16 anni non sono state stabilite. In studi clinici controllati è stata somministrata azitromicina per via orale a pazienti pediatrici (da 6 mesi a 16 anni). Per informazioni sull'uso dell'azitromicina nel trattamento dei pazienti pediatrici, vedere il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto delle formulazioni orali dell'azitromicina.

#### 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

ZITROMAX polvere per soluzione per infusione dopo ricostituzione e diluizione deve essere somministrato per infusione endovenosa.

La concentrazione della soluzione e la durata dell'infusione devono essere pari a: 1 mg/ml in 3 ore oppure 2 mg/ml in 1 ora.

**ZITROMAX polvere per soluzione per infusione non deve essere somministrato in bolo o per via intramuscolare (vedere paragrafi 4.4 e 6.6).**

#### PREPARAZIONE DELLA SOLUZIONE PER SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA (vedere anche paragrafo 6.6)

##### Ricostituzione

La soluzione iniziale deve essere preparata aggiungendo 4,8 ml di acqua per preparazioni iniettabili al flaconcino contenente la polvere. Agitare il flaconcino fino a completa dissoluzione della polvere. Si raccomanda di usare una siringa standard da 5 ml per prelevare il volume esatto di 4,8 ml di acqua sterile per iniezioni. 1 ml di soluzione ricostituita contiene 100 mg di azitromicina.

I farmaci da somministrare per via parenterale devono essere controllati attentamente per escludere la presenza di particolato nella soluzione. Nel caso in cui siano evidenti particelle in sospensione, la soluzione deve essere eliminata.

La soluzione ricostituita deve essere diluita prima della somministrazione seguendo le istruzioni indicate di seguito.

##### Diluizione

Per ottenere una concentrazione di azitromicina pari a 1,0-2,0 mg/ml, prelevare dal flaconcino 5 ml della soluzione ricostituita (concentrazione 100 mg/ml), aggiungendoli al volume appropriato di uno dei solventi indicati nel paragrafo 6.6.

Concentrazione finale della soluzione per infusione

1,0 mg/ml

Volume del solvente

500 ml

2,0 mg/ml

250 ml

La somministrazione endovenosa di una dose di 500 mg di azitromicina, diluita secondo le istruzioni, deve essere effettuata in un periodo di tempo non inferiore a 60 minuti.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, all'eritromicina, 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 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) (raramente fatale) ed eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). Alcune di queste reazioni associate a Zitromax 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.

#### Epatotossicità

Poiché il fegato è la principale via di eliminazione dell'azitromicina, il suo impiego nei pazienti con patologie epatiche importanti deve essere intrapreso con cautela. Con azitromicina sono stati segnalati casi di alterata funzionalità epatica, epatite, ittero colestatico, necrosi epatica ed epatite fulminante, potenzialmente causa di insufficienza epatica, alcuni dei quali sono risultati fatali (vedere paragrafo 4.8). Alcuni pazienti potrebbero aver avuto malattie epatiche pregresse o potrebbero aver assunto altre specialità medicinali epatotossiche. Nei casi in cui si sviluppano segni e sintomi di disfunzione epatica, quali astenia a comparsa rapida associata ad ittero, urine scure, tendenza al sanguinamento o encefalopatia epatica, si devono eseguire immediatamente analisi/esami diagnostici per la funzionalità epatica.

Interrompere immediatamente il trattamento con azitromicina se si verificano segni di disfunzione epatica.

#### Stenosi pilorica ipertrofica infantile (IHPS)

In seguito all'uso di azitromicina nei neonati (trattamento fino al 42° giorno di vita), è stata riportata stenosi pilorica ipertrofica infantile (IHPS). I genitori e gli operatori sanitari devono essere informati di contattare il medico qualora si verifichi vomito o irritabilità in seguito all'assunzione di cibo.

#### 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 azitromicina e 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.

#### 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. 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.

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).

#### Prolungamento dell'intervallo QT

Nel trattamento con i macrolidi, inclusa azitromicina, è stato riscontrato all'ECG un prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT, determinando il rischio di sviluppo di aritmia cardiaca e torsione di punta (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, dato che le seguenti situazioni possono determinare un aumento del rischio di aritmie ventricolari (compresa la torsione di punta), che può portare a un arresto cardiaco, l'azitromicina deve essere somministrata con cautela nei pazienti che presentano concomitanti condizioni di proaritmia (soprattutto 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 della Classe IA (chinidina e procainamide) e della Classe III (dofetilide, amiodarone e sotalolo), cisapride e terfenadina, farmaci antipsicotici come pimozide, antidepressivi come citalopram, fluorochinoloni come moxifloxacina, levofloxacina e cloroquina;
- Pazienti con alterazioni degli elettroliti, specialmente nei casi di ipopotassiemia e ipomagnesemia;
- 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 riportate esacerbazione dei sintomi della miastenia gravis e comparsa iniziale di sindrome miastenica (vedere paragrafo 4.8).

La sicurezza e l'efficacia dell'azitromicina per via endovenosa nel trattamento delle infezioni pediatriche non sono state accertate.

ZITROMAX polvere per soluzione per infusione deve essere ricostituito e diluito seguendo le istruzioni e deve essere somministrato con infusioni di durata non inferiore a 60 minuti. **Non somministrare in bolo o per via intramuscolare (vedere paragrafi 4.2 e 6.6).**

ZITROMAX 500 mg polvere per soluzione per infusione contiene 4,9 mmol (o 114 mg) di sodio per flaconcino.

Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di 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 orale, non è stato rilevato alcun 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 orale e antiacidi contenenti magnesio e alluminio non devono assumere i due farmaci contemporaneamente. La somministrazione di antiacidi orali non dovrebbe alterare le caratteristiche dell'azitromicina somministrata per via endovenosa.

### Cetirizina

Nei volontari sani, la somministrazione concomitante 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 dosi giornaliere di azitromicina 1200 mg/die e didanosina 400 mg/die in sei 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 riportato che l'assunzione di antibiotici macrolidi, inclusa 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 l'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 dell'atorvastatina (sulla base di un saggio di inibizione della HMG CoA reduttasi) e quindi non ha causato alterazioni dell'attività della HMG CoA reduttasi. Tuttavia, sono stati segnalati casi post-marketing di rabdomiolisi in pazienti in trattamento con azitromicina e statine.

### Carbamazepina

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

### Cimetidina

Nel corso di uno studio di farmacocinetica condotto per valutare gli effetti di una singola dose di cimetidina somministrata 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 sette giorni non ha prodotto alcuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa.

#### 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 nella 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 stata 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/die per 3 giorni) sulle AUC e  $C_{max}$  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 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 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.

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

Non ci sono dati adeguati sull'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 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

Le informazioni limitate disponibili dalla letteratura pubblicata, indicano che l'azitromicina è presente nel latte umano ad una dose giornaliera mediana più alta stimata tra 0,1 e 0,7 mg/kg/die. Non sono stati osservati effetti indesiderati sui neonati allattati al seno.

Deve essere deciso se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con azitromicina prendendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia per la donna.

#### Fertilità

In studi sulla fertilità condotti sui ratti è stata notata una riduzione del tasso di fertilità in seguito alla somministrazione di azitromicina. La rilevanza di questi risultati nell'uomo non è nota.

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

Non esistono dati che dimostrino che l'azitromicina possa influenzare la capacità dei pazienti di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Nella tabella sottostante sono elencate le reazioni avverse identificate durante la conduzione degli studi clinici e 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Molto raro ( $< 1/10.000$ ); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine di gravità decrescente.

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

Classificazione sistemico-organica	Reazione avversa	Frequenza
<b>Infezioni e infestazioni</b>	Candidiasi, infezione vaginale, polmonite, infezione fungina, infezione batterica, faringite, gastroenterite, disturbi respiratori, rinite, candidiasi orale	Non comune
	<i>Colite pseudomembranosa</i> (vedere par. 4.4)	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Leucopenia, neutropenia, eosinofilia	Non comune
	<i>Trombocitopenia, anemia emolitica</i>	Non nota
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	<i>Angioedema, ipersensibilità</i>	Non comune
	<i>Reazione anafilattica</i> (vedere par. 4.4)	Non nota
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Anoressia	Non comune
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Nervosismo, insonnia	Non comune
	Agitazione	Raro
	<i>Aggressività, ansia, delirio, allucinazioni</i>	Non nota
<b>Disturbi del sistema nervoso</b>	Cefalea	Comune
	Capogiri, sonnolenza, disgeusia, parestesia	Non comune
	<i>Sincope, convulsioni, ipoestesia, iperattività psicomotoria, anosmia, ageusia, parosmia, Miastenia gravis</i> (vedere par. 4.4)	Non nota
<b>Patologie dell'occhio</b>	Compromissione della vista	Non comune
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Disturbi dell'orecchio, vertigini	Non comune
	Compromissione dell'udito inclusa sordità e/o tinnito	Non nota
<b>Patologie cardiache</b>	Palpitazioni	Non comune
	<i>Torsioni di punta</i> (vedere par. 4.4), <i>aritmia</i> (vedere par. 4.4) <i>compresa tachicardia ventricolare, prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma</i> (vedere par. 4.4)	Non nota
<b>Patologie vascolari</b>	Vampate di calore	Non comune
	<i>Ipotensione</i>	Non nota
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Dispnea, epistassi	Non comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea	Molto comune
	Vomito, dolore addominale, nausea	Comune
	Stipsi, flatulenza, dispepsia, gastrite, disfagia, distensione addominale, secchezza del cavo orale, eruttazione, ulcerazioni della bocca, ipersecrezione salivare	Non comune
	<i>Pancreatite, alterazione del colore della lingua</i>	Non nota
<b>Patologie epatobiliari</b>	Alterazione della funzionalità epatica, <i>ittero colestatico</i>	Raro

	<i>Insufficienza epatica (raramente fatale) (vedere par. 4.4), epatite fulminante, necrosi epatica</i>	Non nota
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Rash, prurito, orticaria, dermatite, pelle secca, iperidrosi	Non comune
	Reazione di fotosensibilità, <i>pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)</i> §	Raro
	<i>Eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)</i>	Molto raro
	Sindrome di Stevens-Johnson, <i>necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme</i>	Non nota
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Osteoartrosi, mialgia, mal di schiena, dolore al collo	Non comune
	Artralgia	Non nota
<b>Patologie renali e urinarie</b>	<i>Disuria, dolore al rene</i>	Non comune
	<i>Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale</i>	Non nota
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Metrorragia, disturbi testicolari	Non comune
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Edema, astenia, malessere, fatica, edema facciale, dolore toracico, piressia, dolore, edema periferico	Non comune
	Dolore in sede di iniezione*, infiammazione in sede di iniezione*	Comune
<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 neutrofili	Comune
	Aumento della aspartato aminotransferasi (AST), aumento della alanina aminotransferasi (ALT), aumento della bilirubina ematica, aumento dell'urea ematica, aumento della creatinina ematica, alterazioni del potassio ematico, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento dei livelli di cloruro, aumento del glucosio, aumento delle piastrine, diminuzione dell'ematocrito, aumento del bicarbonato ematico, alterazioni dei livelli di sodio	Non comune
<b>Traumi e avvelenamenti</b>	Complicazioni post procedurali	Non comune

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

\* soltanto per la polvere per soluzione per infusione

**Reazioni avverse possibilmente o probabilmente correlate alla profilassi e trattamento del Mycobacterium avium Complex sulla base dell'esperienza derivante dagli studi clinici e dalla sorveglianza post-marketing. Queste reazioni avverse differiscono da quelle riportate con le formulazioni a rilascio immediato o a rilascio prolungato, nel tipo o nella frequenza:**

	<b>Molto comune</b> (≥ 1/10)	<b>Comune</b> (≥ 1/100, <1/10)	<b>Non comune</b> (≥ 1/1.000, <1/100)
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Anoressia	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Capogiri Emicrania Parestesia Disgeusia	Ipoestesia
<b>Patologie dell'occhio</b>		Compromissione della visione	

<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Sordità	Udito compromesso Tinnito
<b>Patologie cardiache</b>			Palpitazioni
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea Dolore addominale Nausea Flatulenza Disturbi addominali Perdita di feci		
<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>		Stanchezza	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: J 01FA10.

L'azitromicina è il primo farmaco di una sottoclasse 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.

#### Meccanismo d'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 co-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<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 concentrazioni minime inibenti [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.

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 <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*\*, *S. pneumoniae*\*, *Streptococcus pyogenes*\*, altri streptococchi  $\beta$  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

### FARMACOLOGIA CLINICA

#### Trattamento della polmonite acquisita in comunità

In uno studio non comparativo in aperto effettuato su pazienti affetti da polmonite acquisita in comunità, ai soggetti è stata somministrata azitromicina per infusione endovenosa (per 2-5 giorni) seguita da azitromicina per via orale (a completamento di un periodo complessivo di trattamento di 7-10 giorni). Tra i pazienti valutabili, i tassi di successo clinico (guarigione e miglioramento) sono stati pari all'88% (74/84) dopo 10-14 giorni dal termine della terapia e all'86% (73/85) a 4-6 settimane.

In uno studio di confronto randomizzato in aperto tra l'azitromicina (per via endovenosa seguita dalla terapia orale) e la cefuroxima (per via endovenosa seguita dalla terapia orale, in associazione o meno all'eritromicina) nella terapia della polmonite acquisita in comunità, non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i due trattamenti.

In questi due studi è stata riscontrata una percentuale complessiva di guarigione dell'84% (16/19) nei pazienti con sierologia positiva per *Legionella Pneumophila*. Inoltre, in uno studio aperto non comparativo, sono stati sottoposti a trattamento con azitromicina per via endovenosa seguita da azitromicina per via orale i pazienti positivi alla *Legionella Pneumophila* (sierogruppo 1) con diagnosi effettuata mediante un test

antigenico specifico urinario. Dopo 10-14 giorni di terapia, è stata conseguita guarigione clinica in 16 dei 17 pazienti valutabili e dopo 4-6 settimane, la guarigione è stata ottenuta in 20 pazienti su 20.

#### Trattamento della malattia infiammatoria pelvica

I risultati di uno studio in aperto indicano che tre regimi terapeutici della malattia infiammatoria pelvica (azitromicina vs. azitromicina/metronidazolo e vs. doxiciclina, metronidazolo, cefoxitina e probenecid) sono paragonabili sia dal punto di vista dell'efficacia che della sicurezza. In un altro studio di confronto in aperto, pazienti affette da malattia infiammatoria pelvica sono state trattate con azitromicina E.V./orale vs. azitromicina E.V. in associazione a metronidazolo E.V./orale e vs. doxiciclina in associazione a amoxicillina - acido clavulanico E.V./orale. Questi regimi terapeutici si sono dimostrati paragonabili in termini di efficacia e sicurezza. I dati riportati da questi studi mostrano un successo clinico complessivo (guarigione e miglioramento)  $\geq 97\%$  in tutti i gruppi di trattamento, con una percentuale di patogeni eradicati al termine della terapia  $\geq 96\%$ . Al follow-up, la percentuale di patogeni eradicati è stata  $\geq 90\%$ .

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento/Distribuzione

Nell'uomo, dopo somministrazione orale, l'azitromicina si distribuisce velocemente ed ampiamente in tutto l'organismo, con una biodisponibilità di circa il 37%. Il tempo richiesto per ottenere livelli di picco plasmatico è di 2-3 ore.

In pazienti ospedalizzati con polmonite acquisita in comunità che hanno ricevuto monosomministrazioni giornaliere di 500 mg di azitromicina per infusione (durata 1 ora, concentrazione pari a 2 mg/ml) per 2-5 giorni, la  $C_{max}$  media raggiunta è stata di  $3,63 \pm 1,60 \mu\text{g/ml}$ , il livello di soglia raggiunto dopo 24 ore è stato di  $0,20 \pm 0,15 \mu\text{g/ml}$  e l' $AUC_{24}$  è risultata pari a  $9,60 \pm 4,80 \mu\text{g h/ml}$ .

In volontari sani che hanno ricevuto 500 mg di azitromicina per infusione (durata 3 ore, concentrazione pari a 1 mg/ml), la  $C_{max}$  media raggiunta è stata di  $1,14 \pm 0,14 \mu\text{g/ml}$ , il livello di soglia raggiunto dopo 24 ore è stato di  $0,18 \pm 0,02 \mu\text{g/ml}$  e l' $AUC_{24}$  è risultata pari a  $8,03 \pm 0,86 \mu\text{g h/ml}$ .

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

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

Concentrazioni elevate di azitromicina sono state reperite nei tessuti ginecologici 96 ore dopo monosomministrazione orale di 500 mg.

### Biotrasformazione/Eliminazione

Il tempo di emivita plasmatica terminale riflette strettamente il tempo di emivita di deplezione tissutale (da 2 a 4 giorni). In uno studio con dosi multiple condotto su 12 volontari sani al dosaggio di 500 mg per via endovenosa (1 mg/ml in un'ora) per 5 giorni, la quantità di azitromicina immodificata eliminata nelle urine in 24 ore era pari a circa l'11 % dopo la 1<sup>a</sup> dose e a circa il 14 % dopo la 5<sup>a</sup> dose. Questi valori sono più alti rispetto al tasso del 6 % di farmaco immodificato riportato per l'azitromicina somministrata per via orale. L'eliminazione biliare costituisce la principale via di eliminazione di farmaco immodificato dopo somministrazione orale.

Concentrazioni molto elevate di farmaco immodificato sono state trovate nelle bile umana insieme a 10 metaboliti, questi ultimi formati mediante processi di N- e O- demetilazione, mediante idrossilazione della desosamina e dell'anello gliconico e mediante scissione dei cladinossio-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 di azitromicina polvere per soluzione per infusione.

### 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 alterazioni della funzionalità 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-h/ml vs. 11,7 µg-h/ml), C<sub>max</sub> (1,0 µg/ml vs. 1,6 µg/ml) e CLr (2,3 ml/min/kg vs. 0,2 ml/min/kg) tra il gruppo con grave compromissione della funzionalità renale (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**

Acido citrico anidro, sodio idrossido.

### **6.2 Incompatibilità**

La soluzione ricostituita di azitromicina polvere per soluzione per infusione deve essere diluita seguendo le istruzioni e con le soluzioni per infusione compatibili indicate nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

La soluzione ricostituita è chimicamente e fisicamente stabile per 24 ore se conservata a temperature non superiori ai 30°C. Tuttavia, dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se la soluzione non viene usata immediatamente, è compito di chi ne fa uso di verificare i tempi e le condizioni di conservazione. Comunque si consiglia di non superare le 24 ore a temperature comprese tra 2 e 8°C, ad eccezione del caso in cui la ricostituzione/diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche validate e controllate.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Un flaconcino di vetro di tipo I da 10 ml con chiusura costituita da stopper di gomma butilica di colore grigio e sigillo di alluminio, contenente 500 mg di principio attivo.

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

ZITROMAX polvere per soluzione per infusione è contenuto in un flaconcino monouso. Il contenuto del flaconcino deve essere ricostituito con 4,8 ml di acqua sterile per iniezioni (100 mg/ml di azitromicina). Per la somministrazione, il volume richiesto di soluzione ricostituita viene aggiunto alla soluzione per infusione compatibile al fine di ottenere una soluzione di azitromicina a concentrazione pari a 1,0-2,0 mg/ml.

I farmaci da somministrare per via parenterale devono essere controllati attentamente per escludere la presenza di particolato nella soluzione. Nel caso in cui siano evidenti particelle in sospensione, la soluzione deve essere eliminata.

La stabilità chimica e fisica dopo ricostituzione è stata dimostrata per 24 ore a 30°C. Una volta diluita secondo le istruzioni, la soluzione è stabile dal punto di vista chimico e fisico per 24 ore a temperature uguali o inferiori a 30°C o per 7 giorni se conservata in frigorifero (5°C).

Tuttavia, dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se la sospensione non viene usata immediatamente, è compito di chi ne fa uso verificare i tempi e le condizioni di conservazione che normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a temperature comprese tra 2 e 8°C, ad eccezione del caso in cui la ricostituzione/diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche validate e controllate.

La soluzione ricostituita deve essere diluita con una delle seguenti soluzioni per infusione:

Soluzione fisiologica (sodio cloruro 0,9 %)

Soluzione fisiologica (sodio cloruro 0,45 %)

Ringer Lattato

Glucosio 5 % in acqua

Glucosio 5 % in soluzione fisiologica (sodio cloruro 0,45 %) con 20 mEq KCl

Glucosio 5 % in soluzione fisiologica (sodio cloruro 0,45 %)

Glucosio 5 % in soluzione fisiologica (sodio cloruro 0,30 %)

Glucosio 5 % in Ringer Lattato

La somministrazione endovenosa di una dose di 500 mg di azitromicina, diluita secondo le istruzioni, deve avvenire in un periodo di tempo non inferiore a 60 minuti.

ZITROMAX polvere per soluzione per infusione non deve essere somministrato in bolo o per via intramuscolare.

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**

Pfizer Italia S.r.l.

Via Isonzo, 71-04100 Latina

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

“500 mg polvere per soluzione per infusione” 1 flaconcino

AIC n. 027860156

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

Data della prima autorizzazione: 14 novembre 2001

Data del rinnovo più recente: 30 aprile 2012

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

### RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZITROMAX Avium 600 mg compresse rivestite con film

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene:

Principio attivo:

Azitromicina biidrato 628,93 mg  
pari a Azitromicina base 600 mg

Eccipienti 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

ZITROMAX Avium (azitromicina) è indicato in monoterapia o in associazione alla rifabutina nella profilassi delle infezioni da *Mycobacterium avium complex* (MAC): infezioni opportunistiche che colpiscono soprattutto i pazienti affetti dal virus HIV in stadio avanzato.

ZITROMAX Avium (azitromicina) è indicato, in associazione all'etambutolo, nel trattamento delle infezioni da *Mycobacterium avium complex* (MAC) disseminate in pazienti affetti dal virus HIV in stadio avanzato.

##### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

ZITROMAX Avium (azitromicina) deve essere somministrato in un'unica dose giornaliera. Le compresse possono essere assunte indifferentemente a stomaco vuoto o dopo i pasti. L'assunzione di cibo prima dell'ingestione della compressa può attenuare gli eventuali effetti indesiderati di tipo gastrointestinale causati dall'azitromicina.

### Adulti

Per la profilassi delle infezioni da MAC nei pazienti portatori del virus HIV, il dosaggio raccomandato è di 1200 mg (2 compresse da 600 mg) in monosomministrazione giornaliera una volta alla settimana.

Per il trattamento delle infezioni da MAC disseminate in pazienti affetti dal virus HIV in stadio avanzato, la dose raccomandata è di 600 mg una volta al giorno. L'azitromicina deve essere somministrata in associazione ad altri antimicobatterici che hanno mostrato un'attività *in vitro* contro la MAC, compreso l'etambutolo somministrato alle dosi raccomandate.

### Anziani

Il medesimo schema posologico può essere applicato al paziente anziano.

Poiché i pazienti anziani sono dei soggetti maggiormente predisposti all'insorgenza di aritmie cardiache, si raccomanda particolare cautela per il rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4).

### Popolazione pediatrica

L'efficacia e la tollerabilità dell'azitromicina nella prevenzione delle infezioni da MAC nei bambini non sono state stabilite. I dati di farmacocinetica hanno evidenziato che con una dose di 20 mg/kg somministrata ai pazienti pediatrici si ottiene un'esposizione al farmaco simile a quella ottenuta nell'adulto con una dose di 1200 mg, seppure con una  $C_{max}$  maggiore.

Le compresse di ZITROMAX Avium (azitromicina) devono essere ingoiate intere oppure divise qualora i pazienti avessero difficoltà nella deglutizione.

### 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).

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, all'eritromicina, 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 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), necrolisi epidermica tossica (TEN) (raramente fatale) ed eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). Alcune di queste reazioni associate a Zitromax 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.

### Epatotossicità

Poiché il fegato è la principale via di eliminazione dell'azitromicina, il suo impiego nei pazienti con patologie epatiche importanti deve essere intrapreso con cautela. Con azitromicina sono stati segnalati casi di alterata funzionalità epatica, epatite, ittero colestatico, necrosi epatica ed epatite fulminante, potenzialmente causa di

insufficienza epatica, alcuni dei quali sono risultati fatali (vedere paragrafo 4.8). Alcuni pazienti potrebbero aver avuto malattie epatiche pregresse o potrebbero aver assunto altre specialità medicinali epatotossiche. Nei casi in cui si sviluppano segni e sintomi di disfunzione epatica, quali astenia a comparsa rapida associata ad ittero, urine scure, tendenza al sanguinamento o encefalopatia epatica, si devono eseguire immediatamente analisi/esami diagnostici per la funzionalità epatica.

Interrompere immediatamente il trattamento con azitromicina se si verificano segni di disfunzione epatica.

#### Stenosi pilorica ipertrofica infantile (IHPS)

In seguito all'uso di azitromicina nei neonati (trattamento fino al 42° giorno di vita), è stata riportata stenosi pilorica ipertrofica infantile (IHPS). I genitori e gli operatori sanitari devono essere informati di contattare il medico qualora si verifichi vomito o irritabilità in seguito all'assunzione di cibo.

#### 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. 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.

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).

#### Prolungamento dell'intervallo QT

Nel trattamento con i macrolidi, inclusa azitromicina, è stato riscontrato all'ECG un prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT, determinando il rischio di sviluppo di aritmia cardiaca e torsione di punta (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, dato che le seguenti situazioni possono determinare un aumento del rischio di aritmie ventricolari (compresa la torsione di punta), che può portare a un arresto cardiaco, l'azitromicina deve essere somministrata con cautela nei pazienti che presentano concomitanti condizioni di proaritmia (soprattutto 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 della Classe IA (chinidina e procainamide) e della Classe III (dofetilide, amiodarone e sotalolo), cisapride e terfenadina, farmaci antipsicotici come pimozide, antidepressivi come citalopram, fluorochinoloni come moxifloxacina, levofloxacina e cloroquina.
- Pazienti con alterazioni degli elettroliti, specialmente nei casi di ipopotassiemia e ipomagnesemia;
- 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 stati riportate esacerbazione dei sintomi della miastenia gravis e comparsa iniziale di sindrome miastenica (vedere paragrafo 4.8).

La sicurezza e l'efficacia nella prevenzione o nel trattamento delle infezioni da *Mycobacterium avium complex* (MAC) nei bambini non sono state accertate.

Il medicinale 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 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 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 concomitante 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 dosi giornaliere di azitromicina 1200 mg/die e didanosina 400 mg/die in sei 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 riportato che l'assunzione di antibiotici macrolidi, inclusa 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 l'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 dell'atorvastatina (sulla base di un saggio di inibizione della HMG CoA reduttasi) e quindi non ha causato alterazioni dell'attività della HMG CoA reduttasi. Tuttavia, sono stati segnalati casi post-marketing di rhabdmiolisi in pazienti in trattamento con azitromicina e statine.

### Carbamazepina

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

### Cimetidina

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

### Ciclosporina

In uno studio di farmacocinetica condotto su volontari sani ai quali sono state somministrate una dose orale di 500 mg/die di azitromicina per 3 giorni e successivamente una dose orale unica di 10 mg/kg di ciclosporina, sono stati riscontrati innalzamenti significativi dei valori  $C_{max}$  e  $AUC_{0-5}$  della ciclosporina. Pertanto, l'eventuale somministrazione contemporanea dei due farmaci richiede cautela. Qualora la cosomministrazione dei due farmaci fosse strettamente necessaria, si dovranno attentamente monitorare i livelli della ciclosporina e il dosaggio di quest'ultima dovrà essere modificato di conseguenza.

### Efavirenz

La somministrazione concomitante di una dose singola giornaliera di azitromicina (600 mg) e di efavirenz (400 mg) per 7 giorni non ha prodotto interazioni farmacocinetiche clinicamente significative.

### Fluconazolo

La somministrazione concomitante di una dose singola di azitromicina (1200 mg) non ha alterato la farmacocinetica di una dose singola di fluconazolo (800 mg). Il tempo di esposizione totale e l'emivita dell'azitromicina non sono state influenzate dalla somministrazione contemporanea di fluconazolo, mentre è stata osservata una diminuzione della  $C_{max}$  (18%) clinicamente irrilevante.

### Indinavir

La somministrazione concomitante di una dose singola di azitromicina (1200 mg) non ha evidenziato un effetto statisticamente significativo sulla farmacocinetica dell'indinavir somministrato tre volte al giorno per 5 giorni in dosi da 800 mg.

### Metilprednisolone

Uno studio di farmacocinetica condotto su volontari sani, ha evidenziato che l'azitromicina non influisce in modo significativo sulla farmacocinetica del metilprednisolone.

### Midazolam

Nei volontari sani, la somministrazione concomitante di azitromicina 500 mg/die per 3 giorni non ha comportato cambiamenti clinicamente significativi nella 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 stata 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/die per 3 giorni) sulle AUC e  $C_{max}$  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 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 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.

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

Non ci sono dati adeguati sull'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 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

Le informazioni limitate disponibili dalla letteratura pubblicata, indicano che l'azitromicina è presente nel latte umano ad una dose giornaliera mediana più alta stimata tra 0,1 e 0,7 mg/kg/die. Non sono stati osservati effetti indesiderati sui neonati allattati al seno.

Deve essere deciso se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con azitromicina prendendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia per la donna.

#### Fertilità

In studi sulla fertilità condotti sui ratti è stata notata una riduzione del tasso di fertilità in seguito alla somministrazione di azitromicina. La rilevanza di questi risultati nell'uomo non è nota.

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

Non esistono dati che dimostrino che l'azitromicina possa influenzare la capacità dei pazienti di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Nella tabella sottostante sono elencate le reazioni avverse identificate durante la conduzione degli studi clinici e 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Molto raro ( $< 1/10.000$ ); 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>Classificazione sistemico-organica</b>	<b>Reazione avversa</b>	<b>Frequenza</b>
<b>Infezioni e infestazioni</b>	Candidiasi, infezione vaginale, polmonite, infezione fungina, infezione batterica, faringite, gastroenterite, disturbi respiratori, rinite, candidiasi orale	Non comune
	<i>Colite pseudomembranosa</i> (vedere par. 4.4)	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Leucopenia, neutropenia, eosinofilia	Non comune
	<i>Trombocitopenia, anemia emolitica</i>	Non nota
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	<i>Angioedema, ipersensibilità</i>	Non comune
	<i>Reazione anafilattica</i> (vedere par. 4.4)	Non nota
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Anoressia	Non comune
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Nervosismo, insonnia	Non comune
	Agitazione	Raro
	<i>Aggressività, ansia, delirio, allucinazioni</i>	Non nota
<b>Disturbi del sistema nervoso</b>	Cefalea	Comune
	Capogiri, sonnolenza, disgeusia, parestesia	Non comune
	<i>Sincope, convulsioni, ipoestesia, iperattività psicomotoria, anosmia, ageusia, parosmia, Miastenia gravis</i> (vedere par. 4.4)	Non nota
<b>Patologie dell'occhio</b>	Compromissione della vista	Non comune
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Disturbi dell'orecchio, vertigini	Non comune
	Compromissione dell'udito inclusa sordità e/o tinnito	Non nota
<b>Patologie cardiache</b>	Palpitazioni	Non comune
	<i>Torsioni di punta</i> (vedere par. 4.4), <i>aritmia</i> (vedere par. 4.4) <i>compresa tachicardia ventricolare, prolungamento dell'intervallo QT</i>	Non nota

	<i>all'elettrocardiogramma (vedere par. 4.4)</i>	
<b>Patologie vascolari</b>	Vampate di calore	Non comune
	<i>Ipotensione</i>	Non nota
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Dispnea, epistassi	Non comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea	Molto comune
	Vomito, dolore addominale, nausea	Comune
	Stipsi, flatulenza, dispepsia, gastrite, disfagia, distensione addominale, secchezza del cavo orale, eruttazione, ulcerazioni della bocca, ipersecrezione salivare	Non comune
	<i>Pancreatite, alterazione del colore della lingua</i>	Non nota
<b>Patologie epatobiliari</b>	Alterazione della funzionalità epatica, <i>ittero colestatico</i>	Raro
	<i>Insufficienza epatica (raramente fatale) (vedere par. 4.4), epatite fulminante, necrosi epatica</i>	Non nota
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Rash, prurito, orticaria, dermatite, pelle secca, iperidrosi	Non comune
	Reazione di fotosensibilità, <i>pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)</i> <sup>§</sup>	Raro
	<i>Eruzione da farmaci con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)</i>	Molto raro
	<i>Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme</i>	Non nota
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Osteoartrosi, mialgia, mal di schiena, dolore al collo	Non comune
	Artralgia	Non nota
<b>Patologie renali e urinarie</b>	<i>Disuria, dolore al rene</i>	Non comune
	<i>Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale</i>	Non nota
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Metrorragia, disturbi testicolari	Non comune
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Edema, astenia, malessere, fatica, edema facciale, dolore toracico, piressia, dolore, edema periferico	Non comune
	Dolore in sede di iniezione*, infiammazione in sede di iniezione*	Comune
<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 neutrofili	Comune
	Aumento della aspartato aminotransferasi (AST), aumento della alanina aminotransferasi (ALT), aumento della bilirubina ematica, aumento dell'urea ematica, aumento della creatinina ematica, alterazioni del potassio ematico, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento dei livelli di cloruro, aumento del glucosio, aumento delle piastrine, diminuzione dell'ematocrito, aumento del bicarbonato ematico, alterazioni dei livelli di sodio	Non comune
<b>Traumi e avvelenamenti</b>	Complicazioni post procedurali	Non comune

<sup>§</sup> Frequenza ADR rappresentata dal limite superiore stimato dell'intervallo di confidenza del 95% calcolato utilizzando la "Regola del 3"

\* soltanto per la polvere per soluzione per infusione

**Reazioni avverse possibilmente o probabilmente correlate alla profilassi e trattamento del Mycobacterium avium Complex sulla base dell'esperienza derivante dagli studi clinici e dalla sorveglianza post-marketing. Queste reazioni avverse differiscono da quelle riportate con le formulazioni a rilascio immediato o a rilascio prolungato, nel tipo o nella 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>Patologie del sistema nervoso</b>		Capogiri Emicrania Parestesia Disgeusia	Ipoestesia
<b>Patologie dell'occhio</b>		Compromissione della visione	
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Sordità	Udito compromesso Tinnito
<b>Patologie cardiache</b>			Palpitazioni
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Diarrea Dolore addominale Nausea Flatulenza Disturbi addominali Perdita di feci		
<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>		Stanchezza	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 il primo farmaco di una sottoclasse 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.

#### Meccanismo d'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 co-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<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 concentrazioni minime inibenti [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.

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 <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*\*, *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.

Nel corso di uno studio placebo-controllato è stato osservato che nei pazienti che assumevano azitromicina la possibilità di contrarre batteriemia da MAC era inferiore al 50% rispetto ai pazienti trattati con placebo. Il

tasso complessivo di incidenza di infezioni disseminate da MAC calcolato nell'arco di un anno è stato dell'8,24% per l'azitromicina rispetto al 20,22% con il placebo.

Nel corso di uno studio clinico è stato calcolato che il rischio di sviluppare una batteriemia da MAC nei pazienti che assumevano azitromicina era inferiore rispetto a quello osservato per i pazienti che assumevano rifabutina. Tra i pazienti in terapia con un'associazione di azitromicina e rifabutina la possibilità di sviluppare batteriemia da MAC si è ridotta di un terzo rispetto ai pazienti che assumevano uno solo dei due farmaci. Il tasso complessivo di incidenza di infezioni disseminate da MAC calcolato nell'arco di un anno è stato di 7,62% tra i pazienti in terapia con azitromicina, 15,25% tra quelli che assumevano rifabutina e 2,75% tra i pazienti trattati con l'associazione rifabutina e azitromicina. Tuttavia, tra questi ultimi un maggior numero di pazienti ha interrotto la terapia a causa della scarsa tollerabilità.

Nel corso degli studi sulla profilassi delle infezioni da MAC anche la percentuale di altre infezioni batteriche è diminuita grazie all'assunzione di azitromicina.

## Farmacologia clinica

### Trattamento delle infezioni da MAC disseminate

Nello studio clinico principale, sono state somministrate dosi giornaliere di azitromicina (600 mg) e di claritromicina (500 mg due volte al giorno) entrambe in associazione all'etambutolo (800 o 1200 mg in funzione del peso corporeo). Il 71% (22/31) dei pazienti trattati con azitromicina ha mostrato un miglioramento clinico rispetto al 74% (17/23) di quelli trattati con claritromicina. Inoltre, una risposta batteriologica positiva è stata osservata alla 24<sup>a</sup> settimana nel 76% (52/68) dei pazienti trattati con azitromicina rispetto al 74% (42/57) dei pazienti trattati con claritromicina.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Nell'uomo, dopo somministrazione orale, l'azitromicina si distribuisce velocemente ed ampiamente in tutto l'organismo, con una biodisponibilità di circa il 37%. Non è stata osservata una riduzione significativa della biodisponibilità quando le compresse di azitromicina sono state somministrate dopo un pasto ricco di grassi. 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.

In seguito alla somministrazione orale di dosi giornaliere di 600 mg, la concentrazione plasmatica media (C<sub>max</sub>) è pari a 0,33 µg/ml e 0,55 µg/ml rispettivamente al 1° e al 22° giorno della terapia. Il tempo necessario per raggiungere la concentrazione massima (T<sub>max</sub>) non cambia. La media delle concentrazioni di picco osservate nei leucociti, il maggior sito di infezione della MAC disseminata, è di 252 µg/ml (± 49%) e si mantiene al di sopra di 146 µg/ml (± 33%) per 24 ore allo *steady state*.

### 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 nelle bile umana insieme a 10 metaboliti, questi ultimi formati mediante processi di N- e O-demetilazione, mediante idrossilazione della desosamina e dell'anello gliconico e mediante scissione dei cladinio-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 alterazioni della funzionalità 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-h/ml vs. 11,7 µg-h/ml), C<sub>max</sub> (1,0 µg/ml vs. 1,6 µg/ml) e CLr (2,3 ml/min/kg vs. 0,2 ml/min/kg) tra il gruppo con grave compromissione della funzionalità renale (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**

Amido pregelatinizzato, calcio fosfato acido anidro, sodio carmellosa, magnesio stearato, sodio laurilsolfato. *Il rivestimento contiene:* titanio diossido, **lattosio**, ipromellosa, triacetina.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Blister di PVC/Al contenente 8 compresse rivestite con film da 600 mg.

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

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

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

Pfizer Italia S.r.l.  
Via Isonzo, 71-04100 Latina

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

“Avium 600 mg compresse rivestite con film” 8 compresse      AIC n. 027860143

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

Data della prima autorizzazione: 12 gennaio 1998

Data del rinnovo più recente: 30 aprile 2012

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