

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO
1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZITROGRAM“500 mg compresse rivestite con film”

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ZITROGRAM“500 mg compresse rivestite con film”

Ogni compressa rivestita con film contiene:

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche

ZITROGRAM è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni in adulti e adolescenti di peso corporeo pari o superiore a 45 kg (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- Tonsillite e faringite streptococcica acuta
- Sinusite batterica acuta
- Otite media batterica acuta
- Polmonite acquisita in comunità (CAP)
- Infezioni acute batteriche della cute e dei tessuti molli (ABSSSI)
- Ascessi periodontali e periodontite
- Uretrite causata da *Chlamydia trachomatis*
- Ulcera molle

ZITROGRAM è indicato per il trattamento di pazienti adulti con esacerbazione acuta di bronchite cronica

Si devono prendere in considerazione le linee guida ufficiali sull’uso appropriato degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Posologia
Adulti e adolescenti di peso corporeo pari o superiore a 45 kg

L’azitromicina deve essere somministrata in un’unica dose giornaliera.

Tabella 1: Raccomandazioni di dosaggio per adulti e adolescenti di peso pari o superiore a 45 kg

Indicazione	Regime di dosaggio dell’azitromicina
Tonsillite e faringite streptococcica acuta	500 mg/die per 3 giorni
Sinusite batterica acuta	
Otite media batterica acuta	
Esacerbazione acuta di bronchite cronica*	
Polmonite acquisita in comunità#	
Infezioni acute batteriche della cute e dei tessuti molli	
Ascessi periodontali e periodontite	
Uretrite e cervicite causate da <i>Chlamydia trachomatis</i>	1 000 mg come dose singola

Ulcera molle	1 000 mg come dose singola
<p>* solo per il trattamento di pazienti adulti</p> <p>#Negli adulti, il trattamento orale può anche seguire quello endovenoso, se clinicamente indicato per completare un ciclo di trattamento totale di 7-10 giorni (per i dettagli, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto delle formulazioni a base di azitromicina e.v.).</p> <p>È necessario tenere in considerazione i regimi di trattamento, le dosi e la durata del trattamento come raccomandato nelle linee guida di trattamento aggiornate per ciascuna indicazione.</p>	

Dose dimenticata

Se sono trascorse 12 ore o meno dalla dose mancata, si deve consigliare al paziente di assumerla il prima possibile e poi di assumere la dose successiva all'orario regolarmente programmato. Se sono trascorse più di 12 ore dall'orario abituale di assunzione della dose, si deve consigliare al paziente di attendere fino alla dose successiva programmata.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con una velocità di filtrazione glomerulare (GFR) ≥ 10 mL/min. L'azitromicina deve essere somministrata con cautela nei pazienti con GFR < 10 mL/min (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve (classe A di Child-Pugh) o moderata (classe B di Child-Pugh) non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono dati disponibili nei pazienti con compromissione epatica severa (classe C di Child-Pugh). Pertanto, l'azitromicina deve essere somministrata con cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Anziani

Nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). Poiché gli anziani hanno una maggiore probabilità di manifestare condizioni proaritmiche, si raccomanda particolare cautela a causa del rischio di sviluppare aritmie cardiache e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcun uso rilevante di Zitrogram per il trattamento delle esacerbazioni acute di bronchite cronica nei pazienti pediatrici.

Sono disponibili altre forme farmaceutiche che possono essere più appropriate per il trattamento di pazienti che non sono in grado di deglutire compresse e di pazienti pediatrici di peso inferiore a 45 kg.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Le compresse devono essere deglutite intere in un'unica dose giornaliera e possono essere assunte indipendentemente dai pasti. La somministrazione immediatamente prima dei pasti può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

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

Potenziale di resistenza

L'azitromicina può favorire lo sviluppo di resistenza a causa dei livelli associati prolungati e decrescenti nel plasma e nei tessuti dopo la fine del trattamento (vedere paragrafo 5.2). Il trattamento con azitromicina deve essere iniziato dopo un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi, tenendo conto della prevalenza di resistenza locale e solo quando i regimi terapeutici preferiti non sono indicati.

Reazioni cutanee gravi e di Ipersensibilità

In associazione al trattamento con azitromicina sono state segnalate rare reazioni allergiche gravi, tra cui angioedema e anafilassi (raramente fatale), reazioni avverse cutanee gravi (SCAR) tra cui sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN), reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), che possono essere rischiose per la vita o fatali (vedere paragrafo 4.8). Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati dei segni e sintomi e monitorati attentamente per eventuali reazioni cutanee. Alcune di queste reazioni associate all'azitromicina hanno provocato sintomi ricorrenti e hanno richiesto un periodo di osservazione e trattamento prolungati.

Se si verifica una reazione allergica, la somministrazione di azitromicina deve essere interrotta e deve essere iniziata una terapia adeguata. I medici devono essere consapevoli del fatto che quando la terapia sintomatica viene sospesa può verificarsi la ricomparsa dei sintomi allergici.

Prolungamento dell'intervallo QT

Nel trattamento con altri macrolidi, inclusa l'azitromicina, è stato osservato un prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT, determinando il rischio di sviluppo di aritmia cardiaca e torsioni 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 ad arresto cardiaco, l'azitromicina deve essere somministrata con cautela nei pazienti che presentano condizioni di proaritmia in corso (soprattutto in donne e pazienti anziani), come:

- pazienti con prolungamento congenito o documentato dell'intervallo QT;
- pazienti in trattamento con altri principi attivi che prolungano l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5);
- pazienti con alterazioni elettrolitiche, specialmente nei casi di ipokaliemia e ipomagnesiemia;
- pazienti con bradicardia clinicamente rilevante, aritmia cardiaca o grave insufficienza cardiaca;
- pazienti anziani, che possono essere maggiormente predisposti ai prolungamenti dell'intervallo QT indotti dai farmaci.

Epatotossicità

Poiché il fegato è la principale via di eliminazione dell'azitromicina, l'uso di questo medicinale nei pazienti con patologie epatiche importanti deve essere intrapreso con cautela. Con azitromicina sono stati segnalati casi di epatite fulminante, causa di insufficienza epatica potenzialmente fatale. Con azitromicina sono stati inoltre segnalati epatite, itterizia colestatica, necrosi epatica e insufficienza epatica; alcune di queste reazioni sono risultate fatali (vedere paragrafo 4.8). Alcuni pazienti possono aver avuto malattie epatiche pregresse o possono aver assunto altri medicinali epatotossici. Si deve consigliare ai pazienti di interrompere la somministrazione di azitromicina e di contattare il medico in caso di comparsa di segni e sintomi di disfunzione epatica, come, ad esempio, astenia a rapido sviluppo associata ad ittero, urine scure, predisposizione al sanguinamento o encefalopatia epatica. In tali casi è necessario effettuare immediatamente esami/prove di funzionalità epatica.

Diarrea associata a *Clostridioides difficile* (CDAD), colite pseudomembranosa

Sono stati segnalati casi di CDAD e colite pseudomembranosa con l'azitromicina, la cui gravità può variare da diarrea lieve a colite fatale (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti che presentano diarrea durante o dopo la somministrazione di azitromicina, è necessario valutare la possibilità di CDAD e colite pseudomembranosa. Si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con azitromicina e

l'adozione di misure di supporto insieme alla somministrazione di un trattamento specifico per *C. difficile*.

Non devono essere somministrati medicinali che inibiscano la peristalsi.

Infezioni trasmesse per via sessuale

È molto probabile che *Neisseria gonorrhoeae* sia resistente ai macrolidi, tra cui l'azalide azitromicina (vedere paragrafo 5.1). Pertanto, l'azitromicina non è raccomandata per il trattamento della gonorrea non complicata e della malattia infiammatoria pelvica. Se non trattata o se trattata in modo non ottimale, questa condizione può dare origine a complicanze ad esordio tardivo, come ad esempio infertilità e gravidanza ectopica.

Inoltre, se si prende in considerazione la somministrazione di una singola dose di azitromicina per il trattamento dell'uretrite e della cervicite da *C. trachomatis* (vedere paragrafo 4.2), si deve escludere un'infezione urogenitale concomitante da *Mycoplasma genitalium*, a causa dell'elevato rischio di insorgenza di resistenza in questo organismo.

Inoltre, si deve escludere un'infezione concomitante causata da *Treponema pallidum*, in quanto i sintomi della sifilide in incubazione potrebbero essere mascherati, ritardando la diagnosi.

Per tutti i pazienti con infezioni urogenitali trasmesse per via sessuale, è necessario iniziare una terapia antibatterica appropriata ed eseguire test microbiologici di follow-up.

Miastenia gravis

Nei pazienti in terapia con azitromicina sono state riportate esacerbazioni dei sintomi della miastenia gravis e nuova insorgenza di sindrome miastenica (vedere paragrafo 4.8).

Organismi non sensibili

L'uso di azitromicina può provocare la crescita eccessiva di microorganismi non sensibili. In caso di superinfezione, può essere necessario interrompere il trattamento o adottare altre misure appropriate.

Derivati dell'ergot

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

Eccipienti con effetti noti

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

Sebbene l'azitromicina sia un debole inibitore del CYP450 e non interagisca in modo significativo con i substrati del CYP450, non è possibile escludere completamente l'inibizione del CYP3A4. Pertanto, si raccomanda cautela in caso di somministrazione concomitante con substrati del CYP3A4 con indice terapeutico ristretto.

L'azitromicina è un inibitore del trasportatore P-glicoproteina (P-gp). La somministrazione concomitante di azitromicina con substrati della P-gp, come ad esempio digossina e colchicina, può aumentarne l'esposizione. Per i farmaci con un indice terapeutico ristretto, si consigliano cautela, monitoraggio clinico e/o terapeutico del farmaco e aggiustamento della dose, se necessario. A tale riguardo occorre tenere conto dell'emivita relativamente lunga dell'azitromicina (vedere paragrafo 5.2).

Medicinali noti per prolungare l'intervallo QT

L'azitromicina deve essere usata con cautela nei pazienti che assumono medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4), come ad esempio antiaritmici di classe IA (ad es., chinidina e procainamide) e III (ad es., dofetilide, amiodarone e sotalolo), agenti antipsicotici (ad es., pimozide), antidepressivi (ad es., citalopram), fluorochinoloni (ad es., moxifloxacina e levofloxacina), cisapride, cloroquina e idrossicloroquina.

Le informazioni sulle interazioni farmacologiche dell'azitromicina con potenziali medicinali concomitanti sono riassunte nella tabella e nel testo seguenti. Le interazioni farmacologiche descritte si basano su studi clinici di interazione farmacologica condotti con l'azitromicina oppure, ove indicato, sono potenziali interazioni farmacologiche che possono verificarsi con l'azitromicina.

Tabella 2: Interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti tra azitromicina e altri medicinali

Medicinale (area terapeutica)	Interazione Effetto nel caso di esposizione	Meccanismo	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione
Atorvastatina (inibitore della HMG CoA reduttasi) Azitromicina 500 mg per via orale una volta al giorno per 3 giorni. Atorvastatina 10 mg per via orale una volta al giorno.	Azitromicina: ND Atorvastatina: ↔ AUC ↔ C _{max}	L'atorvastatina è un substrato del CYP3A4 e della P-gp.	Si deve prestare cautela in quanto sono stati segnalati casi post-marketing di rhabdmiolisi in pazienti in trattamento concomitante con azitromicina e statine.
Ciclosporina (immunosoppressore) Azitromicina 500 mg per via orale una volta al giorno per 3 giorni. Ciclosporina 10 mg/kg per via orale in dose singola.	Azitromicina: ND Ciclosporina: ↔ AUC ↑ C _{max} 24 %	La ciclosporina è un substrato del CYP3A4 e della P-gp con un indice terapeutico ristretto e/o una competizione per l'escrezione biliare.	Durante e dopo il trattamento con azitromicina, è necessario effettuare un monitoraggio clinico e terapeutico del farmaco come appropriato. Se necessario, la dose di ciclosporina deve essere aggiustata.
Colchicina (gotta)	Azitromicina: ND Colchicina: ↑ 57% AUC _{0-t} ↑ 22% C _{max}	La colchicina è un substrato della P-gp con indice terapeutico ristretto.	Durante e dopo il trattamento con azitromicina è necessario un monitoraggio clinico.
Dabigatran (anticoagulante orale)	ND <i>Previsto:</i> ↑ Dabigatran	Il dabigatran è un substrato della P-gp con indice terapeutico ristretto.	Si deve usare cautela poiché i dati post-marketing suggeriscono un aumento del rischio di emorragie nei pazienti che assumono azitromicina in concomitanza con dabigatran.

Digossina (glicosidi cardiaci)	ND <i>Previsto:</i> ↑ Digossina	La digossina è un substrato della P-gp con un indice terapeutico ristretto.	Durante e dopo il trattamento con azitromicina, è necessario il monitoraggio clinico ed eventualmente il monitoraggio dei livelli di digossina.
Warfarin (anticoagulante orale) Azitromicina 500 mg per via orale una volta al giorno per 1 giorno, dopodiché 250 mg per via orale una volta al giorno per 4 giorni. Warfarin 15 mg per via orale in dose singola.	Azitromicina: ND Warfarin: ND Nessuna variazione nel tempo di protrombina nello studio clinico di interazione farmacologica, ma segnalazioni post-marketing di potenziamento dell'effetto anticoagulante degli anticoagulanti orali di tipo cumarinico in caso di somministrazione concomitante con azitromicina.	Non noto.	Durante e dopo il trattamento con azitromicina si deve prendere in considerazione un monitoraggio più frequente del tempo di protrombina.
Nota: le variazioni statisticamente significative superiori al 10% sono indicate con "↑" o "↓", nessuna variazione con "↔", non determinata con "ND".			

Non è stata osservata alcuna modifica clinicamente rilevante nell'esposizione all'azitromicina o ai medicinali co-somministrati negli studi clinici che valutavano le potenziali interazioni farmacologiche dell'azitromicina con antiacidi orali (idrossido di alluminio/idrossido di magnesio), carbamazepina, cetirizina, cimetidina, efavirenz, fluconazolo, metilprednisolone, midazolam, rifabutina, sildenafil, teofillina, triazolam, trimetoprim/sulfametossazolo e zidovudina.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Sono stati condotti studi di riproduzione animale con l'utilizzo di dosi fino al raggiungimento di concentrazioni materne moderatamente tossiche. Da questi studi non è emersa alcuna evidenza di effetti teratogeni. Non esistono, tuttavia, studi adeguati e ben controllati condotti su donne in gravidanza.

Esiste una grande quantità di dati da studi osservazionali sull'esposizione all'azitromicina in gravidanza (oltre 7000 gravidanze esposte all'azitromicina). La maggior parte degli studi non suggerisce un aumento del rischio di effetti fetali avversi, come ad esempio gravi malformazioni congenite o malformazioni cardiovascolari.

Le evidenze epidemiologiche relative al rischio di aborto spontaneo in seguito all'esposizione ad azitromicina all'inizio della gravidanza non sono conclusive. Gli studi condotti su animali non hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'azitromicina deve essere usata in gravidanza solo se clinicamente necessario.

Allattamento

L'azitromicina viene escreta in misura considerevole nel latte materno. Non sono stati osservati effetti indesiderati gravi dell'azitromicina sui lattanti, mentre effetti quali diarrea, infezioni micotiche delle mucose e ipersensibilità possono verificarsi nei neonati allattati al seno/lattanti anche a dosi inferiori alla dose terapeutica. La decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con azitromicina deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

In studi sulla fertilità condotti sui ratti è stata notata una riduzione del tasso di gravidanza 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

ZITROGRAM altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In alcuni pazienti trattati con azitromicina sono stati segnalati capogiro, sonnolenza e convulsioni, mentre in altri è stata riscontrata compromissione della visione e/o dell'udito. Questo deve essere tenuto in considerazione quando si valuta la capacità di un paziente di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate durante il trattamento includono diarrea, cefalea, vomito, dolore addominale, nausea e valori delle analisi di laboratorio anormali. Altre importanti reazioni avverse includono reazioni anafilattiche, torsione di punta, aritmia inclusa tachicardia ventricolare, colite pseudomembranosa e insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4). Reazioni avverse cutanee gravi (SCAR), tra cui sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN), reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) sono state segnalate in associazione al trattamento con azitromicina (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Di seguito sono elencate le reazioni avverse identificate attraverso l'esperienza clinica e la sorveglianza post-marketing, suddivise in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza.

Le frequenze in cui si verificano le reazioni avverse sono definite come 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.

Tabella 3: Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Infezioni ed infestazioni			Infezione da <i>Candida</i> Infezione polmonare; Infezione micotica Infezione batterica Infezione della vagina Faringite Gastroenterite Rinite Candidiasi orale		

Patologie del sistema emolinfopoietico		Conta linfocitaria diminuita Conta eosinofila aumentata Conta basofila aumentata Conta dei monociti aumentata Conta dei neutrofili aumentata	Leucopenia Neutropenia Eosinofilia Conta delle piastrine aumentata Ematocrito diminuito		Trombocitopenia Anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario			Angioedema Ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)		Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Appetito ridotto		
Disturbi psichiatrici			Nervosismo Insonnia	Agitazione	Ansia Delirium Allucinazione Aggressione
Patologie del sistema nervoso		Cefalea	Capogiro Disgeusia Parestesia Sonnolenza		Miastenia gravis (vedere paragrafo 4.4) Convulsione Anosmia Ageusiaipoestesia Iperattività psicomotoria Parosmia Sincope
Patologie dell'occhio			Compromissione e della visione		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Disturbo dell'orecchio Vertigine		Sordità Tinnito
Patologie cardiache			Palpitazioni		Torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4) Aritmia inclusa tachicardia ventricolare, (vedere paragrafo 4.4) Intervallo QT prolungato all'elettrocardiogramma (vedere paragrafo 4.4)
Patologie			Vampata di		Ipotensione

vascolari			calore		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea Patologia respiratoria Epistassi		
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Vomito Dolore addominale Nausea	Gastrite Stipsi Dispepsia Disfagia Distensione dell'addome Bocca secca Ulcerazione della bocca Ipersecrezione salivare Eruttazione Flatulenza		Pancreatite Colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4) Alterazione del colore della lingua
Patologie epatobiliari			Aspartato aminotransferasi aumentata Alanina aminotransferasi aumentata Bilirubina ematica aumentata Fosfatasi alcalina ematica aumentata	Funzione epatica anormale Ittero colestatico	Insufficienza epatica (vedere par. 4.4) Epatite fulminante Necrosi epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea Prurito Orticaria Dermatite Xerodermia Iperidrosi	Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) Reazione di fotosensibilità	Necrosi epidermica tossica Sindrome di Stevens-Johnson Eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Osteoartrite Mialgia Dolore dorsale Dolore al collo		Artralgia
Patologie renali e urinarie			Disuria Dolore renale Uremia aumentata Creatininemia aumentata		Lesione renale acuta Nefrite tubulo-interstiziale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Sanguinamento intermestruale Disturbo testicolare		

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			Edema Astenia Malessere Stanchezza Edema facciale Dolore toracico Piressia Dolore Edema periferico		
Esami diagnostici		Bicarbonato ematico diminuito	Potassio ematico anormale Cloruro ematico aumentato Glucosio ematico aumentato Bicarbonato ematico aumentato Sodio ematico anormale		
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura			Complicazione post-procedurale		

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Le reazioni avverse verificatisi con dosi superiori a quelle consigliate sono state simili a quelle registrate con dosi normali (vedere paragrafo 4.8). I sintomi tipici di un sovradosaggio con azitromicina comprendono sintomi gastrointestinali, ovvero vomito, diarrea, dolore addominale e nausea.

Trattamento

In caso di sovradosaggio è indicato un trattamento sintomatico generale e un supporto delle funzioni vitali e, se necessario, la somministrazione di carbone attivo o la lavanda gastrica.

Non esistono dati sugli effetti della dialisi sull'eliminazione dell'azitromicina. Tuttavia, a causa del meccanismo di eliminazione dell'azitromicina, è improbabile che il principio attivo possa essere rimosso in modo efficace con la dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico , macrolidi
Codice ATC: J01FA10

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione dell'azitromicina si basa sull'inibizione della sintesi proteica batterica legandosi alla subunità ribosomiale 50S e inibendo la traslocazione dei peptidi.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

L'efficacia dipende principalmente dal rapporto tra AUC (area sotto la curva) e MIC (concentrazione minima inibente) dell'agente patogeno.

Meccanismi di resistenza

La resistenza all'azitromicina può essere basata sui seguenti meccanismi:

- Efflusso: la resistenza può essere causata da un aumento del numero di pompe di efflusso nella membrana citoplasmatica. Sono interessati solo i macrolidi con 14 e 15 anelli (il cosiddetto fenotipo M).
- Cambiamento della struttura di destinazione: l'affinità con i siti di legame ribosomiale viene ridotta dalla metilazione del rRNA 23S, causando una resistenza contro i macrolidi (M), i lincosamidi (L) e le streptogramine del gruppo B (SB) (il cosiddetto fenotipo MLSB). Le metilasi che conferiscono resistenza sono codificate dai geni *erm*. L'affinità con i siti di legame ribosomiale è ridotta anche da mutazioni nella struttura bersaglio del rRNA 23S o da mutazioni nelle proteine della subunità ribosomiale maggiore.
- L'inattivazione enzimatica dei macrolidi ha un interesse clinico marginale.

Con il fenotipo M si osserva una resistenza crociata completa tra azitromicina, claritromicina, eritromicina e roxitromicina. Il fenotipo MLSB mostra un'ulteriore resistenza crociata con clindamicina e streptogramina B; con la spiramicina macrolide a 16 anelli viene esercitata una resistenza crociata parziale.

A causa della bassa permeabilità della membrana esterna, la maggior parte delle specie Gram-negative sono intrinsecamente resistenti ai macrolidi.

Criteri interpretativi dei test di suscettibilità

I criteri interpretativi della MIC (concentrazione minima inibente) per i test di suscettibilità sono stati stabiliti dal Comitato europeo sui test di suscettibilità antimicrobica (EUCAST) per l'azitromicina e sono elencati al seguente indirizzo: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalenza della resistenza acquisita

La prevalenza della resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per specie selezionate, ed è pertanto 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, sia discutibile. In particolare, in caso di infezioni gravi o di fallimento terapeutico, si deve ricercare una diagnosi microbiologica con l'identificazione del patogeno e la determinazione della suscettibilità all'azitromicina.

Tabella 4: Prevalenza della resistenza acquisita

Specie comunemente suscettibili
Microrganismi aerobi Gram-positivi
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Microrganismi aerobi Gram-negativi
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Microrganismi anaerobici

<i>Peptostreptococcus</i> spp.
Altri microrganismi
<i>Chlamydia trachomatis</i> °
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> °
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> °
Specie per le quali la resistenza acquisita può rappresentare un problema
Microrganismi aerobi Gram-positivi
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺⁺
<i>Streptococcus viridans</i>
Microrganismi anaerobici
<i>Fusobacterium</i> spp.
Organismi intrinsecamente resistenti
Microrganismi aerobi Gram-negativi
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

° Al momento della pubblicazione delle tabelle non erano disponibili dati aggiornati. La letteratura primaria, la letteratura scientifica standard e le raccomandazioni terapeutiche presuppongono una suscettibilità.

+ Almeno una regione mostra tassi di resistenza superiori al 50% per lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente.

++ I ceppi di *Streptococcus pneumoniae* suscettibili alla penicillina hanno maggiori probabilità di essere suscettibili all'azitromicina rispetto ai ceppi di *Streptococcus pneumoniae* resistenti alla penicillina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il picco di concentrazione sierica (C_{max}) di azitromicina dopo sospensione orale da 500 mg (40 mg/mL), polvere per sospensione orale da 1000 mg, compresse da 500 mg (2 x 250 mg) e capsule da 1000 mg (4 x 250 mg) in volontari sani a digiuno erano 0,29; 0,75; 0,34 e 1,07 mg/L rispettivamente. Il tempo per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica (T_{max}) dell'azitromicina dopo somministrazione orale varia da 2-3 ore. La biodisponibilità assoluta media nei volontari sani dopo 500 mg di sospensione orale e 1000 mg di polvere per sospensione orale in bustina era rispettivamente del 37% e del 44% a digiuno.

L'effetto del cibo sulla biodisponibilità orale relativa dell'azitromicina dipende dalla formulazione. Dopo la somministrazione di 500 mg di sospensione orale (40 mg/mL), 1000 mg di polvere per sospensione orale e 500 mg di dose orale di compresse di azitromicina (2 x 250 mg), è stata ottenuta un'esposizione simile con un pasto ricco di grassi rispetto al digiuno. In seguito alla somministrazione di una singola dose di formulazione in capsule da 500 mg (2 x 250 mg) con un pasto ricco di grassi rispetto al digiuno, il rapporto medio tra C_{max} e AUC_{0-24} era inferiore del 52% e del 43%.

La tabella 5 mostra parametri farmacocinetici medi (DS) in volontari sani adulti dopo regimi di dosaggio standard con compresse e capsule.

Tabella 5: AUC_{0-24} e C_{max} di azitromicina per il regime di 3 e 5 giorni all'ultimo giorno di somministrazione

Regime posologico, formulazione	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)
Regime di 3 giorni (500 mg al giorno),	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)

compressa		
Regime di 5 giorni (500 mg G1, 250 mg da G2 a G5), compressa	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)
Regime di 5 giorni (500 mg G1, 250 mg da G2 a G5), capsula	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

Distribuzione

L'azitromicina si distribuisce ampiamente e rapidamente dal plasma al compartimento extravascolare, compresi tessuti quali tonsille, polmoni e tessuti ginecologici, nonché nel compartimento intracellulare, in particolare nei leucociti polimorfonucleati, nei macrofagi e nei monociti. Studi di farmacocinetica hanno mostrato concentrazioni di azitromicina considerevolmente più elevate in determinati tessuti (fino a 50 volte la concentrazione massima osservata nel plasma). Ciò indica un legame esteso a questi tessuti con un volume di distribuzione allo *steady state* compreso tra 23 e 31 L/kg. La fase di redistribuzione dal compartimento intracellulare a quello extracellulare e al plasma può dare luogo a basse concentrazioni prolungate dopo la sospensione del trattamento.

L'azitromicina mostra un basso legame con le proteine plasmatiche, principalmente con l'alfa-1 glicoproteina acida, che diminuisce con l'aumento delle concentrazioni dell'antibiotico: legame proteico del 50%, 23% e 7% a concentrazioni rispettivamente di 0,05, 0,1 e 1 mg/L.

Biotrasformazione

L'azitromicina viene metabolizzata in misura minima nel fegato. La principale via di biotrasformazione è la N-demetilazione dello zucchero desosamina. Altri percorsi includono O-demetilazione, idrolisi della cladinosa (deconiugazione dello zucchero cladinosa) e idrossilazione dello zucchero desosamina e dell'anello macrolidico.

Non vi è alcuna evidenza di induzione o inibizione clinicamente rilevante del citocromo CYP3A4 epatico tramite la formazione di un complesso citocromo-metabolita. Inoltre, non è stato rilevato alcun metabolismo autoindotto dell'azitromicina attraverso questa via.

Eliminazione

L'azitromicina viene eliminata principalmente tramite escrezione biliare (attiva) per lo più come farmaco immodificato, ma anche sotto forma di metaboliti privi di attività antibatterica. L'escrezione urinaria rappresenta una via di eliminazione minore: meno del 6% di una dose orale e circa il 20% del farmaco che raggiunge la circolazione sistemica viene escreto nelle urine. Oltre il 50% dell'escrezione fecale e il 12% di quella urinaria è sotto forma di composto immodificato.

Dopo la somministrazione di una singola dose di azitromicina da 500 mg, è stata stimata una clearance plasmatica di 630 mL/min con un'emivita terminale di circa 68 ore. La clearance renale è generalmente compresa tra 100 e 189 mL/min, sostanzialmente inferiore alla clearance plasmatica come previsto a causa del contributo relativamente scarso della via renale per l'eliminazione.

Linearità/Non linearità

Dopo la somministrazione orale di una formulazione a rilascio immediato, la proporzionalità della dose su AUC₀₋₂₄ e C_{max} è stata dimostrata nell'intervallo da 250 mg a 1 000 mg.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

La farmacocinetica dell'azitromicina è stata studiata su 43 adulti (di età compresa tra 21 e 85 anni) dopo la somministrazione orale di una singola dose di azitromicina da 1,0 g (4 capsule da 250 mg) a soggetti con GFR > 80 mL/min (n = 12), soggetti con GFR tra 10 e 80 mL/min (n = 12) e soggetti con GFR < 10 mL/min (n = 19).

La farmacocinetica dell'azitromicina nei soggetti con GFR compreso tra 10 e 80 mL/min non è stata influenzata (C_{max} e AUC_{0-120} media sono aumentate rispettivamente del 5,1% e del 4,2%, rispetto ai soggetti con GFR > 80 mL/min). C_{max} e AUC_{0-120} medie sono aumentate rispettivamente del 61% e del 35% nei soggetti con GFR < 10 mL/min rispetto ai soggetti con GFR > 80 mL/min.

Non sono disponibili dati sui soggetti sottoposti a dialisi, tuttavia, a causa del meccanismo di eliminazione dell'azitromicina, è improbabile che il principio attivo possa essere rimosso in modo efficace con la dialisi.

Compromissione epatica

La farmacocinetica dell'azitromicina è stata studiata su 22 adulti dopo la somministrazione orale di una singola dose di azitromicina da 500 mg (2 capsule da 250 mg) a soggetti con funzionalità epatica normale (n = 6), Child-Pugh A (n = 10) e Child-Pugh B (n = 6). La farmacocinetica dell'azitromicina nei soggetti con Child-Pugh A e B era rispettivamente inferiore del 3% e del 19% sull' AUC_{0-inf} e maggiore del 34% e del 72% sulla C_{max} , rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale.

Anziani

Nei volontari anziani (> 65anni) a cui è stata somministrata azitromicina 500 mg (2 capsule da 250 mg) il giorno 1 seguita da 250 mg dai giorni 2 a 5 a digiuno, l' AUC_{0-24} nei giorni 1 e 5 era pari a 3,0 e 2,7 $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{mL}$, rispettivamente. Al giorno 5 sono stati osservati un' AUC_{0-24} più alta del 29%, una C_{max} più alta dell'8% e un T_{max} più alto del 37,5% rispetto ai volontari più giovani (< 40 anni). Poiché queste differenze non sono considerate clinicamente significative, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei soggetti anziani con funzionalità renale ed epatica normale.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica della sospensione orale di azitromicina è stata caratterizzata in 14 bambini di età compresa tra 6 e 15 anni affetti da faringite e in 7 bambini di età compresa tra 1 e 5 anni affetti da otite media. In questi due studi, la sospensione orale di azitromicina è stata somministrata alla dose di 10 mg/kg il giorno 1, seguita da 5 mg/kg nei giorni da 2 a 5. Dopo 5 giorni di trattamento, i valori medi dell' AUC_{0-24} erano rispettivamente 3,1 $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{mL}$ e 1,8 $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{mL}$. Il valore medio di C_{max} era pari a 0,38 $\mu\text{g}/\text{mL}$ e il corrispondente valore medio di T_{max} pari a 2,4 ore nei bambini di età compresa tra 6 e 15 anni e pari a 0,22 $\mu\text{g}/\text{mL}$ e 1,9 ore nei bambini di età compresa tra 1 e 5 anni. I valori medi di C_{max} e AUC_{0-24} sono 1,7 volte maggiori nei bambini di età compresa tra 6 e 15 anni rispetto a quelli di età compresa tra 1 e 4 anni.

È stata inoltre valutata la farmacocinetica di un ciclo di 3 giorni di sospensione orale di azitromicina alla dose di 10 mg/kg al giorno in 16 bambini di età compresa tra 6 mesi e 10 anni con infezioni batteriche. L' AUC_{0-24} media per 7 bambini di età compresa tra 2 e 4 anni era di 2,90 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, mentre per gli 8 bambini di età compresa tra 5 e 10 anni il valore era di 2,08 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$. È stato registrato un basso valore AUC_{0-24} pari a 0,74 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ per un singolo bambino nel gruppo di età compresa tra 6 mesi e 2 anni.

La farmacocinetica di dosi singole di azitromicina nei pazienti pediatrici a cui vengono somministrate dosi di 30 mg/kg non è stata studiata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici basati su studi convenzionali di farmacologia per la tollerabilità, tossicità a dosi ripetute e genotossicità non hanno indicato reazioni avverse chiaramente rilevanti per l'uomo che non siano già state considerate in altre sezioni del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Tuttavia, è stata osservata fosfolipidosi (accumulo intracellulare di fosfolipidi) in diversi tessuti di topi, ratti e cani a cui erano state somministrate dosi multiple di azitromicina. La fosfolipidosi è stata osservata in misura simile nei tessuti di ratti e cani neonati. È stato dimostrato che l'effetto è reversibile dopo la sospensione del trattamento con azitromicina. Il significato di tali risultati per gli esseri umani è in generale sconosciuto.

In studi animali per gli effetti embriotossici eseguiti fino a dosi materne moderatamente tossiche (da 2 a 3 volte la dose giornaliera massima raccomandata per gli adulti pari a 500 mg in base alla superficie corporea), non sono stati osservati effetti teratogeni nei topi e nei ratti. È stato dimostrato che l'azitromicina attraversa la placenta. Nei ratti, dosi di azitromicina pari a 100 e 200 mg/kg di peso corporeo/die (da 2 a 3 volte la dose giornaliera massima raccomandata per gli adulti pari a 500 mg in base alla superficie corporea) hanno portato a un lieve ritardo dell'ossificazione fetale e dell'aumento di peso materno. Negli studi peri- e postnatali sui ratti, è stato osservato un lieve ritardo a seguito del trattamento con dosi di azitromicina pari a 200 mg/kg/die (3 volte la dose giornaliera massima raccomandata per gli adulti pari a 500 mg in base alla superficie corporea).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Eccipienti: Calcio idrogeno fosfato anidro, amido pregelatinizzato, sodio laurilsolfato, croscarmellosa sodica, carmellosa sodica, magnesio stearato.

Rivestimento: ipromellosa (E464), titanio diossido (E171), triacetina (E1518), lattosio monoidrato.

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 PVC contenente 3 compresse rivestite con film da 500 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

Aesculapius Farmaceutici S.r.l.- Via Cefalonia, 70 – 25124 Brescia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ZITROGRAM "500 mg compresse rivestite con film" 3 compresse AIC: 039215013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Settembre 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Marzo 2026