

AZITROMICINA SANDOZ 500 MG

01.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AZITROMICINA SANDOZ

02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Compresse rivestite con film da 500 mg:

1 compressa rivestita con film contiene azitromicina monoidrato equivalente a 500 mg di azitromicina.

Eccipiente:

Lecitina di soia (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

03.0 FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film.

Compresse rivestite con film da 500 mg: colore bianco-biancastro, oblunghe, rivestite con film, con una profonda linea di frattura su un lato e una tacca sull'altro.

04.0 INFORMAZIONI CLINICHE

04.1 Indicazioni terapeutiche

Azitromicina Sandoz può essere impiegata in situazioni in cui microrganismi sensibili all'azitromicina hanno causato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

infezioni del tratto respiratorio superiore: sinusite, faringite, tonsillite (vedere paragrafo 4.4);

otite media acuta;

infezione del tratto respiratorio inferiore: bronchite acuta e polmonite da lieve a moderatamente grave acquisita in comunità;

infezioni della cute e dei tessuti molli;

uretrite e cervicite non complicate da *Chlamydia trachomatis* (vedere paragrafo 4.4).

Devono essere tenute in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

Azitromicina non è il farmaco di prima scelta per il trattamento empirico di infezioni nelle aree in cui la prevalenza di isolati resistenti è pari al 10% o più (vedi paragrafo 5.1).

04.2 Posologia e modo di somministrazione

Azitromicina Sandoz deve essere somministrata come unica dose giornaliera. Le compresse possono essere assunte con il cibo.

Adulti

Nelle uretriti e cerviciti non complicate da *Chlamydia trachomatis*, la dose è di 1000 mg in un'unica somministrazione orale.

Per tutte le altre indicazioni, la dose è di 1500 mg, da somministrare 500 mg al giorno per tre giorni consecutivi. In alternativa, la stessa dose totale (1500 mg) può essere somministrata anche nell'arco di cinque giorni, 500 mg il primo giorno e 250 mg dal secondo al quinto giorno.

Pazienti anziani:

Negli anziani può essere impiegato lo stesso intervallo di dosaggio dei pazienti più giovani.

Bambini

Azitromicina Sandoz compresse deve essere somministrata solo a bambini di peso superiore a 45 kg, in cui deve essere usata la dose normale per gli adulti. Per i bambini al di sotto dei 45 kg possono essere utilizzate altre forme farmaceutiche di azitromicina, come le sospensioni.

Pazienti con insufficienza renale: non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (GFR = 10-80 ml/min) (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza epatica: non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.4).

04.3 Controindicazioni

L'uso di azitromicina è controindicato nei pazienti con ipersensibilità all'azitromicina, ad altri antibiotici macrolidi o ad uno degli eccipienti (vedere paragrafo 4.4).

04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Sono state segnalate rare reazioni allergiche gravi, incluso edema angioneurotico e anafilassi (raramente fatale). Alcune di queste reazioni con azitromicina hanno prodotto sintomi ricorrenti e hanno richiesto un periodo prolungato di osservazione e di trattamento.

Azitromicina Sandoz contiene lecitina di soia che può essere una fonte di proteine della soia e, pertanto, non deve essere assunta da pazienti allergici alla soia o alle arachidi per il rischio di reazioni di ipersensibilità.

Si raccomanda di tenere sotto osservazione i segnali di superinfezione da organismi non sensibili, inclusi i funghi.

Con l'uso di antibiotici macrolidi è stata segnalata colite pseudomembranosa. Pertanto, questa diagnosi deve essere considerata nei pazienti che sviluppano diarrea dopo l'inizio del trattamento con azitromicina. In caso di colite pseudomembranosa da azitromicina è controindicato l'impiego degli antiperistaltici.

Non vi è esperienza riguardo alla sicurezza e all'efficacia dell'impiego a lungo termine di azitromicina per le indicazioni sopraindicate. In caso di recidive a rapida insorgenza, deve essere considerato il trattamento con un altro agente antibatterico.

A causa della possibilità teorica di ergotismo, l'azitromicina e i derivati dell'ergot non devono essere somministrati congiuntamente (vedere paragrafo 4.5).

Durante il trattamento con altri macrolidi, è stato osservato un prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT, che crea il rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta (torsades de pointes). Non è possibile escludere completamente un effetto simile con azitromicina nei pazienti che presentano un maggiore rischio di ripolarizzazione cardiaca prolungata. Pertanto, l'azitromicina non deve essere utilizzata:

nei pazienti con prolungamento QT congenito o documentato acquisito;

con altre sostanze attive che prolungano l'intervallo QT come gli antiaritmici di classe IA e III, cisapride e terfenadina;

nei pazienti con disturbi elettrolitici, particolarmente nel caso di ipokaliemia e ipomagnesiemia;

nei pazienti con bradicardia clinicamente rilevante, aritmia cardiaca o grave insufficienza cardiaca.

Prima di prescrivere azitromicina è necessario considerare quanto segue:

Azitromicina compresse rivestite con film non è adatta al trattamento di infezioni gravi in cui è necessario ottenere rapidamente un'elevata concentrazione di antibiotico nel sangue.

Nelle aree con elevata incidenza di resistenza ad eritromicina A, è particolarmente importante prendere in considerazione l'evoluzione dello schema di sensibilità ad azitromicina e ad altri antibiotici.

Come per altri macrolidi, in alcuni Paesi europei sono stati osservati per azitromicina alti tassi di resistenza a *Streptococcus pneumoniae* (>30% - vedi paragrafo 5.1). Questo deve essere tenuto in considerazione durante il trattamento di infezioni causate da *Streptococcus pneumoniae*.

L'azitromicina non è il farmaco di prima scelta per il trattamento della faringite e della tonsillite causate da *Streptococcus pyogenes*. Per queste infezioni e per la profilassi della febbre reumatica acuta, il trattamento di prima scelta è la penicillina.

Spesso, azitromicina non è la sostanza di prima scelta per il trattamento della sinusite, dell'otite media acuta o delle infezioni della cute e dei tessuti molli.

Azitromicina non è indicata per il trattamento delle scottature infette.

In caso di malattie trasmesse sessualmente deve essere esclusa una concomitante infezione da *T. pallidum*.

Azitromicina deve essere somministrata con cautela nei pazienti affetti da disturbi neurologici e psichiatrici.

Uso nell'insufficienza renale: non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con alterazione della funzionalità renale da lieve a moderata (GFR 10-80 ml/min). È raccomandata cautela nei pazienti con insufficienza renale di grado severo (GFR < 10 ml/min) poiché può essere aumentata l'esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.2).

Uso nell'insufficienza epatica: dal momento che l'azitromicina viene metabolizzata nel fegato ed escreta nella bile, il medicinale non deve essere somministrato a pazienti che soffrono di epatopatie di grado severo. Non sono stati condotti studi che riguardano il trattamento di questi pazienti con azitromicina. Qualora sopravvenga una grave insufficienza epatica, il trattamento con azitromicina deve essere interrotto.

L'azitromicina deve essere somministrata con cautela nei pazienti con disturbi neurologici o psichiatrici.

L'azitromicina non è indicata per il trattamento delle ustioni infette.

L'azitromicina, sotto forma di compresse rivestite con film, non è adatta per il trattamento delle infezioni gravi dove è richiesta rapidamente un'alta concentrazione dell'antibiotico nel sangue.

04.5 Interazioni

Teofillina

Gli studi di farmacocinetica su volontari sani non hanno rivelato alcuna interazione tra azitromicina e teofillina, in caso di somministrazione concomitante. Poiché sono state segnalate interazioni di altri macrolidi con teofillina, occorre prestare cautela in caso di segnali di innalzamento dei livelli di teofillina.

Anticoagulanti orali tipo cumarina

È stata riportata una tendenza aumentata alle emorragie in connessione con l'uso concomitante di azitromicina e warfarin o anticoagulanti orali di tipo cumarinico. Deve essere fatta attenzione alla frequenza di monitoraggio del tempo di protrombina.

Carbamazepina

In uno studio di interazione farmacocinetica su volontari sani, non è stato osservato alcun effetto significativo nella farmacocinetica della carbamazepina o del suo metabolita attivo.

Derivati dell'ergotamina

Nei pazienti trattati con derivati dell'ergotamina, la somministrazione concomitante di alcuni antibiotici macrolidi può indurre ergotismo. Non sono disponibili informazioni sulla possibilità di un'interazione tra derivati dell'ergotamina e azitromicina. A causa della possibilità teorica di ergotismo, l'azitromicina e i derivati dell'ergotamina non devono essere co-somministrati.

Ciclosporina

Poichè non sono stati effettuati studi farmacocinetici e clinici sui possibili effetti combinati di azitromicina e ciclosporina, la situazione terapeutica deve essere attentamente considerata prima che questi principi attivi vengano somministrati simultaneamente. Se il trattamento in combinazione è considerato giustificabile, i livelli di ciclosporina devono essere monitorati attentamente e la dose deve essere aggiustata di conseguenza.

Digossina

È noto che alcuni antibiotici macrolidi limitano il metabolismo della digossina (nell'intestino). Nei pazienti trattati in concomitanza con azitromicina e digossina, deve essere tenuta presente la possibilità di un aumento dei livelli di digossina e tali livelli devono essere tenuti sotto osservazione.

Antiacidi

In uno studio di farmacocinetica sull'effetto della somministrazione concomitante di antiacidi e azitromicina, non è stato osservato alcun effetto sulla biodisponibilità totale, sebbene i picchi sierici fossero ridotti del 30%. L'azitromicina deve essere assunta almeno 1 ora prima o 2 ore dopo l'antiacido.

Trimetoprim/sulfametossazolo

La co-somministrazione di trimetoprim/sulfametossazolo (160 mg/800 mg) per 7 giorni con azitromicina 1200 mg, il giorno 7, non ha avuto effetto significativo sulle concentrazioni di picco, l'esposizione totale o l'escrezione urinaria sia di trimetoprim che di sulfametossazolo. Le concentrazioni sieriche di azitromicina erano simili a quelle osservate negli altri studi.

Fluconazolo

La co-somministrazione di una dose singola di 1200 mg di azitromicina non ha alterato la farmacocinetica di una dose singola di 800 mg di fluconazolo. L'esposizione totale e l'emivita dell'azitromicina non sono state modificate per la co-somministrazione di fluconazolo, comunque è stata osservata una diminuzione della Cmax (18%) della azitromicina, clinicamente non significativa.

Zidovudina

Somministrazioni singole di 1000 mg di azitromicina e somministrazioni multiple di 600 mg o 1200 mg di azitromicina non hanno avuto alcun effetto sulla farmacocinetica plasmatica o sull'escrezione renale della zidovudina o del suo metabolita glucuronide. Tuttavia, la somministrazione di azitromicina ha aumentato le concentrazioni di zidovudina fosforilata, il metabolita clinicamente attivo, nelle cellule periferiche mononucleate del sangue. Il significato clinico di questo risultato non è chiaro, ma può essere di beneficio per i pazienti.

Terfenadina

L'azitromicina non ha alcun effetto sulla farmacocinetica della terfenadina somministrata ogni 12 ore, al dosaggio raccomandato di 60 mg. L'aggiunta di azitromicina non ha comportato una modificazione significativa della ripolarizzazione cardiaca (intervallo QT), misurata in un dosaggio allo stato stazionario di terfenadina.

Cisapride

La cisapride viene metabolizzata nel fegato dall'enzima CYP3A4. Poiché i macrolidi inibiscono questo enzima, la somministrazione contemporanea di cisapride può causare l'aumento del prolungamento dell'intervallo QT, aritmia ventricolare e torsioni di punta.

Didanosina

In confronto al placebo, dosi quotidiane di 1200 mg di azitromicina e didanosina non sembravano avere alcun effetto sulla farmacocinetica della didanosina sui 6 soggetti del test.

Rifabutina

La co-somministrazione di azitromicina e rifabutina non ha influito sulle concentrazioni sieriche dei due farmaci. È stata osservata neutropenia nei soggetti che ricevevano un trattamento concomitante di azitromicina e rifabutina. Sebbene la neutropenia sia stata associata all'uso di rifabutina, non è stata stabilita una relazione causale in combinazione con l'azitromicina.

Astemizolo, triazolam, midazolam, alfentanil

Non sono disponibili informazioni riguardanti l'interazione con astemizolo, triazolam, midazolam o alfentanil. È necessaria cautela nell'uso concomitante di questi medicinali con azitromicina in quanto è stato descritto un aumento dell'azione con l'uso concomitante dell'antibiotico macrolide eritromicina.

Indinavir

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

Nelfinavir

La somministrazione concomitante di una singola dose di 1200 mg di azitromicina e nelfinavir allo steady state (750 mg tre volte al giorno per 8 giorni) ha dato origine a una diminuzione media del 16% dell'esposizione al nelfinavir. Non è necessario effettuare alcun aggiustamento del dosaggio.

L'esposizione a una singola dose di azitromicina, l'AUC e il Cmax sono raddoppiati dopo 8 giorni di somministrazione di nelfinavir. Effetti gastrointestinali ed eritemi estesi sono stati riportati. I pazienti devono essere monitorati attentamente per gli effetti avversi noti di azitromicina e il dosaggio deve essere aggiustato quando necessario, in particolare dopo una terapia più lunga.

Sostanze che prolungano l'intervallo QT

Azitromicina non deve essere usata in concomitanza con altre sostanze attive note per prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4).

04.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono studi adeguati e ben controllati sulle donne in gravidanza. Gli studi di riproduzione sugli animali hanno dimostrato che l'azitromicina attraversa la placenta. Non sono stati osservati effetti teratogenici negli studi di riproduzione sul ratto (vedere paragrafo 5.3). Non è stata confermata la sicurezza dell'azitromicina durante la gravidanza. Per questo motivo l'azitromicina deve essere usata in gravidanza solo nei casi di pericolo di vita.

Allattamento

L'azitromicina passa nel latte materno. Poichè non è risaputo se l'azitromicina può avere effetti avversi sui neonati allattati, l'allattamento materno deve essere sospeso durante il trattamento con azitromicina. Tra l'altro, nei lattanti, è possibile riscontrare diarrea, infezioni micotiche delle mucose oltre a sensibilizzazione. Si raccomanda di scartare il latte durante il trattamento e fino a 2 giorni dopo il termine della cura. In seguito, l'allattamento può essere ripreso.

04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non sono stati effettuati studi relativi agli effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. Comunque, nello svolgere queste attività, deve essere tenuta presente la possibilità di effetti indesiderati come capogiri e convulsioni.

04.8 Effetti indesiderati

In questo paragrafo, gli effetti indesiderati sono definiti come segue:

Molto comuni: ($\geq 1/10$); Comuni: ($\geq 1/100$ ma $< 1/10$); Non comuni: ($\geq 1/1000$ ma $< 1/100$); Rari: ($\geq 1/10.000$ ma $< 1/1000$); Molto rari: ($< 1/10.000$), non noti (non possono essere stimati sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Alterazioni cardiache

Rari: palpitazioni, aritmia (compresa tachicardia ventricolare). Nel caso di pazienti inclini a questi disturbi, esiste il rischio potenziale di un prolungamento dell'intervallo QT e di torsade de pointes (vedere paragrafo 4.4).

Alterazioni del sangue e del sistema linfatico

Rari: nel corso della ricerca clinica sono stati riportati casi di trombocitopenia, anemia emolitica ed episodi transitori di neutropenia in forma leggera, per i quali tuttavia non è stato possibile stabilire alcuna relazione causale con l'uso di azitromicina.

Alterazioni del sistema nervoso

Non comuni: capogiri, convulsioni, cefalea, sonnolenza, alterazioni dell'olfatto e/o del gusto;

Rari: parestesia, sincope, insonnia, iperattività.

Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare

Rari: nel corso della ricerca clinica, in seguito all'utilizzo a lungo termine di elevati dosaggi di azitromicina sono stati registrati casi di perdita dell'udito, compresi tinnito e/o sordità. Nei casi per i quali in seguito si sono resi disponibili dati ulteriori, la maggior parte di questi effetti indesiderati si è rivelata reversibile.

Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

Comuni: nausea, vomito, diarrea, sintomi gastrointestinali (dolori/crampi);

Non comuni: feci molto acquose (come conseguenza di una disidratazione infrequente dell'organismo), flatulenza, disturbi alla digestione;

Rari: stipsi, scolorimento della lingua, pancreatite. Sono stati anche riportati casi di scolorimento della dentatura e di colite pseudomembranosa.

Alterazioni renali e delle vie urinarie

Rari: nefrite interstiziale, insufficienza renale acuta.

Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: reazioni allergiche, compreso rash della pelle e prurito:

Rari: reazioni allergiche, compresi angioedema, orticaria e fotosensibilità. Reazioni cutanee gravi, compresi eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica.

Alterazione dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo

Non comuni: artralgia.

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione

Non comuni: anoressia.

Infezioni e infestazioni

Non comuni: vaginite;

Rari: candidosi.

Alterazioni del sistema vascolare

Rari: ipotensione.

Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione

Rari: astenia, affaticamento, malessere.

Alterazioni del sistema immunitario

Rari: anafilassi, compreso edema (raramente fatale – vedere paragrafo 4.4).

Alterazioni del sistema epatobiliare

Rari: sono stati riportati casi di funzioni epatiche anormali, comprese epatite e itterizia colestatica, e rari casi di necrosi epatica e insufficienza epatica che, raramente, si sono rivelati fatali.

Disturbi psichiatrici

Rari: reazioni aggressive, irrequietezza, ansia, nervosismo, spersonalizzazione; nei pazienti più anziani possono insorgere fenomeni di delirio.

04.9 Sovradosaggio

Gli eventi avversi verificatisi a dosaggi superiori a quelli raccomandati sono stati simili a quelli osservati ai dosaggi normali. Sintomi caratteristici di un sovradosaggio di antibiotici macrolidi sono stati: perdita reversibile dell'udito, nausea di grado severo, vomito e diarrea. In caso di sovradosaggio, sono indicate lavanda gastrica e misure di supporto generali.

05.0 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

05.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, macrolidi

Codice ATC J01FA10

Meccanismo di azione

Azitromicina è un azalide, una sotto-classe degli antibiotici macrolidi. Legandosi alle sub-unità ribosomali 50S, azitromicina previene la traslocazione peptidica da un lato all'altro del ribosoma, impedendo in tal modo la sintesi proteica RNA-dipendente negli organismi sensibili.

Relazione PK/PD

Nel caso di azitromicina il miglior parametro PK/PD per stabilire l'efficacia del farmaco è l'AUC/MIC.

Meccanismo di resistenza

La resistenza ad azitromicina può essere congenita o acquisita. I principali meccanismi di resistenza nei batteri sono tre: alterazione del sito bersaglio, alterazione del trasporto dell'antibiotico e alterazione dell'antibiotico.

Lo *Streptococcus pneumoniae*, lo streptococco beta-emolitico del gruppo A, l'*Enterococcus faecalis* e lo *Staphylococcus aureus*, compreso lo *Staphylococcus aureus* meticillina-resistente (MRSA), hanno manifestato fenomeni di resistenza crociata a eritromicina, azitromicina e ad altri macrolidi e lincosamidi.

Breakpoint

Secondo il CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute – Istituto degli standard clinici e di laboratorio), per azitromicina sono stati stabiliti i seguenti breakpoint:

- sensibile ≤ 2 mcg/ml; resistente ≥ 8 mcg/ml

- *Haemophilus spp*: sensibile ≤ 4 mcg/ml

- *Streptococcus pneumoniae* e *Streptococcus pyogenes*: sensibile $\leq 0,5$ mcg/ml; resistente ≥ 2 mcg/ml.

Sensibilità:

La prevalenza di resistenza acquisita può variare per le specie selezionate sia dal punto di vista geografico sia da quello temporale, pertanto è necessario assumere informazioni locali relative alla resistenza, particolarmente quando vengono trattate infezioni gravi. A seconda dei casi, è consigliabile ricorrere al parere di esperti quando la prevalenza locale di resistenza è tale per cui l'utilità dell'agente si rivela dubbia, almeno in alcuni tipi di infezione.

Patogeni per i quali la resistenza potrebbe costituire un problema: la prevalenza della resistenza corrisponde o è maggiore del 10% in almeno un Paese europeo.

Tabella di sensibilità

Specie comunemente sensibili

Microrganismi aerobici Gram-negativi

*Haemophilus influenzae**

*Moraxella catarrhalis**

Neisseria gonorrhoeae

Altri microrganismi

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydia trachomatis

Legionella pneumophila

Mycobacterium avium

Mycoplasma pneumonia*

Specie per le quali la resistenza acquisita potrebbe costituire un problema

Microrganismi aerobici Gram-positivi

Staphylococcus aureus*

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae*

Streptococcus pyogenes*

Altri microrganismi

Ureaplasma urealyticum

Organismi congenitamente resistenti

Staphylococcus aureus – ceppi meticillina-resistenti ed eritromicina-resistenti

Streptococcus pneumoniae – ceppi penicillina-resistenti

Escherichia coli

Pseudomonas aeruginosa

Klebsiella spp.

* L'efficacia clinica è dimostrata da organismi sensibili isolati per indicazioni cliniche approvate.

05.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A seguito di somministrazione orale, la biodisponibilità dell'azitromicina è di circa il 37%. I livelli di picco plasmatico si raggiungono dopo 2-3 ore (la Cmax dopo una dose singola di 500 mg per via orale era circa 0,4 mg/l).

Distribuzione

Studi di cinetica hanno dimostrato livelli tissutali di azitromicina marcatamente più elevati rispetto a quelli plasmatici (fino a 50 volte la concentrazione massima osservata nel plasma), indicando che la sostanza attiva è altamente legata ai tessuti (volume di distribuzione allo stato stazionario di circa 31 l/kg). Le concentrazioni in organi bersaglio, quali polmoni, tonsille e prostata, superano i valori delle MIC90 per i patogeni comuni, dopo una singola somministrazione di 500 mg.

Negli studi sperimentali in vitro e in vivo, l'azitromicina si accumula nei fagociti, e il rilascio è stimolato dalla fagocitosi attiva. Negli studi sugli animali è sembrato che questo processo contribuisca all'accumulo di azitromicina nei tessuti.

Nel siero, il legame dell'azitromicina alle proteine è variabile e, a seconda della concentrazione sierica, varia dal 50% in 0,05 mg/l al 12% in 0,5 mg/l.

Escrezione

L'emivita di eliminazione plasmatica terminale riflette precisamente l'emivita di deplezione tissutale di 2-4 giorni. Circa il 12% della dose somministrata per via endovenosa viene escreta imm modificata nelle urine nell'arco di 3 giorni; la maggior parte nelle prime 24 ore. L'escrezione biliare di azitromicina, prevalentemente sotto forma imm modificata, è un'importante via di eliminazione.

I metaboliti identificati (formati mediante processi di N- e O-demetilazione, mediante idrossilazione della desosamina e degli anelli agliconici e mediante scissione dei cladiniosio-coniugati) sono microbiologicamente inattivi.

Dopo un trattamento di 5 giorni, sono stati osservati valori di AUC leggermente superiori (29%) nei volontari anziani (> 65 anni di età), rispetto ai volontari più giovani (< 45 anni di età). Tuttavia, queste differenze non sono ritenute clinicamente rilevanti; pertanto non è raccomandato un aggiustamento della dose.

Farmacocinetica nelle popolazioni particolari

Insufficienza renale

Nei soggetti con insufficienza renale da lieve a moderata (tasso di filtrazione glomerulare di 10-80 ml/min), in seguito ad una singola dose di 1 g di azitromicina, la C_{max} media e l'AUC₀₋₁₂₀ sono aumentate del 5,1% e del 4,2% rispettivamente, se comparate con quelle di soggetti aventi normale funzionalità renale (GFR > 80 ml/min). Nei soggetti con insufficienza renale di grado severo, la C_{max} media e l'AUC₀₋₁₂₀ sono aumentate del 61% e del 35% rispettivamente, se comparate al normale.

Insufficienza epatica

Nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata, non c'è evidenza di una marcata modifica nella farmacocinetica di azitromicina nel siero se comparata a quella di pazienti con funzionalità epatica normale. In questi pazienti, il recupero urinario di azitromicina risulta aumentato forse per compensare la ridotta clearance epatica.

Anziani

La farmacocinetica dell'azitromicina negli uomini anziani è simile a quella dei giovani adulti; comunque, nelle donne anziane, sebbene si fosse osservato un più alto picco delle concentrazioni (aumentato del 30-50%), non si era manifestato un significativo accumulo.

Neonati, infanti, bambini e adolescenti

La farmacocinetica è stata studiata in bambini di età compresa tra 4 mesi – 15 anni che assumevano capsule, granuli o sospensione. A 10 mg/kg il 1° giorno, seguito da 5 mg/kg i giorni 2-5 successivi, la C_{max} ottenuta risultò leggermente più bassa di quella degli adulti dopo 3 giorni di dosaggio, con valori di 224 µg/l nei bambini di età tra 0,6 - 5 anni, e 383 mcg/l nei bambini di età tra 6 - 15 anni. La t_{1/2} di 36 h nei bambini più vecchi era entro l'intervallo atteso per gli adulti.

05.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi ad alto dosaggio sugli animali, in cui il principio attivo è stato somministrato a concentrazioni di 40 volte superiori a quelle previste nella pratica clinica, è stato osservato che l'azitromicina causa

fosfolipidosi reversibile, generalmente senza conseguenze tossicologiche visibili. Non esiste evidenza del fatto che ciò sia pertinente all'uso normale di azitromicina negli esseri umani.

Potenziale cancerogeno:

Non sono stati effettuati studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno.

Potenziale mutageno:

L'azitromicina non ha evidenziato potenziale mutageno nei test di laboratorio standard: test del linfoma nel topo, test clastogenico sui linfociti umani e test clastogenico sul midollo di topo.

Tossicità riproduttiva:

Non sono stati osservati effetti teratogeni negli studi di embriotossicità nel topo e nel ratto.

Nei ratti, l'azitromicina ai dosaggi di 100 e 200 mg/kg di peso corporeo/giorno ha portato a lievi ritardi nell'ossificazione fetale e nell'aumento di peso materno. Negli studi peri/post natale nei ratti, sono stati osservati lievi ritardi in seguito a trattamento con 50 mg/kg/day o più di azitromicina.

06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

06.1 Eccipienti

Nucleo: cellulosa microcristallina; amido di mais pregelatinizzato; sodio amido glicolato; silice colloidale anidra; sodio laurilsolfato; magnesio stearato.

Rivestimento: alcool polivinilico; titanio diossido (E 171); talco; lecitina di soia; gomma xantana.

06.2 Incompatibilità

Non pertinente.

06.3 Periodo di validità

3 anni.

06.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

06.5 Natura e contenuto della confezione

Blister in PVC/PVDC/Alluminio:

Dimensioni della confezione:

500 mg: 2, 3, 6, 12, 24, 30, 50 e 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A. – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

08.0 NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

500 mg compresse rivestite con film 2 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 037600044/M

500 mg compresse rivestite con film 3 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 037600057/M

500 mg compresse rivestite con film 6 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 037600069/M

500 mg compresse rivestite con film 12 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 037600071/M

500 mg compresse rivestite con film 24 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 037600083/M

500 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 037600095/M

500 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 037600107/M

500 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL

AIC n. 037600119/M

09.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Maggio 2009