

Allegato III

Modifiche a paragrafi pertinenti delle Informazioni sul Prodotto

Nota:

Le presenti modifiche ai paragrafi pertinenti delle Informazioni sul Prodotto sono il risultato della procedura di referral.

Le informazioni sul prodotto possono essere successivamente aggiornate dalle autorità competenti dello Stato membro, di concerto con lo Stato membro di riferimento, ove opportuno, in conformità alle procedure stabilite nel capo 4 del titolo III della direttiva 2001/83/CE.

Modifiche alle pertinenti sezioni delle informazioni sul prodotto

Le attuali informazioni sul prodotto devono essere modificate (aggiunta, sostituzione o eliminazione del testo come appropriato) per riportare il testo concordato, fornito di seguito.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

**Formulazioni solide orali (comprese rivestite con film e capsule rigide)
(dosaggi autorizzati: 125 mg, 250 mg, 500 mg, 600 mg) e
Comprese dispersibili (dosaggi autorizzati: 250 mg, 500 mg, 600 mg, 1000 mg)**

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

[Questo paragrafo deve essere formulato come indicato di seguito. Le indicazioni devono essere implementate solo se il prodotto è già stato approvato per la patologia.

Il contenuto relativo alle seguenti indicazioni deve essere rimosso del tutto:

- Infezioni gastroduodenali causate da *Helicobacter pylori*
- Trattamento dell'acne vulgaris (moderata)
- Prevenzione delle riacutizzazioni dell'asma eosinofila e non eosinofila]

<Nome di fantasia> 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)
- Eritema migrante (malattia di Lyme localizzata precoce)
- Ascessi periodontali e periodontite
- Uretrite e cervicite causate da *Chlamydia trachomatis*
- Uretrite e cervicite causate da *Neisseria gonorrhoeae*, in combinazione con un altro agente antibatterico appropriato (ad esempio, ceftriaxone)
- Prostatite cronica causata da *Chlamydia trachomatis*
- Ulcera molle
- Infezione disseminata da *Mycobacterium avium* complex (DMAC) in persone affette da infezione da HIV avanzata, in associazione con etambutolo

<Nome di fantasia> è inoltre indicato per la profilassi dell'infezione da complesso *Mycobacterium avium* (MAC) nelle persone affette da HIV con ripristino immunitario inadeguato.

<Nome di fantasia> è indicato per il trattamento di pazienti adulti con esacerbazione acuta di bronchite cronica o con malattia infiammatoria pelvica, quest'ultima sempre in associazione con altri agenti antibatterici appropriati (ad es. metronidazolo).

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

Posologia

Adulti e adolescenti di peso corporeo pari o superiore a 45 kg

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

[Le raccomandazioni di dosaggio riportate nella tabella 1 devono essere in linea con il paragrafo 3 e il paragrafo 4.1: la tabella deve includere solo informazioni posologiche di indicazioni approvate; il regime di 5 giorni deve essere incluso nella tabella posologica sottostante solo se può essere somministrato con il prodotto, ad esempio, compresse da 250 mg o compresse da 500 mg con una linea d'incisione per dividere la compressa in dosi uguali]

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 oppure 500 mg il giorno 1, seguiti da 250 mg/die nei giorni 2-5
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	
Eritema migrante (malattia di Lyme localizzata precoce)	1 000 mg il giorno 1, seguiti da 500 mg/die nei giorni 2-10
Uretrite e cervicite causate da <i>Chlamydia trachomatis</i>	1 000 mg come dose singola
Uretrite e cervicite causate da <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , in associazione con un altro agente antibatterico appropriato (ad esempio, ceftriaxone)	1 000 mg o 2 000 mg* come dose singola
Malattia infiammatoria pelvica, in associazione con altri agenti antibatterici appropriati (ad esempio, metronidazolo)* ⁺	Solo come passaggio alla terapia orale dopo somministrazione endovenosa se clinicamente indicato: 250 mg una volta al giorno per completare un ciclo di trattamento di 7 giorni
Prostatite cronica causata da <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/die per 3 giorni consecutivi a settimana per 3 settimane (dose totale: 4 500 mg)
Ulcera molle	1 000 mg come dose singola
Trattamento dell'infezione disseminata da <i>Mycobacterium avium</i> complex (DMAC) in persone affette da infezione da HIV avanzata (in associazione con etambutolo)	<500 mg> o <600 mg> una volta al giorno
Profilassi delle infezioni da	<1200 mg> o <1250 mg> una volta alla settimana

<p><i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) nelle persone affette da HIV con ripristino immunitario inadeguato</p>	
<p>* solo per il trattamento di pazienti adulti # 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.). + L'azitromicina orale non deve essere utilizzata per il trattamento iniziale della malattia infiammatoria pelvica (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

[se il prodotto è indicato per il trattamento della malattia infiammatoria pelvica in pazienti adulti]

La sicurezza e l'efficacia di <Nome di fantasia> nel trattamento di ragazze adolescenti affette da malattia infiammatoria pelvica non sono state stabilite.

[se il prodotto è indicato per il trattamento dell'esacerbazione acuta di bronchite cronica in pazienti adulti]

Non esiste alcun uso rilevante di <Nome di fantasia> per il trattamento delle esacerbazioni acute di bronchite cronica nei pazienti pediatrici.

*[se il prodotto è indicato per il trattamento e/o la profilassi delle infezioni da complesso *Mycobacterium avium*]*

La sicurezza e l'efficacia di <Nome di fantasia> nella prevenzione o nel trattamento di infezioni da *Mycobacterium avium* complex nei pazienti pediatrici di età < 12 anni non sono state stabilite.

[Compresse/Capsule: tutti i medicinali con una qualsiasi di queste forme farmaceutiche devono includere le seguenti informazioni]

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

[Compresse dispersibili: tutti i medicinali con questa forma farmaceutica devono includere le seguenti informazioni]

Sono disponibili altri medicinali con dosaggi più adatti al trattamento di pazienti pediatrici di peso inferiore a 45 kg.

Modo di somministrazione

[Le informazioni specifiche del prodotto devono essere scelte in linea con le informazioni fornite nel paragrafo 3; se nello stesso RCP sono trattati più di un dosaggio e/o formulazione, le informazioni devono indicare al posto della forma farmaceutica il nome di fantasia]

[Compresse (senza alcuna linea d'incisione)]

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.

[Compresse (con linea d'incisione solo per agevolarne la deglutizione)]

Per uso orale.

Le compresse possono essere assunte indipendentemente dai pasti. La somministrazione immediatamente prima dei pasti può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

Le compresse possono essere deglutite intere oppure possono essere divise per essere ingerite più facilmente ed essere assunte come un'unica dose giornaliera.

[Compresse (con linea d'incisione per l'aggiustamento della dose)]

Per uso orale.

Le compresse possono essere assunte indipendentemente dai pasti. La somministrazione immediatamente prima dei pasti può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

Le compresse possono essere divise in due metà uguali, utili per aggiustare la dose. La compressa intera o la mezza compressa deve essere assunta in un'unica dose giornaliera secondo le raccomandazioni posologiche.

[Capsule rigide]

Per uso orale.

Le capsule devono essere deglutite intere, in un'unica dose giornaliera, almeno un'ora prima o due ore dopo il pasto.

[Compresse dispersibili (con dati sulla compatibilità e sul volume)]

Per uso orale.

La compressa deve essere dispersa mescolandola in una quantità sufficiente di liquido (almeno 30 mL) come acqua, succo di mela o arancia fino a ottenere una sospensione fine che deve essere assunta immediatamente. Eventuali residui di sospensione devono essere risospesi in poca acqua e ingeriti. La sospensione può essere assunta indipendentemente dai pasti. La somministrazione immediatamente prima dei pasti può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

[Compresse dispersibili (senza dati sulla compatibilità e sul volume)]

Per uso orale.

La compressa integra deve essere dispersa mescolandola in un bicchiere d'acqua fino ad ottenere una sospensione fine che deve essere assunta immediatamente. Eventuali residui di sospensione devono essere risospesi in poca acqua e ingeriti. La sospensione può essere assunta indipendentemente dai pasti. La somministrazione immediatamente prima dei pasti può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

4.3 Controindicazioni

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

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

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

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 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 a 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, a meno che i risultati di laboratorio non abbiano confermato la sensibilità del germe all'azitromicina. 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 causate da *N. gonorrhoeae* o *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.

<Eccipiente(i) con effetti noti>

[In questo paragrafo si deve aggiungere un'avvertenza su qualsiasi eccipiente che potrebbe causare effetti indesiderati, ad esempio nei pazienti con specifici disturbi del metabolismo (ad esempio fenilchetonuria, intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio, deficit di saccarasi/isomaltasi) o allergie, in conformità al modello QRD. Ogni titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà menzionare tutti gli eccipienti rilevanti e le relative avvertenze per le proprie formulazioni.]

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

[Il presente paragrafo deve essere formulato come segue:]

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, clorochina e idrossiclorochina.

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 reductasi) 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	Azitromicina: ND Ciclosporina: ↔ AUC	La ciclosporina è un substrato del CYP3A4 e della P-gp con un indice	Durante e dopo il trattamento con azitromicina, è necessario effettuare

via orale una volta al giorno per 3 giorni. Ciclosporina 10 mg/kg per via orale in dose singola.	↑C _{max} 24 %	terapeutico ristretto e/o una competizione per l'escrezione biliare.	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

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

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

[Questo paragrafo dovrebbe essere formulato come segue:]

<Nome di fantasia> 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

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

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 informazioni relative alle reazioni avverse correlate al trattamento e/o alla profilassi delle infezioni da MAC devono essere incluse solo se il prodotto è indicato per questi trattamenti]

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 e 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		Reazione anafilattica

			paragrafo 4.4)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Appetito ridotto ^{#2}		
Disturbi psichiatrici			Nervosismo Insonnia	Agitazione	Ansia Delirium Allucinazione e Aggressione
Patologie del sistema nervoso		Cefalea	Capogiro ^{#2} Disgeusia ^{#2} Parestesia ^{#2} Sonnolenza		Miastenia gravis (vedere paragrafo 4.4) Convulsione Anosmia Ageusia Ipoestesia ^{#3} Iperattività psicomotoria Parosmia Sincope
Patologie dell'occhio			Compromissione della visione ^{#2}		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Disturbo dell'orecchio Vertigine		Sordità ^{#2} Ipoacusia ^{#3} Tinnito ^{#3}
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 vascolari			Vampata di calore		Ipotensione
Patologie respiratorie,			Dispnea Patologia respiratoria		

toraciche e mediastiniche			Epistassi		
Patologie gastrointestinali	Diarrea Fastidio addominale*	Vomito Dolore addominale ^{#1} Nausea ^{#1}	Gastrite Stipsi Dispepsia Disfagia Distensione dell'addome Bocca secca Ulcerazione della bocca Ipersecrezioni e salivare Eruttazione Flatulenza ^{#1}		Pancreatite Colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4) Alterazione del colore della lingua
Patologie epatobiliari			Epatite* Aspartato aminotransferasi aumentata Alanina aminotransferasi aumentata Bilirubina ematica aumentata Fosfatasi alcalina ematica aumentata	Funzione epatica anormale Ittero colestatico	Insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4) Epatite fulminante Necrosi epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea ^{#2} Prurito ^{#2} Orticaria Dermatite Xerodermia Iperidrosi	Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) Reazione di fotosensibilità ^{#3}	Necrolisi epidermica tossica Sindrome di Stevens-Johnson ^{#3} Eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Osteoartrite Mialgia Dolore dorsale Dolore al collo		Artralgia ^{#2}
Patologie renali e urinarie			Disuria Dolore renale Uremia		Lesione renale acuta

			aumentata Creatininemi aumentata		Nefrite tubulo-interst iziale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Sanguinamen to intermestrua le e Disturbo testicolare		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			Edema Astenia Malessere Stanchezza ^{#2} 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			Complicazio ne post-procedu rale		

* Queste reazioni avverse sono state osservate solo durante la somministrazione di azitromicina per la profilassi e/o la terapia di MAC.

#1 Nel MAC la frequenza di queste reazioni avverse è stata molto comune (>1/10).

#2 Nel MAC la frequenza di queste reazioni avverse è stata comune (>1/100, <1/10).

#3 Nel MAC la frequenza di queste reazioni avverse è stata non comune (>1/1 000, <1/100).

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 riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

Sintomi

Le reazioni avverse verificatesi 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

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

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.

Criteria 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.

[Nella tabella seguente devono essere elencate solo le specie pertinenti alle indicazioni approvate, ad esempio *Borrelia burgdorferi* deve essere inclusa solo se il medicinale è indicato per la malattia di Lyme in fase iniziale]

Tabella 4: Prevalenza della resistenza acquisita

Specie comunemente suscettibili
Microrganismi aerobi Gram-positivi
<i>Mycobacterium avium</i> °complex
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Microrganismi aerobi Gram-negativi
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> °
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Microrganismi anaerobici
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Tannerella forsythia</i>
<i>Treponema denticola</i>
Altri microrganismi
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (già <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>)
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> °
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> °
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> °
<i>Prevotella intermedia</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 aerobi Gram-negativi
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Microrganismi anaerobici
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Organismi intrinsecamente resistenti
Microrganismi aerobi Gram-negativi
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Microrganismi anaerobici
<i>Bacteroides</i> spp.

^oAl 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

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

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 a 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), compressa	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
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 CYP 3A4 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 AUC_{0-24} 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 (> 65 anni) 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

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

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).

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Formulazioni solide orali (compresse rivestite con film e capsule rigide) (dosaggi autorizzati: 125 mg, 250 mg, 500 mg e 600 mg) e compresse dispersibili (dosaggi autorizzati: 250 mg, 500 mg, 600 mg e 1000 mg)

1. Cos'è <nome di fantasia> e a cosa serve

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

<Nome di fantasia> contiene il principio attivo azitromicina. L'azitromicina è un antibiotico che appartiene al gruppo di antibiotici chiamati "macrolidi", che bloccano la crescita dei batteri sensibili.

<Nome di fantasia> è assunto per il trattamento delle seguenti infezioni:

adulti e adolescenti di peso pari o superiore a 45 kg

- infezioni delle tonsille (tonsillite) o della gola (faringite) causata da batteri streptococcici
- infezioni batteriche dei seni paranasali (sinusite)
- infezioni batteriche dell'orecchio medio (otite media)
- infezione polmonare (polmonite acquisita in comunità, non contratta in ospedale)
- infezioni batteriche della pelle e dei tessuti sottostanti
- malattia di Lyme localizzata precoce (eritema migrante, causato principalmente da morso di zecca)
- infezioni batteriche delle gengive (periodontite) o ascesso gengivale (ascesso periodontale)
- infezioni dell'uretra e della cervice causate dal batterio *Chlamydia trachomatis*
- infezioni dell'uretra e della cervice causate dal batterio *Neisseria gonorrhoeae*. <Nome di fantasia> deve essere utilizzato in associazione con un altro antibiotico scelto dal medico o dal farmacista.
- infiammazione cronica della prostata causata dal batterio *Chlamydia trachomatis*
- infezioni batteriche dei genitali con piaghe dolorose (ulcera molle)
- infezioni causate dai micobatteri *Mycobacterium avium* complex (MAC) nelle persone con infezione da HIV in stadio avanzato. <Nome di fantasia> deve essere usato in associazione con un altro antibiotico chiamato etambutolo.

<Nome di fantasia> è usato anche per la prevenzione delle infezioni causate dai batteri del complesso *Mycobacterium avium* (MAC) nelle persone affette da infezione da HIV.

Adulti:

- infezioni batteriche in pazienti con infiammazione dei bronchi di lunga durata (bronchite cronica)
- infezione batterica dell'utero, delle tube di Falloppio e delle ovaie (malattia infiammatoria pelvica), sempre in associazione con un altro antibiotico scelto dal medico o dal farmacista.

2. Cosa deve sapere prima di prendere <nome di fantasia>

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

Non prenda <Nome di fantasia>

- se è allergico all'azitromicina, all'eritromicina, ad altri antibiotici chiamati "macrolidi" o "ketolidi" o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere <Nome di fantasia> se soffre o ha sofferto di una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- problemi cardiaci (ad esempio problemi con il ritmo cardiaco o insufficienza cardiaca) o bassi livelli di potassio o magnesio nel sangue: queste condizioni possono contribuire a gravi effetti indesiderati cardiaci provocati dall'azitromicina;
- problemi al fegato: il medico può dover monitorare la funzionalità epatica o interrompere il trattamento;

- diarrea grave dopo la somministrazione di altri antibiotici;
- debolezza muscolare localizzata (miastenia gravis), in quanto i sintomi di questa malattia possono peggiorare durante il trattamento;
- o se sta assumendo derivati dell'ergot come ad esempio l'ergotamina (utilizzata per trattare l'emicrania), in quanto questi medicinali non devono essere assunti in associazione a <Nome di fantasia>.

Smetta di prendere di questo medicinale e contatti immediatamente il medico (vedere anche “Effetti indesiderati gravi” nel paragrafo 4):

- se sospetta di avere una reazione allergica (ad esempio difficoltà respiratorie, tumefazione del viso o della gola, eruzione cutanea, vesciche);
- se nota uno qualsiasi dei sintomi descritti nel paragrafo 4 correlati a reazioni cutanee gravi, tra cui sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), segnalate in associazione al trattamento con azitromicina;
- se avverte un battito cardiaco anomalo o palpitazioni, capogiro o mancamento durante l'assunzione di <Nome di fantasia>;
- se manifesta segni di problemi al fegato (ad esempio urine scure, perdita di appetito o ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi);
- se manifesta diarrea grave durante o dopo il trattamento. Non assuma alcun medicinale per curare la diarrea senza prima aver consultato il medico. Se la diarrea persiste o ricompare entro le prime settimane di trattamento, informi il medico.

Superinfezione

Il medico può tenere sotto controllo i sintomi di ulteriori infezioni batteriche o micotiche che non possono essere trattate con <nome di fantasia> (superinfezione).

Infezioni trasmesse per via sessuale

Il medico può effettuare un test per escludere una potenziale infezione da sifilide, una malattia sessualmente trasmessa che altrimenti può progredire inosservata ed essere diagnosticata in ritardo. Inoltre, in ogni caso di infezioni batteriche trasmesse per via sessuale, il medico eseguirà esami di laboratorio di follow-up per monitorare il successo della terapia.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non è raccomandato se:

- *[se il prodotto è indicato per il trattamento della malattia infiammatoria pelvica negli adulti]* ha meno di 18 anni e le è stata diagnosticata la malattia infiammatoria pelvica
- *[se indicato per la prevenzione o il trattamento delle infezioni da MAC]* ha meno di 12 anni e presenta un'infezione da organismi del *Mycobacterium avium* complex, che di solito colpisce le persone affette da HIV che hanno difese immunitarie basse, in quanto efficacia e sicurezza non sono state studiate in questi casi.

Se il suo peso è inferiore a 45 kg, esistono altri medicinali contenenti azitromicina che possono risultarle più pratici da assumere.

Altri medicinali e <Nome di fantasia>

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

L'assunzione contemporanea di <Nome di fantasia> con altri medicinali può provocare effetti indesiderati. Pertanto, è particolarmente importante che informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- atorvastatina e altri medicinali del gruppo delle statine (per abbassare il colesterolo nel sangue e prevenire le malattie cardiache, tra cui infarti e ictus);

- ciclosporina (per prevenire il rigetto da parte dell'organismo degli organi trapiantati);
- colchicina (per il trattamento della gotta e della febbre mediterranea familiare);
- dabigatran (per prevenire e trattare la formazione di coaguli di sangue (anticoagulante));
- digossina (per il trattamento di malattie cardiache);
- warfarin o medicinali simili usati per fluidificare il sangue (anticoagulanti);
- medicinali che possono far sì che il muscolo cardiaco impieghi più tempo del solito a contrarsi e rilassarsi (prolungamento dell'intervallo QT), come ad esempio i seguenti:
 - chinidina, procainamide, dofetilide, amiodarone e sotalolo (per il trattamento di un battito cardiaco irregolare, compresi i casi di battito cardiaco troppo veloce o troppo lento - aritmia cardiaca);
 - pimozide (per il trattamento delle malattie mentali);
 - citalopram (per il trattamento della depressione);
 - moxifloxacina e levofloxacina (antibiotici);
 - cisapride (per il trattamento di disturbi del tratto gastrointestinale);
 - idrossiclorochina o cloroquina (per il trattamento di malattie autoimmuni, tra cui l'artrite reumatoide, o per trattare o prevenire la malaria).

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Il medico deciderà se può assumere questo medicinale durante la gravidanza, dopo essersi accertato che i benefici siano superiori ai potenziali rischi.

Allattamento

<Nome di fantasia> passa nel latte materno. Pertanto il medico deciderà se interrompere l'allattamento o evitare il trattamento con <Nome di fantasia> tenendo conto sia del beneficio dell'allattamento per il bambino sia del beneficio della terapia per lei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

<Nome di fantasia> altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. È stato segnalato che <Nome di fantasia> provoca capogiro, sonnolenza e crisi convulsive, nonché problemi di vista e udito in alcune persone. Questi possibili effetti indesiderati possono alterare la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

<<Nome di fantasia> contiene {nome dell'eccipiente/degli eccipienti}>

[In questo paragrafo si deve aggiungere un'avvertenza su qualsiasi eccipiente che potrebbe causare effetti indesiderati, ad esempio nei pazienti con specifici disturbi del metabolismo (ad esempio fenilchetonuria, intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio, deficit di saccarasi/isomaltasi) o allergie, in conformità al modello QRD. Ogni titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà menzionare tutti gli eccipienti rilevanti e le relative avvertenze per le proprie formulazioni.]

3. Come prendere <nome di fantasia>

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La quantità di <Nome di fantasia> che deve assumere ogni giorno dipende dall'infezione batterica per cui è in cura, nonché dal ciclo terapeutico specifico che il medico o il farmacista le ha indicato di seguire.

[Le raccomandazioni di dosaggio riportate nella tabella sottostante devono essere in linea con le indicazioni del paragrafo 1; il regime di 5 giorni deve essere incluso solo se può essere somministrato con il prodotto, ad esempio compresse da 250 mg o compresse da 500 mg con una linea d'incisione per dividere la compressa in dosi uguali]

Adulti e adolescenti di peso corporeo pari o superiore a 45 kg

Infezione	Ciclo di trattamento con azitromicina
Infezioni delle tonsille (tonsillite) o della gola (faringite) causata da batteri streptococcici	Per queste infezioni è previsto un ciclo di trattamento di 3 o 5 giorni; di seguito viene descritta la quantità di <Nome di fantasia> da assumere ogni giorno per questi cicli di trattamento. <i>Ciclo di trattamento di 3 giorni</i> 500 mg assunti una volta al giorno per 3 giorni. <i>Ciclo di trattamento di 5 giorni</i> 500 mg assunti il primo giorno di trattamento, dopodiché 250 mg assunti una volta al giorno per i successivi 4 giorni.
Infezioni batteriche dei seni paranasali (sinusite)	
Infezioni batteriche dell'orecchio medio (otite media)	
Infezioni batteriche in pazienti con infiammazione dei bronchi di lunga durata (bronchite cronica)*	
Infezione polmonare (polmonite acquisita in comunità, non contratta in ospedale)#	
Infezioni batteriche della pelle e dei tessuti sottostanti	
Infezioni batteriche delle gengive (periodontite) o ascesso gengivale (ascesso periodontale)	
Malattia di Lyme localizzata precoce (eritema migrante, causato principalmente da morso di zecca)	1000 mg assunti il primo giorno di trattamento, dopodiché 500 mg assunti una volta al giorno per i successivi 9 giorni.
Infezioni dell'uretra e della cervice causate dal batterio <i>Chlamydia trachomatis</i>	1000 mg assunti come dose singola
Infezioni dell'uretra e della cervice causate dal batterio <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . <Nome di fantasia> deve essere utilizzato in associazione con un altro antibiotico scelto dal medico o dal farmacista.	1000 mg o 2000 mg* assunti come dose singola
Infezione batterica dell'utero, delle tube di Falloppio e delle ovaie (malattia infiammatoria pelvica). <Nome di fantasia> deve essere utilizzato in associazione con un altro antibiotico scelto dal medico o dal farmacista*#	Solo se il trattamento è stato iniziato con azitromicina per via endovenosa: 250 mg una volta al giorno per completare un ciclo di trattamento di 7 giorni
Infiammazione cronica della prostata causata dal batterio <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/die assunti per 3 giorni consecutivi a settimana per un totale di 3 settimane
Infezioni batteriche dei genitali con piaghe dolorose (ulcera molle)	1000 mg assunti come dose singola
Infezioni causate dai micobatteri del gruppo <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) nelle persone con infezione da HIV in stadio avanzato. <Nome di	<500 mg> o <600 mg> una volta al giorno

fantasia> deve essere usato in associazione con un altro antibiotico chiamato etambutolo.	
Prevenzione delle infezioni causate dai micobatteri del gruppo <i>Mycobacterium avium</i> complex(MAC) nelle persone affette da infezione da HIV	<1200 mg> o <1250 mg> una volta alla settimana
*solo per pazienti adulti # per i pazienti adulti il trattamento orale può seguire un trattamento endovenoso iniziale	

Uso nei bambini e negli adolescenti

Se il suo peso è inferiore a 45 kg <o non riesce a deglutire questo medicinale>, chiedi consiglio al medico o al farmacista, in quanto sono disponibili anche altri medicinali contenenti azitromicina che possono essere più adatti a lei.

Modo di somministrazione

[devono essere scelte le informazioni appropriate specifiche del prodotto]

[Comprese (senza alcuna linea d'incisione)]

Per uso orale.

<Nome di fantasia> deve essere assunto per via orale in un'unica dose giornaliera. Le compresse devono essere deglutite intere con dell'acqua, ai pasti o lontano dai pasti. L'assunzione di questo medicinale appena prima di un pasto può contribuire a migliorare la tollerabilità gastrointestinale..

[Comprese (con linea d'incisione solo per agevolarne la deglutizione)]

Per uso orale.

<Nome di fantasia> deve essere assunto per via orale in un'unica dose giornaliera. La linea d'incisione sulle compresse serve solo per agevolare la rottura della compressa in caso di difficoltà a deglutirla intera. Le due metà devono essere prese una subito dopo l'altra.

Le compresse possono essere assunte indipendentemente dai pasti. L'assunzione di questo medicinale appena prima di un pasto può contribuire a migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

[Comprese (con linea d'incisione per l'aggiustamento della dose)]

Per uso orale.

<Nome di fantasia> deve essere assunto per via orale in un'unica dose giornaliera. Le compresse possono essere assunte indipendentemente dai pasti. L'assunzione di questo medicinale appena prima di un pasto può contribuire a migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

Le compresse possono essere divise in due metà uguali, che possono essere usate per aggiustare la dose secondo le istruzioni del medico o del farmacista.

[Capsule rigide]

Per uso orale.

<Nome di fantasia> deve essere assunto per via orale in un'unica dose giornaliera. Le capsule devono essere deglutite intere con dell'acqua. Le capsule devono essere assunte almeno un'ora prima o due ore dopo i pasti.

[Comprese dispersibili (con dati sulla compatibilità e sul volume)]

Per uso orale dopo dispersione.

Questo medicinale deve essere assunto per via orale in un'unica dose giornaliera. Ricostituire la compressa integra in un bicchiere aggiungendo una quantità adeguata (almeno 30 mL) di acqua potabile pulita o succo di arancia o di mela immediatamente prima della somministrazione. Mescolare bene fino a

completa dispersione della compressa, quindi deglutire. Se nel bicchiere rimane una parte della sospensione, aggiungere poca acqua, agitare il bicchiere e poi ingerire la sospensione rimanente.

La sospensione può essere assunta indipendentemente dai pasti. L'assunzione di questo medicinale appena prima di un pasto può contribuire a migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

[Comprese dispersibili (senza dati sulla compatibilità e sul volume)]

Per uso orale dopo dispersione.

Questo medicinale deve essere assunto in un'unica dose giornaliera per via orale. Ricostituire la compressa integra in un bicchiere con acqua potabile pulita immediatamente prima della somministrazione. Mescolare bene fino a completa dispersione della compressa, quindi deglutire. Se nel bicchiere rimane una parte della sospensione, aggiungere poca acqua, agitare il bicchiere e poi ingerire la sospensione rimanente. La sospensione può essere assunta indipendentemente dai pasti. L'assunzione di questo medicinale appena prima di un pasto può contribuire a migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

Se prende più <Nome di fantasia> di quanto deve

Se prende più <Nome di fantasia> di quanto deve, può non sentirsi bene. I tipici segni di sovradosaggio sono vomito, diarrea, dolori addominali e nausea. Informi immediatamente il medico o contatti il pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Se dimentica di prendere <Nome di fantasia>

Se dimentica di prendere <Nome di fantasia>, lo prenda il prima possibile, purché ciò avvenga almeno 12 ore prima della dose successiva. Se mancano meno di 12 ore alla dose successiva, non prenda la dose dimenticata, ma prenda la dose successiva all'ora abituale. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con <Nome di fantasia>

Se interrompe il trattamento con <Nome di fantasia> troppo presto, l'infezione può ripresentarsi. Prenda <Nome di fantasia> per tutta la durata del trattamento, anche quando inizia a sentirsi meglio.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Smetta di usare <Nome di fantasia> e consulti immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- sibilo respiratorio improvviso, difficoltà respiratorie, gonfiore delle palpebre, del viso o delle labbra, eruzione cutanea o prurito che interessano prevalentemente tutto il corpo (*reazione anafilattica*, frequenza non nota)
- battito cardiaco accelerato o irregolare (*aritmia cardiaca o torsioni di punta, tachicardia*, frequenza non nota)
- urine scure, perdita di appetito o ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi, segni di disturbi al fegato (*insufficienza epatica o necrosi epatica* (frequenza non nota), *epatite** (non comune: può interessare fino a 1 persona su 100))

- diarrea grave con crampi addominali, feci con tracce di sangue e/o febbre possono significare la presenza di un'infezione dell'intestino crasso (*colite da antibiotici*, frequenza non nota). Non assumere medicinali contro la diarrea che inibiscono i movimenti intestinali (*antiperistaltici*)
- macchie rossastre sul tronco non in rilievo, a forma di bersaglio o circolari, spesso con vescicole centrali, esfoliazione della cute, ulcere della bocca, della gola, del naso, dei genitali e degli occhi. Queste gravi eruzioni cutanee possono essere precedute da febbre e sintomi simil-influenzali (*sindrome di Stevens-Johnson[#] o necrolisi epidermica tossica*, frequenza non nota)
- eruzione cutanea diffusa, temperatura corporea elevata e linfonodi ingrossati (*sindrome DRESS o sindrome da ipersensibilità a farmaco*, raro (può interessare fino a 1 persona su 1000))
- eruzione cutanea diffusa, rossa e squamosa, con protuberanze sottocutanee e vescicole, accompagnata da febbre. I sintomi solitamente compaiono all'inizio del trattamento (*pustolosi esantematica acuta generalizzata*, raro (può interessare fino a 1 persona su 1000)).

Altri effetti indesiderati

Molto comune (possono interessare più di 1 persona su 10)

- diarrea
- fastidio addominale*

Comune (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- mal di testa
- vomito, dolore di stomaco[#], sensazione di star male (*nausea*)[#]
- alterazioni nei risultati degli esami del sangue (*conta linfocitaria diminuita, conta eosinofila aumentata, conta basofila aumentata, conta dei monociti aumentata, conta dei neutrofili aumentata, bicarbonato ematico diminuito*)

Non comune (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- candidosi (*candidiasi*), un'infezione micotica della bocca e della vagina, altre infezioni micotiche
- infezione polmonare, infezione batterica della gola, infiammazione del tratto gastrointestinale, patologia respiratoria, infiammazione della mucosa all'interno del naso, infezione vaginale
- alterazioni nel numero dei globuli bianchi (*leucopenia, neutropenia, eosinofilia*)
- conta delle piastrine aumentata
- riduzione della percentuale di tutte le cellule del sangue nel volume ematico totale (*ematocrito ridotto*)
- reazioni allergiche, gonfiore delle mani, dei piedi e del viso (*angioedema*)
- mancanza di appetito[#]
- nervosismo, difficoltà a dormire (*insonnia*)
- sensazione di capogiro[#], sensazione di sonnolenza (*sonnolenza*), alterazione del senso del gusto (*disgeusia*)[#], sensazione di intorpidimento (*parestesia*)[#]
- compromissione della vista[#]
- disturbo dell'orecchio
- sensazione di capogiro (*vertigine*)
- percezione del battito cardiaco (*palpitazioni*)
- vampata di calore
- respiro sibilante improvviso, sanguinamento dal naso
- stipsi, aria intestinale[#], digestione compromessa (*dispepsia*), infiammazione della mucosa dello stomaco (*gastrite*), difficoltà nella deglutizione (*disfagia*), pancia gonfia, bocca secca, eruttazione, ulcerazione della bocca, salivazione aumentata
- eruzione cutanea[#], prurito[#], orticaria, dermatite, cute secca, sudorazione aumentata in modo anomalo (*iperidrosi*)
- gonfiore e dolore alle articolazioni (*osteoartrite*), dolore muscolare, dolore dorsale, dolore al collo
- minzione dolorosa (*disuria*), dolore renale
- flusso mestruale a intervalli irregolari (*metrorragia*), disturbo testicolare

- tumefazione dovuta a ritenzione di liquidi, in particolare del viso, delle caviglie e dei piedi (*edema, edema della faccia, edema periferico*)
- debolezza, stanchezza[#], sensazione generale di malessere, febbre
- dolore toracico, dolore
- risultati delle analisi di laboratorio anormali (ad esempio esami del sangue o del fegato)
- complicazione post-procedurale

Raro (possono interessare fino a 1 persona su 1000)

- sensazione di irritazione
- problemi al fegato, ingiallimento della pelle o degli occhi
- maggiore sensibilità alla luce solare[#]

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- riduzione del numero di globuli rossi a causa di un aumento della degradazione cellulare che può causare stanchezza e cute pallida (*anemia emolitica*)
- riduzione del numero di piastrine che può portare a sanguinamento e lividi (*trombocitopenia*)
- sentirsi arrabbiati, aggressivi, sentirsi spaventati e preoccupati (*ansia*), stato confusionale acuto (*delirium*)
- allucinazione
- mancamento (*sincope*)
- convulsioni (*crisi convulsive*)
- ridotta sensibilità al tatto, al dolore e alla temperatura (*ipoestesia*)[#]
- sensazione di iperattività
- cambiamento nel senso dell'olfatto (*anosmia, parosmia*)
- perdita totale del senso del gusto (*ageusia*)
- debolezza muscolare (*miastenia gravis*)
- tracciato elettrocardiografico (ECG) anomalo (*prolungamento dell'intervallo QT*)
- sordità[#], udito ridotto[#] o fischi nelle orecchie (*tinnito*)[#]
- pressione arteriosa bassa
- infiammazione del pancreas che provoca forti dolori addominali e alla schiena (*pancreatite*)
- cambiamento del colore della lingua
- dolore articolare (*artralgia*)[#]
- infiammazione dei reni (*nefrite interstiziale*) e insufficienza della funzione renale

[Le informazioni relative alle reazioni avverse correlate al trattamento e/o alla profilassi delle infezioni da MAC devono essere incluse solo se il prodotto è indicato per questi trattamenti]

* Questi effetti indesiderati sono stati osservati solo durante la somministrazione di azitromicina per la profilassi e/o la terapia delle infezioni da *Mycobacterium avium* complex in persone affette da HIV con insufficiente funzionalità-del sistema immunitario.

Questi effetti indesiderati sono stati più comuni durante la somministrazione di azitromicina per la profilassi e/o la terapia delle infezioni da *Mycobacterium avium* complex in persone affette da HIV con insufficiente funzionalità-del sistema immunitario.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Formulazioni liquide orali (polvere per sospensione orale (in flacone) (dosaggi autorizzati: 20 mg/mL, 40 mg/mL) o (in bustina) (dosaggi autorizzati: 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 1000 mg) o (granulato per sospensione orale in flacone) dosaggio autorizzato: 40 mg/mL)

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

[Questo paragrafo deve essere formulato come indicato di seguito. Le indicazioni devono essere implementate solo se il prodotto è già stato approvato per la patologia.

Il contenuto relativo alle seguenti indicazioni deve essere rimosso:

- Infezioni gastroduodenali causate da *Helicobacter pylori*
- Trattamento dell'acne vulgaris (moderata)
- Prevenzione delle riacutizzazioni dell'asma eosinofila e non eosinofila]

<Nome di fantasia> è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

Pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 mesi e di peso inferiore a 45 kg

- 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)
- Eritema migrante (malattia di Lyme localizzata precoce)
- Ascessi periodontali e periodontite

Adulti e adolescenti di peso pari o superiore a 45 kg e che non siano in grado di deglutire forme farmaceutiche solide:

Oltre alle indicazioni sopra elencate, questo medicinale è indicato anche per il trattamento di:

- Uretrite e cervicite causate da *Chlamydia trachomatis*
- Uretrite e cervicite causate da *Neisseria gonorrhoeae*, in associazione con un altro agente antibatterico appropriato (ad esempio, ceftriaxone)
- Prostatite cronica causata da *Chlamydia trachomatis*
- Ulcera molle
- Infezione disseminata da *Mycobacterium avium* complex (DMAC) in persone affette da infezione da HIV avanzata, in associazione con etambutolo
- Profilassi dell'infezione da complesso *Mycobacterium avium* (MAC) nelle persone affette da HIV con ripristino immunitario inadeguato
- Pazienti adulti con esacerbazione acuta di bronchite cronica o con malattia infiammatoria pelvica, quest'ultima sempre in associazione con altri agenti antibatterici appropriati (ad es. metronidazolo).

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

Posologia

Pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 mesi e di peso inferiore a 45 kg

[Polvere per sospensione orale in flaconi, 20 mg/mL e 40 mg/mL, e granulato per sospensione orale 40 mg/mL, la tabella sottostante deve includere solo le informazioni posologiche delle indicazioni autorizzate in linea con il paragrafo 4.1]

L'azitromicina deve essere somministrata in dose singola giornaliera (vedere Tabella 1).

Tabella 1: Raccomandazioni di dosaggio per pazienti pediatriche di età pari o superiore a 6 mesi e di peso inferiore a 45 kg

Indicazione	Regime di dosaggio dell'azitromicina
Sinusite batterica acuta Polmonite acquisita in comunità Infezioni acute batteriche della cute e dei tessuti molli Ascessi periodontali e periodontite	10 mg/kg/die per 3 giorni oppure 10 mg/kg il giorno 1, seguiti da 5 mg/kg/die nei giorni 2-5
Otite media batterica acuta	dose singola da 30 mg/kg oppure 10 mg/kg/die per 3 giorni oppure 10 mg/kg il giorno 1, seguiti da 5 mg/kg/die nei giorni 2-5
Tonsillite e faringite streptococcica acuta	20 mg/kg/die per 3 giorni oppure 12 mg/kg/die per 5 giorni
Eritema migrante (malattia di Lyme localizzata precoce)	20 mg/kg una volta al giorno il primo giorno seguiti da una dose singola di 10 mg/kg nei giorni da 2 a 10
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.	

La dose giornaliera di azitromicina non deve superare la dose giornaliera per adulti di 500 mg, ad eccezione del ciclo di trattamento in monodose di 1 giorno per l'otite media batterica acuta, per la quale non deve essere superato il dosaggio massimo di 1500 mg. Nei pazienti pediatriche di peso inferiore a 45 kg la dose totale massima raccomandata per qualsiasi trattamento è 1500 mg, ad eccezione del regime di 5 giorni per la tonsillite e faringite streptococcica e per l'eritema migrante (fase precoce localizzata della malattia di Lyme). Vedere Tabella 2.

Tabella 2. Dosi giornaliere massime raccomandate per dosaggio di azitromicina

Peso corporeo (kg)	Dose massima di azitromicina al giorno				
	5 mg/kg (dosaggio di 5 giorni, Giorni da 2 a 5)	10 mg/kg (dosaggio di 3 giorni o dosaggio di 5 giorni, Giorno 1; Dosaggio di 10 giorni, Giorni da 2 a 10 eritema migrante)	12 mg/kg (dosaggio di 5 giorni faringotonsillite streptococcica)	20 mg/kg (dosaggio di 3 giorni faringotonsillite streptococcica; dosaggio di 10 giorni, Giorno 1 eritema migrante)	30 mg/kg (dosaggio a dose singola otite media acuta)

7	35 mg	70 mg	84 mg	140 mg	210 mg
8	40 mg	80 mg	96 mg	160 mg	240 mg
9	45 mg	90 mg	108 mg	180 mg	270 mg
10	50 mg	100 mg	120 mg	200 mg	300 mg
11	55 mg	110 mg	132 mg	220 mg	330 mg
12	60 mg	120 mg	144 mg	240 mg	360 mg
13	65 mg	130 mg	156 mg	260 mg	390 mg
14	70 mg	140 mg	168 mg	280 mg	420 mg
15	75 mg	150 mg	180 mg	300 mg	450 mg
16 - 25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26 - 35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg#	900 mg
36 - <45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg#	1200 mg

non superare la dose giornaliera dell'adulto di 500 mg

Il volume da somministrare per ottenere le dosi sopra indicate è mostrato in Tabella 3.

[Polvere per sospensione orale in flaconi, 20 mg/mL; con dispositivo per dose graduato con incrementi di 0,5 mL]

Tabella 3. Dose massima giornaliera raccomandata e relativi volumi di sospensione orale (20 mg/mL) per pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni di peso inferiore a 45 kg

Peso corporeo (kg)	Dose massima di azitromicina al giorno				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
7	2,00 mL (40 mg) ⁺	3,50 mL (70 mg)	4,50 mL (90 mg) ⁺⁺	7,00 mL (140 mg) [*]	10,50 mL (210 mg) [*]
8	2,00 mL (40 mg)	4,00 mL (80 mg)	5,00 mL (100 mg) ⁺⁺	8,00 mL (160 mg) [*]	12,00 mL (240 mg) [*]
9	2,50 mL (50 mg) ⁺	4,50 mL (90 mg)	5,50 mL (110 mg) ^{++*}	9,00 mL (180 mg) [*]	13,50 mL (270 mg) [*]
10	2,50 mL (50 mg)	5,00 mL (100 mg)	6,00 mL (120 mg) [*]	10,00 mL (200 mg) [*]	15,00 mL (300 mg) [*]
11	3,00 mL (60 mg) ⁺	5,50 mL (110 mg) [*]	6,50 mL (130 mg) ^{++*}	11,00 mL (220 mg) [*]	16,50 mL (330 mg) [*]
12	3,00 mL (60 mg)	6,00 mL (120 mg) [*]	7,50 mL (150 mg) ^{++*}	12,00 mL (240 mg) [*]	18,00 mL (360 mg) [*]
13	3,50 mL (70 mg) ⁺	6,50 mL (130 mg) [*]	8,00 mL (160 mg) ^{++*}	13,00 mL (260 mg) [*]	19,50 mL (390 mg) [*]
14	3,50 mL (70 mg)	7,00 mL (140 mg) [*]	8,50 mL (170 mg) ^{++*}	14,00 mL (280 mg) [*]	21,00 mL (420 mg) [*]
15	4,00 mL (80 mg) ⁺	7,50 mL (150 mg) [*]	9,00 mL (180 mg) [*]	15,00 mL (300 mg) [*]	22,50 mL (450 mg) [*]
16-25	5,00 mL (100 mg)	10,00 mL (200 mg) [*]	12,50 mL (250 mg) [*]	20,00 mL (400 mg) [*]	30,00 mL (600 mg) [*]
26-35	7,50 mL (150 mg) [*]	15,00 mL (300 mg) [*]	17,50 mL (350 mg) [*]	25,00 mL (500 mg) ^{*#}	45,00 mL (900 mg) [*]
36- < 45	10,00 mL (200 mg) [*]	20,00 mL (400 mg) [*]	22,50 mL (450 mg) [*]	25,00 mL (500 mg) ^{*#}	60,00 mL (1200 mg) [*]

⁺ dose da 5 mg/kg: le dosi raccomandate sono 1,75 mL (35 mg), 2,25 mL (45 mg), 2,75 mL (55 mg), 3,25 mL (65 mg) e 3,75 mL (75 mg), che possono essere somministrate solo con una siringa dosatrice orale graduata con divisioni da 0,25 ml. Questi valori sono stati arrotondati per ottenere una dose appropriata da somministrare in caso di siringa dosatrice orale graduata con divisioni da 0,50 ml.

⁺⁺ dose da 12 mg/kg: le dosi raccomandate sono 4,20 mL (84 mg), 4,8 mL (96 mg), 5,4 mL (108 mg), 6,6 mL (132 mg), 7,2 mL (144 mg), 7,8 mL (156 mg) e 8,4 mL (168 mg), che possono essere somministrate solo con una siringa dosatrice orale graduata con divisioni da 0,25 mL. Questi valori sono stati arrotondati per ottenere una dose appropriata da somministrare in caso di siringa dosatrice orale graduata con divisioni da 0,50 mL.

* azitromicina 40 mg/mL (200 mg/5 mL) polvere per sospensione orale è la più appropriata per trattare questi pazienti.

non superare la dose giornaliera dell'adulto di 500 mg

[Polvere per sospensione orale in flaconi, 40 mg/mL; con dispositivo per dose graduato con incrementi di 0,25 mL]

Tabella 3. Dose massima giornaliera raccomandata e relativi volumi di sospensione orale (40 mg/mL) per pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni di peso inferiore a 45 kg

Peso corporeo (kg)	Dose massima di azitromicina al giorno				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
7	1,00 mL (40 mg)+*	1,75 mL (70 mg)*	2,25 mL (90 mg)++	3,50 mL (140 mg)	5,25 mL (210 mg)
8	1,00 mL (40 mg)*	2,00 mL (80 mg)*	2,50 mL (100 mg)++	4,00 mL (160 mg)	6,00 mL (240 mg)
9	1,25 mL (50 mg)+*	2,25 mL (90 mg)	2,75 mL (110 mg)++	4,50 mL (180 mg)	6,75 mL (270 mg)
10	1,25 mL (50 mg)*	2,50 mL (100 mg)	3,00 mL (120 mg)	5,00 mL (200 mg)	7,50 mL (300 mg)
11	1,50 mL (60 mg)+*	2,75 mL (110 mg)	3,25 mL (130 mg)++	5,50 mL (220 mg)	8,25 mL (330 mg)
12	1,50 mL (60 mg)*	3,00 mL (120 mg)	3,75 mL (150 mg)++	6,00 mL (240 mg)	9,00 mL (360 mg)
13	1,75 mL (70 mg)+*	3,25 mL (130 mg)	4,00 mL (160 mg)++	6,50 mL (260 mg)	9,75 mL (390 mg)
14	1,75 mL (70 mg)*	3,50 mL (140 mg)	4,25 mL (170 mg)++	7,00 mL (280 mg)	10,50 mL (420 mg)
15	2,00 mL (80 mg)+*	3,75 mL (150 mg)	4,50 mL (180 mg)	7,50 mL (300 mg)	11,25 mL (450 mg)
16-25	2,50 mL (100 mg)	5,00 mL (200 mg)	6,25 mL (250 mg)	10,00 mL (400 mg)	15,00 mL (600 mg)
26-35	3,75 mL (150 mg)	7,50 mL (300 mg)	8,75 mL (350 mg)	12,50 mL (500 mg)#	22,50 mL (900 mg)
36-< 45	5,00 mL (200 mg)	10,00 mL (400 mg)	11,25 mL (450 mg)	12,50 mL (500 mg)#	30,00 mL (1200 mg)

⁺ dose da 5 mg/kg: le dosi raccomandate sono 0,875 mL (35 mg), 1,125 mL (45 mg), 1,375 mL (55 mg), 1,625 mL (65 mg) e 1,875 mL (75 mg). Questi valori sono stati arrotondati per ottenere una dose appropriata da somministrare.

⁺⁺12 mg/kg: le dosi raccomandate sono 2,10 mL (84 mg), 2,40 mL (96 mg), 2,70 mL (108 mg), 3,30 mL (132 mg), 3,60 mL (144 mg), 3,9 mL (156 mg) e 4,2 mL (168 mg). Questi valori sono stati arrotondati per ottenere una dose appropriata da somministrare.

* azitromicina 20 mg/mL (100 mg/5 mL) polvere per sospensione orale è la più appropriata per trattare questi pazienti.

non superare la dose giornaliera dell'adulto di 500 mg

[Polvere per sospensione orale in flaconi, 20 mg/mL e 40 mg/mL, granulato per sospensione orale 40 mg/mL]

Adulti e adolescenti di peso pari o superiore a 45 kg e che non siano in grado di deglutire forme farmaceutiche solide

L'azitromicina deve essere somministrata in un'unica dose giornaliera (vedere Tabella 4).

Tabella 4: Raccomandazioni di dosaggio per adulti e adolescenti di peso pari o superiore a 45 kg e che non siano in grado di deglutire forme farmaceutiche solide

Indicazione	Regime di dosaggio dell'azitromicina
Tonsillite e faringite streptococcica acuta Sinusite batterica acuta Otite media batterica acuta Esacerbazioni acute di bronchite cronica* Polmonite acquisita in comunità [#] Infezioni acute batteriche della cute e dei tessuti molli Ascessi periodontali e periodontite	500 mg/die per 3 giorni oppure 500 mg il giorno 1, seguiti da 250 mg/die nei giorni 2-5
Eritema migrante (malattia di Lyme localizzata precoce)	1000 mg il giorno 1, seguiti da 500 mg/die nei giorni 2-10
Uretrite e cervicite causate da <i>Chlamydia trachomatis</i>	1000 mg come dose singola
Uretrite e cervicite causate da <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , in associazione con un altro agente antibatterico appropriato (ad esempio, ceftriaxone)	1000 mg o 2000 mg* come dose singola
Prostatite cronica causata da <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/die per 3 giorni consecutivi a settimana per 3 settimane (dose totale: 4500 mg)
Ulcera molle	1000 mg come dose singola
Trattamento dell'infezione disseminata da <i>Mycobacterium avium</i> complex (DMAC) in persone affette da infezione da HIV avanzata (in associazione con etambutolo)	600 mg una volta al giorno
Profilassi delle infezioni da <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) nelle persone affette da HIV con ripristino immunitario inadeguato	1200 mg una volta alla settimana
Malattia infiammatoria pelvica in associazione con altri agenti antibatterici appropriati (ad esempio, metronidazolo)* ⁺	Solo come passaggio alla terapia orale dopo somministrazione endovenosa se clinicamente indicato: 250 mg una volta al giorno per completare un ciclo di trattamento di 7 giorni

* solo per il trattamento di pazienti adulti
 # 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.).
 † L'azitromicina orale non deve essere utilizzata per il trattamento iniziale della malattia infiammatoria pelvica (per i dettagli, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto delle formulazioni a base di azitromicina e.v.).

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.

[Polvere per sospensione orale in bustine]

Pazienti pediatriche di età pari o superiore a 6 mesi e di peso inferiore a 45 kg

L'azitromicina deve essere somministrata in dose singola giornaliera (vedere Tabella 1).

Tabella 1: Raccomandazioni di dosaggio per pazienti pediatriche di età pari o superiore a 6 mesi e di peso inferiore a 45 kg

Indicazione	Regime di dosaggio dell'azitromicina
Sinusite batterica acuta Polmonite acquisita in comunità Infezioni acute batteriche della cute e dei tessuti molli Ascessi periodontali e periodontite	10 mg/kg/die per 3 giorni oppure 10 mg/kg il giorno 1, seguiti da 5 mg/kg/die nei giorni 2-5
Otite media batterica acuta	dose singola da 30 mg/kg oppure 10 mg/kg/die per 3 giorni oppure 10 mg/kg il giorno 1, seguiti da 5 mg/kg/die nei giorni 2-5
Tonsillite e faringite streptococcica acuta	20 mg/kg/die per 3 giorni oppure 12 mg/kg/die per 5 giorni
Eritema migrante (malattia di Lyme localizzata precoce)	20 mg/kg una volta al giorno il primo giorno seguiti da una dose singola di 10 mg/kg nei giorni da 2 a 10

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.

La dose giornaliera di azitromicina non deve superare la dose giornaliera per adulti di 500 mg, ad eccezione del ciclo di trattamento in monodose di 1 giorno per l'otite media batterica acuta, per la quale non deve essere superato il dosaggio massimo di 1500 mg. Nei pazienti pediatriche di peso inferiore a 45 kg la dose totale massima raccomandata per qualsiasi trattamento è 1500 mg, ad eccezione del regime di 5 giorni per la tonsillite e faringite streptococcica e per l'eritema migrante (fase precoce localizzata della malattia di Lyme). Vedere Tabella 2.

La polvere per sospensione orale in bustina non può essere utilizzata per somministrare il medicinale ai bambini di peso inferiore a 16 kg a causa della mancanza di dosaggi appropriati (vedere Tabella 2). Per questi bambini si devono usare la polvere per sospensione orale in flacone o altre formulazioni idonee.

Tabella 2: Dosi giornaliere massime raccomandate per dosaggio di azitromicina

	Dose massima di azitromicina al giorno
--	---

Peso corporeo (kg)	5 mg/kg (dosaggio di 5 giorni, Giorni da 2 a 5)	10 mg/kg (dosaggio di 3 giorni o regime di 5 giorni, Giorno 1; Dosaggio di 10 giorni, Giorni da 2 a 10 eritema migrante)	12 mg/kg (dosaggio di 5 giorni faringotonsillite streptococcica)	20 mg/kg (dosaggio di 3 giorni faringotonsillite streptococcica; Dosaggio di 10 giorni, Giorno 1 eritema migrante)	30 mg/kg (dosaggio a dose singola otite media acuta)
16 - 25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26 - 35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg#	900 mg
36 - <45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg#	1200 mg

non superare la dose giornaliera dell'adulto di 500 mg

Adulti e adolescenti di peso pari o superiore a 45 kg e che non siano in grado di deglutire forme farmaceutiche solide

L'azitromicina deve essere somministrata in un'unica dose giornaliera (vedere Tabella 3).

Tabella 3: Raccomandazioni di dosaggio per adulti e adolescenti di peso pari o superiore a 45 kg e che non siano in grado di deglutire forme farmaceutiche solide

Indicazione	Regime di dosaggio dell'azitromicina
Tonsillite e faringite streptococcica acuta Sinusite batterica acuta Otite media batterica acuta Esacerbazioni acute di bronchite cronica* Polmonite acquisita in comunità# Infezioni acute batteriche della cute e dei tessuti molli Ascessi periodontali e periodontite	500 mg/die per 3 giorni oppure 500 mg il giorno 1, seguiti da 250 mg/die nei giorni 2-5
Eritema migrante (malattia di Lyme localizzata precoce)	1000 mg il giorno 1, seguiti da 500 mg/die nei giorni 2-10
Uretrite e cervicite causate da <i>Chlamydia trachomatis</i>	1000 mg come dose singola
Uretrite e cervicite causate da <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , in associazione con un altro agente antibatterico appropriato (ad esempio, ceftriaxone)	1000 mg o 2000 mg* come dose singola
Prostatite cronica causata da <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/die per 3 giorni consecutivi a settimana per 3 settimane (dose totale: 4 500 mg)

Ulcera molle	1000 mg come dose singola
Trattamento dell'infezione disseminata da <i>Mycobacterium avium</i> complex (DMAC) in persone affette da infezione da HIV avanzata (in associazione con etambutolo)	600 mg una volta al giorno
Profilassi delle infezioni da <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) nelle persone affette da HIV con ripristino immunitario inadeguato	1200 mg una volta a settimana
Malattia infiammatoria pelvica in associazione con altri agenti antibatterici appropriati (ad esempio, metronidazolo)*+	Solo come passaggio alla terapia orale dopo somministrazione endovenosa se clinicamente indicato: 250 mg una volta al giorno per completare un ciclo di trattamento di 7 giorni
<p>* solo per il trattamento di pazienti adulti # 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.). + L'azitromicina orale non deve essere utilizzata per il trattamento iniziale della malattia infiammatoria pelvica (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

La sicurezza e l'efficacia dell'azitromicina non sono state stabilite nei bambini di età inferiore a 6 mesi per nessuna delle indicazioni di cui al paragrafo 4.1.

[se il prodotto è indicato per il trattamento della malattia infiammatoria pelvica in adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg e incapaci di deglutire forme farmaceutiche solide]

La sicurezza e l'efficacia di <Nome di fantasia> nel trattamento di ragazze adolescenti affette da malattia infiammatoria pelvica non sono state stabilite.

[se il prodotto è indicato per il trattamento dell'esacerbazione acuta di bronchite cronica in adulti e adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg e incapaci di deglutire forme farmaceutiche solide]

Non esiste alcun uso rilevante di <Nome di fantasia> per il trattamento delle esacerbazioni acute di bronchite cronica nei pazienti pediatrici.

[se il prodotto è indicato per il trattamento e/o la profilassi delle infezioni da complesso Mycobacterium avium]

La sicurezza e l'efficacia di <Nome di fantasia> nella prevenzione o nel trattamento di infezioni da *Mycobacterium avium* complex nei pazienti pediatrici di età < 12 anni non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

[Polvere per sospensione orale in flacone]

Per uso orale dopo ricostituzione.

La polvere per sospensione orale deve essere assunta in un'unica dose giornaliera indipendentemente dai pasti. La somministrazione immediatamente prima dei pasti può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

Si deve consigliare ai pazienti di agitare il flacone della sospensione orale ricostituita prima di ogni nuova dose.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

[Polvere per sospensione orale in bustina]

Per uso orale dopo ricostituzione.

L'intero contenuto della bustina deve essere miscelato accuratamente con circa 60 mL di acqua fino a ottenere una sospensione omogenea. La sospensione ricostituita deve essere assunta immediatamente in un'unica dose giornaliera, indipendentemente dai pasti. Eventuali residui di sospensione devono essere risospesi in poca acqua e ingeriti. La somministrazione immediatamente prima dei pasti può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

[Nel caso in cui siano necessarie due bustine per preparare la dose]

Per uso orale dopo ricostituzione.

L'intero contenuto di 2 bustine deve essere miscelato accuratamente con circa 60 mL di acqua fino a ottenere una sospensione omogenea. La sospensione ricostituita deve essere assunta immediatamente in un'unica dose giornaliera, indipendentemente dai pasti. Eventuali residui di sospensione devono essere risospesi in poca acqua e ingeriti. La somministrazione immediatamente prima dei pasti può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

[Granulato per sospensione orale]

[Le istruzioni sottostanti sono specifiche per il granulato per sospensione orale autorizzato al momento di questa procedura e devono essere attentamente controllate per verificarne l'accuratezza]

Per uso orale dopo ricostituzione.

Il granulato per sospensione orale deve essere assunto come un'unica dose giornaliera, indipendentemente dai pasti. La somministrazione immediatamente prima dei pasti può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

Si deve consigliare ai pazienti di agitare il flacone della sospensione orale ricostituita prima di ogni nuova dose.

Istruzioni per la ricostituzione

Ogni flacone contiene 5 mL aggiuntivi di sospensione per garantire il dosaggio completo. Per la ricostituzione, aggiungere il volume appropriato di acqua al flacone con il granulato utilizzando la siringa per somministrazione orale (fornita nella confezione) fino a ottenere una sospensione omogenea.

- Per 20 mL (X mg): aggiungere 12 mL di acqua.
- Per 30 mL (X mg): aggiungere 16,5 mL di acqua.
- Per 37,5 mL (X mg): aggiungere 20 mL di acqua.

La dose del farmaco deve essere misurata utilizzando la siringa per somministrazione orale in dotazione.

4.3 Controindicazioni

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

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

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

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 solo 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 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 a un 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 a 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 inibiscono 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, a meno che i risultati di laboratorio non abbiano confermato la sensibilità del germe all'azitromicina. 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 causate da *N. gonorrhoeae* o *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 organismi 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.

Popolazione pediatrica

Stenosi ipertrofica del piloro infantile (IHPS)

Sono stati segnalati casi di stenosi ipertrofica del piloro infantile a seguito della somministrazione di azitromicina nei primi 42 giorni dopo la nascita. I genitori e i caregiver devono essere informati di contattare il proprio medico in caso di vomito a getto o irritabilità durante l'alimentazione.

Eccipienti con effetti noti

[In questo paragrafo si deve aggiungere un'avvertenza su qualsiasi eccipiente che potrebbe causare effetti indesiderati, ad esempio nei pazienti con specifici disturbi del metabolismo (ad esempio fenilchetonuria, intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio, deficit di saccarasi/isomaltasi) o allergie, in conformità al modello QRD. Ogni titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà menzionare tutti gli eccipienti rilevanti e le relative avvertenze per le proprie formulazioni.]

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

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 4: Interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti tra azitromicina e altri medicinali

Medicinale (area	Interazione	Meccanismo	Raccomandazione
-------------------------	--------------------	-------------------	------------------------

terapeutica)	Effetto nel caso di esposizione		relativa alla co-somministrazione
<p>Atorvastatina (inibitore della HMG CoA reductasi)</p> <p>Azitromicina 500 mg per via orale una volta al giorno per 3 giorni.</p> <p>Atorvastatina 10 mg per via orale una volta al giorno.</p>	<p>Azitromicina: ND</p> <p>Atorvastatina: ↔ AUC ↔ C_{max}</p>	<p>L'atorvastatina è un substrato del CYP3A4 e della P-gp.</p>	<p>Si deve prestare cautela in quanto sono stati segnalati casi post-marketing di rabdomiolisi in pazienti in trattamento concomitante con azitromicina e statine.</p>
<p>Ciclosporina (immunosoppressore)</p> <p>Azitromicina 500 mg per via orale una volta al giorno per 3 giorni.</p> <p>Ciclosporina 10 mg/kg per via orale in dose singola.</p>	<p>Azitromicina: ND</p> <p>Ciclosporina: ↔ AUC ↑C_{max} 24 %</p>	<p>La ciclosporina è un substrato del CYP3A4 e della P-gp con un ristretto indice terapeutico e/o una competizione per l'escrezione biliare.</p>	<p>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.</p>
<p>Colchicina (gotta)</p>	<p>Azitromicina: ND</p> <p>Colchicina: ↑ 57% AUC_{0-t} ↑ 22% C_{max}</p>	<p>La colchicina è un substrato della P-gp con indice terapeutico ristretto.</p>	<p>Durante e dopo il trattamento con azitromicina è necessario un monitoraggio clinico.</p>
<p>Dabigatran (anticoagulante orale)</p>	<p>ND</p> <p><i>Previsto:</i> ↑ Dabigatran</p>	<p>Il dabigatran è un substrato della P-gp con indice terapeutico ristretto.</p>	<p>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.</p>
<p>Digossina (glicosidi cardiaci)</p>	<p>ND</p> <p><i>Previsto:</i> ↑ Digossina</p>	<p>La digossina è un substrato della P-gp con un indice terapeutico ristretto.</p>	<p>Durante e dopo il trattamento con azitromicina, è necessario il monitoraggio clinico ed eventualmente il monitoraggio dei livelli di digossina.</p>
<p>Warfarin (anticoagulante orale)</p> <p>Azitromicina 500 mg per via orale una volta al giorno per 1 giorno, dopodiché 250 mg per via orale una volta al</p>	<p>Azitromicina: ND</p> <p>Warfarin: ND</p> <p>Nessuna variazione nel tempo di protrombina nello studio clinico di interazione</p>	<p>Non noto.</p>	<p>Durante e dopo il trattamento con azitromicina si deve prendere in considerazione un monitoraggio più frequente del tempo di protrombina.</p>

giorno per 4 giorni. Warfarin 15 mg per via orale in dose singola.	farmacologica, ma segnalazioni post-marketing di potenziamento dell'effetto anticoagulante degli anticoagulanti orali di tipo cumarinico in caso di somministrazione concomitante con azitromicina.		
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

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

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

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

<Nome di fantasia> 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 preso 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

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), 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 5: 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 Gastroenterit e Rinite Candidiasi orale		
Patologie del sistema emolinfopoietico		Conta linfocitaria diminuita	Leucopenia Neutropenia Eosinofilia		Trombocitopenia Anemia emolitica

		Conta eosinofila aumentata Conta basofila aumentata Conta dei monociti aumentata Conta dei neutrofilii aumentata	Conta delle piastrine aumentata Ematocrito diminuito		
Disturbi del sistema immunitario			Angioedema Ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4)		Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Appetito ridotto ^{#2}		
Disturbi psichiatrici			Nervosismo Insonnia	Agitazione	Ansia Delirium Allucinazione e Aggressione
Patologie del sistema nervoso		Cefalea	Capogiro ^{#2} Disgeusia ^{#2} Parestesia ^{#2} Sonnolenza		Miastenia gravis (vedere paragrafo 4.4) Convulsione Anosmia Ageusia Ipoestesia ^{#3} Iperattività psicomotoria Parosmia Sincope
Patologie dell'occhio			Compromissione della visione ^{#2}		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Disturbo dell'orecchio Vertigine		Sordità ^{#2} Ipoacusia ^{#3} Tinnito ^{#3}
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 vascolari			Vampata di calore		Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea Patologia respiratoria Epistassi		
Patologie gastrointestinali	Diarrea Fastidio addominale*	Vomito Dolore addominale ^{#1} Nausea ^{#1}	Gastrite Stipsi Dispepsia Disfagia Distensione dell'addome Bocca secca Ulcerazione della bocca Ipersecrezioni e salivare Eruttazione Flatulenza ^{#1}		Pancreatite Colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4) Alterazione del colore della lingua
Patologie epatobiliari			Epatite* Aspartato aminotransferasi aumentata Alanina aminotransferasi aumentata Bilirubina ematica aumentata Fosfatasi alcalina ematica aumentata	Funzione epatica anormale Ittero colestatico	Insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4) Epatite fulminante Necrosi epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea ^{#2} Prurito ^{#2} Orticaria Dermatite Xerodermia Iperidrosi	Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi	Necrolisi epidermica tossica Sindrome di Stevens-Johnson ^{#3} Eritema multiforme

				sistemici (DRESS) Reazione di fotosensibilità [#] 3	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Osteoartrite Mialgia Dolore dorsale Dolore al collo		Artralgia ^{#2}
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 ^{#2} 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		

complicazioni da procedura			post-procedurale		
-----------------------------------	--	--	------------------	--	--

* Queste reazioni avverse sono state osservate solo durante la somministrazione di azitromicina per la profilassi e/o la terapia di MAC.

#1 Nel MAC la frequenza di queste reazioni avverse è stata molto comune (>1/10).

#2 Nel MAC la frequenza di queste reazioni avverse è stata comune (>1/100, <1/10).

#3 Nel MAC la frequenza di queste reazioni avverse è stata non comune (>1/1000, <1/100).

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** riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

Sintomi

Le reazioni avverse verificatesi 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

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

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.

[Nella tabella seguente devono essere elencate solo le specie pertinenti alle indicazioni approvate, ad esempio *Borrelia burgdorferi* deve essere inclusa solo se il medicinale è indicato per la malattia di Lyme in fase iniziale.]

Tabella 4: Prevalenza della resistenza acquisita

Specie comunemente suscettibili
<i>Microrganismi aerobi Gram-positivi</i>
<i>Mycobacterium avium</i> °complex
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Microrganismi aerobi Gram-negativi</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> °
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Microrganismi anaerobici</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Tannerella forsythia</i>
<i>Treponema denticola</i>
<i>Altri microrganismi</i>
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (già <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>)
<i>Borrelia burgdorferi</i>

<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°]
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
<i>Prevotella intermedia</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 aerobi Gram-negativi
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Microrganismi anaerobici
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Organismi intrinsecamente resistenti
Microrganismi aerobi Gram-negativi
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Microrganismi anaerobici
<i>Bacteroides</i> spp.

[°]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

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

Assorbimento

Il picco di concentrazione sierica (C_{max}) di azitromicina dopo sospensione orale da 500 mg (40 mg/mL), polvere per sospensione orale da 1 000 mg, compresse da 500 mg (2 x 250 mg) e capsule da 1 000 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 a 3 ore. La biodisponibilità assoluta media nei volontari sani dopo 500 mg di sospensione orale e 1 000 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), compressa	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
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 CYP 3A4 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 AUC_{0-24} e C_{max} è stata dimostrata nell'intervallo da 250 mg a 1000 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 (> 65 anni) 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 µg•h/mL. È stato registrato un basso valore AUC₀₋₂₄ pari a 0,74 µg•h/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

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

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).

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Formulazioni liquide orali (polvere per sospensione orale (in flaconi) (dosaggi autorizzati: 20 mg/mL e 40 mg/mL) o (in bustine) (dosaggi autorizzati: 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg e 1 000 mg) o (granulato per sospensione orale in flacone) dosaggio autorizzato: 40 mg/mL)

1. Cos'è <nome di fantasia> e a cosa serve

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

<Nome di fantasia> contiene il principio attivo azitromicina, L'azitromicina è un antibiotico che appartiene al gruppo di antibiotici chiamati "macrolidi", che bloccano la crescita dei batteri sensibili.

<Nome di fantasia> è assunto per il trattamento delle seguenti infezioni:

Bambini di età pari o superiore a 6 mesi e di peso inferiore a 45 kg

- infezioni delle tonsille (tonsillite) o della gola (faringite) causata da batteri streptococcici
- infezioni batteriche dei seni paranasali (sinusite)
- infezioni batteriche dell'orecchio medio (otite media)
- infezione polmonare (polmonite acquisita in comunità, non contratta in ospedale)
- infezioni batteriche della pelle e dei tessuti sottostanti
- malattia di Lyme localizzata precoce (eritema migrante, causato principalmente da morso di zecca)
- infezioni batteriche delle gengive (periodontite) o ascesso gengivale (ascesso periodontale)

Adulti e adolescenti di peso pari o superiore a 45 kg che hanno difficoltà a deglutire:

Oltre alle infezioni sopra elencate, <Nome di fantasia> può essere assunto anche per il trattamento delle infezioni seguenti:

- infezioni dell'uretra e della cervice causate dal batterio *Chlamydia trachomatis*
- infezioni dell'uretra e della cervice causate dal batterio *Neisseria gonorrhoeae*. <Nome di fantasia> deve essere utilizzato in associazione con un altro antibiotico scelto dal medico o dal farmacista.
- infiammazione cronica della prostata causata dal batterio *Chlamydia trachomatis*
- infezioni batteriche dei genitali con piaghe dolorose (ulcera molle)
- infezioni causate dai micobatteri *Mycobacterium avium complex* (MAC) nelle persone con infezione da HIV in stadio avanzato. <Nome di fantasia> deve essere usato in associazione con un altro antibiotico chiamato etambutolo.
- adulti con infiammazione cronica dei bronchi (bronchite cronica) o con infezione batterica dell'utero, delle tube di Falloppio e delle ovaie (malattia infiammatoria pelvica), quest'ultima sempre in associazione con altri antibiotici scelti dal medico.

<Nome di fantasia> è usato anche per la prevenzione delle infezioni causate dai micobatteri del *Mycobacterium avium complex* (MAC) nelle persone affette da infezione da HIV.

2. Cosa deve sapere prima di prendere <nome di fantasia>

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

Non prenda <Nome di fantasia>

- se è allergico all'azitromicina, all'eritromicina, ad altri antibiotici chiamati "macrolidi" o "ketolidi" o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere <Nome di fantasia> se soffre o ha sofferto di una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- problemi cardiaci (ad esempio problemi con il ritmo cardiaco o insufficienza cardiaca) o bassi livelli di potassio o magnesio nel sangue: queste condizioni possono contribuire a gravi effetti indesiderati cardiaci provocati dall'azitromicina;
- problemi al fegato: il medico può dover monitorare la funzionalità epatica o interrompere il trattamento;
- diarrea grave dopo la somministrazione di altri antibiotici

- debolezza muscolare localizzata (miastenia gravis), in quanto i sintomi di questa malattia possono peggiorare durante il trattamento;
- o se sta assumendo derivati dell'ergot come ad esempio l'ergotamina (utilizzata per trattare l'emigrania), in quanto questi medicinali non devono essere assunti in associazione a <Nome di fantasia>.

Smetta di prendere questo medicinale e contatti immediatamente il medico (vedere anche “Effetti indesiderati gravi” nel paragrafo 4):

- se sospetta di avere una reazione allergica (ad esempio difficoltà respiratorie, tumefazione del viso o della gola, eruzione cutanea, vesciche);
- se nota uno qualsiasi dei sintomi descritti nel paragrafo 4 correlati a reazioni cutanee gravi, tra cui sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), segnalate in associazione al trattamento con azitromicina;
- se avverte un battito cardiaco anomalo o palpitazioni, capogiro o mancamento durante l'assunzione di <Nome di fantasia>;
- se manifesta segni di problemi al fegato (ad esempio urine scure, perdita di appetito o ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi);
- se manifesta diarrea grave durante o dopo il trattamento. Non assuma alcun medicinale per curare la diarrea senza prima aver consultato il medico. Se la diarrea persiste o ricompare entro le prime settimane di trattamento, informi il medico.

Superinfezione

Il medico può tenere sotto controllo i sintomi di ulteriori infezioni batteriche o micotiche che non possono essere trattate con <nome di fantasia> (superinfezione).

Infezioni trasmesse per via sessuale

Il medico può effettuare un test per escludere una potenziale infezione da sifilide, una malattia sessualmente trasmessa che altrimenti può progredire inosservata ed essere diagnosticata in ritardo. Inoltre, in ogni caso di infezioni batteriche trasmesse per via sessuale, il medico eseguirà esami di laboratorio di follow-up per monitorare il successo della terapia.

Bambini e adolescenti

[polvere per sospensione orale in flaconi, granulato per sospensione orale]

Se il bambino ha meno di 6 mesi, consulti il medico o il farmacista, poiché l'efficacia e la sicurezza di questo medicinale non sono state dimostrate in questa fascia d'età.

Questo medicinale non è raccomandato se:

- *[se il prodotto è indicato per il trattamento della malattia infiammatoria pelvica negli adulti e negli adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg e incapaci di deglutire forme farmaceutiche solide]* ha meno di 18 anni e le è stata diagnosticata la malattia infiammatoria pelvica
- *[se indicato per la prevenzione o il trattamento delle infezioni da MAC]* ha meno di 12 anni e presenta un'infezione da organismi del *Mycobacterium avium* complex, che di solito colpisce le persone affette da HIV che hanno difese immunitarie basse, in quanto efficacia e sicurezza non sono state studiate in questi casi.

[polvere per sospensione orale in bustine]

Si rivolga al medico o al farmacista se il bambino ha meno di 6 mesi, poiché l'efficacia e la sicurezza di questo medicinale non sono state dimostrate in questi bambini, oppure se pesa meno di 16 kg, poiché esistono altri medicinali più appropriati per il trattamento.

Questo medicinale non è raccomandato se:

- [se il prodotto è indicato per il trattamento della malattia infiammatoria pelvica negli adulti e negli adolescenti di peso pari ad almeno 45 kg e incapaci di deglutire forme farmaceutiche solide] ha meno di 18 anni e le è stata diagnosticata la malattia infiammatoria pelvica
- [se indicato per la prevenzione o il trattamento delle infezioni da MAC] ha meno di 12 anni e presenta un'infezione da organismi appartenenti al complesso *Mycobacterium avium*, che di solito colpisce le persone affette da HIV che hanno difese immunitarie basse, in quanto efficacia e sicurezza non sono state studiate in questi casi.

Stenosi ipertrofica del piloro infantile (IHPS)

Se il bambino ha meno di 6 mesi e il medico ha raccomandato un trattamento con azitromicina, interrompere la somministrazione di questo medicinale e contattare immediatamente il medico se si manifesta vomito a getto o diviene irritabile durante i pasti o subito dopo.

Altri medicinali e <Nome di fantasia>

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

L'assunzione contemporanea di <Nome di fantasia> con altri medicinali può provocare effetti indesiderati. Pertanto, è particolarmente importante che informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- atorvastatina e altri medicinali del gruppo delle statine (per abbassare il colesterolo nel sangue e prevenire le malattie cardiache, tra cui infarti e ictus);
- ciclosporina (per prevenire il rigetto da parte dell'organismo degli organi trapiantati);
- colchicina (per il trattamento della gotta e della febbre mediterranea familiare);
- dabigatran (per prevenire e trattare la formazione di coaguli di sangue (anticoagulante));
- digossina (per il trattamento di malattie cardiache);
- warfarin o medicinali simili usati per fluidificare il sangue (anticoagulanti);
- medicinali che possono far sì che il muscolo cardiaco impieghi più tempo del solito a contrarsi e rilassarsi (prolungamento dell'intervallo QT), come ad esempio i seguenti:
 - chinidina, procainamide, dofetilide, amiodarone e sotalolo (per il trattamento di un battito cardiaco irregolare, compresi i casi di battito cardiaco troppo veloce o troppo lento - aritmia cardiaca);
 - pimozide (per il trattamento delle malattie mentali);
 - citalopram (per il trattamento della depressione);
 - moxifloxacina e levofloxacina (antibiotici);
 - cisapride (per il trattamento di disturbi del tratto gastrointestinale);
 - idrossiclorochina o clorochina (per il trattamento di malattie autoimmuni, tra cui l'artrite reumatoide, o per trattare o prevenire la malaria).

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Il medico deciderà se può assumere questo medicinale durante la gravidanza, dopo essersi accertato che i benefici siano superiori ai potenziali rischi.

Allattamento

<Nome di fantasia> passa nel latte materno. Pertanto il medico deciderà se interrompere l'allattamento o evitare il trattamento con <Nome di fantasia> tenendo conto sia del beneficio dell'allattamento per il bambino sia del beneficio della terapia per lei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

<Nome di fantasia> altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. È stato segnalato che <Nome di fantasia> provoca capogiro, sonnolenza e crisi convulsive, nonché problemi di vista e udito in alcune persone. Questi possibili effetti indesiderati possono alterare la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

<<Nome di fantasia> contiene {nome dell'eccipiente/degli eccipienti}>

[In questo paragrafo si deve aggiungere un'avvertenza su qualsiasi eccipiente che potrebbe causare effetti indesiderati, ad esempio nei pazienti con specifici disturbi del metabolismo (ad esempio fenilchetonuria, intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio, deficit di saccarasi/isomaltasi) o allergie, in conformità al modello QRD. Ogni titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà menzionare tutti gli eccipienti rilevanti e le relative avvertenze per le proprie formulazioni.]

3. Come prendere <nome di fantasia>

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Le dosi raccomandate e la durata del trattamento sono di seguito riportate.

Bambini di età pari o superiore a 6 mesi e di peso inferiore a 45 kg

Infezione	Ciclo di trattamento con azitromicina
Infezioni batteriche dei seni paranasali (sinusite)	Per queste infezioni è previsto un ciclo di trattamento di 3 o 5 giorni <i>Ciclo di trattamento di 3 giorni</i>
Infezione polmonare (polmonite acquisita in comunità, non contratta in ospedale)	10 mg/kg/die per 3 giorni <i>Ciclo di trattamento di 5 giorni</i> 10 mg/kg assunti il primo giorno di trattamento, dopodiché 5 mg/kg assunti una volta al giorno per i successivi 4 giorni
Infezioni batteriche della pelle e dei tessuti sottostanti	
Infezioni batteriche delle gengive (periodontite) o ascesso gengivale (ascesso periodontale)	
Infezioni batteriche dell'orecchio medio (otite media)	Per questa infezione è previsto un ciclo di trattamento di 1 giorno, 3 giorni o 5 giorni <i>Ciclo di trattamento di 1 giorno</i> dose singola da 30 mg/kg <i>Ciclo di trattamento di 3 giorni</i> 10 mg/kg/die per 3 giorni <i>Ciclo di trattamento di 5 giorni</i> 10 mg/kg assunti il primo giorno di trattamento, dopodiché 5 mg/kg assunti una volta al giorno per i successivi 4 giorni
Infezioni delle tonsille (tonsillite) o della gola	Per queste infezioni è previsto un ciclo di trattamento di 3 o 5 giorni

(faringite) causata da batteri streptococcici	<i>Ciclo di trattamento di 3 giorni</i> 20 mg/kg/die per 3 giorni <i>Ciclo di trattamento di 5 giorni</i> 12 mg/kg/die per 5 giorni
malattia di Lyme localizzata precoce (eritema migrante, causato principalmente da morso di zecca)	20 mg/kg assunti il primo giorno di trattamento, dopodiché 10 mg/kg assunti una volta al giorno per i successivi 9 giorni

È importante assicurarsi di utilizzare la quantità di <Nome di fantasia> indicata nella tabella sottostante in base al peso corporeo del paziente, all'infezione da trattare e al ciclo di trattamento specifico (1 giorno, 3 giorni, 5 giorni, 10 giorni) che il medico o il farmacista le ha indicato di seguire.

[Polvere per sospensione orale in flaconi, 20 mg/mL; un dosatore con incrementi di 0,5 mL]

Peso corporeo (kg)	Dose massima di azitromicina al giorno				
	sospensione orale da 20 mg/mL in flacone dopo ricostituzione (X mL) [^]				
	5 mg/kg ⁺	10 mg/kg	12 mg/kg ⁺⁺	20 mg/kg	30 mg/kg
7	2,00 mL (40 mg)	3,50 mL (70 mg)	4,50 mL (90 mg)	7,00 mL (140 mg)*	10,50 mL (210 mg)*
8	2,00 mL (40 mg)	4,00 mL (80 mg)	5,00 mL (100 mg)	8,00 mL (160 mg)*	12,00 mL (240 mg)*
9	2,50 mL (50 mg)	4,50 mL (90 mg)	5,50 mL (110 mg)*	9,00 mL (180 mg)*	13,50 mL (270 mg)*
10	2,50 mL (50 mg)	5,00 mL (100 mg)	6,00 mL (120 mg)*	10,00 mL (200 mg)*	15,0 mL (300 mg)*
11	3,00 mL (60 mg)	5,50 mL (110 mg)*	6,50 mL (130 mg)*	11,00 mL (220 mg)*	16,50 mL (330 mg)*
12	3,00 mL (60 mg)	6,00 mL (120 mg)*	7,50 mL (150 mg)*	12,00 mL (240 mg)*	18,00 mL (360 mg)*
13	3,50 mL (70 mg)	6,50 mL (130 mg)*	8,00 mL (160 mg)*	13,00 mL (260 mg)*	19,50 mL (390 mg)*
14	3,50 mL (70 mg)	7,00 mL (140 mg)*	8,50 mL (170 mg)*	14,00 mL (280 mg)*	21,00 mL (420 mg)*
15	4,00 mL (80 mg)	7,50 mL (150 mg)*	9,00 mL (180 mg)	15,00 mL (300 mg)*	22,50 mL (450 mg)*
16-25	5,00 mL (100 mg)	10,00 mL (200 mg)*	12,50 mL (250 mg)*	20,00 mL (400 mg)*	30,00 mL (600 mg)*
26-35	7,50 mL (150 mg)*	15,00 mL (300 mg)*	17,50 mL (350 mg)*	25,00 mL (500 mg)* [#]	45,00 mL (900 mg)*
36- <45	10,00 mL (200 mg)*	20,00 mL (400 mg)*	22,50 mL (450 mg)*	25,00 mL (500 mg)* [#]	60,00 mL (1 200 mg)*

[^]dopo ricostituzione, la concentrazione della sospensione orale è 20 mg/mL e il volume totale di sospensione nel flacone è X mL (Y <mg, gr>), *come appropriato*

⁺ Le dosi sono state arrotondate per ottenere una dose appropriate da somministrare in caso di siringa dosatrice orale graduata con divisioni da 0,50 mL. Dosi esatte possono essere somministrate con una siringa orale graduata con divisioni da 0,25 mL.

⁺⁺ Le dosi sono state arrotondate per ottenere una dose appropriate da somministrare in caso di siringa dosatrice orale graduata con divisioni da 0,50 mL. Dosi esatte possono essere somministrate con una siringa orale graduata con divisioni da 0.20 mL.

* azitromicina 40 mg/mL (200 mg/5 mL) polvere per sospensione orale è la più appropriata da somministrare a questi pazienti.

non superare la dose giornaliera dell'adulto di 500 mg

[Polvere per sospensione orale in flaconi, 40 mg/mL; con dosatore graduato con incrementi di 0,25 mL]

Peso corporeo (kg)	Dose massima di azitromicina al giorno sospensione orale da 40 mg/mL in flacone dopo ricostituzione (X mL)^				
	5 mg/kg+	10 mg/kg	12 mg/kg++	20 mg/kg	30 mg/kg
7	1,00 mL (40 mg)*	1,75 mL (70 mg)*	2,25 mL (90 mg)	3,50 mL (140 mg)	5,25 mL (210 mg)
8	1,00 mL (40 mg)*	2,00 mL (80 mg)*	2,50 mL (100 mg)	4,00 mL (160 mg)	6,00 mL (240 mg)
9	1,25 mL (50 mg)*	2,25 mL (90 mg)	2,75 mL (110 mg)	4,50 mL (180 mg)	6,75 mL (270 mg)
10	1,25 mL (50 mg)*	2,50 mL (100 mg)	3,00 mL (120 mg)	5,00 mL (200 mg)	7,50 mL (300 mg)
11	1,50 mL (60 mg)*	2,75 mL (110 mg)	3,25 mL (130 mg)	5,50 mL (220 mg)	8,25 mL (330 mg)
12	1,50 mL (60 mg)*	3,00 mL (120 mg)	3,75 mL (150 mg)	6,00 mL (240 mg)	9,00 mL (360 mg)
13	1,75 mL (70 mg)*	3,25 mL (130 mg)	4,00 mL (160 mg)	6,50 mL (260 mg)	9,75 mL (390 mg)
14	1,75 mL (70 mg)*	3,50 mL (140 mg)	4,25 mL (170 mg)	7,00 mL (280 mg)	10,50 mL (420 mg)
15	2,00 mL (80 mg)*	3,75 mL (150 mg)	4,50 mL (180 mg)	7,50 mL (300 mg)	11,25 mL (450 mg)
16-25	2,50 mL (100 mg)	5,00 mL (200 mg)	6,25 mL (250 mg)	10,00 mL (400 mg)	15,00 mL (600 mg)
26-35	3,75 mL (150 mg)	7,50 mL (300 mg)	8,75 mL (350 mg)	12,50 mL (500 mg)#	22,50 mL (900 mg)
36- < 45	5,00 mL (200 mg)	10,00 mL (400 mg)	11,25 mL (450 mg)	12,50 mL (500 mg)#	30,00 mL (1200 mg)

^dopo ricostituzione, la concentrazione della sospensione orale è 40 mg/mL e il volume totale di sospensione nel flacone è X mL (Y <mg, gr>), *come appropriato*

+ Le dosi sono state arrotondate per ottenere una dose appropriata da somministrare.

++ Le dosi sono state arrotondate per ottenere una dose appropriata da somministrare.

* azitromicina 20 mg/mL (100 mg/5 mL) polvere per sospensione orale è la più appropriata da somministrare a questi pazienti.

non superare la dose giornaliera dell'adulto di 500 mg

[Polvere per sospensione orale in flacone, 20 mg/mL]

Pazienti adulti e adolescenti di peso pari o superiore a 45 kg che hanno difficoltà a deglutire

Infezione	Ciclo di trattamento con azitromicina
Infezioni delle tonsille (tonsillite) o della gola (faringite) causata da batteri streptococcici	Per queste infezioni è previsto un ciclo di trattamento di 3 o 5 giorni e la quantità di <Nome di fantasia> da assumere ogni giorno per questi cicli di trattamento è descritta di seguito.
Infezioni batteriche dei seni paranasali (sinusite)	
Infezioni batteriche dell'orecchio medio (otite media)	<i>Ciclo di trattamento di 3 giorni</i> 25 mL (500 mg) assunti una volta al giorno per 3 giorni.
Infezioni batteriche in pazienti con	

<p>infiammazione dei bronchi di lunga durata (<i>bronchite cronica</i>)*</p> <p>Infezione polmonare (polmonite acquisita in comunità, non contratta in ospedale)#</p> <p>Infezioni batteriche della pelle e dei tessuti sottostanti</p> <p>Infezioni batteriche delle gengive (periodontite) o ascesso gengivale (ascesso periodontale)</p>	<p><i>Ciclo di trattamento di 5 giorni</i></p> <p>25 mL (500 mg) assunti il primo giorno di trattamento, dopodiché 12,5 mL (250 mg) assunti una volta al giorno per i successivi 4 giorni.</p>
<p>Malattia di Lyme localizzata precoce (eritema migrante, causato principalmente da morso di zecca)</p>	<p>50 mL (1000 mg) assunti il primo giorno di trattamento, dopodiché 25 mL (500 mg) assunti una volta al giorno per i successivi 9 giorni.</p>
<p>Infezioni dell'uretra e della cervice causate dal batterio <i>Chlamydia trachomatis</i></p>	<p>50 mL (1000 mg) assunti in dose singola</p>
<p>Infezioni dell'uretra e della cervice causate dal batterio <i>Neisseria gonorrhoeae</i>. <Nome di fantasia> deve essere utilizzato in associazione con un altro antibiotico scelto dal medico o dal farmacista.</p>	<p>50 mL (1000 mg) o 100 mL* (2000 mg) assunti in dose singola</p>
<p>Infiammazione cronica della prostata causata da batteri <i>Chlamydia trachomatis</i></p>	<p>25 mL/die (500 mg) per 3 giorni consecutivi a settimana per 3 settimane</p>
<p>Infezioni batteriche dei genitali con piaghe dolorose (ulcera molle)</p>	<p>50 mL (1000 mg) assunti in dose singola</p>
<p>Infezioni causate dai micobatteri del gruppo <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) nelle persone con infezione da HIV in stadio avanzato <Nome di fantasia> deve essere usato in associazione con un altro antibiotico chiamato etambutolo.</p>	<p>30 mL (600 mg) una volta al giorno</p>
<p>Prevenzione delle infezioni causate dai batteri del gruppo <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) nelle persone affette da infezione da HIV</p>	<p>60 mL (1200 mg) una volta alla settimana</p>
<p>Infezione batterica dell'utero, delle tube di Falloppio e delle ovaie (malattia infiammatoria pelvica), in associazione con uno o più altri antibiotici scelti dal medico o dal farmacista*</p>	<p>Solo se il trattamento è stato iniziato con azitromicina per via endovenosa: 12,5 mL (250 mg) una volta al giorno per completare un ciclo di trattamento di 7 giorni</p>

* solo per pazienti adulti

per i pazienti adulti il trattamento orale può seguire un trattamento endovenoso iniziale

[Polvere per sospensione orale in flacone, 40 mg/mL, granulato per sospensione orale, 40 mg/mL]

Pazienti adulti e adolescenti di peso pari o superiore a 45 kg che hanno difficoltà a deglutire

Infezione	Ciclo di trattamento con azitromicina
Infezioni delle tonsille (tonsillite) o della gola (faringite) causata da batteri streptococcici	<p>Per queste infezioni è previsto un ciclo di trattamento di 3 o 5 giorni e la quantità di <Nome di fantasia> da assumere ogni giorno per questi cicli di trattamento è descritta di seguito.</p> <p><i>Ciclo di trattamento di 3 giorni</i> 12,5 mL (500 mg) assunti una volta al giorno per 3 giorni.</p> <p><i>Ciclo di trattamento di 5 giorni</i> 12,5 mL (500 mg) assunti il primo giorno di trattamento, dopodiché 6,25 mL (250 mg) assunti una volta al giorno per i successivi 4 giorni.</p>
Infezioni batteriche dei seni paranasali (sinusite)	
Infezioni batteriche dell'orecchio medio (otite media)	
Infezioni batteriche in pazienti con infiammazione dei bronchi di lunga durata (<i>bronchite cronica</i>)*	
Infezione polmonare (polmonite acquisita in comunità, non contratta in ospedale) [#]	
Infezioni batteriche della pelle e dei tessuti sottostanti	
Infezioni batteriche delle gengive (periodontite) o ascesso gengivale (ascesso periodontale)	
Malattia di Lyme localizzata precoce (eritema migrante, causato principalmente da morso di zecca)	25 mL (1000 mg) assunti il primo giorno di trattamento, dopodiché 12,5 mL (500 mg) assunti una volta al giorno per i successivi 9 giorni.
Infezioni dell'uretra e della cervice causate dal batterio <i>Chlamydia trachomatis</i>	25 mL (1000 mg) assunti in dose singola
Infezioni dell'uretra e della cervice causate dal batterio <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . <Nome di fantasia> deve essere utilizzato in associazione con un altro antibiotico scelto dal medico o dal farmacista.	25 mL (1000 mg) o 50 mL* (2000 mg) assunti in dose singola
Infiammazione cronica della prostata causata da batteri <i>Chlamydia trachomatis</i>	12,5 mL/die (500 mg) per 3 giorni consecutivi a settimana per 3 settimane
Infezioni batteriche dei genitali con piaghe dolorose (ulcera molle)	25 mL (1000 mg) assunti in dose singola
Infezioni causate dai micobatteri del gruppo <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) nelle persone con infezione da HIV in stadio avanzato <Nome di fantasia> deve essere usato in associazione con un altro antibiotico chiamato etambutolo.	15 mL (600 mg) una volta al giorno
Prevenzione delle infezioni causate dai micobatteri del gruppo <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) nelle persone affette da infezione da HIV	30 mL (1200 mg) una volta alla settimana
Infezione batterica dell'utero, delle tube di Falloppio e delle ovaie (<i>malattia infiammatoria pelvica</i>), in associazione con uno o più altri antibiotici scelti dal medico o	Solo se il trattamento è stato iniziato con azitromicina per via endovenosa: 6,25 mL (250 mg) una volta al giorno per completare un ciclo di trattamento di 7 giorni

dal farmacista*	
-----------------	--

* solo per pazienti adulti

per i pazienti adulti il trattamento orale può seguire un trattamento endovenoso iniziale

[Polvere per sospensione orale in bustine]

Bambini di età pari o superiore a 6 mesi e adolescenti di peso compreso tra 16 kg e 45 kg

Infezione	Ciclo di trattamento con azitromicina
Infezioni batteriche dei seni paranasali (sinusite)	Per queste infezioni è previsto un ciclo di trattamento di 3 o 5 giorni <i>Ciclo di trattamento di 3 giorni</i> 10 mg/kg/die per 3 giorni <i>Ciclo di trattamento di 5 giorni</i> 10 mg/kg assunti il primo giorno di trattamento, dopodiché 5 mg/kg assunti una volta al giorno per i successivi 4 giorni
Infezione polmonare (polmonite acquisita in comunità, non contratta in ospedale)	
Infezioni batteriche della pelle e dei tessuti sottostanti	
Infezioni batteriche delle gengive (periodontite) o ascesso gengivale (ascesso periodontale)	
Infezioni batteriche dell'orecchio medio (otite media)	Per questa infezione è previsto un ciclo di trattamento di 1 giorno, 3 giorni o 5 giorni <i>Ciclo di trattamento di 1 giorno</i> dose singola da 30 mg/kg <i>Ciclo di trattamento di 3 giorni</i> 10 mg/kg/die per 3 giorni <i>Ciclo di trattamento di 5 giorni</i> 10 mg/kg assunti il primo giorno di trattamento, dopodiché 5 mg/kg assunti una volta al giorno per i successivi 4 giorni
Infezioni delle tonsille (tonsillite) o della gola (faringite) causata da batteri streptococcici	Per queste infezioni è previsto un ciclo di trattamento di 3 o 5 giorni <i>Ciclo di trattamento di 3 giorni</i> 20 mg/kg/die per 3 giorni <i>Ciclo di trattamento di 5 giorni</i> 12 mg/kg/die per 5 giorni
Malattia di Lyme localizzata precoce (eritema migrante, causato principalmente da morso di zecca)	20 mg/kg assunti il primo giorno di trattamento, dopodiché 10 mg/kg assunti una volta al giorno per i successivi 9 giorni

È importante assicurarsi di utilizzare la quantità di <Nome di fantasia> indicata nella tabella sottostante in base al peso corporeo del paziente, all'infezione da trattare e al ciclo di trattamento specifico (1 giorno, 3 giorni, 5 giorni, 10 giorni) che il medico o il farmacista le ha indicato di seguire.

Peso corporeo (kg)	Dose massima di azitromicina al giorno Polvere per sospensione orale in bustine				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
16-25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26-35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg [#]	900 mg
36- < 45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg [#]	1200 mg

[#] non superare la dose giornaliera dell'adulto di 500 mg

Se il suo bambino pesa meno di 16 kg, la polvere per sospensione orale in flacone di questo medicinale è la più appropriata; chieda al suo medico o al farmacista.

Pazienti adulti e adolescenti di peso pari o superiore a 45 kg che hanno difficoltà a deglutire

Le dosi raccomandate e la durata del trattamento sono come di seguito riportate.

Infezione	Ciclo di trattamento con azitromicina
Infezioni delle tonsille (tonsillite) o della gola (faringite) causata da batteri streptococcici	Per queste infezioni è previsto un ciclo di trattamento di 3 o 5 giorni e la quantità di <Nome di fantasia> da assumere ogni giorno per questi cicli di trattamento è descritta di seguito. <i>Ciclo di trattamento di 3 giorni</i> 500 mg assunti una volta al giorno per 3 giorni. <i>Ciclo di trattamento di 5 giorni</i> 500 mg assunti il primo giorno di trattamento, dopodiché 250 mg assunti una volta al giorno per i successivi 4 giorni.
Infezioni batteriche dei seni paranasali (sinusite)	
Infezioni batteriche dell'orecchio medio (otite media)	
Infezioni batteriche in pazienti con infiammazione dei bronchi di lunga durata (<i>bronchite cronica</i>)*	
Infezione polmonare (polmonite acquisita in comunità, non contratta in ospedale) [#]	
Infezioni batteriche della pelle e dei tessuti sottostanti	
Infezioni batteriche delle gengive (periodontite) o ascesso gengivale (ascesso periodontale)	1000 mg assunti il primo giorno di trattamento, dopodiché 500 mg assunti una volta al giorno per i successivi 9 giorni.
Malattia di Lyme localizzata precoce (eritema migrante, causato principalmente da morso di zecca)	
Infezioni dell'uretra e della cervice causate dal batterio <i>Chlamydia trachomatis</i>	1000 mg assunti come dose singola
Infezioni dell'uretra e della cervice causate dal batterio <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . <Nome di fantasia> deve essere utilizzato in associazione con un altro antibiotico scelto dal medico o dal farmacista.	1000 mg o 2000 mg* assunti come dose singola.

Inflammatione cronica della prostata causata da batteri <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/die per 3 giorni consecutivi a settimana per 3 settimane
Infezioni batteriche dei genitali con piaghe dolorose (ulcera molle)	1000 mg assunti come dose singola
Infezioni causate dai micobatteri del gruppo <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) nelle persone con infezione da HIV in stadio avanzato <Nome di fantasia> deve essere usato in associazione con un altro antibiotico chiamato etambutolo.	600 mg una volta al giorno
Prevenzione delle infezioni causate dai micobatteri del gruppo <i>Mycobacterium avium</i> complex (MAC) nelle persone affette da infezione da HIV	1200 mg una volta alla settimana
Infezione batterica dell'utero, delle tube di Falloppio e delle ovaie (malattia infiammatoria pelvica), in associazione con uno o più altri antibiotici scelti dal medico o dal farmacista*	Solo se il trattamento è stato iniziato con azitromicina per via endovenosa: 250 mg una volta al giorno per completare un ciclo di trattamento di 7 giorni

* solo per pazienti adulti

per i pazienti adulti il trattamento orale può seguire un trattamento endovenoso iniziale

Uso nei bambini e negli adolescenti

[Tutte le formulazioni liquide]

La sicurezza e l'efficacia dell'azitromicina non sono state stabilite nei bambini di età inferiore a 6 mesi per nessuna delle indicazioni di cui al paragrafo 1.

Modo di somministrazione

Per uso orale dopo ricostituzione.

[Polvere per sospensione orale 20 mg/mL, 40 mg/mL]

<Nome di fantasia> deve essere assunto per via orale in un'unica dose giornaliera. La sospensione orale può essere assunta indipendentemente dai pasti. L'assunzione di questo medicinale appena prima di un pasto può contribuire a migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

[Aggiungere ulteriori dettagli in conformità alla prassi locale per quanto riguarda le istruzioni per la ricostituzione e le modalità di gestione dei dosatori da parte di professionisti sanitari e/o pazienti, se applicabile. Per chiarire ulteriormente queste istruzioni, si consiglia di proporre delle immagini].

Se il flacone di <Nome di fantasia> ricevuto dal medico o dal farmacista contiene solo polvere e nessun liquido, è necessario aggiungere un volume specifico di acqua al flacone prima di poterlo utilizzare. Se il medico o il farmacista hanno già provveduto a sciogliere la polvere, è possibile procedere direttamente al paragrafo "Istruzioni per l'assunzione di ciascuna dose giornaliera di <Nome di fantasia> sospensione orale" di seguito.

Se prende più <Nome di fantasia> di quanto deve

Se prende più <Nome di fantasia> di quanto deve, può non sentirsi bene. I tipici segni di sovradosaggio sono vomito, diarrea, dolori addominali e nausea. Informi immediatamente il medico o contattare il pronto soccorso dell'ospedale più vicino.

Se dimentica di prendere <Nome di fantasia>

Se dimentica di prendere <Nome di fantasia>, lo prenda il prima possibile, purché ciò avvenga almeno 12 ore prima della dose successiva. Se mancano meno di 12 ore alla dose successiva, non prenda la dose dimenticata, ma prenda la dose successiva all'ora abituale. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con <Nome di fantasia>

Se interrompe il trattamento con <Nome di fantasia> troppo presto, l'infezione può ripresentarsi. Prenda <Nome di fantasia> per tutta la durata del trattamento, anche quando inizia a sentirsi meglio.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Smetta di usare <Nome di fantasia> e consulti immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- sibilo respiratorio improvviso, difficoltà respiratorie, gonfiore delle palpebre, del viso o delle labbra, eruzione cutanea o prurito che interessano prevalentemente tutto il corpo (*reazione anafilattica*, frequenza non nota)
- battito cardiaco accelerato o irregolare (*aritmia cardiaca o tachicardia da torsione di punta*, frequenza non nota)
- urine scure, perdita di appetito o ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi, segni di disturbi al fegato (*insufficienza epatica o necrosi epatica* (frequenza non nota), *epatite** (non comune: può interessare fino a 1 persona su 100)).
- diarrea grave con crampi addominali, feci con tracce di sangue e/o febbre possono significare la presenza di un'infezione dell'intestino crasso (*colite da antibiotici*, frequenza non nota). Non assuma medicinali contro la diarrea che inibiscono i movimenti intestinali (*antiperistaltici*)
- macchie rossastre sul tronco non in rilievo, a forma di bersaglio o circolari, spesso con vescicole centrali, esfoliazione della cute, ulcere della bocca, della gola, del naso, dei genitali e degli occhi. Queste gravi eruzioni cutanee possono essere precedute da febbre e sintomi simil-influenzali (*sindrome di Stevens-Johnson[#] o necrolisi epidermica tossica*, frequenza non nota)
- eruzione cutanea diffusa, temperatura corporea elevata e linfonodi ingrossati (*sindrome DRESS o sindrome da ipersensibilità a farmaco*, raro (può interessare fino a 1 persona su 1000))
- eruzione cutanea diffusa, rossa e squamosa, con protuberanze sottocutanee e vescicole, accompagnata da febbre. I sintomi solitamente compaiono all'inizio del trattamento (*pustolosi esantematica acuta generalizzata*, raro (può interessare fino a 1 persona su 1000)).

Altri effetti indesiderati

Molto comune (possono interessare più di 1 persona su 10)

- diarrea
- fastidio addominale*

Comune (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- mal di testa
- vomito, dolore allo stomaco[#], sensazione di star male (*nausea*)[#]

- alterazioni nei risultati degli esami del sangue (*conta linfocitaria diminuita, conta eosinofila aumentata, conta basofila aumentata, conta dei monociti aumentata, conta dei neutrofili aumentata, bicarbonato ematico diminuito*)

Non comune (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- candidosi (*candidiasi*), un'infezione micotica della bocca e della vagina, altre infezioni micotiche
- infezione polmonare, infezione batterica della gola, infiammazione del tratto gastrointestinale, patologia respiratoria, infiammazione della mucosa all'interno del naso, infezione vaginale
- alterazioni nel numero dei globuli bianchi (*leucopenia, neutropenia, eosinofilia*)
- conta delle piastrine aumentata
- riduzione della percentuale di tutte le cellule del sangue nel volume ematico totale (*ematocrito ridotto*)
- reazioni allergiche, gonfiore delle mani, dei piedi e del viso (*angioedema*)
- mancanza di appetito[#]
- nervosismo, difficoltà a dormire (*insonnia*)
- sensazione di capogiro[#], sensazione di sonnolenza (*sonnolenza*), alterazione del senso del gusto (*disgeusia*)[#], sensazione di intorpidimento (*parestesia*)
- compromissione della vista[#]
- disturbo dell'orecchio
- sensazione di capogiro (*vertigine*)
- percezione del battito cardiaco (*palpitazioni*)
- vampata di calore
- respiro sibilante improvviso, sanguinamento dal naso
- stipsi, aria intestinale[#], digestione compromessa (*dispepsia*), infiammazione della mucosa dello stomaco (*gastrite*), difficoltà nella deglutizione (*disfagia*), pancia gonfia, bocca secca, eruttazione, ulcerazione della bocca, salivazione aumentata
- eruzione cutanea[#], prurito[#], orticaria[#], dermatite, cute secca, sudorazione aumentata in modo anomalo (*iperidrosi*)
- gonfiore e dolore alle articolazioni (*osteoartrite*), dolore muscolare, dolore dorsale, dolore al collo
- minzione dolorosa (*disuria*), dolore renale
- flusso mestruale a intervalli irregolari (*metrorragia*), disturbo testicolare
- tumefazione dovuta a ritenzione di liquidi, in particolare del viso, delle caviglie e dei piedi (*edema, edema della faccia, edema periferico*)
- debolezza, stanchezza[#], sensazione generale di malessere, febbre
- dolore toracico, dolore
- risultati delle analisi di laboratorio anormali (ad esempio esami del sangue o del fegato)
- complicazione post-procedurale

Raro (possono interessare fino a 1 persona su 1000)

- sensazione di irritazione
- problemi al fegato, ingiallimento della pelle o degli occhi
- maggiore sensibilità alla luce solare[#]

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- riduzione del numero di globuli rossi a causa di un aumento della degradazione cellulare che può causare stanchezza e cute pallida (*anemia emolitica*)
- riduzione del numero di piastrine nel sangue che può portare a sanguinamento e lividi (*trombocitopenia*)
- sentirsi arrabbiati, aggressivi, sentirsi spaventati e preoccupati (*ansia*), stato confusionale acuto (*delirium*)
- allucinazione
- mancamento (*sincope*)
- convulsioni (*crisi convulsive*)
- ridotta sensibilità al tatto, al dolore e alla temperatura (*ipoestesia*)[#]

- sensazione di iperattività
- cambiamento nel senso dell'olfatto (*anosmia, parosmia*)
- perdita totale del senso del gusto (*ageusia*)
- debolezza muscolare (*miastenia gravis*)
- tracciato elettrocardiografico (ECG) anomalo (*prolungamento dell'intervallo QT*)
- sordità[#], udito ridotto[#] o fischi nelle orecchie (*tinnito*)[#]
- pressione arteriosa bassa
- infiammazione del pancreas che provoca forti dolori addominali e alla schiena (*pancreatite*)
- cambiamento del colore della lingua
- dolore articolare (*artralgia*)[#]
- infiammazione dei reni (*nefrite interstiziale*) e insufficienza della funzione renale

[Le informazioni relative alle reazioni avverse correlate al trattamento e/o alla profilassi delle infezioni da MAC devono essere incluse solo se il prodotto è indicato per questi trattamenti]

* Questi effetti indesiderati sono stati osservati solo durante la somministrazione di azitromicina per la profilassi e/o la terapia delle infezioni da *Mycobacterium avium* complex in persone affette da HIV con insufficiente funzionalità del sistema immunitario.

Questi effetti indesiderati sono stati più comuni durante la somministrazione di azitromicina per la profilassi e/o la terapia delle infezioni da *Mycobacterium avium* complex in persone affette da HIV con insufficiente funzionalità del sistema immunitario.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Formulazioni per uso endovenoso (500 mg di polvere per concentrato per soluzione per infusione)

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

<Nome di fantasia> è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1):

- Polmonite acquisita in comunità (CAP)
- Malattia infiammatoria pelvica, in associazione con altri agenti antibatterici appropriati (ad esempio, metronidazolo)

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

Posologia

L'azitromicina deve essere somministrata in un'unica dose giornaliera. Le raccomandazioni di dosaggio per i pazienti adulti sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1: Raccomandazioni di dosaggio per l'azitromicina per via endovenosa

Indicazione	Regime di dosaggio dell'azitromicina
Polmonite acquisita in comunità	500 mg una volta al giorno per almeno 2 giorni, seguiti da una dose orale di 500 mg al giorno per completare un ciclo di trattamento di 7-10 giorni in totale.
Malattia infiammatoria pelvica, in associazione con altri agenti antibatterici appropriati (ad esempio, metronidazolo)	500 mg una volta al giorno per 1 o 2 giorni, seguiti da una dose orale di 250 mg una volta al giorno per completare un ciclo di trattamento di 7 giorni.

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. Il momento del passaggio alla terapia orale deve essere determinato a discrezione del medico e in funzione della risposta clinica.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con una 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

La sicurezza e l'efficacia di <Nome di fantasia> per il trattamento endovenoso della polmonite acquisita in comunità nella popolazione pediatrica non sono state stabilite.

Non esiste alcun uso rilevante di <Nome di fantasia> per il trattamento della malattia infiammatoria pelvica nei bambini di età inferiore a 12 anni, mentre la sicurezza e l'efficacia nelle ragazze adolescenti non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

La via di somministrazione raccomandata è esclusivamente l'infusione endovenosa. Non somministrare tramite bolo endovenoso o iniezione intramuscolare. La concentrazione della soluzione e la velocità di infusione devono essere pari a 1 mg/mL in 3 ore o 2 mg/mL in 1 ora. Una dose di 500 mg di azitromicina deve essere infusa per una durata minima di 1 ora.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione di questo medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

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

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

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 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 a un 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 a 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 inibiscono 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, a meno che i risultati di laboratorio non abbiano confermato la sensibilità del germe all'azitromicina. 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, si deve escludere un'infezione concomitante causata da *Treponema pallidum*, in quanto i sintomi della sifilide in incubazione possono 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 organismi 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>

[In questo paragrafo si deve aggiungere un'avvertenza su qualsiasi eccipiente che potrebbe causare effetti indesiderati, ad esempio nei pazienti con specifici disturbi del metabolismo (ad esempio fenilchetonuria, intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio, deficit di saccarasi/isomaltasi) o allergie, in conformità al modello QRD. Ogni titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà menzionare tutti gli eccipienti rilevanti e le relative avvertenze per le proprie formulazioni.]

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

[Questo paragrafo dovrebbe essere formulato come segue:]

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 reductasi) Azitromicina 500 mg per via orale una volta al giorno per 3 giorni.	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 rhabdomiolisi in pazienti in trattamento concomitante con

Atorvastatina 10 mg per via orale una volta al giorno.			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 ristretto indice terapeutico 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 (gota)	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	Non noto.	Durante e dopo il trattamento con azitromicina si deve prendere in considerazione un monitoraggio più frequente del tempo di protrombina.

	concomitante con azitromicina.		
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 carbamazepina, cetirizina, efavirenz, fluconazolo, metilprednisolone, midazolam, rifabutina, sildenafil, teofillina, triazolam, trimetoprim/sulfametossazolo e zidovudina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

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 7 000 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

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

<Nome di fantasia> 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

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), 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 Candida Infezione polmonare Infezione micotica Infezione batterica Infezione della vagina Faringite Gastroenteriti e 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		Reazione anafilattica

			paragrafo 4.4)		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Appetito ridotto		
Disturbi psichiatrici			Nervosismo Insonnia	Agitazione	Ansia Delirium Allucinazione e Aggressione
Patologie del sistema nervoso		Cefalea	Capogiro Disgeusia Parestesia Sonnolenza		Miastenia gravis (vedere paragrafo 4.4) Convulsione Anosmia Ageusia Ipoestesia Iperattività psicomotoria Parosmia Sincope
Patologie dell'occhio			Compromissione della visione		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Disturbo dell'orecchio Vertigine		Sordità Ipoacusia 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 vascolari			Vampata di calore		Ipotensione
Patologie respiratorie,			Dispnea Patologia respiratoria		

toraciche e mediastiniche			Epistassi		
Patologie gastrointestinali	Diarrea Fastidio addominale	Vomito Dolore addominale Nausea	Gastrite Stipsi Dispepsia Disfagia Distensione dell'addome Bocca secca Ulcerazione della bocca Ipersecrezioni e salivare Eruttazione Flatulenza		Pancreatite Colite pseudomembranosa (vedere paragrafo 4.4) Alterazione del colore della lingua
Patologie epatobiliari			Epatite Aspartato aminotransferasi aumentata Alanina aminotransferasi aumentata Bilirubina ematica aumentata Fosfatasi alcalina ematica aumentata	Funzione epatica anormale Ittero colestatico	Insufficienza epatica (vedere paragrafo 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		Lesione renale acuta Nefrite tubulo-interstiziale

			Creatininemi aumentata		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Sanguinamento intermestruale e Disturbo testicolare		
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore in sede di iniezione Infiammazione in sede di iniezione	Edema Astenia Malessere Stanchezza Edema della faccia 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** riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

Sintomi

Le reazioni avverse verificatesi 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. 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

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

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 sua suscettibilità all'azitromicina.

Tabella 4: Prevalenza della resistenza acquisita

Specie comunemente suscettibili
Microrganismi aerobi Gram-negativi
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> [°]
<i>Moraxella catarrhalis</i>
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>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺
Microrganismi aerobi Gram-negativi
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Organismi intrinsecamente resistenti
Microrganismi aerobi Gram-negativi
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Microrganismi anaerobici
<i>Bacteroides</i> spp.

[°]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.

⁺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

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

Nei pazienti ricoverati in ospedale con polmonite acquisita in comunità che ricevono infusioni endovenose singole giornaliere di un'ora per 2-5 giorni di 500 mg di azitromicina a una concentrazione di 2 mg/mL, la C_{max} media \pm D.S. raggiunta è stata di $3,63 \pm 1,60$ $\mu\text{g/mL}$, la C_{trough} media (C_{24}) dopo l'inizio della dose di infusione finale è stata di 0,2 $\mu\text{g/mL}$ e l' AUC_{0-24} media è stata di $9,6 \pm 4,8$ $\mu\text{g}\cdot\text{ora/mL}$.

I valori medi di C_{max} , C_{trough} (C_{24}) e AUC_{0-24} erano $1,14 \pm 0,14$ $\mu\text{g/mL}$, $0,18 \pm 0,02$ $\mu\text{g/mL}$ e $8,03 \pm 0,86$ $\mu\text{g}\cdot\text{ora/mL}$, rispettivamente, in volontari sani che ricevevano un'infusione endovenosa di 3 ore di 500 mg di azitromicina ad una concentrazione di 1 mg/mL.

Il confronto dei parametri farmacocinetici plasmatici dopo la prima e la quinta dose giornaliera di 500 mg di azitromicina per via endovenosa in volontari sani non ha mostrato quasi alcun cambiamento nella C_{max} , ma si è verificato un aumento del 40-61% nell' AUC_{0-24} che riflette un aumento da 2,2 a 3 volte nei livelli C_{trough} (C_{24}).

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 CYP 3A4 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 AUC_{0-24} e C_{max} è stata dimostrata nell'intervallo da 250 mg a 1000 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 compresa tra 10 e 80 mL/min non è stata influenzata (C_{max} e AUC_{0-120} medie 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 (> 65 anni) 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.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

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).

FOGLIO ILLUSTRATIVO

Formulazioni per uso endovenoso (500 mg di polvere per concentrato per soluzione per infusione)

1. Cos'è <nome di fantasia> e a cosa serve

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

<Nome di fantasia> contiene il principio attivo azitromicina, L'azitromicina è un antibiotico che appartiene al gruppo di antibiotici chiamati "macrolidi", che bloccano la crescita dei batteri sensibili.

<Nome di fantasia> è utilizzato per il trattamento delle seguenti infezioni negli adulti:

- infezione polmonare (polmonite acquisita in comunità, non contratta in ospedale)
- infezione batterica dell'utero, delle tube di Falloppio e delle ovaie (malattia infiammatoria pelvica), sempre in associazione con uno o più altri antibiotici scelti dal medico o dal farmacista.

2. Cosa deve sapere prima che venga somministrato <nome di fantasia>

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

Non usi <Nome di fantasia>

- se è allergico all'azitromicina, all'eritromicina, ad altri antibiotici chiamati "macrolidi" o "ketolidi" o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare <Nome di fantasia> se soffre o ha sofferto di una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- problemi cardiaci (ad esempio problemi con il ritmo cardiaco o insufficienza cardiaca) o bassi livelli di potassio o magnesio nel sangue: queste condizioni possono contribuire a gravi effetti indesiderati cardiaci provocati dall'azitromicina;
- problemi al fegato: il medico può dover monitorare la funzionalità epatica o interrompere il trattamento;
- diarrea grave dopo la somministrazione di altri antibiotici
- debolezza muscolare localizzata (miastenia gravis), in quanto i sintomi di questa malattia possono peggiorare durante il trattamento;
- o se sta assumendo derivati dell'ergot come ad esempio l'ergotamina (utilizzata per trattare l'emicrania), in quanto questi medicinali non devono essere usati in associazione a <Nome di fantasia>.

Smetta di prendere questo medicinale e contatti immediatamente il medico (vedere anche "Effetti indesiderati gravi" nel paragrafo 4):

- se sospetta di avere una reazione allergica (ad esempio difficoltà respiratorie, tumefazione del viso o della gola, eruzione cutanea, vesciche);
- se nota uno qualsiasi dei sintomi descritti nel paragrafo 4 correlati a reazioni cutanee gravi, tra cui sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), segnalate in associazione al trattamento con azitromicina;
- se avverte un battito cardiaco anomalo o palpitazioni, capogiro o mancamento durante l'assunzione di <Nome di fantasia>;
- se manifesta segni di problemi al fegato (ad esempio urine scure, perdita di appetito o ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi);
- se manifesta diarrea grave durante o dopo il trattamento. Non assuma alcun medicinale per curare la diarrea senza prima aver consultato il medico. Se la diarrea persiste o ricompare entro le prime settimane di trattamento, informi il medico.

Superinfezione

Il medico può tenere sotto controllo i sintomi di ulteriori infezioni batteriche o micotiche che non possono essere trattate con <nome di fantasia> (superinfezione).

Infezioni trasmesse per via sessuale

Il medico può effettuare un test per escludere una potenziale infezione da sifilide, una malattia sessualmente trasmessa che altrimenti può progredire inosservata ed essere diagnosticata in ritardo. Inoltre, in ogni caso di infezioni batteriche trasmesse per via sessuale, il medico eseguirà esami di laboratorio di follow-up per monitorare il successo della terapia.

Bambini e adolescenti

Se il bambino non ha compiuto 12 anni o se lei è un adolescente (di età compresa tra 12 e 18 anni non compiuti) non deve usare questo medicinale poiché efficacia e sicurezza non sono state studiate.

Altri medicinali e <Nome di fantasia>

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

L'uso contemporaneo di <Nome di fantasia> con altri medicinali può provocare effetti indesiderati. Pertanto, è particolarmente importante che informi il medico se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- atorvastatina e altri medicinali del gruppo delle statine (per abbassare il colesterolo nel sangue e prevenire le malattie cardiache, tra cui infarti e ictus);
- ciclosporina (per prevenire il rigetto da parte dell'organismo degli organi trapiantati);
- colchicina (per il trattamento della gotta e della febbre mediterranea familiare);
- dabigatran (per prevenire e trattare la formazione di coaguli di sangue (anticoagulante));
- digossina (per il trattamento di malattie cardiache);
- warfarin o medicinali simili usati per fluidificare il sangue (anticoagulanti);
- medicinali che possono far sì che il muscolo cardiaco impieghi più tempo del solito a contrarsi e rilassarsi (prolungamento dell'intervallo QT), come ad esempio i seguenti:
 - chinidina, procainamide, dofetilide, amiodarone e sotalolo (per il trattamento di un battito cardiaco irregolare, compresi i casi di battito cardiaco troppo veloce o troppo lento - aritmia cardiaca);
 - pimozone (per il trattamento delle malattie mentali);
 - citalopram (per il trattamento della depressione);
 - moxifloxacina e levofloxacina (antibiotici);
 - cisapride (per il trattamento di disturbi del tratto gastrointestinale);
 - idrossiclorochina o cloroquina (per il trattamento di malattie autoimmuni, tra cui l'artrite reumatoide, o per trattare o prevenire la malaria).

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di ricevere questo medicinale.

Gravidanza

Il medico deciderà se può assumere questo medicinale durante la gravidanza, dopo essersi accertato che i benefici siano superiori ai potenziali rischi.

Allattamento

<Nome di fantasia> passa nel latte materno. Pertanto il medico deciderà se interrompere l'allattamento o evitare il trattamento con <Nome di fantasia> tenendo conto sia del beneficio dell'allattamento per il bambino sia del beneficio della terapia per lei.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

<Nome di fantasia> altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. È stato segnalato che <Nome di fantasia> provoca capogiro, sonnolenza e crisi convulsive, nonché problemi di

vista e udito in alcune persone. Questi possibili effetti indesiderati possono alterare la capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

<<Nome di fantasia> contiene {nome dell'eccipiente/degli eccipienti}>

[In questo paragrafo si deve aggiungere un'avvertenza su qualsiasi eccipiente che potrebbe causare effetti indesiderati, ad esempio nei pazienti con specifici disturbi del metabolismo (ad esempio fenilchetonuria, intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio, deficit di saccarasi/isomaltasi) o allergie, in conformità al modello QRD. Ogni titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà menzionare tutti gli eccipienti rilevanti e le relative avvertenze per le proprie formulazioni.]

3. Come usare <nome di fantasia>

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

Questo medicinale viene somministrato una volta al giorno. Verrà somministrato da un professionista sanitario tramite infusione in vena nell'arco di 3 ore o 1 ora. Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Nella tabella sottostante sono riportati i regimi di dosaggio raccomandati per i pazienti adulti.

Infezione	Ciclo di trattamento
Infezione polmonare (polmonite acquisita in comunità, non contratta in ospedale)	500 mg una volta al giorno per almeno 2 giorni, seguiti da una dose orale di 500 mg una volta al giorno per completare un ciclo di trattamento di 7-10 giorni.
Infezione batterica dell'utero, delle tube di Falloppio e delle ovaie (malattia infiammatoria pelvica) <Nome di fantasia> deve essere utilizzato in associazione con un altro antibiotico scelto dal medico o dal farmacista.	500 mg una volta al giorno per 1 o 2 giorni, seguiti da una dose orale di 250 mg una volta al giorno per completare un ciclo di trattamento di 7 giorni

Modo di somministrazione

[Informazioni sul metodo di somministrazione, incluso il termine standard EDQM, devono essere fornite qui secondo il paragrafo 4.2 del RCP]

Se riceve più <nome di fantasia> di quanto deve

Il medico deciderà come curarla, compresa l'interruzione del trattamento e il monitoraggio per rilevare eventuali effetti negativi. Gli effetti indesiderati più comuni derivanti dalla somministrazione di una dose di <Nome di fantasia> superiore a quella prescritta sono vomito, diarrea, cefalea e nausea.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

[Questo paragrafo deve essere formulato come segue:]

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Smetta di usare <Nome di fantasia> e consulti immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- sibilo respiratorio improvviso, difficoltà respiratorie, gonfiore delle palpebre, del viso o delle labbra, eruzione cutanea o prurito che interessano prevalentemente tutto il corpo (*reazione anafilattica*, frequenza non nota)
- battito cardiaco accelerato o irregolare (*aritmia cardiaca o tachicardia da torsione di punta*, frequenza non nota)
- urine scure, perdita di appetito o ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi, segni di disturbi al fegato (*insufficienza epatica o necrosi epatica* (frequenza non nota), *epatite* (non comune: può interessare fino a 1 persona su 100))
- diarrea grave con crampi addominali, feci con tracce di sangue e/o febbre possono significare la presenza di un'infezione dell'intestino crasso (*colite da antibiotici*, frequenza non nota). Non assuma medicinali contro la diarrea che inibiscono i movimenti intestinali (*antiperistaltici*)
- macchie rossastre sul tronco non in rilievo, a forma di bersaglio o circolari, spesso con vescicole centrali, esfoliazione della cute, ulcere della bocca, della gola, del naso, dei genitali e degli occhi. Queste gravi eruzioni cutanee possono essere precedute da febbre e sintomi simil-influenzali (*sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi epidermica tossica*, frequenza non nota)
- eruzione cutanea diffusa, temperatura corporea elevata e linfonodi ingrossati (*sindrome DRESS o sindrome da ipersensibilità a farmaco*, raro (può interessare fino a 1 persona su 1000))
- eruzione cutanea diffusa, rossa e squamosa, con protuberanze sottocutanee e vescicole, accompagnata da febbre. I sintomi solitamente compaiono all'inizio del trattamento (*pustolosi esantematica acuta generalizzata*, raro (può interessare fino a 1 persona su 1000)).

Altri effetti indesiderati

Molto comune (possono interessare più di 1 persona su 10)

- diarrea
- fastidio addominale

Comune (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- mal di testa
- stare male (*vomito*), dolore allo stomaco, sensazione di star male (*nausea*)
- alterazioni nei risultati degli esami del sangue (*conta linfocitaria diminuita, conta eosinofila aumentata, conta basofila aumentata, conta dei monociti aumentata, conta dei neutrofili aumentata, bicarbonato ematico diminuito*)
- dolore in sede di iniezione
- infiammazione in sede di iniezione

Non comune (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- candidosi (*candidiasi*), un'infezione micotica della bocca e della vagina, altre infezioni micotiche
- infezione polmonare, infezione batterica della gola, infiammazione del tratto gastrointestinale, patologia respiratoria, infiammazione della mucosa all'interno del naso, infezione vaginale
- alterazioni nel numero dei globuli bianchi (*leucopenia, neutropenia, eosinofilia*)
- conta delle piastrine aumentata
- riduzione della percentuale di tutte le cellule del sangue nel volume ematico totale (*ematocrito ridotto*)
- reazioni allergiche, gonfiore delle mani, dei piedi e del viso (*angioedema*)
- mancanza di appetito
- nervosismo, difficoltà a dormire (*insonnia*)
- sensazione di capogiro, sensazione di sonnolenza (*sonnolenza*), alterazione del senso del gusto (*disgeusia*), sensazione di formicolamento (*parestesia*)
- compromissione della visione
- disturbo dell'orecchio
- sensazione di capogiro (*vertigine*)
- percezione del battito cardiaco (*palpitazioni*)

- vampata di calore
- respiro sibilante improvviso, sanguinamento dal naso
- stipsi, aria intestinale, digestione compromessa (*dispepsia*), infiammazione della mucosa dello stomaco (*gastrite*), difficoltà nella deglutizione (*disfagia*), pancia gonfia, bocca secca, eruttazione, ulcerazione della bocca, salivazione aumentata
- eruzione cutanea, prurito, orticaria, dermatite, cute secca, sudorazione aumentata in modo anomalo (*iperidrosi*)
- gonfiore e dolore alle articolazioni (osteoartrite), dolore muscolare, dolore dorsale, dolore al collo
- minzione dolorosa (*disuria*), dolore renale
- flusso mestruale a intervalli irregolari (*metrorragia*), disturbo testicolare
- tumefazione dovuta a ritenzione di liquidi, in particolare del viso, delle caviglie e dei piedi (*edema, edema della faccia, edema periferico*)
- debolezza, stanchezza, sensazione generale di malessere, febbre
- dolore toracico, dolore
- risultati delle analisi di laboratorio anormali (ad esempio esami del sangue o del fegato)
- complicazione post-procedurale

Raro (possono interessare fino a 1 persona su 1000)

- irritazione
- problemi al fegato, ingiallimento della pelle o degli occhi
- maggiore sensibilità alla luce solare

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- riduzione del numero di globuli rossi a causa di un aumento della degradazione cellulare che può causare stanchezza e cute pallida (*anemia emolitica*)
- riduzione del numero di piastrine nel sangue che può portare a sanguinamento e lividi (*trombocitopenia*)
- sentirsi arrabbiati, aggressivi, sentirsi spaventati e preoccupati (*ansia*), stato confusionale acuto (*delirium*)
- allucinazione
- mancamento (*sincope*)
- convulsioni (*crisi convulsive*)
- ridotta sensibilità al tatto, al dolore e alla temperatura (*ipoestesia*)
- sensazione di iperattività
- alterazione nel senso dell'olfatto (*anosmia, parosmia*)
- perdita totale del senso del gusto (*ageusia*)
- debolezza muscolare (*miastenia gravis*)
- tracciato elettrocardiografico (ECG) anomalo (*prolungamento dell'intervallo QT*)
- sordità, udito ridotto o fischi nelle orecchie (*tinnito*)
- pressione arteriosa bassa
- infiammazione del pancreas che provoca forti dolori addominali e alla schiena (*pancreatite*)
- cambiamento del colore della lingua
- dolore articolare (*artralgia*)
- infiammazione dei reni (*nefrite interstiziale*) e insufficienza della funzione renale

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.