

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TROZOCINA 500 mg compresse rivestite con film

TROZOCINA 200 mg/5 ml polvere per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TROZOCINA 500 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene:

Principio attivo:

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

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

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

La composizione per 100 grammi di polvere è la seguente:

Principio attivo

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

Eccipienti con effetti noti:

le compresse contengono lattosio 14,4 mg;

la sospensione contiene saccarosio 3,9 g in 5 ml di sospensione ricostituita.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Polvere per sospensione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento delle infezioni causate da germi sensibili all'azitromicina.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

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

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

Popolazioni speciali

Anziani

Il medesimo schema posologico indicato per gli adulti può essere applicato al paziente anziano.

Poiché gli anziani possono avere fattori di rischio aritmogeni, si raccomanda particolare cautela per il rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Non è richiesto un adeguamento della posologia in caso di alterata funzione renale da lieve a moderata (GFR 10 – 80 ml/min.). Si raccomanda cautela nei soggetti con grave compromissione (GFR < 10 ml/min) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con alterazione della funzione epatica da lieve a moderata non sono necessari adeguamenti della posologia (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Bambini

10 mg/Kg/die per 3 giorni consecutivi.

Per i bambini dal peso pari o superiore a 45 Kg può essere usato lo stesso dosaggio dell'adulto (500 mg/die per tre giorni consecutivi).

Peso (Kg)	Schema posologico
<15	10 mg/kg/die per 3 giorni
15-25	200 mg (5 ml)/die per 3 giorni
26-35	300 mg (7.5 ml)/die per 3 giorni
36-45	400 mg (10 ml)/die per 3 giorni
>45	500 mg/die per 3 giorni (stesso dosaggio dell'adulto)

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

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

La dose massima raccomandata del ciclo di terapia per qualsiasi trattamento pediatrico è di 1500 mg.

Modo di somministrazione

TROZOCINA deve essere sempre somministrato in dose singola giornaliera.

TROZOCINA può essere assunto indifferentemente a stomaco vuoto o dopo i pasti. L'assunzione di cibo prima della somministrazione del medicinale può attenuare gli eventuali effetti indesiderati di tipo gastrointestinale causati dall'azitromicina.

Le compresse devono essere deglutite intere.

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'azitromicina, 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 d'impiego

Ipersensibilità

Come con l'eritromicina e altri macrolidi, sono state segnalate rare reazioni allergiche gravi, tra cui l'edema angioneurotico e l'anafilassi (raramente fatale), reazioni dermatologiche tra cui pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) e eruzione cutanea con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). Alcune di queste reazioni associate a Trozocina hanno provocato sintomi ricorrenti e hanno richiesto un periodo di osservazione e trattamento prolungati.

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

Epatotossicità

Poiché il fegato è la principale via di eliminazione dell'azitromicina, il suo impiego nei pazienti con compromissione epatica importante deve essere intrapreso con cautela.

Sono stati riportati casi di alterata funzione epatica, ittero colestatico, necrosi epatica ed epatite fulminante, alcuni con esito fatale (vedere paragrafo 4.8). Per alcuni casi segnalati è stata ipotizzata una possibile correlazione con storia di malattie epatiche pregresse o concomitante assunzione di medicinali epatotossici. In caso di insorgenza di segni e sintomi di disfunzione epatica, quali improvvisa astenia associata ad ittero, urine scure, tendenza al sanguinamento o encefalopatia epatica, è necessario valutare la funzione epatica.

Interrompere immediatamente il trattamento con azitromicina in caso di sospetta insorgenza di disfunzione epatica.

Stenosi pilorica ipertrofica infantile (IHPS)

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

Derivati dell'ergotamina

In pazienti in trattamento con derivati dell'ergotamina la co-somministrazione di macrolidi ha precipitato crisi di ergotismo. Al momento non sono disponibili dati sull'interazione tra ergotamina e azitromicina. Tuttavia, essendo quest'ultima teoricamente possibile deve essere evitata la contemporanea somministrazione di azitromicina ed ergotamina.

Diarrea associata a Clostridium difficile (CDAD)

In corso di terapia possono insorgere superinfezioni con microrganismi non sensibili inclusi i funghi.

Il trattamento con gli antibiotici altera la normale flora del colon e porta a una crescita eccessiva di *C. difficile* che può risultare refrattario alla terapia antibatterica e richiedere una colectomia.

Sono stati segnalati casi di CDAD, la cui gravità variava da diarrea lieve a colite fatale.

Nei pazienti che presentano diarrea a seguito di trattamento antibiotico il *C. difficile* va considerato tra le possibili cause. Sono stati riportati casi di CDAD anche oltre due mesi dopo la somministrazione di antibiotici, pertanto un'attenta anamnesi anche remota potrebbe essere dirimente.

Insufficienza renale

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

Prolungamento dell'intervallo QT

Durante il trattamento con macrolidi, inclusa azitromicina, sono state segnalate all'ECG alterazioni della ripolarizzazione cardiaca e allungamento dell'intervallo QT, che predispongono al rischio di sviluppare aritmie cardiache comprese torsioni di punta (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, è necessario valutare un bilancio rischio/beneficio in caso di:

- Pazienti con prolungamento congenito o documentato dell'intervallo QT.
- Pazienti in trattamento con medicinali che possono determinare un prolungamento dell'intervallo QT, quali ad esempio chinidina, procainamide, dofetilide, amiodarone, sotalolo, cisapride, terfenadina, pimozide, citalopram, moxifloxacina, levofloxacina e cloroquina.
- Pazienti con alterazioni degli elettroliti, specialmente in caso di ipopotassiemia e ipomagnesiemia.
- Pazienti con bradicardia clinicamente rilevante, aritmia cardiaca o grave insufficienza cardiaca.
- Donne ed anziani che sembrano più predisposti a sviluppare un'alterazione dell'intervallo QT farmaco indotta.

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Trozocina 200 mg/5 ml polvere per sospensione orale contiene saccarosio (5 ml di sospensione contengono 3,87 g di saccarosio). I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Trozocina 200 mg/5 ml polvere per sospensione orale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flacone, cioè essenzialmente “senza sodio”.

Trozocina 500 mg compresse rivestite con film contiene lattosio.

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

Trozocina 500 mg compresse rivestite con film contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Antiacidi

Nel corso di uno studio di farmacocinetica sugli effetti derivanti dalla somministrazione contemporanea di antiacidi e azitromicina, non è stato rilevato nessun effetto sulla biodisponibilità dell'azitromicina, sebbene sia stata osservata una riduzione di circa il 25% delle massime concentrazioni sieriche. Pertanto, i pazienti in terapia con azitromicina e antiacidi non devono assumere i due farmaci contemporaneamente.

Cetirizina

Nei volontari sani, la somministrazione contemporanea di un regime di 5 giorni di azitromicina e cetirizina 20 mg allo *steady state* non ha evidenziato interazioni farmacocinetiche né alterazioni significative dell'intervallo qt.

Didanosina

È stato osservato che la somministrazione contemporanea di dosi giornaliere di azitromicina 1200 mg/die e didanosina 400 mg/die in sei pazienti HIV positivi non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica allo *steady state* della didanosina rispetto al placebo.

Digossina e colchicina

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

Zidovudina

La somministrazione di dosi singole da 1000 mg e di dosi multiple da 1200 mg o 600 mg di azitromicina non ha sostanzialmente modificato la farmacocinetica plasmatica o l'escrezione urinaria della zidovudina o del suo metabolita glucuronide. Tuttavia, la somministrazione di azitromicina ha determinato un aumento delle concentrazioni della zidovudina fosforilata, suo metabolita clinicamente attivo, nelle cellule periferiche mononucleate. L'importanza clinica di questo dato non è chiara, ma può comunque costituire un beneficio per il paziente.

L'azitromicina non interagisce significativamente con il sistema epatico del citocromo P450

L'azitromicina non induce e non inibisce il citocromo P450.

Ergotamina

A causa della possibile insorgenza di crisi di ergotismo, l'uso concomitante di azitromicina e derivati dell'ergotamina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori della HMG-CoA reduttasi

Test di laboratorio non hanno dimostrato un effetto dell'azitromicina sull'attività della HMG CoA reduttasi.

Tuttavia, sono stati segnalati casi post-marketing di rabdomiolisi in pazienti in trattamento con azitromicina e statine.

Carbamazepina

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

Cimetidina

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

Ciclosporina

In uno studio di farmacocinetica condotto su volontari sani ai quali sono state somministrate una dose orale di 500 mg/die di azitromicina per 3 giorni e successivamente una dose orale unica di 10 mg/kg di ciclosporina, sono stati riscontrati innalzamenti significativi dei valori C_{max} e AUC₀₋₅ della ciclosporina. Pertanto, l'eventuale somministrazione contemporanea dei due farmaci richiede cautela. Qualora la cosomministrazione dei due farmaci fosse strettamente necessaria, si dovranno attentamente monitorare i livelli della ciclosporina e il dosaggio di quest'ultima dovrà essere modificato di conseguenza.

Efavirenz

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

Fluconazolo

La somministrazione concomitante di una dose singola di azitromicina (1200 mg) non ha alterato la farmacocinetica di una dose singola di fluconazolo (800 mg). Il tempo di esposizione totale e l'emivita dell'azitromicina non sono state influenzate dalla somministrazione contemporanea di fluconazolo, mentre è stata osservata una diminuzione della C_{max} (18%) clinicamente irrilevante. Non è necessaria alcuna modifica del dosaggio quando l'azitromicina viene somministrata in associazione al fluconazolo.

Indinavir

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

Metilprednisolone

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

Midazolam

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

Nelfinavir

La somministrazione concomitante di azitromicina (1200 mg) e nelfinavir allo *steady state* (750 mg tre volte al giorno) ha prodotto un aumento delle concentrazioni dell'azitromicina che non hanno fatto osservare reazioni avverse clinicamente significative.

Rifabutina

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

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

Sildenafil

Nei volontari sani di sesso maschile, non sono stati riscontrati effetti di azitromicina (500 mg/die per 3 giorni) sulle AUC e C_{max} del sildenafil o del suo principale metabolita in circolo.

Teofillina

La somministrazione contemporanea di azitromicina e teofillina a volontari sani non ha evidenziato un'interazione clinicamente significativa tra i due farmaci.

Terfenadina

Gli studi di farmacocinetica non hanno evidenziato interazioni tra azitromicina e terfenadina, tuttavia nei casi di interazione segnalati non è stato possibile stabilire o escludere una correlazione.

Triazolam

In 14 volontari sani, la somministrazione concomitante di azitromicina 500 mg il 1° giorno e 250 mg il 2° giorno e di triazolam 0,125 mg al 2° giorno non ha avuto effetti significativi sulle variabili farmacocinetiche del triazolam rispetto al triazolam e al placebo.

Trimetoprim/sulfametoxazolo

Dopo somministrazione concomitante per 7 giorni di trimetoprim/sulfametoxazolo (160 mg/800 mg) e di azitromicina (1200 mg), al 7° giorno non è stato riscontrato alcun effetto significativo sulle concentrazioni di picco, sul tempo di esposizione o sull'escrezione urinaria sia del trimetoprim che del sulfametoxazolo.

Anticoagulanti orali di tipo cumarinico

Nel corso di uno studio di farmacocinetica condotto su volontari sani è stato osservato che l'azitromicina non modifica l'effetto anticoagulante di una singola dose di warfarin da 15 mg.

Nella fase post-marketing sono stati segnalati casi di potenziamento dell'azione anticoagulante a seguito della somministrazione concomitante di azitromicina e anticoagulanti orali di tipo cumarinico. Benché non sia stata stabilita una relazione causale, si consiglia di rivalutare la frequenza con cui monitorare il tempo di protrombina quando si somministra l'azitromicina a pazienti che ricevono anticoagulanti di tipo cumarinico.

Non sono stati condotti studi di interazione tra azitromicina ed altri anticoagulanti.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Da studi sugli animali è noto che azitromicina attraversa la placenta ma non sono disponibili dati clinici sul rischio in donne in gravidanza. La somministrazione di azitromicina durante la gravidanza deve essere presa in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre supera il rischio per il nascituro.

Allattamento

È stato riportato che l'azitromicina è escreta nel latte materno, ma non sono disponibili studi. La somministrazione di azitromicina durante l'allattamento con latte materno deve essere presa in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre supera il rischio per il bambino.

Fertilità

Studi sui ratti hanno riportato una riduzione del tasso di fertilità. La rilevanza di questi risultati nell'uomo non è nota.

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

Non sono stati condotti studi sugli effetti di azitromicina sulla capacità di guidare o di usare macchinari.

Tuttavia, in caso di insorgenza di disturbi della vista o di effetti indesiderati che possano compromettere l'attenzione si raccomanda l'astensione dalla guida di veicoli e dall'utilizzo di macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Nella tabella sottostante sono elencate le reazioni avverse identificate durante la conduzione di studi clinici e nel post-marketing, suddivise in base alla classificazione per sistemi, organi e frequenza. La frequenza viene definita utilizzando i seguenti parametri:

Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto raro ($< 1/10.000$); e Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Frequenza non nota
Infezioni ed Infestazioni			Candidosi Infezioni vaginali		Colite pseudo membranosa

			Polmoniti Infezioni micotiche Infezioni batteriche Faringiti Gastroenteriti Disturbi respiratori Riniti Candidosi orale		(vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia Neutropenia Eosinofilia		Trombocitopenia Anemia emolitica
Disturbi del sistema immunitario			Angioedema Ipersensibilità		Reazione anafilattica (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Anoressia		
Disturbi psichiatrici			Nervosismo Insonnia	Agitazione	Agitazione Aggressività Ansia Delirio Allucinazioni
Patologie del sistema nervoso		Cefalea	Capogiro Sonnolenza Disgeusia Parestesie		Sincope Convulsioni Ipoestesia Iperattività psicomotoria Anosmia Ageusia Parosmia Miastenia gravis (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'occhio			Disabilità visiva		
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Disturbi auricolari Vertigini		Compromissione dell'udito incluso sordità e/o tinnito

Patologie cardiache			Palpitazioni		Torsioni di punta (vedere paragrafo 4.4) Aritmia (vedere paragrafo 4.4) inclusa tachicardia ventricolare Prolungamento del QT (vedere paragrafo 4.4)
Patologie vascolari			Vampate di calore		Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea Epistassi		
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Vomito, Dolore addominale Nausea	Costipazione Flatulenza Dispepsia Gastrite Disfagia Distensione addominale Secchezza della bocca Eruttazione Ulcerazione della bocca Ipersecrezione salivare		Pancreatite Scolorimento della lingua
Patologie epatobiliari				Alterata funzionalità epatica Ittero colestatico	Insufficienza epatica (che raramente ha portato al decesso, vedere paragrafo 4.4) Epatite fulminante Necrosi epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Rash Prurito Orticaria Dermatite Secchezza	Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)	Sindrome di Stevens-Johnson Necrolisi epidermica tossica

			della pelle Iperidrosi	Reazioni di fotosensibilità Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)	Eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletri co e del tessuto connettivo			Osteoartrite Mialgia Dolore di schiena Dolore al collo		Artralgia
Patologie renali e urinarie			Disuria Dolore renale		Insufficienza renale acuta Nefrite interstiziale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Metrorragia Disturbi testicolari		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore nel sito di iniezione *Infiammazione del sito di iniezione	Edema Astenia Malessere Affaticamento Edema del volto Dolore toracico Piressia Dolore Edema periferico		
Esami diagnostici		Diminuzione della conta dei linfociti Aumento della conta degli eosinofili Diminuzione del bicarbonato ematico Aumento dei basofili Aumento dei monociti Aumento dei neutrofili	Aumento dell'aspartato amino transferasi Aumento dell'alanino amino transferasi Aumento della bilirubinemia Aumento dell'urea ematica Aumento della creatininemia		

			Anormalità della potassiemia Aumento della fosfatasi alcalina ematica Aumento del cloro Aumento del glucosio Aumento delle piastrine Diminuzione dell'ematocrito Aumento del bicarbonato Anormalità del sodio		
Traumatismo, avvelenamento e complicanze da procedura			Complicazioni post procedurali		

*solo con la polvere per soluzione per infusione

Reazioni avverse correlate alla profilassi e trattamento del Mycobacterium Avium Complex, segnalate nel corso di studi clinici e durante il post-marketing. Queste reazioni avverse differiscono da quelle riportate con le formulazioni a rilascio immediato o a rilascio prolungato, nel tipo di o nella frequenza:

	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	
Patologie del sistema nervoso		Capogiro Emicrania Parestesia Disgeusia	Ipoestesia
Patologie dell'occhio		Compromissione della vista	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Sordità	Compromissione dell'udito Tinnito
Patologie cardiache			Palpitazioni
Patologie gastrointestinali	Diarrea Dolore addominale Nausea Flatulenza		

	Disturbi addominali Perdita delle feci		
Patologie epatobiliari			Epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Prurito	Sindrome di Stevens-Johnson Reazioni di fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento	Astenia Malessere

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Gli eventi avversi verificatisi con dosi superiori a quelle consigliate sono stati simili a quelli registrati con dosi normali. In caso di sovradosaggio, sono indicate le appropriate misure generali sintomatiche e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterici per uso sistemico – Macrolidi, codice ATC: J01FA10.

L'azitromicina è la prima di una sotto-classe di antibiotici macrolidi, denominata azalidi, ed è chimicamente diversa dall'eritromicina. Chimicamente è derivata dall'inserimento di un atomo di azoto nell'anello lattonico dell'eritromicina A.

La sua denominazione chimica è: 9-deossi-9a-aza-9a-metil-9a-omoeritromicina A. Il peso molecolare è 749,0.

Meccanismo d'azione:

L'azitromicina si lega al rRNA 23S della subunità ribosomiale 50S. L'azitromicina blocca la sintesi proteica inibendo la fase di transpeptidazione/traslocazione della sintesi proteica e inibendo l'assemblaggio della subunità ribosomiale 50S.

Metodologia per la determinazione della sensibilità in vitro all'azitromicina

Breakpoints di sensibilità per azitromicina

	MIC (mg/L)	
	Sensibile	Resistente
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.25	> 0.5
Streptococco b emolitico ^a	≤ 0.25	> 0.5

Breakpoints di sensibilità per azitromicina

	MIC (mg/L)	
	Sensibile	Resistente
<i>Haemophilus influenzae</i> ^b	---	---
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0.25	> 0.5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ^c	---	----

^a include i gruppi A, B, C, G.

^b Le prove cliniche sull'efficacia dei macrolidi nelle infezioni respiratorie da H. influenzae sono contrastanti a causa degli alti tassi di guarigione spontanea. In caso di necessità di testare qualsiasi macrolide contro questa specie, i cut-off epidemiologici (ECOFF) dovrebbero essere utilizzati per rilevare ceppi con resistenza acquisita. L'ECOFF per azitromicina è 4 mg / L.

^c L'azitromicina viene sempre utilizzata insieme ad un altro agente efficace. A scopo di test con l'obiettivo di rilevare i meccanismi di resistenza acquisiti, l'ECOFF è di 1 mg / L.

EUCAST = European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; Version 10.0 valid from 2020-01-01;

MIC = Concentrazione Minima Inibente.

Spettro antibatterico

L'azitromicina mostra resistenze crociate con i germi Gram-positivi eritromicina-resistenti. Alcune modificazioni ribosomiali determinano resistenze crociate con altre classi di antibiotici i cui siti di legame ribosomiale si sovrappongono a quelli dei macrolidi: i lincosamidi (inclusa la clindamicina), e le Streptogramine di tipo B (che includono ad esempio quinupristina componente di quinupristina/dalfopristina). Nel corso del tempo è stata notata una diminuzione della sensibilità ai macrolidi in particolare nello *Streptococcus pneumoniae* e nello *Staphylococcus aureus*, ed è stato anche osservato in streptococchi del gruppo *viridans* e nello *Streptococcus agalactiae*.

Batteri Gram-positivi aerobi facoltativi (isolati eritromicina-sensibili):

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

Batteri Gram-negativi aerobi facoltativi:

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

Anaerobi:

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

Altre specie batteriche:

Borrelia burgdorferi, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae**, *Mycoplasma pneumoniae**, *Treponema pallidum*, e *Ureaplasma urealyticum*.

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

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

In seguito alla valutazione degli studi condotti su bambini, l'uso di azitromicina non è raccomandato per il trattamento della malaria, né come monoterapia né associato con cloroquina o farmaci a base di artemisinina, poiché non è stata stabilita una non inferiorità rispetto ai medicinali raccomandati per il trattamento della malaria non complicata non è stata stabilita.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'azitromicina si presenta maggiormente stabile a pH gastrico in confronto all'eritromicina. Nell'uomo, dopo somministrazione orale, l'azitromicina si distribuisce velocemente ed ampiamente a tutto l'organismo; il tempo richiesto per ottenere livelli di picco plasmatico è di 2-3 ore.

Distribuzione

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

Studi di farmacocinetica nell'uomo hanno dimostrato livelli tissutali di azitromicina più elevati rispetto a quelli plasmatici (fino a 50 volte le concentrazioni massime osservate nel plasma), indicando così che il farmaco è altamente legato ai tessuti. Le concentrazioni in organi bersaglio quali il polmone, le tonsille e la prostata, superano i valori delle MIC₉₀ per i patogeni più comuni, dopo una singola somministrazione orale di 500 mg.

Eliminazione

Il tempo di emivita plasmatica terminale riflette strettamente il tempo di emivita di deplezione tissutale (da 2 a 4 giorni). Circa il 12% di una dose EV viene eliminata nelle urine come farmaco immodificato in 3 giorni, la maggior parte nelle prime 24 ore. L'eliminazione biliare costituisce la principale via di eliminazione di farmaco immodificato dopo somministrazione orale. Concentrazioni molto elevate di farmaco immodificato sono state trovate nella bile umana insieme a 10 metaboliti, questi ultimi formati mediante processi di N- e O-demetilazione, mediante idrossilazione della desosamina e dell'anello agliconico e mediante scissione dei cladiniosi-coniugati. Studi condotti mediante HPLC e metodo microbiologico per valutare le concentrazioni tissutali di tali metaboliti hanno dimostrato che essi non giocano alcun ruolo nell'attività antimicrobica dell'azitromicina.

Studi di farmacocinetica su popolazioni speciali

Anziani

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

Alterata funzionalità renale

A seguito di monosomministrazione orale di 1 grammo di azitromicina, non sono stati riscontrati effetti farmacocinetici in pazienti con disfunzione renale da lieve a moderata (GFR 10 - 80 ml/min.). Sono state invece rilevate differenze statisticamente significative nei valori di AUC₀₋₁₂₀ (8.8 µg-h/ml vs. 11.7 µg-h/ml), C_{max} (1.0 µg/ml vs. 1.6 µg/ml) e CL_r (2.3 ml/min./kg vs. 0.2 ml/min.kg) tra il gruppo con disfunzione renale grave (GFR < 10 ml/min.) e il gruppo con funzionalità renale normale.

Alterata funzionalità epatica

Nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve (Classe A) moderato (Classe B), non è stata dimostrata alcuna evidenza di modificazioni significative della farmacocinetica sierica dell'azitromicina rispetto ai soggetti con normale funzionalità epatica. In questi pazienti l'eliminazione dell'azitromicina attraverso le urine sembra aumentare, probabilmente come compenso per la ridotta clearance epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi animali condotti con dosi elevate che superavano di 40 volte la dose massima impiegata nella pratica clinica, è stato osservato che l'azitromicina causa una fosfolipidosi reversibile, generalmente senza evidenti conseguenze tossicologiche. L'effetto si è dimostrato reversibile con l'interruzione del trattamento con azitromicina. Il significato di tali risultati sia per gli animali sia per gli uomini è sconosciuto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

TROZOCINA 500 mg compresse rivestite con film:

amido pregelatinizzato, calcio fosfato acido anidro, sodio carmellosa, magnesio stearato, sodio laurilsolfato, acqua deionizzata.

Il rivestimento contiene:

titanio diossido, lattosio, ipromellosa, triacetina, acqua deionizzata.

TROZOCINA 200 mg/5 ml polvere per sospensione orale:

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

TROZOCINA 500 mg compresse rivestite con film: 2 anni.

TROZOCINA 200 mg/5 ml polvere per sospensione orale: 2 anni.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

TROZOCINA 500 mg compresse rivestite con film:

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

TROZOCINA 200 mg/5 ml polvere per sospensione orale:

Flacone di polietilene ad alta densità contenente 1500 mg di principio attivo con chiusura a prova di bambino e adeguato dosatore graduato (siringa) ed apposito adattatore da applicare sul flacone per somministrazione pediatrica.

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

PREPARAZIONE E SOMMINISTRAZIONE DELLA SOSPENSIONE

- Agitare il flacone contenente la polvere prima di aggiungere acqua. –
- Utilizzare l'apposito dosatore posizionato sul tappo di chiusura della confezione e riempirlo con acqua fino alla riga (corrispondente a 19 ml), per una sola volta.
- Versare l'acqua dal dosatore nel flacone.
- Agitare bene affinché tutta la polvere passi in sospensione.
Un ml di sospensione così ricostituita contiene 40 mg di azitromicina (pari a 200 mg per una dose di 5 ml).

Agitare sempre la sospensione prima dell'uso.

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

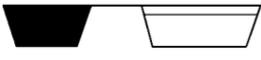
1. dosatore graduato "cucchiaino doppio",

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

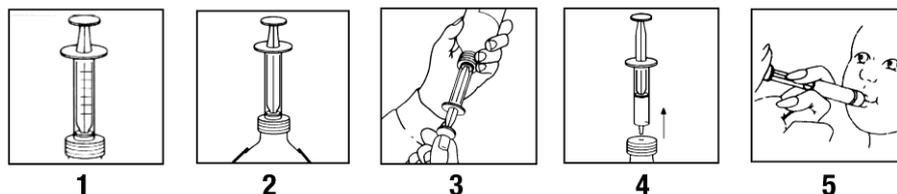
2. dosatore graduato "siringa",

Da utilizzare per i bambini di peso inferiore a 15 kg

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

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

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



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

ATTENZIONE

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alfasigma S.p.A. via Ragazzi del '99, n. 5 - 40133 Bologna (BO)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TROZOCINA 500 mg compresse rivestite con film, 3 compresse - A.I.C. n. 027948064

TROZOCINA 200 mg/5 ml polvere per sospensione orale, 1 flacone da 1500 mg - A.I.C. n. 027948052

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 5 maggio 1992

Data del rinnovo più recente: novembre 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

09 marzo 2022

ST 135