

**Sintesi del foglietto illustrativo di 027948064 - TROZOCINA\*3CPR RIV 500MG**

## DENOMINAZIONE

TROZOCINA

## CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Antibatterici per uso sistemico, macrolidi.

## PRINCIPI ATTIVI

Compresse 500 mg: Azitromicina biidrato 524,110 mg pari a Azitromicina base 500 mg. 200 mg/5 ml polvere per sospensione orale: la sospensione e ricostituita contiene 40 mg di azitromicina per ml (200 mg per una dose di 5 ml).

## ECCIPIENTI

Compresse 500 mg: amido pregelatinizzato, calcio fosfato acido anidro, sodio carmellosa, magnesio stearato, sodio laurilsolfato, acqua deionizzata. Rivestimento: titanio diossido, lattosio, ipromellosa, triacetina, acqua deionizzata. 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.

## INDICAZIONI

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).

## CONTROINDICAZIONI/EFF.SECONDAR

Ipersensibilita' al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Ipersensibilita' all'eritromicina o ad uno qualsiasi degli antibiotici macrolidi o ketolidi. Grave insufficienza epatica. L'azitromicina e' generalmente controindicata in gravidanza, durante l'allattamento e nella primissima infanzia.

## POSOLOGIA

Adulti. 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. Trattamento delle malattie sessualmente trasmesse, causate da ceppi sensibili di Chlamydia trachomatis o di Haemophilus ducreyi: 1000 mg, assunti una sola volta, in un'unica somministrazione orale. Anziani. Applicare il medesimo schema posologico. Bambini: 10 mg/Kg/die per 3 giorni consecutivi. Per i bambini dal peso pari o superiore a 45 Kg puo' essere usato lo stesso dosaggio dell'adulto (500 mg/die per tre e giorni consecutivi). <15 Kg, 10 mg/kg/die per 3 giorni; 15-25 Kg, 200 mg (5 ml)/die per 3 giorni; 26-35 Kg, 300 mg (7.5 ml)/die per 3 giorni; 36-45 Kg, 400 mg (10 ml)/die per 3 giorni; >45 Kg, 500 mg/die per 3 giorni (stesso dosaggio dell'adulto). Per il trattamento dell'otite media acuta nei bambini, il dosaggio previsto e' 10 mg/kg/die per 3 gi

(Continua...)

**Sintesi del foglietto illustrativo di 027948064 - TROZOCINA\*3CPR RIV 500MG**

orni consecutivi oppure 30 mg/kg in un'unica somministrazione. Per il trattamento della faringite streptococcica nei bambini si sono dimostrate efficaci sia la dose di 10 mg/kg che quella di 20 mg/kg, entrambe in un'unica somministrazione e per tre giorni consecutivi; tuttavia, non dovrà essere superata la dose giornaliera di 500 mg. Negli studi clinici con i due dosaggi, è stata osservata un'efficacia sovrapponibile, ma con il dosaggio di 20 mg/kg/die è stata verificata una maggiore eradicazione batterica. Tuttavia, nel trattamento della faringite da *Streptococcus pyogenes* e nella profilassi della febbre reumatica, la penicillina è il farmaco di scelta. La dose totale massima consigliata per qualsiasi terapia pediatrica è di 1500 mg. Il farmaco deve essere sempre somministrato in dose singola giornaliera. Il medicinale può essere assunto indifferentemente a stomaco vuoto o dopo i pasti. L'assunzione di cibo prima della somministrazione del prodotto può attenuare gli eventuali effetti indesiderati di tipo gastrointestinale causati dall'azitromicina. Le compresse devono essere deglutite intere. Agitare il flacone contenente la polvere prima dell'uso. Aggiungere acqua nel flacone utilizzando l'apposito dosatore annesso alla confezione. Agitare bene. Agitare sempre la sospensione prima dell'uso. Alterata funzionalità renale Non è richiesto un aggiustamento posologico nei pazienti con alterazione della funzionalità renale da lieve a moderata (GFR 10 - 80 ml/min.) mentre bisogna avere cautela in quelli con grave compromissione (GFR < 10 ml/min.). Alterata funzionalità epatica: nei pazienti con alterazione della funzionalità epatica da lieve a moderata può essere usato lo stesso dosaggio dei pazienti con funzionalità epatica normale.

**CONSERVAZIONE**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

**AVVERTENZE**

Come con l'eritromicina e altri macrolidi sono state raramente riportate reazioni allergiche gravi, incluse angioedema e anafilassi (raramente fatale), che possono recidivare, anche in assenza di una nuova assunzione del farmaco, dopo la sospensione del trattamento sintomatico. Queste reazioni richiedono la sospensione del farmaco e l'instaurarsi di un trattamento sintomatico seguito da un periodo di osservazione prolungato. Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (GFR < 10 ml/min.), è stato osservato un aumento del 33% dell'esposizione sistemica all'azitromicina. In pazienti con insufficienza epatica di grado lieve-moderato, non è stata dimostrata alcuna evidenza di modificazioni significative della farmacocinetica sierica dell'azitromicina rispetto a persone con funzionalità epatica normale. In questi pazienti l'eliminazione di azitromicina attraverso le urine sembra aumentare, probabilmente come compenso per la ridotta clearance epatica. Tuttavia, dal momento che il fegato rappresenta la principale via di eliminazione, dovrebbe essere posta attenzione, sotto sorveglianza medica, nell'uso di azitromicina in pazienti con malattie epatiche o in insufficienza epatica. In pazienti in trattamento con derivati dell'ergo

(Continua...)

**Sintesi del foglietto illustrativo di 027948064 - TROZOCINA\*3CPR RIV 500MG**

tamina la co-somministrazione di antibiotici macrolidi ha precipitato crisi di ergotismo. Attualmente non vi sono dati a disposizione sulla possibilita' teorica di insorgenza di crisi di ergotismo; pertanto, azitromicina ed ergotamina non dovrebbero essere somministrate contemporaneamente. Così' come con ogni altra preparazione antibiotica, e' raccomandata una particolare osservazione per l'eventuale insorgenza di superinfezioni con microrganismi non sensibili inclusi i funghi. Con l'uso di quasi tutti gli antibiotici, tra cui l'azitromicina, sono stati segnalati casi di diarrea associata a Clostridium difficile (CDAD), la cui gravita' puo' variare da diarrea lieve a colite fatale. Il trattamento con gli antibiotici altera la normale flora del colon e porta a una crescita eccessiva di C. difficile. Il C. difficile produce le tossine A e B che contribuiscono allo sviluppo della diarrea. I ceppi di C. difficile che producono tossine in eccesso causano un aumento dei tassi di morbilita' e mortalita', poiche' queste infezioni sono in genere refrattarie alla terapia antibatterica e richiedono spesso una colectomia. Bisogna considerare la possibilita' di diarrea associata a C. difficile in tutti i pazienti che presentano diarrea a seguito di trattamento antibiotico. E' inoltre necessaria un'attenta anamnesi poiche' i casi di diarrea associata a C. difficile sono stati segnalati anche oltre due mesi dopo la somministrazione di antibiotici. In caso di infezioni sessualmente trasmesse e' necessario escludere una concomitante infezione da Treponema pallidum. Nel trattamento con altri macrolidi e' stato riscontrato un prolungamento della ripolarizzazione cardiaca e dell'intervallo QT, con il rischio di sviluppare aritmia cardiaca e torsioni di punta. Nei pazienti con un rischio piu' elevato di prolungamento della ripolarizzazione cardiaca, non si puo' escludere del tutto un effetto analogo con l'azitromicina. La sospensione contiene 3,9 g di saccarosio per ogni 5 ml: di cio' si tenga conto nel caso in cui la polvere per sospensione orale venga somministrata a pazienti con disfunzioni genetiche o acquisite del metabolismo dei carboidrati. 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. Le compresse contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

**INTERAZIONI**

Antiacidi. Non e' stato rilevato nessun effetto sulla biodisponibilita' 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. La somministrazione contemporanea non ha evidenziato interazioni farmacocinetiche ne' alterazioni significative dell'intervallo QT. Didanosina. La somministrazione contemporanea in pazienti HIV positivi non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica allo steady state della didanosina rispetto al placebo. Digossina. Alcuni antibiotici macrolidi possono compromettere in alcuni pazienti il metabolismo microbico della digossina a livello intestinale. Er

**(Continua...)**

**Sintesi del foglietto illustrativo di 027948064 - TROZOCINA\*3CPR RIV 500MG**

gotamina. L'uso concomitante di azitromicina e derivati dell'ergotamina e' sconsigliato. Zidovudina. La somministrazione di azitromicina non ha 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. L'importanza clinica di questo dato non e' chiara, ma puo' comunque costituire un beneficio per il paziente. L'azitromicina non interagisce significativamente con il sistema epatico del citocromo P450. Atorvastatina. La somministrazione concomitante non ha causato alterazioni dell'attivita' HMG CoA reduttasica. Carbamazepina. Non e' stato osservato alcun effetto significativo sui livelli plasmatici della carbamazepina o del suo metabolita attivo. Cimetidina. Non si sono evidenziate alterazioni nella farmacocinetica dell'azitromicina. Ciclosporina. Sono stati riscontrati innalzamenti significativi dei valori Cmax e AUC 0-5 della ciclosporina. Efavirenz. La somministrazione concomitante non ha prodotto interazioni farmacocinetiche clinicamente significative. Fluconazolo. La somministrazione concomitante non ha alterato la farmacocinetica di una dose singola di fluconazolo. Indinavir. La somministrazione concomitante non ha evidenziato un effetto statisticamente significativo sulla farmacocinetica dell'indinavir. Metilprednisolone. L'azitromicina non influisce in modo significativo sulla farmacocinetica del metilprednisolone. Midazolam. La somministrazione concomitante di azitromicina non ha comportato cambiamenti clinicamente significativi. Nelfinavir. La somministrazione concomitante ha prodotto un aumento delle concentrazioni dell'azitromicina. Rifabutina. La somministrazione concomitante 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 determina neutropenia, non e' stato possibile stabilire una relazione di causalita' tra i suddetti episodi di neutropenia e l'associazione rifabutina-azitromicina. Teofillina. La somministrazione contemporanea di azitromicina e teofillina non ha evidenziato interazioni. Terfenadina. Non sono state evidenziate interazioni. Triazolam. La somministrazione concomitante non ha avuto effetti significativi sulle variabili farmacocinetiche. Trimetoprim/Sulfametossazolo. Dopo somministrazione concomitante non e' stato riscontrato alcun effetto significativo sulle concentrazioni di picco, sul tempo di esposizione o sull'escrezione urinaria sia del trimetoprim che del sulfametossazolo. Anticoagulanti orali di tipo cumarinico. E' stato osservato che l'azitromicina non modifica l'effetto anticoagulante di una singola dose di warfarin. 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. Per quanto riguarda l'uso concomitante di azitromicina e di altri farmaci che agiscono sulla coagulazione, poiché non sono stati condotti studi specifici di interazione, si consiglia un attento monitoraggio di quei pazienti che assumono

(Continua...)

**Sintesi del foglietto illustrativo di 027948064 - TROZOCINA\*3CPR RIV 500MG**

o i suddetti farmaci in associazione.

**EFFETTI INDESIDERATI**

Sistema ematico e linfatico: negli studi clinici sono stati riscontrati alcuni episodi transitori di lieve neutropenia, sebbene non sia stata accertata una relazione causale con l'azitromicina. Sistema uditivo e vestibolare: in seguito all'assunzione di azitromicina sono stati osservati alcuni episodi di alterazione della funzionalità uditiva, inclusi perdita della funzionalità uditiva, sordità e/o tinnito, che nella gran parte dei casi si sono verificati nel corso di studi sperimentali condotti con dosaggi più elevati e per periodi più lunghi rispetto a quelli normalmente raccomandati. Quando è stato possibile ottenere informazioni relative al decorso dei pazienti è stato constatato che nella maggior parte dei casi si è trattato di episodi reversibili. Sistema gastrointestinale: nausea, vomito, diarrea, feci molli, disturbi addominali (dolore/crampi) e flatulenza. Sistema epato-biliare: alterazione della funzionalità epatica. Cute e tessuti sottocutanei: sono state riportate reazioni allergiche tra cui rash e angioedema. Nell'esperienza post-marketing, sono stati riportati i seguenti effetti indesiderati: Infezioni: moniliasi e vaginite. Sistema ematico e linfatico: trombocitopenia. Sistema immunitario: anafilassi (raramente fatale). Metabolismo e nutrizione: anoressia. Sintomi psichiatrici: comportamento aggressivo, irritabilità, agitazione e ansia. Sistema nervoso: capogiro/leggera vertigine, convulsioni (come riscontrato con altri macrolidi), mal di testa, sonnolenza, parestesia, ipoestesia, iperattività e sincope. Raramente si sono verificati casi di alterazione e/o perdita del gusto e dell'odorato; non è stata comunque stabilita una relazione di causalità. Sistema uditivo e vestibolare: vertigine. Sintomi cardiaci: come con altri macrolidi, si sono verificati alcuni casi di palpitazioni ed aritmie, tra cui tachicardia ventricolare. Sono stati segnalati rari casi di prolungamento dell'intervallo QT e torsioni di punta. Una relazione causale tra l'azitromicina e questi effetti non è stata accertata. Sistema vascolare: ipotensione. Sistema gastrointestinale: vomito/diarrea (raramente disidratazione), dispepsia, stipsi, colite pseudomembranosa, pancreatite e raramente scolorimento della lingua. Sistema epato-biliare: sono stati segnalati epatite e ittero colestatico. Sono stati segnalati inoltre rari casi di necrosi epatiche e insufficienza epatica che hanno raramente portato al decesso del paziente. Non è stata comunque stabilita una relazione di causalità. Cute e tessuti sottocutanei: sono state riportate reazioni allergiche tra cui prurito, rash, fotosensibilità, edema, orticaria e angioedema. Sono stati raramente riportati alcuni episodi di gravi reazioni cutanee come eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi e pidermica tossica. Apparato muscoloscheletrico e tessuti connettivi: artralgia. Sistema renale e vie urinarie: sono stati riportati nefrite interstiziale ed insufficienza renale acuta. Sintomi generali: sono stati riportati casi di astenia, sebbene non sia stata accertata una relazione di causalità con azitromicina; spossatezza e malessere.

**GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO**

(Continua...)

**Sintesi del foglietto illustrativo di 027948064 - TROZOCINA\*3CPR RIV 500MG**

Sono stati condotti studi di riproduzione animale con l'utilizzo di dosi scalari fino al raggiungimento delle concentrazioni tossiche matern e. Da questi studi non e' risultata alcuna evidenza di pericoli per il feto a causa dell'azitromicina. Non sono tuttavia disponibili studi adeguati e ben controllati nelle donne in gravidanza. Poiche' gli studi di riproduzione animale non sono sempre predittivi della risposta umana, il medicinale durante la gravidanza deve essere usato soltanto se strettamente necessario. Non esistono dati sulla secrezione nel latte materno. Poiche' molti farmaci sono escreti nel latte materno, il farmaco deve pertanto essere usato nelle donne durante l'allattamento e nella primissima infanzia solamente ove i benefici potenziali superino chiaramente i rischi.