

Macrolidi

Indicazioni e dosaggi registrati			
	Azitromicina	Claritromicina	Eritromicina
Vie di somministrazione	os - ev	os - ev	os - ev - im
Forme farmaceutiche disponibili	Compresse da 500 e 600 mg Sospensione orale B 200 mg/5ml Flacone 500 mg polv + solv. ev	Compresse RM 500 mg Compresse da 250 e 500 mg Granulato 125 e 250 mg/5ml 100ml Buste granulato da 250 e 500 mg Flacone 500 mg polv + solv ev	Flac. granualto nipio 50g Buste da 500 mg e 1g Compresse da 250 e 600mg Compresse CM da 200 mg Sospensione 10%100 ml Flacone 500 mg e 1g im ev
Indicazioni riportate in scheda tecnica			
1) Trattamento delle infezioni causate da patogeni sensibili alla Claritromicina: <ul style="list-style-type: none"> • Infezioni tratto rino-faringeo e seni paranasali • Otite media acuta • Infezioni tratto respiratorio inferiore (bronchiti, polmoniti batteriche e polmoniti atipiche) • Infezioni della pelle (impetigine, erisipela, follicolite, foruncolosi e ferite infette) • Inf. odontostomatologiche acute e croniche • Inf. micobatteriche localizzate o diffuse, sostenute da <i>Mycobacterium Avium</i> o <i>intracellulare</i> • Infezioni localizzate da <i>Mycobacterium chelonae</i>, <i>fortuitum</i> o <i>kansasii</i> • Eradicazione di <i>Helicobacter pylori</i> (Hp) 		<p>Dosaggi per os 250-500 mg x 2/die per 6-14 g oppure 1-2 cpr RM da 500 mg in unica somministrazione/ die per 6-14 g eradicazione Hp 500 mg x 2/die e x 3/die per 7-14 gg</p> <p><i>Infezioni da Micobatteri:</i> 500 mg x 2/die fino a 1g x 2/die anche in associazione con altri farmaci, fino a miglioramento</p> <p>Dosaggi ev 4-8 mg/kg/die da suddividere in due somministrazioni per 6-14 g non superare 1g/die</p>	
2) Trattamento delle infezioni causate da patogeni sensibili all'Azitromicina: <ul style="list-style-type: none"> • Infezioni odontostomatologiche • Infezioni alte vie respiratorie (otiti medie, sinusiti, tonsilliti e faringiti) • Infezioni basse vie respiratorie (bronchiti e polmoniti) • Infezioni della cute e dei tessuti molli • Uretriti non gonococciche (da <i>Chlamydia trachomatis</i>) • Ulcera molle (da <i>Haemophilus ducrey</i>) • Profilassi delle infezioni da MAC (<i>Mycobacterium Avium Complex</i>), da solo o in associazione con rifabutina. Trattamento delle infezioni da MAC disseminate in pazienti HIV in stadio avanzato in associazione con etambutolo 	<p>Dosaggi per os 500 mg/die per 3 giorni</p> <p>Trattamento malattie da <i>Chlamydia</i> o <i>Haemophilus ducrey</i>: 1g in unica somministrazione</p> <p>Profilassi MAC in pz con HIV: 1200 mg in unica somministr. /sett.</p> <p>Trattamento MAC in pz HIV: 600mg/die in associazione ad altri antimicobatterici</p>		
3) Trattamento della polmonite acquisita in comunità (CAP) causata da organismi sensibili, inclusa la <i>Legionella pneumoniae</i> , in pazienti che richiedono una terapia iniziale per via endovenosa.		<p>Dosaggi ev 500 mg/die per almeno 2 giorni, da proseguire con Azitromicina os 500 mg per 7-10 gg</p>	
4) Trattamento della malattia infiammatoria pelvica causata da germi sensibili in pazienti che richiedono una terapia iniziale per via endovenosa.		<p>Dosaggi ev 500 mg/die per 1-2 giorni, da proseguire con Azitromicina 250 mg/die per os per 7 gg</p>	

segue

Indicazioni e dosaggi registrati			
	Azitromicina	Claritromicina	Eritromicina
	<p>5) Infezioni delle vie respiratorie superiori e inferiori sostenute da <i>Streptococcus pyogenes</i> e <i>Diplococcus pneumoniae</i>. Trattamento della polmonite primaria atipica sostenuta da <i>Mycoplasma pneumoniae</i>. Infezioni della cute e dei tessuti molli da <i>Streptococcus pyogenes</i> e <i>Staphylococcus aureus</i>. Profilassi a breve termine dell'endocardite batterica da streptococchi beta emolitici prima di interventi odontoiatrici o altri atti operatori in pazienti con anamnesi di febbre reumatica o malattia cardiaca congenita. Profilassi e trattamento della pertosse da <i>Bordetella p.</i> Trattamento della malattia dei Legionari Trattamento delle infezioni da: <i>Treponema pallidum</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> (congiuntiviti nei neonati, polmoniti nell'infanzia, infezioni uro-genitali ed endocervicali negli adulti). Infezioni da <i>Listeria monocytogenes</i></p>		<p>Dosaggi per os: Adulti: cpr da 600: 1 cp x 3/die buste da 1 g: 1 busta x 2/die o 1-2 cpr da 250 mg ogni 4/6 ore (fino a 4 g /die) Bambini: 50 mg/kg/die in 3 somministrazioni Malattia dei Legionari: 1,6-4 g/die in dosi suddivise. Profilassi continua di infezioni streptococciche in pz. con pregresso RAA: 250 mg x 2/die</p> <p>Dosaggi ev: A: 1-2 g/die fino ad un max di 4 g/die (in 4 somministrazioni) B: 15-50 mg/kg/die (in 4 somministrazioni)</p>
Farmaco studiato in specifici sottogruppi di pazienti	<p>Pazienti con lieve danno renale: (clearance creatinina >40ml/min): non è richiesto aggiustamento posologico.</p> <p>Pazienti con clearance della creatinina <40ml/min: non si dispone di dati riguardo al dosaggio efficace e sicuro</p> <p>Pazienti con insufficienza epatica grave: controindicato l'impiego del farmaco</p> <p>Pazienti con insufficienza epatica o malattie epatiche: occorre cautela nell'impiego e nella scelta del dosaggio in quanto l'eliminazione del farmaco è principalmente epatica. In presenza di insufficienza epatica lieve-moderata non vi sono evidenze di modificazioni significative della farmacocinetica e quindi della necessità di modificare il dosaggio</p> <p>Anziani: lo schema posologico non è da modificare</p> <p>Bambini: dispone di dati e dell'autorizzazione all' impiego in pazienti in età pediatrica da 6 mesi a 16 anni per le formulazioni orali; le formulazioni iniettabili non sono state studiate per i pazienti con età <16 anni.</p> <p>Gravidanza e allattamento: il farmaco attraversa la barriera placentare; le formulazioni iniettabili risultano controindicate in gravidanza e allattamento, quelle orali sarebbero da usare solo in casi di effettiva necessità. In letteratura tuttavia sono disponibili studi che hanno valutato l'impiego del farmaco nel trattamento delle infezioni da <i>Chlamydia</i> in gravidanza.</p>	<p>Pazienti con IR (clearance creatinina <30 ml/min): ridurre il dosaggio della metà; la terapia non deve essere proseguita oltre i 14 giorni. Non utilizzare la formulazione a rilascio modificato. I livelli plasmatici non sembrano modificati in modo apprezzabile da emodialisi o dialisi peritoneale</p> <p>Pazienti con insufficienza epatica grave: controindicato l'impiego del farmaco. La Claritromicina viene metabolizzata principalmente a livello epatico, pertanto occorre comunque cautela nel somministrare il farmaco a pazienti con ridotta funzionalità epatica.</p> <p>Anziani (oltre i 65 anni): utilizzare con cautela considerando la funzionalità epatica e renale</p> <p>Bambini: dispone di dati e della autorizzazione all'impiego in pazienti pediatrici (da 6 mesi a 12 anni) per le formulazioni orali, ma non per quelle iniettabili.</p> <p>Gravidanza e allattamento: la scheda tecnica riporta che la sicurezza dell'impiego in gravidanza e allattamento non è stata stabilita; il farmaco risulta pertanto controindicato.</p>	<p>Pazienti con IR: cautela nell'impiego del farmaco; con dosi superiori a 1,5 g/die è stata segnalata ototossicità.</p> <p>Pazienti con ridotta funzionalità epatica: da usare con cautela in quanto il farmaco è metabolizzato ed escreto principalmente per via biliare; la somministrazione in forma di estolato, a dosi elevate e per più di due settimane, può indurre alterazioni della funzionalità epatica.</p> <p>Bambini: il farmaco è registrato per l'impiego in età pediatrica sia per le formulazioni orali (lattanti 2-6 kg fino a bambini di 12 anni) sia per quelle iniettabili.</p> <p>Gravidanza e allattamento: la sicurezza del farmaco non è stata stabilita. L'eritromicina attraversa la barriera placentare e viene escreta nel latte materno. Dovrebbe essere utilizzata solo in casi di effettiva necessità. Sono tuttavia disponibili per l'eritromicina dati nel trattamento delle infezioni da <i>Chlamydia</i> in gravidanza.</p>
<p>Commenti generali alle indicazioni sopra riportate: Per Eritromicina e Claritromicina non vi sono distinzioni in scheda tecnica relativamente alle indicazioni terapeutiche tra le formulazioni orali e quelle iniettabili. Le indicazioni d'uso, che risultano comuni per claritromicina, azitromicina ed eritromicina, si possono sintetizzare in: "trattamento delle infezioni causate da batteri sensibili ai macrolidi, in particolare infezioni delle vie respiratorie come bronchiti, polmoniti batteriche acquisite in comunità e polmoniti atipiche, compresa la polmonite da Legionella, infezioni della cute e dei tessuti molli". Claritromicina e Azitromicina presentano l'indicazione nelle infezioni localizzate o diffuse sostenute da <i>Mycobacterium avium</i> o altri micobatteri non tubercolari. Per il trattamento delle infezioni sostenute da <i>Chlamydia</i> solo l'azitromicina e l'eritromicina riportano l'indicazione in scheda tecnica; in particolare l'azitromicina iniettabile è registrata per "il trattamento della malattia infiammatoria pelvica (PID)". La Claritromicina è l'unico principio attivo che riporta in scheda tecnica l'indicazione d'impiego nell'eradicazione dell'<i>Helicobacter pylori</i>. L'Eritromicina presenta l'indicazione nella profilassi dell'endocardite batterica prima di interventi odontoiatrici o in altri interventi diagnostico/terapeutici in pazienti a rischio e nella profilassi e trattamento della pertosse. Non sono emerse differenze importanti riguardo l'impiego in specifici sottogruppi di pazienti; da notare solo che le formulazioni iniettabili dell'Eritromicina sono registrate anche per l'impiego in pediatria.</p>			

Indicazioni e dosaggi studiati			
	Azitromicina	Claritromicina	Eritromicina
Studi di confronto diretto tra le formulazioni orali			
Trattamento delle infezioni delle basse vie respiratorie (quasi esclusivamente bronchiti, ospedalizzate e non)	(9) 500 mg/die per 3 giorni	(9) 500 mg/die in 2 sommin. per 10 giorni	
Trattamento delle infezioni delle alte vie respiratorie	(10) 500 mg/die per 3 giorni	(10) 500 mg/die in 2 sommin. per 10 giorni	
Trattamento delle polmoniti acquisite in comunità (CAP lievi o moderatamente severe non gestite in ospedale)	(5) (15) 500 mg/die os per 3 giorni	(5) (15) 500 mg/die in 2 sommin. per 10 gg (17) 500 mg/die in 2 sommin. per 7-14 gg	(17) somm. 2 g/die in 4 sommin. per 7-14 gg
Trattamento in età pediatrica delle polmoniti acquisite in comunità (moderatamente severe)	(12) B: 10 mg/kg/die al gg 1 e 5 mg/kg/die nei gg 2-5 (14) B: 10 mg/kg/die per 3 giorni	(11) B: 15 mg/kg/die (in 2 sommin./die) per 10 giorni	(11) B: 40mg/kg/die (in 2-3 sommin./die) per 10 giorni (12) B: 40 mg/kg/die per 10 gg (14) B: 40mg/kg/die per 10 gg
Trattamento delle faringiti da streptococco nei bambini	(7) 10 mg/kg/die per 3 giorni	(7) 15 mg/kg/die (in 2 somministrazioni) per 10 giorni	
Trattamento della febbre bottonosa nei bambini	(2) 600 mg/die per 3 giorni	(2) 15 mg/kg/die (in 2 somministrazioni) per 10 giorni	
Trattamento della MAC in pazienti HIV	(4) 600 mg/die per 24 sett. + etambutolo (6) 600 mg/die per 16 settimane + etambutolo	(4) 1 g/die in 2 sommin. per 24 sett. + etambutolo (6) 1 g/die in 2 sommin. per 16 settimane + etambutolo	
Profilassi della MAC in pazienti HIV	(18) (28) (29) 1200 mg in unica sommin. settimanale	(18) (27) 1 g/die in 2 sommin.	
Trattamento della prostatite da <i>Chlamydia trachomatis</i>	(1) 500 mg/die x 3 giorni/sett. e per 3 settimane	(1) 1 g/die in 2 sommin. per 15 giorni	
Terapia in associazione per l'eradicazione dell' <i>Helicobacter Pylori</i>	(3) 500 mg/die (gg 1) e 250 mg/die (gg 2-5)	(3) 1 g/die in 2 sommin. per 7 giorni	
Trattamento delle infezioni da <i>Chlamydia Trachomatis</i> in gravidanza	(44) 1 g singola dose		(44) 2 g/die in 4 sommin./die per 7 g
Trattamento delle infezioni da <i>Chlamydia Trachomatis</i>	(60) 1 g in unica dose		(60) 2 g/die in 4 sommin./die per 7 g
Trattamento della CAP in pazienti adulti (* pz ospedalizzati)	(31*) 500mg/die ev + 1 g ev di ceftriaxone per 2 gg, poi 500 mg /die os fino a 10 giorni (55, 56, 63)* 500 mg/die ev per 2-5 gg poi 500 mg/die per os per un totale di 7-10 gg (58) (61) durata della terapia raccomandata: 7-10 giorni	(19,20, 57)* (21,22,23,24) 1 g/die per 7-14 gg 2 cpr da 500 mg RM/die 1 g/die ev in 2 sommin. (58) (59) (61) durata della terapia raccomandata: 7-10 giorni	(59) 2 g/die ev in 4 somministrazioni
Trattamento infezioni delle basse vie respiratorie: bronchite cronica e BPCO (pz non ospedalizzati)	(33,34) 500 mg /die per 3 giorni		
Trattamento CAP in pazienti in età pediatrica	(30, 32) 10 mg/kg/die per 3 gg		(30) 50 mg/kg/die per 14 giorni
Trattamento delle esacerbazioni di bronchite cronica ostruttiva (BPCO) (pz non ospedalizzati)	(35,36, 37) 500 mg/die al gg 1 e 250 mg dal gg 2 al gg 5 (38,39) 500 mg/die per 3 giorni	(45) (49) 500 mg RM/ die per 7 giorni 500 mg/die in 2 sommin. per 7g (46) (52) (54) 1 g/die in 2 sommin. per 7 gg (47, 48, 53) 1 g/die in 2 sommin. per 10 gg (50, 51) 2 cpr da 500mg RM/die per 7g 1 g/die in 2 sommin. per 7 gg	
Trattamento dell'infezione da MAC in pazienti HIV	(40) (26) 600 mg/die	(41,42,43, 25) 1 g /die in 2 somministrazioni	
Profilassi della MAC in pazienti HIV	(28) (29) 1200 mg/settimanali	(27) 1 g/die in 2 somministrazioni	
Trattamento della malattia infiammatoria pelvica (PID)	(62) 500 mg/die ev per 1-2 giorni seguito da 250 mg/die os per 7 giorni		

Equivalenze microbiologiche Saggi proposti come equivalenti dal NCCLS (USA) ^a e dal CASFM (Francia) ^b		
Singolo/Classe di microrganismi	Saggio Proposto	Note
<i>Enterobacteriaceae</i>	n.p.	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Altri Gram negativi non fermentanti (<i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>)	n.p.	
<i>Staphylococcus spp.</i>	NCCLS: azitromicina o claritromicina o eritromicina CASFM: eritromicina	Accordo fra i due documenti: CASFM ritiene trasferibile l'informazione ottenuta ad azitromicina e claritromicina
<i>Enterococcus spp.</i>	NCCLS e CASFM: eritromicina	Saggio di eritromicina consigliato da entrambi i documenti in caso di Enterococco vancomicina-resistente (VRE) CASFM: ritiene trasferibile l'informazione ottenuta ad azitromicina e claritromicina
<i>Haemophilus spp.</i>	NCCLS: azitromicina o claritromicina CASFM: n.p.	La LG francese afferma che il saggio dei macrolidi non è giustificato perché <i>Haemophilus influenzae</i> generalmente ha una sensibilità intermedia ai macrolidi a 14 e 15 atomi di carbonio ed è resistente ai macrolidi a 16 atomi di carbonio
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	NCCLS e CASFM: eritromicina	NCCLS e CASFM: sensibilità e resistenza ad azitromicina e claritromicina possono essere dedotte dal saggio di eritromicina
<i>Streptococcus spp.</i> (tranne pneumococco)	NCCLS e CASFM: eritromicina	NCCLS e CASFM: sensibilità e resistenza ad azitromicina e claritromicina possono essere dedotte dal saggio di eritromicina
Anaerobi	n.p.	
<i>Micobatteri</i>	NCCLS: prevede un "breakpoint" per claritromicina ed azitromicina riferito a <i>Mycobacterium Avium</i>	Per gli altri micobatteri atipici non vi sono dati disponibili relativamente a indicazioni di equivalenza sui saggi di riferimento riportati nelle due Linee Guida.
Considerazioni conclusive: In entrambe le Linee Guida prese a riferimento è previsto il saggio <i>in vitro</i> di azitromicina o in alternativa di claritromicina o in alternativa di eritromicina per valutare la sensibilità delle diverse specie batteriche sopracitate, con la sola eccezione di <i>Haemophilus influenzae</i> , per il quale non c'è accordo nei due documenti. Per il <i>Mycobacterium avium</i> , azitromicina e claritromicina sono considerate equivalenti. Per Micoplasmi, Chlamydiae e Legionelle non è possibile compilare, secondo i criteri e la metodologia adottati per gli altri microrganismi, la tabella delle equivalenze microbiologiche in quanto nella routine clinica la diagnosi etiologica non viene eseguita con l'isolamento del microrganismo, ma con altre metodologie.		

a) NCCLS MIC testing Supplemental Tables M100-S13 (M7) January 2003

b) Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie Report 2003

n.p.= saggio non previsto

* Gruppo di lavoro Antibiotici

Presidenti/Referenti delle Commissioni Terapeutiche Locali: Prof. Italo Portioli (CTP di RE), Dr. Giovanni Bologna (CTL di PC); **Direzione Sanitaria:** Dr.ssa Alessandra Morselli (Az. Osp. di MO), Dr.ssa Enrica Politi (Dir. San. Az. USL di PC); **CeVEAS:** Dr.ssa AnnaMaria Marata, Dr.ssa Nilla Viani, Dr.ssa Annalisa Campomori; **Direzione Sanitaria:** Farmacia: Dr.ssa C. Malvi - Az. Osp. Parma, Dr. Fabio Caliumi - Farmacia Az. Osp di PR; Dr. Mauro Miselli (SIDS-FCR di RE); **Clinici:** Dr. Francesco Alberici (Infettivologo - Az. USL di PC), Dr. Giacomo Magnani (Infettivologo - Az. Osp. di RE), Prof. Roberto Esposito (Infettivologo - Az. Osp. di MO), Dr. Carlo Calzetti (Infettivologo - Az. Osp. di PR), Dr. Piergiorgio Ferretti (Geriatra - Az. USL di RE), Dr. Giuseppe Civardi (Internista - Az. USL di PC), Giuseppe Longo (Ematologo - Az. Osp. di MO), Dr. Carlo Carapezzi (Internista - Az. USL di MO), Prof.ssa Maria G. Menozzi (Microbiologo - Az. Osp. di PR), Dr. Giovanni Pedretti (Internista - Az. USL di PR), Dr. Mario Sarti (Microbiologo Az. USL di MO).

COMMENTI ALLE INDICAZIONI SOPRA RIPORTATE

Nella ricerca bibliografica ci si è indirizzati in prima battuta all'analisi degli studi clinici di confronto diretto tra azitromicina, claritromicina e eritromicina; tale materiale è stato successivamente integrato con gli studi clinici che hanno valutato i tre principi attivi verso altri antibiotici nelle principali patologie di interesse ospedaliero. In base alla documentazione esaminata sono emerse le seguenti considerazioni:

1) L'eritromicina non presenta l'indicazione e non dispone di studi per il trattamento delle infezioni da Micobatteri non tubercolari. Nell'indicazione "profilassi e trattamento dell'endocardite batterica non risulta essere più il farmaco di riferimento" (Dajani AS. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1448-58). E' l'unica fra i tre macrolidi considerati a riportare in scheda tecnica l'indicazione terapia della pertosse, ma anche claritromicina e azitromicina dispongono di dati di efficacia in tale patologia; è inoltre l'unico macrolide ad avere l'indicazione registrata in pediatria in somministrazione ev. L'eritromicina presenta un profilo di tollerabilità meno favorevole rispetto ad azitromicina e claritromicina. Per le sue caratteristiche farmacocinetiche inoltre richiede un numero maggiore di somministrazioni giornaliere (3-4 /die) rispetto a claritromicina e azitromicina e ciò può causare una minore compliance. Sulla base di queste considerazioni si decide di non includere l'eritromicina nella valutazione di equivalenza.

2) Claritromicina e Azitromicina presentano ampia e consistente documentazione per le patologie per le quali hanno ottenuto la registrazione; dagli studi disponibili appare evidente che sono state seguite strategie di sviluppo del farmaco diverse per i due principi attivi, in particolare: per la Claritromicina si dispone di una grande quantità di dati nella terapia di associazione per l'eradicazione dell'*Helicobacter Pylori* oltre che nella terapia delle infezioni respiratorie e delle infezioni opportunistiche da Micobatteri; per l'azitromicina sono stati condotti molti studi nella terapia delle infezioni delle alte e basse vie respiratorie, gestite sia in ospedale che a domicilio, delle infezioni uro-genitali, delle infezioni di cute e tessuti molli e delle infezioni opportunistiche da Micobatteri.

In tale contesto si ritiene opportuno circoscrivere la valutazione di equivalenza:

- alle patologie che richiedono una gestione ospedaliera, per le quali è raccomandata, almeno nei primi giorni di terapia, la somministrazione ev del macrolide. Azitromicina e Claritromicina si possono ritenere clinicamente equivalenti per le indicazioni: "trattamento delle infezioni delle basse vie respiratorie causate da batteri tipici e atipici (compresa la Legionella), e infezioni gravi della cute e dei tessuti molli, sensibili ai macrolidi".
- alle infezioni da micobatteri (*Mycobacterium avium* e altri micobatteri non tubercolari).

Le formulazioni iniettive dei due principi attivi sono indicate principalmente:

- come terapia di attacco (in genere di alcuni giorni, per poi continuare con la terapia orale) nelle infezioni gravi che richiedono l'ospedalizzazione, sensibili ai macrolidi
- come alternativa alle formulazioni orali in pazienti impossibilitati ad assumere il farmaco per tale via di somministrazione

La documentazione disponibile per le formulazioni iniettabili è limitata ad alcuni studi registrativi e soprattutto a studi di farmacocinetica e tollerabilità perché nella maggior parte degli studi i macrolidi sono comunque utilizzati per via orale e per casistiche extraospedaliere.

Per la gestione delle CAP in ambito ospedaliero, nelle Linee Guida (58) (59) (61) indicate in bibliografia viene raccomandato l'impiego dei macrolidi per via parenterale come terapia di associazione con un beta-lattamico; la linea guida dell'American Thoracic Society sottolinea il vantaggio di Claritromicina e Azitromicina rispetto ad Eritromicina per la minore incidenza di effetti avversi gastrointestinali e la minore frequenza nelle somministrazioni giornaliere. Rispetto all'uso dei macrolidi in monoterapia nel trattamento della CAP occorre ribadire che, a causa della presenza nella realtà italiana di un alto livello di resistenza ai macrolidi da parte dei patogeni più frequentemente responsabili delle infezioni respiratorie (fenomeno non presente in USA), l'uso in monoterapia di tali farmaci non è da ritenere accettabile.

Si propone di non considerare nella valutazione dell'equivalenza l'impiego per le indicazioni:

- terapia eradicante l'*Helicobacter pylori*, (solo la Claritromicina presenta al momento l'indicazione registrata),
- otite media e faringotonsillite,
- infezioni urogenitali da *Chlamydia* e altre infezioni sessualmente trasmesse

La motivazione dell'esclusione è dovuta al fatto che tali patologie sono tipicamente a gestione extraospedaliera.

Nella profilassi della Micobatteriosi atipica entrambi i principi attivi risultano studiati e registrati; tuttavia secondo il parere dei componenti del gruppo di lavoro è preferibile il ricorso all'azitromicina per la semplificazione dello schema posologico (assunzione settimanale anziché quotidiana), in considerazione anche della tipologia di pazienti (pazienti HIV pluritrattati).

Per quanto riguarda il trattamento della PID l'Azitromicina è l'unica, fra i macrolidi, ad avere l'indicazione registrata e un RCT di valutazione di efficacia; non è comunque ad oggi il trattamento di riferimento in tale patologia.

Relativamente ai dosaggi si osserva che l'Azitromicina consente in tutte le indicazioni la monosomministrazione giornaliera, che è solitamente di 500 mg/die. Se si considerano gli studi clinici su pazienti ospedalizzati la posologia (ad esclusione del trattamento della MAC) è di 500 mg/die per 2-5 giorni nella somministrazione EV seguita da 500 mg/die nella somministrazione orale per una durata totale della terapia di 7-10 giorni (tale schema posologico viene anche riportato nella scheda tecnica del farmaco). Nelle patologie trattate fuori dall'ospedale la maggior parte degli studi utilizza la dose di 500 mg/die per 3 gg.

Per la Claritromicina il dosaggio viene in genere ripartito in due somministrazioni quotidiane sia per la formulazione orale sia per quella endovenosa o anche in una unica somministrazione (2 cpr insieme) se si utilizza la formulazione orale a rilascio modificato (RM). La posologia di riferimento per la maggior parte delle indicazioni è di 500 mg x 2/die (sia per ev che per os) per una durata totale della terapia che va dai 7 ai 10 giorni. Il dosaggio di 250 mg x2/die è riportato negli studi più datati e in scheda tecnica viene riservato al trattamento delle infezioni non gravi.

Valutazione comparata della sicurezza, interazioni, cinetica e avvertenze			
	Azitromicina	Claritromicina	Eritromicina
Differenze relative			
Specialità medicinali	Azitrocin Ribotrex Trozocina Zitromax	Kalcid Macladin Veclam	Eritrocina (Eritromicina etilsuccinato) Eritromicina lattobionato Lauromicina (Eritromicina stearato)
Sicurezza	<p>I tre principi attivi riportano in scheda tecnica una serie di effetti avversi comuni alla classe dei macrolidi e in particolare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • disturbi gastrointestinali (nausea, diarrea, crampi, dolori addominali...) • reazioni allergiche (rash cutaneo, prurito, edema...) • alterazioni della funzionalità uditiva (tinniti, sordità temporanea...) • reazioni sul sistema cardiovascolare (palpitazioni, aritmie, prolungamento del tratto QT, ...) • alterazioni della funzionalità epatica (aumento enzimi epatici, epatite, ittero colestatico) • insorgenza di superinfezioni da batteri o funghi non sensibili • effetti sul SNC (vertigini, acufeni, stati confusionali, mal di testa...) • alterazioni del gusto • per Eritromicina sono segnalati casi di stenosi pilorica ipertrofica infantile, che hanno richiesto la pilorotomia chirurgica • per le formulazioni iniettabili si segnalano sintomi quali infiammazione locale e dolore nel sito d'iniezione (dipendente principalmente dalla concentrazione del farmaco e dalla velocità d'infusione). (17) (66) (68) (86) <p>Il profilo di tollerabilità risulta più favorevole per Azitromicina e Claritromicina; in alcuni degli studi clinici riportati è stata confermata una minore frequenza delle reazioni avverse gastrointestinali rispetto all'Eritromicina, il che si traduce in una compliance complessivamente migliore dei pazienti sia adulti che pediatrici per Azitromicina e Claritromicina. La presunta migliore tollerabilità nella sede di infusione dell'Azitromicina rispetto sia a Claritromicina che ad Eritromicina trova conferma in un unico studio su volontari sani (86), ma non sono disponibili dati epidemiologici al riguardo. E' evidente che la possibilità di un'unica infusione giornaliera anziché due o quattro (eritromicina) rappresenta già di per sé un vantaggio.</p>		
Interazioni	<p>La scheda tecnica afferma che in studi su volontari sani non sono state evidenziate interazioni con carbamazepina, cimetidina, teofillina, metilprednisolone. Si consiglia di monitorare i livelli plasmatici di ciclosporina e digossina; le interazioni con la terfenadina richiedono ulteriori approfondimenti. Non sono state rilevate interazioni con didanosina, efavirenz, indinavir, fluconazolo, rifabutina, trimetoprim / sulfametossazolo. La co-somministrazione di Azitromicina e zidovudina provoca un aumento delle concentrazioni di zidovudina fosforilata.</p> <p>La co-somministrazione di Azitromicina e nelfinavir provoca un aumento delle concentrazioni di azitromicina. In pazienti in trattamento con farmaci anticoagulanti sono stati segnalati casi di potenziamento dell'attività anticoagulante degli stessi</p>	<p>In scheda tecnica sono evidenziate le interazioni con i farmaci metabolizzati dal sistema del citocromo P 450. Evitare la contemporanea assunzione di Claritromicina con cisapride, astemizolo o terfenadina per l'aumentato rischio di aritmie potenzialmente mortali. L'assunzione contemporanea determina inoltre l'aumento dei livelli plasmatici di teofillina, carbamazepina, fenitoina, digossina, warfarin e ciclosporina. La Claritromicina interagisce con alcuni antivirali: zidovudina e ritonavir.</p>	<p>In scheda tecnica sono evidenziate le interazioni con i farmaci metabolizzati dal sistema del citocromo P450. L'assunzione contemporanea determina aumenti dei livelli plasmatici di teofillina, fenitoina, carbamazepina, digossina, warfarin, ciclosporina e terfenadina. La co-somministrazione di alcaloidi vasocostrittori (ergotamina e diidroergotamina) aumenta il rischio di fenomeni di ischemia cerebrale. L'Azitromicina riduce la clearance renale del triazolam, aumentandone l'effetto.</p>
	<p>Per Eritromicina e Claritromicina sono note e ben classificate le molteplici interazioni con una serie di farmaci che utilizzano la stessa via metabolica; l'Azitromicina sembra invece presentare meno interazioni rispetto agli altri due macrolidi. Questo dato deriva per il momento dai risultati di studi clinici che hanno testato le possibili interazioni dell'Azitromicina con parecchi farmaci su volontari sani; è da notare inoltre che l'Azitromicina fa parte di quel gruppo di macrolidi, come la rokitamicina e la spiramicina, che si legano più debolmente al citocromo P 450 (eritromicina e claritromicina hanno un'affinità più forte col citocromo P 450). Comunque le minori interazioni evidenziate per l'azitromicina dovranno trovare riscontro e conferme anche in dati epidemiologici derivanti dalla pratica clinica.</p>		
Cinetica	<p>Assorbimento: rapido assorbimento per os e alta concentrazione intracellulare.</p> <p>Biodisponibilità: 40% circa. Cmax media: 0,5 mcg/ml . Il farmaco raggiunge livelli tissutali più alti rispetto a quelli plasmatici (fino a 50 volte).</p> <p>Cibo: ne riduce l'assorbimento; assumere a stomaco vuoto</p> <p>Legame proteico: 50% circa</p> <p>Emivita: da 57 a 68 ore.</p> <p>Dopo somministrazione ev di 500mg di Azitromicina si raggiunge una C max di 3.63± 1.6 mcg/ml alla fine dell'infusione e di 0,20± 0,15 mcg/ml dopo 24 h.</p> <p>Metabolismo: viene scarsamente metabolizzato dal fegato</p> <p>Eliminazione: viene in gran parte escreto immodificato per via biliare e in piccola parte (6%) per via urinaria.</p>	<p>Assorbimento: rapido assorbimento x os e alta concentrazione intracellulare</p> <p>Biodisponibilità: 50% circa. Cmax: 1-3 mcg/ml</p> <p>Cibo: possibile un ritardo dell'assorbimento</p> <p>Legame proteico: 40-70%</p> <p>Emivita: pari a 6,3 ore</p> <p>Dopo somministrazione di 500mg ev di Claritromicina vengono raggiunti picchi plasmatici medi in steady-state di 5,52+ 0,98 mcg/ml.</p> <p>Metabolismo: viene metabolizzato a livello epatico tramite il citocromo P 450 (metabolita attivo:14-OH claritromicina);</p> <p>Eliminazione: escrezione prevalente per via urinaria (40%) e per via fecale (30%).</p>	<p>Assorbimento: rapido assorbimento per os e diffusione nei tessuti e fluidi.</p> <p>Biodisponibilità: >35%. Cmax: 0,3-2 mcg/ml</p> <p>Cibo: l'effetto può variare in base alla salificazione (es. per estolato e etilsuccinato possibile ritardo nell'assorbimento)</p> <p>Legame proteico : 60-80%</p> <p>Emivita: circa 2 ore</p> <p>Metabolismo: è metabolizzato a livello epatico tramite il citocromo P 450</p> <p>Eliminazione: prevalentemente biliare e in piccola parte con le urine.</p>

	Azitromicina	Claritromicina	Eritromicina
Differenze relative			
Avvertenze per le singole formulazioni	<p>Le compresse vanno assunte in unica dose giornaliera a stomaco vuoto, intere o anche suddivise in caso di problemi di deglutizione. Evitare la contemporanea assunzione di antiacidi</p> <p>La sospensione contiene 3,9 g di saccarosio/5 ml (evitare nei diabetici). Deve essere assunta >1 ora prima o >2 ore dopo i pasti.</p> <p>La formulazione iniettiva non va somministrata in bolo o per via intramuscolo, ma solo per infusione endovenosa. La concentrazione della soluzione e la durata dell'infusione devono essere di: 1 mg/ml in 3 ore o 2 mg/ml in 1 ora. Tutti i volontari sani che hanno ricevuto infusioni di farmaco a concentrazione >2 mg/ml hanno riportato reazioni locali nel sito di infusione.</p> <p>Ricostituzione: inserire 4,8 ml di acqua sterile x prep. iniettabili nel flacone da 500 mg contenente la polvere, in modo da avere una concentrazione di 100 mg/ml.</p> <p>Diluizione: aggiungere la soluzione ricostituita in 500 ml (per avere una concentrazione di 1mg/ml) o 250 l (per avere una concentrazione di 2 mg/ml) di solventi compatibili (fisiologica, glucosata, Ringer lattato). La dose da 500 mg in soluzione deve essere somministrata in non meno di 60 minuti.</p> <p>La soluzione diluita è stabile per 24 ore a temperatura ambiente e per 7 giorni a 5 C°.</p>	<p>Le compresse rivestite possono essere assunte indipendentemente dal cibo.</p> <p>Le compresse RM vanno assunte anche in unica dose giornaliera (la scheda tecnica riporta "da assumere con i pasti", altri testi indicano "indipendentemente dal cibo"). Non devono essere masticate o spezzate, ma ingerite intere.</p> <p>La sospensione, una volta preparata si conserva per 14 giorni a temperatura ambiente.</p> <p>La formulazione endovena deve essere iniettata molto lentamente.</p> <p>Ricostituzione: la polvere contenuta nel flac. da 500 mg deve essere solubilizzata solo con acqua per preparazioni iniettabili.</p> <p>Diluizione: il prodotto ricostituito va diluito successivamente in glucosata al 5% o fisiologica, fino ad ottenere una concentrazione finale di 1-2 mg/ml.</p> <p>Il prodotto ricostituito deve essere utilizzato entro le 24 ore e può essere conservato a temperatura ambiente.</p>	<p>Le compresse vanno assunte indipendentemente dal cibo, ma con una adeguata quantità d'acqua.</p> <p>La sospensione, una volta ricostituita, si conserva per 10 giorni.</p> <p>La formulazione iniettiva di eritromicina lattobionato va usata immediatamente dopo la ricostituzione.</p> <p>Nella confezione è compresa la fiala solvente (acqua x prep. iniettabili) da 10 ml per la dose da 500 mg e 20ml per la dose da 1g.</p> <p>Non vi sono indicazioni in scheda tecnica circa la possibile ulteriore diluizione o compatibilità con altri solventi.</p> <p>E' prevista la possibilità di somministrazione sia im che ev.</p>
<p>Considerazioni finali: Azitromicina e Claritromicina si ritengono clinicamente sovrapponibili per le indicazioni "trattamento delle infezioni delle basse vie respiratorie causate da batteri tipici e atipici (compresa la Legionella), trattamento delle infezioni gravi della cute e dei tessuti molli, sensibili ai macrolidi e trattamento delle infezioni da micobatteri (<i>Mycocacterium avium</i> e altri micobatteri non tubercolari)" ai seguenti dosaggi equivalenti per entrambe le vie di somministrazione disponibili: azitromicina 500 mg/die (600 mg/die per le infezioni da micobatteri atipici) claritromicina 1g/die</p> <p>La quantità di farmaco da mettere in gara dovrà corrispondere all'80% del fabbisogno complessivo; il restante 20% sarà riservato all'acquisto del principio attivo da utilizzare per le indicazioni non incluse nell'equivalenza.</p>			

La Bibliografia è disponibile on-line sul sito: www.informazionisuifarmaci.it