

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sumamed 250 mg capsule

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține azitromicină 250 mg sub formă de azitromicină dihidrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule gelatinoase nr. 1, cu corp de culoare albastru deschis și cap de culoare albastră, care conțin o pulbere cristalină de culoare albă până la slab galbenă sau aglomerat („clot”) format din pulbere cristalină albă până la slab galbenă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Sumamed este indicat în tratamentul următoarelor infecții, care sunt determinate sau se presupune că sunt determinate de unul sau mai multe microorganisme sensibile (vezi pct. 5.1):

- infecții ale tractului respirator superior, incluzând faringită/amigdalită bacteriană, sinuzită și otită medie;
- infecții ale tractului respirator inferior, incluzând bronșită acută și pneumonie comunitară;
- infecții cutanate și ale țesuturilor moi, incluzând eritem cronic migrator (primul stadiu al bolii Lyme), erizipel, impetigo, piodermită secundară;
- boli cu transmitere sexuală: infecții genitourinare necomplicate determinate de *Chlamydia trachomatis*;

Trebuie avute în vedere ghidurile terapeutice în vigoare cu privire la utilizarea adecvată a antibioticelor.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

*Adulți, inclusiv pacienți vârstnici, adolescenți și copii cu greutatea peste 45 kg*

În tratamentul infecțiilor căilor respiratorii superioare și inferioare, infecțiilor cutanate și ale țesuturilor moi (cu excepția eritemului migrator), doza totală de azitromicină este de 1500 mg, timp de 3 zile (500 mg, o dată pe zi).

În tratamentul eritemului migrator: doza totală recomandată este de 3 g azitromicină, distribuită după cum urmează: 1 g azitromicină în prima zi (4 capsule), urmat de 500 mg azitromicină (2 capsule) din ziua a 2-a până în ziua a 5-a.

În infecțiile necomplcate cu transmitere sexuală determinate de *Chlamydia trachomatis* doza recomandată este de 1000 mg azitromicină (4 capsule), administrată în priză unică.

#### *Insuficiență renală*

La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei > 40 ml/min) nu este necesară ajustarea dozei. La pacienți cu clearance al creatininei <40 ml/min, se recomandă prudență la administrarea azitromicinei.

#### *Insuficiență hepatică*

Deoarece azitromicina este metabolizată în ficat și excretată prin bilă, nu se recomandă administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Nu s-au efectuat studii cu azitromicină la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

#### *Vârstnici*

La pacienții vârstnici se recomandă administrarea unor doze similare celor administrate la adulți. Se recomandă prudență în cazul acestei categorii de pacienți datorită afecțiunilor proaritmogene asociate, crescând astfel riscul de aritmie cardiacă și torsada vârfurilor.(vezi punctul 4.4)

#### *Mod de administrare*

Capsulele se administrează în doză zilnică unică. Capsulele se administrează întregi. Sumamed capsule se administrează cu cel puțin o oră înainte de masă sau la două ore după masă.

### **4.3 Contraindicații**

Azitromicina este contraindicată la pacienții cu hipersensibilitate la azitromicină, la eritromicină, la alte antibiotice macrolide sau ketolide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

*Reacții alergice:* similar eritromicinei și altor macrolide, în cazuri rare, s-au raportat reacții alergice grave, cum sunt: angioedem și anafilaxia (care, rareori au determinat deces). Câteva dintre acestea au determinat simptomatologie recurentă, cu necesitatea supravegherii medicale prelungite și tratament adecvat.

*Insuficiență hepatică:* deoarece ficatul este principala cale de eliminare pentru azitromicină, azitromicina trebuie administrată cu prudență la pacienții cu afecțiuni hepatice semnificative. S-au raportat cazuri de hepatită fulminantă asociate administrării azitromicinei, care conduc la insuficiență hepatică cu potențial letal (vezi pct.4.8). Este posibil ca unii pacienți să fi avut boli hepatice pre-existente sau să fi luat alte medicamente hepatotoxice. În cazul în care apar semne și simptome de disfuncție hepatică, cum sunt astenie cu debut brusc, asociată cu icter, urină hiperchromă, tendință de sângerare sau encefalopatie hepatică, trebuie efectuate teste/investigații ale funcției hepatice. Dacă a apărut disfuncția hepatică, administrarea azitromicinei trebuie întreruptă.

*Ergotamină:* la pacienții cărora li se administrează derivați de ergot, poate fi indus ergotismul la administrarea în asociere de antibiotice macrolide. Nu sunt disponibile date privind posibilitatea interacțiunii dintre derivații de ergot și azitromicină. Cu toate acestea, datorită posibilității teoretice a ergotismului, azitromicina și derivații de ergot nu trebuie administrați concomitent.

*Suprainfecții:* similar administrării altor antibiotice, se recomandă observarea semnelor de apariție a suprainfecțiilor cu microorganisme rezistente, incluzând fungi.

În cazul administrării a aproape tuturor medicamentelor antibacteriene, incluzând azitromicină, a fost raportată diaree determinată de *Clostridium difficile* (DACD) și poate varia ca severitate de la diaree moderată la colită letală. Tratamentul cu medicamente antibacteriene alterează flora normală a colonului, conducând la dezvoltarea excesivă a *C. difficile*.

*C. difficile* produce toxine de tip A și B care contribuie la dezvoltarea DACD. Toxinele care produc tulpini de *C. difficile* determină morbiditate și mortalitate crescută, deoarece aceste infecții pot

prezenta rezistență la tratamentul cu antibiotice și pot necesita colectomie. DACD trebuie luată în considerare la toți pacienții cu diaree după administrarea de antibiotice. Este necesară anamneza amănunțită, deoarece s-a raportat că DACD apare după două luni de la administrarea antibioticelor.

*Insuficiență renală:* la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG <10 ml/min), s-a observat o creștere cu 33% a expunerii sistemice la azitromicină ( vezi pct. 5.2).

*Prelungirea repolarizării cardiace și a intervalului QT:* în timpul tratamentului cu macrolide incluzând și azitromicina s-a observat riscul dezvoltării aritmiei cardiace și a torsadei vârfurilor (vezi pct. 4.8). Prin urmare, astfel de situații pot duce la stop cardiac, azitromicina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu afecțiuni proaritmogene curențe (în special femei și vârstnici) cum ar fi cei:

- Cu prelungirea congenitală sau documentată a intervalului QT
- Căroră li se administrează tratament cu alte substanțe active care prelungesc intervalul QT, cum sunt antiaritmicele din clasa IA (quinidină și procainamidă) și III (dofetilidină, amiodaronă și sotalol), cisapridă și terfenadină, agenți antipsihotici ca pimozida, antidepresive ca citalopram și fluorochinolone ca moxifloxacină și levofloxacină.
- Cu tulburări ale echilibrului electrolitic, în special hipokaliemie și hipomagnezemie
- Cu bradicardie relevantă clinic, aritmie cardiacă sau insuficiență cardiacă severă

*Miastenia gravis:* la pacienții căroră li se administrează azitromicină, au fost raportate exacerbarea simptomelor de miastenie gravis sau apariția de noi cazuri de miastenie gravis (vezi pct.4.8).

*Infecții cu Mycobacterium avium complex:* Nu s-au stabilit eficacitatea și siguranța azitromicinei în prevenția sau tratamentul infecțiilor diseminate provocate de Mycobacterium avium complex (MAC) la copii.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Se recomandă precauție la administrarea azitromicinei la pacienți tratați cu alte medicamente care pot prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.4).

*Antiacide:* într-un studiu de farmacocinetică care evalua efectele administrării concomitente de antiacide cu azitromicină, nu s-au observat efecte asupra biodisponibilității totale, deși concentrația plasmatică maximă a fost redusă cu aproximativ 25%. Pacienții căroră li se administrează azitromicină și antiacide nu trebuie să utilizeze concomitent ambele medicamente. Administrate concomitent azitromicina, granule cu eliberare prelungită pentru soluție orală și comagaldrox ( hidroxid de aluminiu și hidroxid de magneziu) 20 ml, viteza și gradul de absorbție al azitromicinei nu au fost afectate.

*Cetirizină:* la voluntarii sănătoși, în cadrul unei scheme terapeutice cu durata de 5 zile, administrarea în asociere a azitromicinei și cetirizinei în doză de 20 mg, nu a determinat la starea de echilibru interacțiuni farmacocinetice și nici modificări semnificative ale intervalului QT.

*Didanozină:* la 6 voluntari, administrarea unei doze zilnice de 1200 mg azitromicină în asociere cu didanozină, nu a părut să influențeze proprietățile farmacocinetice ale didanozinei, comparativ cu placebo.

*Digoxină (substrat pentru glicoproteina P):* Au fost raportate creșteri ale nivelurilor serice ale substratului pentru glicoproteina-P ca urmare a administrării concomitente de antibiotice macrolide, inclusiv azitromicina, cu substraturi ale glicoproteinei P, cum ar fi digoxina. Prin urmare, în cazul în care azitromicină și substraturi ale glicoproteinei P, cum ar fi digoxina sunt administrate concomitent, trebuie avută în vedere posibilitatea creșterii concentrațiilor serice ale substratului.

*Zidovudină:* 1000 mg în doză unică sau 600 mg și 1200 mg în doze repetate de azitromicină au avut un efect minor asupra farmacocineticii plasmatice sau asupra excreției urinare a zidovudinei sau a metaboliților săi glucuronconjugăți. Cu toate acestea, administrarea azitromicinei a crescut concentrațiile metaboliților fosforilați ai zidovudinei (metaboliți activi clinic) în celulele mononucleare

din sângele periferic. Semnificația clinică a acestor date este încă incertă, dar poate fi benefică pacienților.

Azitromicina nu interacționează în mod semnificativ cu sistemul enzimatic al citocromului P450. Se presupune că azitromicina nu determină aceleași interacțiuni farmacocinetice observate în cazul administrării eritromicinei și a altor macrolide. În cazul administrării azitromicinei nu apare inducerea sau inactivarea enzimelor citocromului P450 prin intermediul complexului citocrom-metabolit.

*Derivații de ergot:* nu se recomandă administrarea concomitentă a azitromicinei și a derivaților de ergot, datorită posibilității teoretice de apariție a ergotismului (vezi pct. 4.4).

S-au efectuat studii de farmacocinetică cu azitromicină și următoarele medicamente despre care se cunoaște că sunt metabolizate prin intermediul sistemului enzimatic al citocromului P450.

*Atorvastatină:* administrarea în asocieră de atorvastatină (10 mg pe zi) și azitromicină (500 mg pe zi) nu a modificat concentrațiile plasmatiche ale atorvastatinei (pe baza rezultatelor unui test de inhibare a activității HMG CoA). Cu toate acestea, după punerea pe piață au fost raportate cazuri de rabdomioliză la pacienții tratați cu azitromicină și statine.

*Carbamazepină:* într-un studiu de interacțiune farmacocinetică, efectuat la voluntari sănătoși, azitromicina nu a avut efecte semnificative asupra concentrațiilor plasmatiche ale carbamazepinei sau ale metaboliților săi.

*Cimetidină:* într-un studiu de farmacocinetică în care s-au investigat efectele unei doze unice de cimetidină asupra proprietăților farmacocinetice ale azitromicinei, nu s-a observat nici o modificare a acestora, la administrarea cimetidinei cu 2 ore înaintea azitromicinei.

*Anticoagulante orale de tip cumarinic:* într-un studiu de interacțiune farmacocinetică, azitromicina nu a modificat efectul anticoagulant al unei doze unice de 15 mg warfarină, administrată la voluntarii sănătoși. După punerea pe piață, au fost raportări ale efectului anticoagulant crescut la administrarea în asocieră a azitromicinei și a anticoagulantelor cumarinice orale. Deși nu s-a stabilit o relație de cauzalitate, trebuie avută în vedere monitorizarea frecventă a timpului de protrombină în cazul administrării azitromicinei la pacienții cărora li se administrează anticoagulante cumarinice orale.

*Ciclosporină:* într-un studiu de farmacocinetică efectuat la voluntari sănătoși, cărora li s-a administrat oral o doză zilnică de 500 mg azitromicină, timp de 3 zile și apoi o doză de 10 mg/kg ciclosporină, s-au observat valori semnificativ crescute ale  $C_{max}$  și ale  $ASC_{0-5}$ . De aceea, înainte de administrarea concomitentă a acestor medicamente, se recomandă prudență. Dacă este necesară administrarea în asocieră a acestor medicamente, concentrațiile plasmatiche ale ciclosporinei trebuie monitorizate, iar dozele trebuie ajustate adecvat.

*Efavirenz:* administrarea unor doze unice de 600 mg azitromicină pe zi în asocieră cu 400 mg efavirenz, timp de 7 zile, nu a determinat nicio interacțiune farmacocinetică semnificativă clinic.

*Fluconazol:* administrarea unei doze unice de 1200 mg azitromicină în asocieră cu o doză unică de 800 mg fluconazol nu a modificat proprietățile farmacocinetice ale fluconazolului. După administrarea în asocieră a fluconazolului, valorile expunerii totale și a timpului de înjumătățire plasmatică al azitromicinei nu s-au modificat, cu toate acestea, s-a observat o scădere semnificativă clinic a valorii  $C_{max}$  a azitromicinei (18%).

*Indinavir:* administrarea unei doze unice de 1200 mg azitromicină în asocieră cu o doză de 800 mg indinavir de trei ori pe zi, timp de 5 zile, nu a avut un efect semnificativ statistic asupra proprietăților farmacocinetice ale indinavirului.

*Metilprednisolonă:* într-un studiu de interacțiune farmacocinetică, efectuat la voluntari sănătoși, azitromicina nu a avut efecte semnificative asupra proprietăților farmacocinetice ale metilprednisolonei.

*Midazolam*: la voluntarii sănătoși, administrarea în asociere a azitromicinei în doză de 500 mg pe zi, timp de 3 zile, cu o doză unică de 15 mg midazolam, nu a determinat modificări semnificative clinic ale proprietăților farmacocinetice și farmacodinamice ale midazolamului.

*Nelfinavir*: Administrarea concomitentă a azitromicinei (1200 mg) și nelfinavir (750 mg, de trei ori pe zi) a determinat la starea de echilibru creșterea concentrațiilor plasmatice ale azitromicinei. Nu au fost observate reacții adverse semnificative și nu este necesară ajustarea dozei.

*Rifabutină*: administrarea concomitentă a rifabutinei cu azitromicină nu afectează concentrația plasmatică a niciunui dintre medicamente. S-a raportat apariția neutropeniei la pacienții cărora li s-a administrat în asociere azitromicină și rifabutină. Deși neutropenia a fost raportată la administrarea rifabutinei, o relație cauzală în tratamentul în asociere cu azitromicina nu a fost stabilită (vezi pct. 4.8).

*Sildenafil*: la voluntarii sănătoși de sex masculin, nu s-a demonstrat apariția unui efect al azitromicinei (administrată în doză zilnică de 500 mg, timp de 3 zile) asupra ASC și  $C_{max}$  ale sildenafilului și a principalului său metabolit.

*Terfenadină*: în cadrul studiilor de farmacocinetică nu au raportat interacțiuni între azitromicină și terfenadină. S-au raportat cazuri rare în care nu s-a putut exclude în totalitate posibilitatea de apariție a unei interacțiuni; cu toate acestea, nu s-a demonstrat că au apărut astfel de interacțiuni.

*Teofilină*: la voluntarii sănătoși, nu există date privind interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic în cazul administrării în asociere a azitromicinei și teofilinei.

*Triazolam*: la 14 voluntari sănătoși, administrarea în asociere a azitromicinei, în doză de 500 mg în Ziua 1 și 250 mg în Ziua 2 concomitent cu 0,125 mg triazolam, în Ziua 2, nu a determinat un efect semnificativ asupra oricărui parametru farmacocinetic al triazolamului, comparând administrarea triazolam cu placebo.

*Trimetoprim/sulfametoxazol*: administrarea în asociere a trimetoprim/sulfametoxazol (160 mg/800 mg) timp de 7 zile, cu 1200 mg azitromicină în Ziua 7, nu a determinat un efect semnificativ asupra concentrației plasmatice maxime, expunerii totale sistemice sau excreției urinare a trimetoprimului sau sulfametoxazolului. Concentrațiile plasmatice ale azitromicinei au fost similare celor observate în celelalte studii.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### *Sarcina*

Nu există date suficiente cu privire la administrarea azitromicinei la femeile însărcinate. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la animale, s-a demonstrat ca azitromicina traversează placenta, însă nu au fost observate efecte teratogene. Siguranța azitromicinei nu a fost confirmată în ceea ce privește utilizarea substanței active în timpul sarcinii. Prin urmare, azitromicina trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă beneficiile depășesc riscurile.

##### *Alăptarea*

Există raportări cu privire la faptul că azitromicina ar fi secretată în laptele matern, dar nu există studii clinice adecvate și bine controlate la femeile care alăptează, care au caracterizat farmacocinetica excreția azitromicinei în laptele matern uman.

##### *Fertilitate*

În cadrul studiilor de fertilitate efectuate la șobolan, ratele de sarcina reduse s-au observat după administrarea azitromicinei. Relevanța acestei constatări pentru om este necunoscută.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu există date care să demonstreze că azitromicina poate influența capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

Tabelul de mai jos enumeră reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice și după punerea pe piață, în funcție de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Reacțiile adverse observate după punerea pe piață sunt menționate cu font *italic*. Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $<1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $<1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $<1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacțiile adverse posibile sau probabil asociate administrării azitromicinei, conform studiilor clinice și după punerea pe piață:

<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacție adversă</b>
<b>Infecții și infestări</b>	Mai puțin frecvente	Candidoză, Infecție vaginală, Pneumonie, Infecție fungică, Infecție bacteriană, Faringită, Gastroenterită, Tulburări respiratorii, Rinită, Candidoză orală
	Cu frecvență necunoscută	Colită pseudomembranoasă (vezi pct. 4.4)
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Mai puțin frecvente	Leucopenie, Neutropenie, Eozinofilie
	Cu frecvență necunoscută	Trombocitopenie, Anemie hemolitică
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Mai puțin frecvente	Angioedem, Reacții de hipersensibilitate
	Cu frecvență necunoscută	Reacție anafilactică (vezi pct. 4.4)
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Mai puțin frecvente	Anorexie
<b>Tulburări psihice</b>	Mai puțin frecvente	Nervozitate, Insomnie
	Rare	Agitație
	Cu frecvență necunoscută	Agresivitate, Anxietate, Delir, Halucinații
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Frecvente	Cefalee
	Mai puțin frecvente	Amețeli, Somnolență, Disgeuzie, Parestezie
	Cu frecvență necunoscută	Hipoestezie, Sincopă, Convulsii, Hiperactivitate psihomotorie, Anosmie,

		Ageuzie, Parosmie Miastenia gravis (vezi pct. 4.4)
<b>Tulburări oculare</b>	Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	Mai puțin frecvente	Tulburări ale urechii, Vertij
	Cu frecvență necunoscută	Tulburări de auz inclusiv surditate și/sau tinitus
<b>Tulburări cardiace</b>	Mai puțin frecvente	Palpitații
	Cu frecvență necunoscută	Torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4), aritmie (vezi pct. 4.4), incluzând tahicardie ventriculară, Prelungirea intervalului de repolarizare QT ( vezi pct. 4.4)
<b>Tulburări vasculare</b>	Mai puțin frecvente	Bufeuri
	Cu frecvență necunoscută	Hipotensiune arterială
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Mai puțin frecvente	Dispnee, Epistaxis
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Foarte frecvente	Diaree
	Frecvente	Vărsături, Durere abdominală, Greață
	Mai puțin frecvente	Gastrită, Constipație, Flatulență, Dispepsie, Disfagie, Distensie abdominală, Xerostomie, Erucții, Ulceratii bucale, Hipersecreție salivară
	Cu frecvență necunoscută	Pancreatită, Modificări de culoare a limbii
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Rare	Funcție hepatică anormală, Icter colestatic
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4)*, Hepatită fulminantă, Necroză hepatică
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Mai puțin frecvente	Erupție cutanată tranzitorie, Prurit, Urticarie, Dermatită, Xerodermie, Hiperhidroză
	Rare	Reacție de fotosensibilitate
	Cu frecvență necunoscută	Sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Mai puțin frecvente	Artroză, Mialgie, Durere de spate, Durere nucală
	Cu frecvență necunoscută	Artralgie

<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	Mai puțin frecvente	Disurie, Durere de cauză renală
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență renală acută, Nefrită interstițială
<b>Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui</b>	Mai puțin frecvente	Metroragie, Tulburări testiculare
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Mai puțin frecvente	Durere toracică, Edem, Stare generală de rău, Astenie, Fatigabilitate, Edem al feței, Febră, Durere Edem periferic
<b>Investigații diagnostice</b>	Frecvente	Scădere a numărului de limfocite, Creștere a numărului de eozinofile, Scădere a concentrației plasmatice de bicarbonat, Creștere a numărului de bazofile, Creștere a numărului de monocite, Creștere a numărului de neutrofile
	Mai puțin frecvente	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale aspartat aminotransferazei, ale alanil aminotransferazei, Hiperbilirubinemie, Creșterea concentrației serice a ureei, Hipercreatininemie și valori anormale ale potasemiei, Creșterea concentrațiilor plasmatice de fosfatază alcalină, Creșterea cloremiei, Creșterea glicemiei, Creșterea numărului de trombocite, Scăderea hematocritului, Creșterea concentrației plasmatice de bicarbonat, Valori anormale ale concentrației sodiului
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>	Mai puțin frecvente	Complicații legate de procedurile utilizate

\* care a condus în cazuri rare la deces

Reacții adverse posibil sau probabil legate de profilaxia sau tratamentul infecțiilor provocate de *Mycobacterium avium complex* (MAC) bazate pe experiența acumulată din studiile clinice și din supravegherea după punerea pe piață. Aceste reacții adverse diferă de cele raportate la administrarea formelor farmaceutice cu eliberare imediată sau prelungită, fie din punct de vedere al tipului, fie din punct de vedere al frecvenței:

<b>Clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacție adversă</b>
<b>Tulburări metabolice și de</b>	Frecvente	Anorexie



<b>nutriție</b>		
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Frecvente	Amețeli, Cefalee, Parestezie, Disgeuzie
	Mai puțin frecvente	Hipoestezie
<b>Tulburări oculare</b>	Frecvente	Tulburări de vedere
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	Frecvente	Surditate
	Mai puțin frecvente	Afectare a auzului, Tinitus
<b>Tulburări cardiace</b>	Mai puțin frecvente	Palpitații
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Foarte frecvente	Diaree, Durere abdominală, Greață, Flatulență, Disconfort abdominal Incontinență fecală
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Mai puțin frecvente	Hepatită
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie, Prurit
	Mai puțin frecvente	Sindrom Stevens-Johnson, reacție de fotosensibilizare
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	Frecvente	Artralgie
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Frecvente	Fatigabilitate
	Mai puțin frecvente	Astenie, Stare generală de rău.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

#### **4.9 Supradozaj**

Evenimentele adverse apărute la doze mai mari decât cele recomandate au fost similare cu cele observate la doze uzuale. În caz de supradozaj, este indicat tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice de uz sistemic, macrolide, lincosamide și streptogramine; macrolide, codul ATC: J01FA10

#### Mecanism de acțiune:

Azitromicina este un antibiotic macrolidic, din grupa azalidelor. Molecula s-a constituit prin adăugarea unui atom de azot la lanțul lactonic al eritromicinei A. Greutatea moleculară este de 749 D. Denumirea chimică a azitromicinei este 9-dezoxi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A.

Mecanismul de acțiune al azitromicinii se bazează pe supresia sintezei proteinelor bacteriene prin legarea de subunitatea ribozomală 50 S, împiedicând translocarea peptidelor.

#### Mecanismul rezistenței

Rezistența la azitromicină poate fi înăscută sau dobândită. Există trei mecanisme principale de rezistență bacteriană: alterarea locului țintă, alterarea transportului antibioticului și modificări ale antibioticului.

Există rezistență totală încrucișată în cazul: *Streptococcus pneumoniae*, streptococului beta-hemolitic de grup A, *Enterococcus faecalis* și *Staphylococcus aureus*, incluzând pe cel metilino-rezistent (SAMR) la eritromicină, azitromicină și alte macrolide și lincosamide.

#### **Valori critice**

Valorile critice ale CMI recomandate de EUCAST (the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), versiunea 1.4, 2009:

<b>Germen patogen</b>	<b>Valorile în funcție de specie (S&lt;/R&gt;)<sup>1</sup></b>	
	<b>Sensibil</b>	<b>Rezistent</b>
<i>Staphylococcus</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus A,B,C,G</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup>	≤ 0,12 mg/l	> 4 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

<sup>1</sup>Eritromicina poate fi utilizată pentru a determina sensibilitatea la alte macrolide (azitromicină, claritromicină și roxitromicină) a bacteriilor enumerate. Macrolidele administrate intravenos sunt active împotriva *Legionella pneumophila* (CMI pentru eritromicină ≤1 mg/l pentru tulpinile izolate de tip sălbatic). Macrolidele au fost utilizate în tratamentul infecțiilor cu *Campylobacter jejuni* (CMI pentru eritromicină ≤4 mg/l pentru tulpinile izolate de tip sălbatic). Azitromicina a fost administrată în tratamentul infecțiilor cu *S. typhi* (CMI pentru eritromicină ≤4 mg/l pentru tulpinile izolate de tip sălbatic) și *Shigella* spp.

<sup>2</sup>Corelația dintre valorile critice ale CMI pentru macrolide a *H. influenzae* și rezultatul clinic este slabă. De aceea, valorile critice pentru macrolide și antibioticele înrudite au fost date pentru a caracteriza sensibilitatea tipului sălbatic al *H. influenzae* ca intermediar.

#### *Sensibilitatea*

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în timp pentru specii selecționate, astfel încât sunt de dorit informații locale despre rezistență, în special atunci când trebuie tratate infecții severe. Dacă este necesar, trebuie cerut sfatul unui expert atunci când prevalența locală a rezistenței este de așa natură, încât utilitatea azitromicinii, cel puțin în anumite tipuri de infecții, este pusă sub semnul întrebării.

Spectrul antibacterian al azitromicinii:

<b>Specii frecvent sensibile</b>
<b>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> metilino- sensibil
<i>Streptococcus pneumoniae</i> penicilino-sensibil
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<b>Microorganisme aerobe Gram-negativ</b>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>

<i>Pasteurella multocida</i>
<b>Microorganismele anaerobe</b>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyriomonas spp.</i>
<b>Alte microorganismele</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<b>Specii în cazul cărora rezistența dobândită poate fi o problemă</b>
<b>Microorganismele aerobe Gram-pozitiv</b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> intermediar sensibil la penicilină penicilino-rezistent
<b>Bacterii cu rezistență naturală (ereditară)</b>
<b>Microorganismele aerobe Gram-pozitiv</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
Stafilococi metilino—rezistenți (SAMR, SEMR*)
<b>Micro-organismele anaerobe</b>
<i>Bacteroides fragilis</i>

\*Stafilococi metilino-rezistenți au o prevalență mare rezistenței dobândite la macrolide și sunt rar sensibili la azitromicină.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrare orală, azitromicina are o biodisponibilitate de aproximativ 37%. Concentrația plasmatică maximă se atinge în 2-3 ore de la administrare.

### Distribuție

Azitromicina administrată oral are o largă distribuție în organism. Studiile farmacocinetice au demonstrat o concentrare a azitromicinei semnificativ mai mare (de 50 de ori mai mare) în țesuturi decât cea plasmatică, ceea ce indică o legare puternică la nivelul țesuturilor.

Legarea de proteinele plasmatică variază de la 12% la o concentrație plasmatică de 0,5 micrograme/ml până la 52% la o concentrație plasmatică de 0,05 micrograme/ml. La starea de echilibru, volumul aparent de distribuție a fost 31,1 l/kg.

### Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare reflectă timpul de înjumătățire tisular prin eliminare de 2-4 zile.

Aproximativ 12 % din doza de azitromicină administrată intravenos este excretată nemetabolizată prin urină timp de 3 zile. În special, au fost găsite cantități mari de azitromicină nemetabolizată în bilă. De asemenea, au fost detectați, tot în bilă, 10 metaboliți formați prin N- și O-demetilare, hidroxilarea dezoxaminei și agliconarea lanțurilor și clivarea cladinozei conjugate. Compararea rezultatelor cromatografiei lichide și analizelor microbiologice au arătat că metaboliții azitromicinei nu au activitate antimicrobiană.

În studiile la animale, concentrații mari de azitromicină au fost găsite în fagocite. A fost de asemenea stabilit că în timpul activării fagocitozei, doze mari de azitromicină sunt eliberate din fagocitele inactive. În concluzie, în testele la animale concentrația azitromicinei măsurată la locul infecției a fost foarte mare.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile efectuate la animale cu doze de 40 ori mai mari decât dozele terapeutice, azitromicina a determinat fosfolipidoză reversibilă, în general, fără consecințe toxicologice clare. Nu s-a demonstrat că azitromicina ar determina reacții toxice la pacienți în tratament cu dozele recomandate.

#### *Potențialul carcinogen*

Nu s-au efectuat studii de lungă durată la animale pentru evaluarea potențialului carcinogen, deoarece medicamentul este indicat numai în tratamentul de scurtă durată și nu există dovezi de acțiune carcinogenă.

#### *Potențialul mutagen*

Nu s-au evidențiat dovezi privind potențialul pentru mutații genetice sau cromozomiale în modelele testelor *in vivo* și *in vitro*.

#### *Toxicitatea asupra funcției de reproducere*

În studiile de embriotoxicitate efectuate la animale nu s-a observat nici un efect teratogen la șoarece și șobolan. La șobolan, doze de azitromicină de 100 mg și 200 mg/kg și zi au determinat o ușoară întârziere a osificării fetale și a creșterii materne în greutate. În studiile efectuate la șobolan în perioada peri- și post-natală au fost observate ușoare întârzieri ale dezvoltării, ca urmare a tratamentului cu azitromicină în doze de 50 mg/kg și zi și mai mari.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Capsula

Celuloză microcristalină

Laurilsulfat de sodiu

Stearat de magneziu

#### Compoziția capsulei gelatinoase

##### Corp

Dioxid de titan (E 171)

Indigotină (E 132)

Gelatină

##### Cap

Dioxid de titan (E 171)

Indigotină (E 132)

Gelatină

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un blister din PVC-PVDC/Al a 6 capsule.

**6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

TEVA B.V.  
Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Olanda

**8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

10608/2018/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2018

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie, 2020