

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Azitromicina Sandoz 250 mg comprimate filmate

Azitromicina Sandoz 500 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

*Azitromicina Sandoz 250 mg comprimate filmate*

Fiecare comprimat filmat conține azitromicină 250 mg (sub formă de azitromicină dihidrat).

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține lactoză 3,08 mg (sub formă monohidrat)

*Azitromicina Sandoz 500 mg comprimate filmate*

Fiecare comprimat filmat conține azitromicină 500 mg (sub formă de azitromicină dihidrat).

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat conține lactoză 6,16 mg (sub formă monohidrat)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

*Azitromicina Sandoz 250 mg comprimate filmate*

Comprimate filmate, cu forma alungită, de culoare albă sau aproape albă, netede pe ambele fețe.

*Azitromicina Sandoz 500 mg comprimate filmate*

Comprimate filmate, cu forma alungită, de culoare albă sau aproape albă, cu linie de rupere pe o față și cu o linie mediană pe cealaltă față (cu rol de divizare în doze egale).

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Azitromicina este indicată în tratamentul următoarelor infecții, determinate de microorganisme sensibile la azitromicină (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- Sinuzite acute bacteriene (corespunzător diagnosticate)
- Otită medie acută bacteriană (corespunzător diagnosticată)
- Faringite, tonsilite
- Exacerbarea acută a bronșitei cronice (corespunzător diagnosticată)
- Pneumonie comunitară ușoară până la moderată
- Infecții ale pielii și țesuturilor moi ușoare până la moderate, de exemplu foliculită, celulită, erizipel

- Uretrită și cervicită necomplicată, cauzată de *Chlamydia trachomatis*.

Trebuie luate în considerare recomandările oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

Azitromicină Sandoz 250 mg trebuie administrat în doză zilnică unică.  
Durata tratamentului în funcție de indicație este prezentată mai jos.

### **Copii și adolescenți cu greutate corporală peste 45 de kg, adulți și vârstnici:**

Doza totală este de 1500 mg, administrată ca 500 mg zilnic, timp de 3 zile.

Alternativ, aceeași doză (1500 mg) poate fi administrată pe o perioadă de 5 zile, 500 mg în prima zi și 250 mg din ziua 2 până în ziua 5.

În cazul uretritei și cervicitei fără complicații, determinate de *Chlamydia trachomatis*, doza este de 1000 mg, administrată ca doză orală unică.

### **Copii și adolescenți cu greutatea corporală sub 45 kg**

Azitromicină Sandoz comprimate filmate nu sunt destinate pacienților cu greutate corporală sub 45 de kg. Pentru această grupă de pacienți sunt disponibile alte forme de administrare.

### **Pacienți vârstnici**

La vârstnici este necesară aceeași doză ca și la pacienții adulți. Deoarece pacienții vârstnici pot prezenta afecțiuni proaritmogene, se recomandă o atenție deosebită, din cauza riscului de a dezvolta aritmii cardiace și torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4).

### **Pacienți cu insuficiență renală**

În cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară până la moderată (RFG 10 - 80 ml/min) nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.4).

### **Pacienți cu insuficiență hepatică**

În cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.4).

### Mod de administrare

Comprimatele trebuie administrate cu alimente.

Comprimatele trebuie înghițite împreună cu o jumătate de pahar cu apă.

## 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, eritromicină, alte antibiotice macrolide sau ketolide, lactoză sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

## 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

### Hipersensibilitate

La fel ca în cazul eritromicinei și al altor macrolide, au fost raportate reacții alergice grave rare, inclusiv angioedem și anafilaxie (rareori letală), reacții la nivel cutanat, inclusiv pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA), sindrom Stevens-Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică (NET) (rareori letală) și reacții induse de medicament asociate cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS). Unele dintre aceste reacții asociate cu azitromicina au determinat simptome recurente și au necesitat o perioadă de observație și de tratament mai îndelungată.

În cazul în care apare o reacție alergică, administrarea medicamentului trebuie întreruptă și trebuie instituit tratamentul corespunzător. Medicii trebuie să fie conștienți că simptomele alergice pot să reapară la întreruperea tratamentului simptomatic.

### Hepatotoxicitate

Deoarece ficatul este principala cale de eliminare a azitromicinei, utilizarea azitromicinei trebuie realizată cu precauție la pacienții cu afecțiune hepatică semnificativă. Au fost raportate la utilizarea azitromicinei cazuri de hepatită fulminantă cu evoluție nefavorabilă spre insuficiență hepatică (vezi pct. 4.8). Unii pacienți pot dezvolta boli hepatice pre-existente sau care au luat alte medicamente hepatotoxice.

Trebuie efectuate imediat teste/investigații ale funcției hepatice în cazurile în care apar semnele și simptomele disfuncției hepatice, cum sunt astenie rapidă asociată cu icter, urină închisă la culoare, tendința la hemoragii sau encefalopatia hepatică. În cazul apariției disfuncției hepatice trebuie oprită imediat administrarea azitromicinei.

S-au raportat rezultate anormale ale testelor funcției hepatice, icter colestatic, necroză hepatică și insuficiență hepatică, unele având rezultate letale. Întrerupeți imediat tratamentul cu azitromicină dacă apar semne și simptome ale hepatitei.

### Stenoza pilorică hipertrofică infantilă (SPHI)

În urma utilizării azitromicinei la nou-născuți (tratament de până la 42 zile de viață) a fost raportată stenoza pilorică hipertrofică infantilă (SPHI). Pacienții și persoanele responsabile cu îngrijirea acestora trebuie informați să se adreseze medicului dacă apar vărsături și iritabilitate după masă.

### Colită pseudomembranoasă

Colitapseudomembranoasă a fost raportată în urma utilizării antibioticelor macrolide. Prin urmare, acest diagnostic trebuie luat în considerare la pacienții care manifestă diaree după inițierea tratamentului cu azitromicină.

### Derivați de ergot

La pacienții care primesc derivați de ergot, ergotismul a fost precipitat prin administrarea concomitentă de antibiotice macrolide. Nu există date referitoare la posibilitatea interacțiunii între ergot și azitromicină. Oricum, datorită posibilității teoretice de ergotism, azitromicina și derivații de ergot nu trebuie administrați simultan.

### Suprainfecții

În cazul altor medicamente antibacteriene, observarea semnelor de suprainfectare cu organisme non-susceptibile, inclusiv fungi.

### Rezistență încrucișată

Din cauza existenței rezistenței încrucișate la microorganismele Gram-pozitive rezistente la eritromicină și majoritatea tulpinilor de stafilococi rezistente la meticilină, utilizarea azitromicinei nu este recomandată. Trebuie luate în considerare modelele epidemiologice locale și de susceptibilitate.

### Infecții severe

Azitromicina nu este adecvată tratamentului infecțiilor severe, pentru care este necesară imediat o concentrație mare de antibiotic în sânge.

### Diareea asociată cu *Clostridium difficile*

A fost raportată la utilizarea aproape a tuturor medicamentelor antibacteriene, inclusiv azitromicina, diareea asociată cu *Clostridium difficile* (DACD) care poate varia de la diaree ușoară la colită severă, letală. Tratamentul cu medicamente antibacteriene afectează flora normală a colonului conducând la creșterea exagerată a *C.difficile*.

*C.difficile* produce toxinele A și B care contribuie la apariția diareei asociate cu *C.difficile*. Hipertoxinele produse de tulpini de *C.difficile* determină mortalitate și morbiditate ridicate, aceste infecții putând fi refractare la tratamentul antimicrobian și pot necesita colectomie. DACD trebuie avută în vedere la toți pacienții cu diaree după utilizarea antibioticelor. Este utilă anamneza exactă deoarece DACD apare la 2 luni după administrarea medicamentelor antibacteriene.

### Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG<10 ml/min) s-a observat o creștere a expunerii sistemice la azitromicină (vezi pct. 5.2).

### Prelungirea intervalului QT

În tratamentul cu alte macrolide, inclusiv azitromicina, s-a observat repolarizare cardiacă prelungită și prelungirea intervalului QT, risc pentru aritmie cardiacă și torsada vârfurilor (vezi pct. 4.8). Prin urmare, deoarece următoarele situații pot determina un risc crescut de aritmie ventriculară (incluzând torsada vârfurilor), care poate conduce la infarct miocardic, azitromicina trebuie utilizată cu atenție la pacienții cu afecțiuni proaritmice (în special la femei și vârstnici), în special la pacienții:

- cu prelungire congenitală sau documentată a intervalului QT;
- care primesc tratament concomitent cu alte substanțe active cunoscute ca prelungind intervalul QT, cum sunt antiaritmicele de clasă IA (chinidină și procainamida) și III (dofetilidă, amiodaronă și sotalol), cisapridă sau terfenadină; antipsihotice, precum pimozida; antidepresive, precum citalopram; fluorochinolone, precum moxifloxacină și levofloxacină;
- cu tulburări ale balanței electrolitice, mai ales în caz de hipokaliemie sau hipomagneziemie;
- cu bradicardie relevantă clinic, aritmie cardiacă sau insuficiență cardiacă severă.

### Miastenia gravis

Au fost raportate exacerbări ale simptomelor *miastenia gravis* sau apariția *de novo* a unui sindrom miastenic, la pacienții care au primit azitromicină (vezi pct. 4.8).

### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea prevenirii sau tratării CMA (Complexului *Mycobacterium avium*) nu a fost stabilită la copii.

### Utilizarea pe termen lung

Nu există experiență cu privire la siguranța și eficacitatea utilizării pe termen lung a azitromicinei în indicațiile menționate mai sus. Pentru infecțiile recurente cu instalare rapidă trebuie luat în considerare tratamentul cu alte antibiotice.

### Tulburări neurologice și psihice

Azitromicina trebuie utilizată cu atenție la pacienții cu tulburări neurologice și psihice.

### **Medicamentul conține lactoză și sodiu.**

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, practic „nu conține sodiu”.

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

### *Antiacide*

Într-un studiu de farmacocinetică privind efectul administrării concomitente a antiacidelor și azitromicinei, nu a fost observat niciun efect asupra biodisponibilității totale, deși concentrația plasmatică maximă a fost redusă cu aproximativ 24%. Pacienții care primesc azitromicină și antiacide nu trebuie să ia cele două medicamente simultan.

### *Cetirizina*

La voluntarii sănătoși, administrarea concomitentă a unui regim de 5 zile de azitromicină cu cetirizina 20 mg, nu a determinat interacțiuni farmacocinetice în starea de echilibru și nu a modificat semnificativ intervalul QT.

#### *Didanozină (Dideoxinozină)*

Administrarea concomitentă de 1200 mg/zi azitromicină și 400 mg/zi didanozină la 6 subiecți HIV pozitivi, nu pare a avea efecte asupra farmacocineticii la starea de echilibru a didanozinei, comparativ cu placebo.

#### *Digoxină (substraturi ale P-gp)*

S-a observat că administrarea concomitentă de antibiotice macrolide, inclusiv azitromicină, cu substraturi ale glicoproteinei P, cum este digoxina, a determinat creșterea concentrațiilor serice ale substraturilor glicoproteinei P. Prin urmare, în cazul administrării concomitente de azitromicină și substraturi ale glicoproteinei P, trebuie avută în vedere posibilitatea creșterii concentrațiilor serice ale substratului.

#### *Derivați de ergotamină*

Deoarece există o posibilitate teoretică de ergotism, azitromicina și derivații de ergot nu trebuie să se administreze în asocieră (vezi pct. 4.4).

#### *Zidovudina*

Administrarea unei doze unice de 1000 mg sau doze multiple de 600 mg sau 1200 mg azitromicină, a avut un efect minor asupra farmacocineticii zidovudinei sau metabolitului său glucuronid, în plasmă sau asupra excreției lor în urină. Totuși, administrarea azitromicinei crește concentrația plasmatică a zidovudinei fosforilate, metabolitul clinic activ, în celulele mononucleare din circulația periferică. Semnificația clinică a acestui fenomen nu este clară, dar poate fi benefică pentru pacient.

Azitromicina nu interacționează semnificativ cu citocromul hepatic P450. Se presupune că nu interacționează cu farmacocinetica medicamentului așa cum s-a observat la eritromicină și la alte macrolide. Inducția sau inactivarea pe calea complexului metabolic al citocromului P450 nu apare cu azitromicină.

*Au fost efectuate studii farmacocinetice cu azitromicină și următoarele medicamente cunoscute ca având influență asupra metabolismului mediat prin intermediul citocromului P450.*

#### *Atorvastatină*

Administrarea concomitentă de atorvastatină (10 mg pe zi) și azitromicină (500 mg pe zi) nu a afectat concentrația plasmatică a atorvastatinei (pe baza evaluării inhibiției HMG CoA reductazei). Cu toate acestea, după punerea pe piață au fost raportate cazuri de rabdomioliză la pacienții care primesc azitromicină cu statine.

#### *Carbamazepină*

Într-un studiu de farmacocinetică efectuat la voluntari sănătoși, nu au fost observate efecte semnificative privind farmacocinetica carbamazepinei sau a metabolizilor săi activi la pacienții care primesc concomitent azitromicină.

#### *Cimetidină*

S-a efectuat un studiu de interacțiune a unei singure doze de cimetidină, administrată cu 2 ore înaintea administrării de azitromicină, asupra farmacocineticii azitromicinei și nu au fost observate modificări ale parametrilor farmacocinetici ai 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 voluntari sănătoși. Au fost raportări, primite după punerea pe piață a produsului, privind o potențare a efectului anticoagulant, ulterior co-administrării azitromicinei și anticoagulantelor orale de tip cumarinic. Cu toate că o relație cauzală nu a fost stabilită, trebuie avută în vedere monitorizarea frecventă a timpului de protrombină atunci când se folosește azitromicina de către pacienții care primesc anticoagulante de tip cumarinic.

### *Ciclosporină*

Într-un studiu farmacocinetic efectuat cu voluntari sănătoși cărora li s-a administrat o doză orală de 500 mg azitromicină/zi timp de 3 zile, atunci când s-a administrat o doză unică de 10 mg/kg ciclosporină, s-a observat creșterea semnificativă a  $C_{max}$  și  $ASC_{0-5}$  pentru ciclosporină. Drept urmare, este nevoie de precauție la administrarea concomitentă a acestor medicamente. Dacă această asociere este necesară, concentrația plasmatică a ciclosporinei trebuie monitorizată și doza trebuie ajustată în mod corespunzător.

### *Efavirenz*

Administrarea concomitentă a unei doze unice de 600 mg azitromicină și 400 mg efavirenz zilnic pentru 7 zile nu a determinat interacțiuni farmacocinetice semnificative.

### *Fluconazol*

Administrarea unei doze unice de 1200 mg azitromicină nu a afectat farmacocinetica unei singure doze de 800 mg fluconazol. Expunerea totală și timpul de înjumătățire plasmatică ale azitromicinei nu au fost modificate la administrarea concomitentă de fluconazol, dar s-a observat totuși o scădere ne semnificativă a  $C_{max}$  (18%) pentru azitromicină.

### *Indinavir*

Administrarea unei doze unice de 1200 mg azitromicină nu a avut efect semnificativ statistic asupra farmacocineticii indinavir administrat în doză de 800 mg de 3 ori pe zi, timp de 5 zile.

### *Metilprednisolon*

Într-un studiu de interacțiune farmacocinetică efectuat la voluntari sănătoși, azitromicina nu a avut efecte semnificative în farmacocinetica metilprednisolonei.

### *Midazolam*

La voluntarii sănătoși administrarea concomitentă de 500 mg/zi azitromicină timp de 3 zile nu a modificat semnificativ farmacocinetica și farmacodinamica unei doze unice de 15 mg midazolam.

### *Nelfinavir*

Administrarea concomitentă (1200 mg) azitromicină și nelfinavir la starea de echilibru (750 mg de 3 ori pe zi) a determinat o creștere a concentrațiilor plasmatice de azitromicină. Nu au fost observate efecte adverse semnificative clinic și nu este necesară ajustarea dozei.

### *Rifabutină*

Co-administrarea rifabutinei și azitromicinei nu afectează concentrația plasmatică a niciunui dintre medicamente.

La pacienții care au primit tratament concomitent cu azitromicină și rifabutină a fost observată apariția neutropeniei. Cu toate că neutropenia a fost asociată cu utilizarea rifabutinei, nu a fost stabilită o relație cauzală în asocierea cu azitromicina (vezi pct. 4.8).

### *Sildenafil*

La voluntarii sănătoși, de sex masculin, nu s-a evidențiat un efect al azitromicinei (500 mg timp de 3 zile) asupra ASC sau  $C_{max}$  a sildenafil sau a metabolitului său circulant major.

### *Terfenadină*

Studiile farmacocinetice nu au evidențiat interacțiuni între azitromicină și terfenadină. Au fost raportate cazuri rare și nu poate fi exclusă total posibilitatea acestora; cu toate acestea, nu există dovezi specifice că aceste interacțiuni pot apărea.

### *Teofilină*

Nu există dovezi ale unei interacțiuni semnificative clinic la administrarea concomitentă de azitromicină și teofilină, la voluntari sănătoși.

### *Triazolam*

La 14 voluntari sănătoși administrarea concomitentă de 500 mg azitromicină în ziua I și 250 mg în ziua II, cu 0,125 mg triazolam în ziua II nu a avut efect semnificativ asupra farmacocineticii triazolam comparativ cu triazolam și placebo.

### *Trimetoprim/sulfametoxazol*

Administrarea de trimetoprim/sulfametoxazol (160 mg/800 mg) timp de 7 zile împreună cu azitromicină 1200 mg în ziua 7 nu a avut un efect semnificativ asupra concentrației de vârf, asupra expunerii totale sau asupra excreției urinare a trimetoprim sau sulfametoxazol. Concentrațiile serice de azitromicină au fost similare cu cele observate în alte studii.

### *Alte antibiotice*

Trebuie verificată o posibilă rezistență între antibioticele macrolide și azitromicină (de exemplu eritromicină), precum și lincomicină și clindamicină. Utilizarea concomitentă a mai multor medicamente din aceeași clasă de substanțe nu este recomandată.

### *Medicamente care prelungesc intervalul QT*

Azitromicina nu trebuie administrată concomitent cu alte medicamente care prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.4).

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

### Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea azitromicinei la femeile gravide. Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la animale au arătat că azitromicina traversează placentă, dar 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 folosită numai în timpul sarcinii dacă beneficiile depășesc riscurile.

### Alăptarea

Azitromicina trece în laptele matern, dar nu există studii adecvate și bine controlate la femeile care alăptează, caracterizate prin farmacocinetica azitromicinei în urma excreției în laptele matern.

### Fertilitatea

În studiile de fertilitate efectuate pe șobolani, s-a observat în urma administrării de azitromicină o scădere a numărului de sarcini. Relevanța acestei observații nu este cunoscută la om.

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

Nu există dovezi care să demonstreze că azitromicina ar putea avea influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, au fost raportate anumite reacții adverse (vezi pct. 4.8) care pot afecta capacitatea pacienților de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

## **4.8 Reacții adverse**

Tablelul de mai jos enumeră reacțiile adverse identificate în cadrul studiilor clinice sau în studiile de supraveghere post punere pe piață, în funcție de organ, clasă și frecvență. Grupurile de frecvență sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărui grup de frecvență reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aproximativ 13% din pacienții incluși în studiile clinice au raportat reacții adverse, dintre care cele mai frecvente au fost tulburările gastrointestinale.

**Reacții adverse posibile sau probabile asociate cu azitromicina, pe baza experienței clinice și a supravegherii post punere pe piață:**

Sistem organ clasă	foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )	frecvente ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	rare ( $\geq 1/10000$ , $< 1/1000$ )	foarte rare ( $< 1/10000$ )	cu frecvență necunoscută
<b>Infecții și infestări</b>			Candidoză Infecții vaginale Pneumonie Infecții fungice Infecție bacteriană Faringită Gastroenterită Tulburări respiratorii Rinită Candidoză la nivelul gurii			Colită pseudomembranoasă (vezi pct. 4.4)
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>			Leucopenie Neutropenie Eozinofilie			Trombocitopenie Anemie hemolitică
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Edem angioneurotic Reacție de hipersensibilitate			Reacții anafilactice severe, de exemplu șoc anafilactic (vezi pct. 4.4)
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>			Anorexie			
<b>Tulburări psihice</b>			Nervozitate Insomnii	Agitație		Agresiune Anxietate Delir Halucinație
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>		Cefalee	Amețeli Somnolență Disgeuzie Parestezie			Sincope Convulsii Hipoestezie Hiperactivitate psihomotorie Anosmie Ageuzie Parosmie Miastenia gravis (vezi pct. 4.4.)
<b>Tulburări oculare</b>			Tulburări de vedere			
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>			Tulburări de auz Vertij			Deficiențe de auz



						, inclusiv surditate și/ sau tinitus
<b>Tulburări cardiace</b>			Palpitații			Torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4), aritmie (vezi pct. 4.4) inclusiv tahicardie ventriculară, electrocardiograma QT prelungită (vezi pct. 4.4)
<b>Tulburări vasculare</b>			Bufeuri			Hipotensiune arterială
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>			Dispnee Epistaxis			
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Diaree	Vărsături Durere abdominală Greață	Constipație Flatulență Dispepsie Gastrită Disfagie Distensie abdominală Uscăciunea gurii Erucții Ulcerații bucale Salivare Hipersecreție			Pancreatită Decolorarea limbii
<b>Tulburări hepato-biliare</b>				Funcție hepatică anormală Icter colestatic		Insuficiență hepatică (care a determinat rar deces) (vezi pct. 4.4) Hepatită fulminantă Necroză hepatică
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			Erupecție Prurit Urticarie Dermatită Piele uscată Hiperhidroză	Reacții de fotosensibilitate Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA)	DRESS (reacție cu eozinofilie și simptome sistemicе)*	Sindrom Stevens-Johnson, Necroliză epidermică toxică Eritem poliform
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>			Osteoartrită Mialgie Dureri de spate Dureri cervicale			Artralgie

<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>			Disurie Durere renală			Insuficiență renală acută Nefrită interstițială
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</b>			Metroragie Tulburare testiculară			
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>			Edem Astenie Stare generală de rău Oboseală Edem facial Dureri în piept Pirexie Durere Edeme periferice			
<b>Investigații diagnostice</b>		Limfocitopenie (scăderea numărului de limfocite) Eozinopenie (creșterea numărului de eozinofile) Scăderea bicarbonatului plasmatic Creșterea bazofilelor Creșterea monocitelor Creșterea neutrofilelor	Creșterea de aspartat aminotransferază Creșterea alanin-aminotransferazei Creșterea bilirubinei Creșterea ureei Creșterea creatininei plasmatice Creșterea potasiului plasmatic anormal Creșterea fosfatazei alcaline plasmatice Creșterea clorurilor Creșterea glucozei Creșterea trombocitelor Scăderea hematocritului Creșterea bicarbonatului sodic plasmatic			
<b>Leziuni, intoxicații</b>			Complicații post-procedurale			

\* Frecvență estimată cu “regula de trei”.

Reacțiile adverse posibile sau probabile legate de profilaxia *Mycobacterium avium* complex și tratamentul bazat pe experiența din studiile clinice și după supravegherea punerii pe piață. Aceste reacții adverse sunt diferite de cele raportate pentru formele cu eliberare imediată sau formele cu eliberare prelungită, fie după clasă sau frecvență:

	<b>Foarte frecvente (≥ 1/10)</b>	<b>Frecvente (≥ 1/100 și &lt; 1/10)</b>	<b>Mai puțin frecvente (≥1/1000 și &lt; 1/100)</b>
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>		Anorexie	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>		Amețeli Cefalee Parestezii Disgeuzie	Hipoestezie
<b>Tulburări oculare</b>		Depreciere vizuală	
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>		Surditate	Afectarea auzului Tinitus
<b>Tulburări cardiace</b>			Palpitații
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Diaree Dureri abdominale Greață Flatulență Disconfort abdominal Scaune moi		
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			Hepatită
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		Erupții Prurit	Sindromul Stevens-Johnson Reacții de fotosensibilitate
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		Artralgie	
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		Oboseală	Astenia Stare generală de rău

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. 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 din România <http://www.anm.ro/>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

#### **4.9 Supradozaj**

Reacțiile adverse apărute la doze mai mari decât cele recomandate au fost similare celor observate la doze uzuale.

Simptomele tipice ale supradozajului cu antibiotice macrolide includ pierderea reversibilă a auzului, greață severă, vărsături și diaree.

În caz de supradozaj se recomandă, după cum este necesar, cărbunele medicinal, tratament simptomatic general și măsuri de susținere.

## 5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.3 Proprietăți farmacodinamice

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

Azitromicina este un antibiotic din grupa macrolidelor azalide.

Molecula este construită prin introducerea unui atom de azot în inelul lactonic al eritromicinei A.

Denumirea chimică a azitromicinei este 9-dezoxi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A. Greutatea moleculară este de 749.0.

#### Mecanism de acțiune

Azitromicina face parte din familia azalidelor, o subclasă de antibiotice macrolide. Prin legarea la subunitatea 50S a ribozomilor, azitromicina împiedică translocarea lanțurilor peptidice de la un capăt al ribozomului la celălalt. Drept consecință, la organismele susceptibile este oprită sinteza proteică ARN-dependentă.

#### Relația farmacocinetică/farmacodinamie

Pentru azitromicină, raportul ASC/CIM reprezintă principalul parametru farmacocinetică/farmacodinamie și care se corelează cel mai bine cu eficacitatea azitromicinei.

#### Mecanismul rezistenței

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

Există rezistență completă încrucișată între: *Streptococcus pneumoniae*, streptococul beta-hemolitic de grup A, *Enterococcus faecalis* și *Staphylococcus aureus*, incluzând pe cel meticilino-rezistent (SAMR) la eritromicină, azitromicină, alte macrolide și lincosamide.

#### **Valori critice**

EUCAST (Comitetul European de Testare a Susceptibilității Antimicrobiene)

Patogeni	Valori critice ale CMI (mg/l)	
	Sensibile (mg/l)	Rezistente (mg/l)
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus spp.</i> (Grup A, B, C, G)	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

Tabel cu limita clinică EUCAST v. 2.0, valabil de la 2012-01-01

#### **Susceptibilitate:**

Prevalența rezistenței dobândite variază cu zona geografică și în timp pentru anumite specii, motiv pentru care este de preferat aplicarea informațiilor disponibile pe plan local asupra rezistenței, mai ales în cazul tratamentului infecțiilor severe. Este necesar să se ceară sfatul experților când prevalența rezistenței locale pune la îndoială utilitatea medicamentului.

Microorganismele patogene în cazul cărora rezistența impune o problemă: prevalența rezistenței este egală cu sau mai mare decât 10%, în cel puțin o țară din Uniunea Europeană.

Spectrul antibacterian al azitromicinei:

Specii	Domeniul rezistenței dobândite(%)
<b>Sensibile</b>	
<b>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</b>	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	-

<i>Staphylococcus aureus</i>	0-19
Stafilococi coagulazo-negativi	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5-37
Sensibil la eritromicină	-
Sensibil la penicilină	3-23
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0-43
Sensibil la eritromicină	21
Grupul <i>Streptococcus viridans</i>	20-32
<b>Microorganisme aerobe Gram-negativ</b>	
<i>Bordetella pertussis</i>	-
<i>Escherichia coli</i> - enterotoxigenic	-
<i>Escherichia coli</i> - enteroagregant	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	0-2
<i>Haemophilus ducreyi</i>	-
<i>Legionella</i> spp.	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0-2
Sensibil la eritromicină	-
Sensibilitate intermediară la eritromicină	-
<i>Pasteurella mutocida</i>	-
<b>Microorganisme anaerobe</b>	
<i>Clostridium perfringens</i>	-
<i>Fusobacterium</i> spp.	-
<i>Prevotella</i> spp.	-
<i>Porphyromonas</i> spp.	-
<i>Propionibacterium</i> spp.	-
<b>Alte microorganisme</b>	
<i>Borrelia burgdorferi</i>	-
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	-
<i>Chlamydia trachomatis</i>	-
<i>Helicobacter pylori</i>	-
<i>Listeria</i> spp.	-
<i>Mycobacterium avium</i> complex	-
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	-
<b>Specii la care ar putea apărea rezistență</b>	
<b>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</b>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Intermediar sensibil la penicilină	20-62
Penicilino-rezistent	23-78
Intermediar sensibil la eritromicină	-
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
Intermediar sensibil la eritromicină	-
Grupul <i>Streptococci viridans</i>	
Intermediar sensibil la penicilină	-
<b>Microorganisme aerobe Gram-negativ</b>	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	-
<b>Microorganisme anaerobe</b>	
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	-
<b>Rezistente</b>	
<b>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</b>	
<i>Corynebacterium</i> spp.	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	-
Stafilococi metilicilino-rezistenți SMRA, SMRE	Rezistent
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Rezistent la eritromicină	-

<i>Rezistent la penicilină și eritromicină</i>	-
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Rezistent la eritromicină</i>	-
Grupul <i>Streptococci viridans</i>	
<i>Rezistent la eritromicină</i>	-
<i>Rezistent la penicilină și eritromicină</i>	-
<b>Microorganisme aerobe Gram-negativ</b>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-
<b>Microorganisme anaerobe</b>	
Grupul <i>Bacteroides fragilis</i>	-

#### Alte informații

Există o rezistență încrucișată completă între eritromicină, azitromicină, alte macrolide și lincosamide pentru *Streptococcus pneumoniae*, Streptococ beta-hemolitic de grup A, *Enterococcus faecalis* și *Staphylococcus aureus*, inclusiv *S. Aureus* metilino-rezistent (SAMR).

#### 5.4 Proprietăți farmacocinetice

##### Absorbție

Biodisponibilitatea după administrare orală este de aproximativ 37%. Valoarea maximă a concentrației plasmatice este atinsă la 2-3 ore după administrarea medicamentului. Concentrația plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) după administrarea unei singure doze orale de 500 mg este de aproximativ 0,4 μg/ml.

##### Distribuție

Azitromicina administrată pe cale orală are o largă distribuție în organism.

Studiile farmacocinetice au demonstrat concentrații măsurate ale azitromicinei în țesuturi evident mai mari decât în plasmă (de 50 de ori mai mari decât concentrația maximă din plasmă), ceea ce indică o legare puternică la nivelul țesuturilor (volumul de distribuție la starea de echilibru este aproximativ 31 l/kg).

La doza recomandată nu s-a produs acumulare în ser. Acumularea apare în țesuturi, unde valorile sunt mult mai mari decât în ser. Trei zile după administrarea a 500 mg ca doza unică sau în doze parțiale, au fost măsurate concentrații de 1,3-4,8 μg/g, 0,6-2,3 μg/g, 2,0-2,8 μg/g și 0-0,3 μg/ml în plămâni, prostată, amigdale și ser.

În cadrul studiilor experimentale *in vitro* și *in vivo*, azitromicina se acumulează în fagocite.

Eliberarea este stimulată de fagocitele active. În modelul animal, acest proces contribuie la acumularea azitromicinei în țesut.

Legarea azitromicinei de proteinele plasmatice este variabilă și variază de la 52% la 0,05 mg/ml până la 18% la 0,5 mg/ml, depinzând de concentrația plasmatică.

##### 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 în decurs de 3 zile, proporția majoră în primele 24 de ore. În bila umană au fost găsite concentrații de azitromicină de până la 237 μg/ml, la 2 zile după o cură de 5 zile. Au fost detectați 10 metaboliți (formați prin N- și O-demetilare, hidroxilarea dezoxaminei și agliconarea lanțurilor și clivarea cladinozei conjugate). Investigațiile au arătat că metaboliții azitromicinei nu au activitate antimicrobiană.

## Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

### *Insuficiență renală*

După administrarea unei doze unice de azitromicină 1g la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (RFG de 10-80 ml/min față de RFG > 80 ml/min pentru funcția renală normală), C<sub>max</sub> și ASC<sub>0-120</sub> au crescut cu 5,1% respectiv 4,2%. La subiecții cu insuficiență renală, C<sub>max</sub> și ASC<sub>0-120</sub> au crescut cu 61%, respectiv 35% comparativ cu normalul.

### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată nu există dovezi care să susțină o modificare semnificativă a farmacocineticii azitromicinii în ser, comparativ cu funcția hepatică normală. La acești pacienți, recuperarea urinară a azitromicinii pare să crească, probabil pentru a compensa eliminarea redusă pe cale renală.

### *Vârstnici*

Farmacocinetica azitromicinii la bărbați vârstnici a fost similară adulților tineri; totuși, la femeile vârstnice, cu toate că s-au observat concentrații maxime mai mari (creșteri de 30-50%), nu s-a produs o acumulare semnificativă.

După un tratament de 5 zile, la voluntarii în vârstă (> 65 de ani) valorile măsurate ale ASC au fost mai mari (29%) decât la voluntarii mai tineri (<45 de ani). Aceste diferențe nu sunt considerate semnificative clinic, de aceea nu este necesară ajustarea dozei.

### *Sugari, copii mici, copii și adolescenți:*

Farmacocinetica a fost studiată la copii cu vârsta cuprinsă între 4 luni și 15 ani, cărora li s-au administrat capsule, granule sau suspensie. La 10 mg/kg în ziua 1, urmate de 5 mg/kg în zilele 2-5, C<sub>max</sub> atinsă a fost puțin mai mică decât la adulți, cu 224 μg/l la copii între 0.6 – 5 ani și după un tratament de 3 zile și 383 μg/l la cei între 6 – 15 ani. Timpul de înjumătățire plasmatică la 36 ore la copiii mai în vârstă s-a situat între limitele normale pentru adulți.

## **5.5 Date preclinice de siguranță**

În studiile la animale cu doze de 40 ori mai mari decât dozele terapeutice, azitromicina a determinat fosfolipidoză reversibilă, în general fără consecințe toxicologice clare. Relevanța acestor studii la pacienții care utilizează azitromicină conform recomandărilor este necunoscută. Investigațiile electrofiziologice au demonstrat că azitromicina prelungește intervalul QT.

### *Potențialul carcinogen:*

Nu s-au efectuat studii de lungă durată la animale pentru evaluarea potențialului carcinogen.

### *Potențialul mutagen:*

Nu sunt dovezi privind potențialul pentru mutații genetice sau cromozomiale în cadrul modelelor experimentale *in vivo* și *in vitro*.

### *Toxicitatea asupra funcției de reproducere:*

În studiile de embriotoxicitate efectuate la animale nu s-a observat niciun efect teratogen la 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 fizice și a reflexelor, ca urmare a tratamentului cu azitromicină în doze de 50 mg/kg și zi și mai mari.

## **6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

*Nucleu:*

Celuloză microcristalină  
Amidon pregelatinizat  
Amidon glicolat de sodiu (Tip A)  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Laurilsulfat de sodiu  
Stearat de magneziu.

*Film :*

Hipromeloză  
Dioxid de titan (E 171)  
Lactoză monohidrat  
Macrogol 4000

### **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, în ambalajul original.

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

Cutie cu un blister a 3 comprimate filmate.  
Cutie cu 2 blistere a câte 3 comprimate filmate.  
Cutie cu 4 blistere a câte 3 comprimate filmate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.  
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

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

SANDOZ S.R.L.  
Str. Livezeni nr. 7A, 540472 Târgu Mureș, România

## **8 NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

10654/2018/01-03  
10655/2018/01-03

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

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2018



## **10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie, 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.