

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Azitromicină Rompharm 500 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient cu efect cunoscut:

Acest medicament conține sodiu 115 mg (5 mmol) pe flacon.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă.

Pulbere sterilă, albă sau aproape albă.

4 DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Azitromicină Rompharm este indicată la adulți pentru tratamentul infecțiilor provocate de microorganisme sensibile la azitromicină (vezi pct. 5.1), în afecțiunile enumerate mai jos:

- pneumonie dobândită în comunitate cauzată de *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* sau *Streptococcus pneumoniae* la pacienții care necesită inițial terapie intravenoasă;
- boală inflamatorie pelvină (PID) cauzată de *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* sau *Mycoplasma hominis*, la pacienții care necesită inițial terapie intravenoasă.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

- Pneumonie dobândită în comunitate: 500 mg azitromicină în perfuzie intravenoasă o dată pe zi timp de cel puțin două zile; urmată de 500 mg azitromicină pe cale orală o dată pe zi. Întregul tratament durează între șapte și zece zile.
- Boală inflamatorie pelvină (PID), inclusiv infecțiile urogenitale, cum ar fi endometrita și salpingita: 500 mg azitromicină în perfuzie intravenoasă o dată pe zi, timp de una până la două zile; urmată de 250 mg azitromicină pe zi, o dată pe zi, timp de cinci până la șase zile. Tratamentul durează șapte zile.

Trebuie să se urmeze ghidurile clinice adecvate atunci când se planifică schimbarea tratamentului de la terapia intravenoasă la cea orală (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici care necesită tratament cu azitromicină. Deoarece la vârstnici pot apărea afecțiuni proaritmice, se recomandă o atenție deosebită datorită riscului de aritmii cardiace și de torsadă a vârfurilor (vezi pct. 4.4).

Insuficiența renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (RFG 10 - 80 ml/minut). Este necesară prudență atunci când azitromicina este administrată la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 10 ml/minut) (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2).

Insuficiența hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, dar medicamentul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu afecțiuni hepatice semnificative (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța azitromicinei ca pulbere pentru soluție perfuzabilă pentru tratamentul infecțiilor la copii și adolescenți nu au fost stabilite.

Mod de administrare

Odată ce Azitromicină Rompharm 500 mg pulbere este reconstituită și diluată se va administra prin perfuzie intravenoasă.

Azitromicină Rompharm 500 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat după cum urmează: intravenos timp de 3 ore la o concentrație de 1 mg/ml sau timp de 1 oră la o concentrație de 2 mg/ml. Concentrațiile mai mari trebuie evitate deoarece reacțiile locale la locul perfuziei au apărut la toți pacienții care au primit concentrații mai mari de 2 mg/ml.

Se recomandă ca o doză de 500 mg de azitromicină sub formă de pulbere pentru soluție perfuzabilă, preparată în conformitate cu instrucțiunile de reconstituire și diluare, să fie administrate ca perfuzie intravenoasă, timp de cel puțin 60 de minute. **Azitromicină Rompharm 500 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă nu trebuie administrat sub formă de bolus intravenos sau ca injecție intramusculară, vezi pct. 4.4.**

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la azitromicină, eritromicină sau la oricare dintre antibioticele macrolide sau ketolide sau la oricare dintre excipienții medicamentului 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 dermatologice, inclusiv pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA), sindromul Stevens-Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică (NET) (rareori letală) și reacții adverse la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS). Unele dintre aceste reacții asociate cu azitromicină au determinat simptome recurente și au necesitat o perioadă de observație și 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 calea principală de eliminare a azitromicinei este cea hepatică, azitromicina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu afecțiuni hepatice semnificative. Cazuri de hepatită fulminantă au fost raportate în timpul utilizării azitromicinei, cu potențial de insuficiență hepatică cu risc vital (vezi pct. 4.8). S-ar putea ca unii pacienți să fi avut boli hepatice pre-existente sau să fi luat alte medicamente hepatotoxice.

În cazul unor semne și simptome de disfuncție hepatică, cum sunt astenia rapid instalată asociată cu icter, urină închisă la culoare, tendință la sângerări sau encefalopatie hepatică, trebuie efectuate imediat investigațiile/ testele funcției hepatice. Administrarea azitromicinei trebuie oprită dacă apare disfuncția hepatică.

Derivați de ergot

La pacienții tratați cu derivați de ergot, ergotismul a fost precipitat prin administrarea concomitentă a unor antibiotice macrolide. Nu există date cu privire la posibilitatea unei interacțiuni între azitromicină și ergot. Cu toate acestea, din cauza posibilității teoretice a apariției ergotismului, azitromicina și derivații de ergot nu trebuie administrate concomitent (vezi pct. 4.5).

Prelungirea repolarizării cardiace și a intervalului QT

Prelungirea repolarizării cardiace și a intervalului QT, conferind un risc de a dezvolta aritmii cardiace și torsada vârfurilor, au fost observate în timpul tratamentului cu alte macrolide. Un efect similar al azitromicinei nu poate fi exclus în totalitate la pacienții cu risc crescut de repolarizare cardiacă (vezi pct. 4.8); prin urmare, este necesară prudență la tratarea pacienților:

- Cu prelungirea intervalului QT, congenitală sau diagnosticată;
- Căroră li se administrează tratament cu alte substanțe active care prelungesc intervalul QT, cum sunt antiaritmice din clasa IA (chinidină și procainamidă) și clasa III (dofetilid, amiodaronă și sotalol), cisapridă și terfenadină; medicamente antipsihotice cum este pimozida; antidepresive cum este citalopramul; fluorochinolone cum sunt moxifloxacină și levofloxacină;
- Cu tulburări ale echilibrului electrolitic, în special hipopotasemie și hipomagneziemie;
- Cu bradicardie relevantă din punct de vedere clinic, aritmie cardiacă sau insuficiență cardiacă severă.

Suprainfecție

Similar administrării altor antibiotice, se recomandă observarea semnelor de apariție a suprainfecției cu microorganisme rezistente, inclusiv fungi.

Diareea asociată cu *Clostridium difficile*

Diareea asociată cu *Clostridium difficile* (DACD) a fost raportată la utilizarea aproape a tuturor medicamentelor antibacteriene, inclusiv azitromicina, și poate evolua în severitate de la diaree ușoară la colita letală. Tulpinile de *C. difficile* produc hipertoxinele A și B care contribuie la dezvoltarea DACD. Tulpinile de *C. difficile* care produc hipertoxina determină creșterea morbidității și mortalității, pentru că aceste infecții pot fi rezistente la terapia antimicrobiană și pot necesita colectomie. De aceea, DACD trebuie avută în vedere la toți pacienții care prezintă diaree în timpul sau după administrarea oricăror antibiotice. O anamneză atentă este necesară atunci când DACD a fost raportată la mai mult de 2 luni după administrarea medicamentelor antibacteriene. Întreruperea tratamentului cu azitromicină și administrarea unui tratament specific pentru *C. difficile* trebuie luate în considerare.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 10 ml/minut) s-a observat o creștere de 33% a expunerii sistemice la azitromicină (vezi pct. 5.2).

Miastenia gravis

Exacerbarea simptomelor de miastenia gravis sau declanșarea unui sindrom de miastenia au fost raportate la pacienți în tratament cu azitromicină (vezi pct. 4.8).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea azitromicinei administrată în perfuzie intravenoasă pentru tratamentul infecțiilor la copii nu au fost stabilite.

Siguranța și eficacitatea pentru prevenirea sau tratamentul Complexului *Mycobacterium avium* la copii și adolescenți nu au fost stabilite.

Azitromicina (azitromicină sub formă de pulbere pentru soluție perfuzabilă) trebuie reconstituită și diluată conform instrucțiunilor și trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă timp de cel puțin 60 de minute.

Nu trebuie administrat sub formă de bolus intravenos sau ca injecție intramusculară (vezi pct. 4.2 și 6.6).

Acest medicament conține sodiu 115 mg (5 mmol) pe flacon, echivalent cu aproximativ 5,7 % din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Este necesară prudență atunci când azitromicina este administrată pacienților tratați cu alte medicamente care pot prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.4).

Antiacide

Într-un studiu de farmacocinetică în care s-au evaluat efectele administrării simultane a antiacidelor cu azitromicina, nu a fost observat niciun efect asupra biodisponibilității totale, deși concentrațiile plasmatice maxime s-au redus cu aproximativ 25%.

Administrarea de antiacide pe cale orală nu este considerată ca având un efect asupra azitromicinei administrată intravenos.

Cetirizină

La voluntarii sănătoși, administrarea concomitentă timp de 5 zile a azitromicinei cu cetirizină 20 mg la starea de echilibru, nu a determinat nicio interacțiune farmacocinetică și nici modificări semnificative ale intervalului QT.

Didanozină (Dideoxiinozină)

La șase subiecți HIV pozitivi administrarea unei doze zilnice de 1200 mg azitromicină concomitent cu o doză zilnică de 400 mg didanozină nu a părut să influențeze proprietățile farmacocinetice ale didanozinei la starea de echilibru, comparativ cu placebo.

Digoxină și colchicină

S-a raportat că administrarea concomitentă de antibiotice macrolide, inclusiv azitromicină, cu substraturi ale glicoproteinei-P cum sunt digoxina și colchicina, duce la creșterea concentrațiilor serice ale substraturilor glicoproteinei-P. Prin urmare, dacă azitromicina și substraturile glicoproteinei-P, precum digoxina, sunt administrate concomitent, trebuie avută în vedere posibilitatea de creștere a concentrațiilor serice ale digoxinei. În timpul tratamentului cu azitromicină și după întreruperea acestuia este necesară monitorizarea clinică și dacă e posibil, a concentrațiilor serice ale digoxinei.

Zidovudină

Administrarea a 1000 mg azitromicină în doză unică și 1200 mg sau 600 mg azitromicină în doze repetate a avut un efect minor asupra farmacocineticii plasmatice sau asupra excreției urinare a zidovudinei sau a metabolitului său glucuronidat. Cu toate acestea, administrarea azitromicinei a crescut concentrațiile zidovudinei fosforilate, metabolit activ clinic, în celulele mononucleare din sângele periferic. Semnificația clinică a acestor date este incertă, dar poate fi în beneficiul pacienților.

Azitromicina nu interacționează în mod semnificativ cu sistemul hepatic al citocromului P450. Se presupune că nu au loc interacțiunile farmacocinetice observate la eritromicină sau alte macrolide. În cazul azitromicinei nu are loc inducția sau inactivarea citocromului P450 hepatic prin intermediul complexului citocrom-metabolit.

Derivații de ergot (Ergotamină)

Din cauza posibilității teoretice a apariției ergotismului, utilizarea concomitentă de azitromicină și derivați de ergot nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Au fost realizate studii farmacocinetice privind interacțiunea dintre azitromicină și următoarele medicamente cunoscute pentru metabolizarea semnificativă mediată de citocromul P450.

Atorvastatină

Coadministrarea de atorvastatină (10 mg zilnic) și azitromicină (500 mg zilnic) nu influențează concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei (pe baza testului de inhibiție a HMG CoA-reductazei). Cu toate acestea, după punerea pe piață au fost raportate cazuri de rabdomioliză la pacienți tratați cu azitromicină și statine.

Carbamazepină

Într-un studiu de interacțiune farmacocinetică la voluntari sănătoși, nu au fost observate efecte semnificative ale concentrațiilor plasmatice ale carbamazepinei sau metabolitului său activ la pacienții care au utilizat concomitent azitromicină.

Cimetidină

Nu au fost observate modificări în farmacocinetica azitromicinei, într-un studiu de farmacocinetică care a investigat efectele unei doze unice de cimetidină administrată cu 2 ore înainte de azitromicină asupra farmacocineticii azitromicinei.

Anticoagulante orale de tip cumarinic

Într-un studiu de interacțiune farmacocinetică, azitromicina nu a determinat modificarea efectului anticoagulant al unei doze unice de 15 mg warfarină, administrată la voluntari sănătoși. În perioada de după punerea pe piață au existat rapoarte de potențare a efectelor anticoagulante după administrarea concomitentă de azitromicină și anticoagulante orale de tip cumarinic. Cu toate că nu s-a putut determina o relație cauzală, trebuie luată în considerare creșterea frecvenței monitorizării timpului de protrombină atunci când se utilizează azitromicină la pacienții în tratament cu anticoagulante orale de tip cumarinic.

Ciclosporină

Într-un studiu de farmacocinetică realizat la voluntari sănătoși la care s-a administrat pe cale orală o doză de 500 mg/zi azitromicină timp de 3 zile și apoi o doză unică pe cale orală de 10 mg/kg ciclosporină, rezultatele parametrilor farmacocinetici C_{max} și ASC_{0-5} au fost semnificativ crescute. Ca urmare, se cere precauție la administrarea concomitentă a acestor medicamente. Dacă este necesară administrarea concomitentă, concentrațiile de ciclosporină trebuie monitorizate și se ajustează în mod corespunzător doza.

Efavirenz

Administrarea zilnică a unei doze unice de 600 mg azitromicină concomitent cu 400 mg efavirenz timp de 7 zile nu a determinat nicio interacțiune farmacocinetică semnificativă clinic.

Fluconazol

Coadministrarea unei doze unice de 1200 mg azitromicină nu a modificat farmacocinetica unei doze unice de 800 mg fluconazol. Expunerea totală și timpul de înjumătățire plasmatică ale azitromicinei au rămas neschimbate după coadministrarea fluconazolului; totuși s-a observat o scădere nesemnificativă clinic a C_{max} (18%) a azitromicinei.

Indinavir

Administrare concomitentă a unei doze unice de 1200 mg azitromicină nu a determinat efecte statistice semnificative asupra farmacocineticii indinavirului administrat în doză de 800 mg, de 3 ori pe zi, timp de 5 zile.

Metilprednisolon

Într-un studiu de interacțiune farmacocinetică la voluntari sănătoși, azitromicina nu a determinat efecte semnificative asupra farmacocineticii metilprednisolonului.

Midazolam

La voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de azitromicină 500 mg/zi timp de 3 zile nu a determinat modificări semnificative clinic asupra farmacocineticii și farmacodinamiei unei doze unice de 15 mg midazolam.

Nelfinavir

Administrarea concomitentă de azitromicină (1200 mg) și nelfinavir (750 mg de trei ori pe zi) a determinat creșterea concentrațiilor azitromicinei la atingerea stării de echilibru. Nu au fost observate reacții adverse clinic semnificative și nu este necesară ajustarea dozei.

Rifabutină

Administrarea concomitentă de azitromicină și rifabutină nu influențează concentrația plasmatică a niciunui dintre medicamente. La pacienții tratați concomitent cu azitromicină și rifabutină a fost observată neutropenia. Deși neutropenia a fost raportată cu utilizarea rifabutinei, nu s-a stabilit o relație de cauzalitate la asocierea cu azitromicină (vezi pct. 4.8).

Sildenafil

La voluntari sănătoși de sex masculin, nu a fost observat vreun efect al utilizării azitromicinei (500 mg pe zi timp de 3 zile) asupra ASC și C_{max} pentru sildenafil sau metabolitul său circulant principal.

Terfenadină

În studiile farmacocinetice nu s-au raportat interacțiuni între azitromicină și terfenadină. Au existat cazuri rare în care posibilitatea unei interacțiuni nu a putut fi complet exclusă; totuși nu a existat o dovadă concretă că ar fi avut loc o astfel de interacțiune.

Teofilină

Nu s-a evidențiat vreo interacțiune farmacocinetică semnificativă clinic la administrarea concomitentă de azitromicină și teofilină la voluntari sănătoși.

Triazolam

La 14 voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de azitromicină 500 mg în ziua 1 și 250 mg în ziua 2, împreună cu 0,125 mg triazolam în ziua 2, nu a determinat efecte semnificative a niciunui parametru farmacocinetic al triazolamului, comparativ cu grupul tratat cu triazolam și placebo.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Administrarea concomitentă de trimetoprim/sulfametoxazol de două ori pe zi (160 mg/800 mg) timp de 7 zile cu azitromicină 1200 mg administrată în ziua a 7-a, nu a avut efecte semnificative asupra concentrațiilor maxime, expunerii totale sau excreției urinare a trimetoprimului sau sulfametoxazolului. Concentrațiile serice ale azitromicinei au fost similare celor observate în alte studii.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea de azitromicină la femeile gravide. 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 beneficiul depășește riscul.

Alăptarea

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

Deoarece nu se cunoaște dacă azitromicina poate avea efecte adverse asupra nou-născutului, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu azitromicină.

Fertilitatea

În cadrul studiilor de fertilitate efectuate la șobolan, după administrarea azitromicinei, s-a observat scăderea ratei de fertilitate. Nu se cunoaște relevanța acestei observații 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.

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. 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:

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacția adversă
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Candidoză Infecție vaginală Pneumonie Infecție fungică Infecție bacteriană Faringită Gastroenterită Tulburare respiratorie Rinită Candidoză orală
	Cu frecvență necunoscută	Colită pseudomembranoasă (vezi pct. 4.4)
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	Leucopenie Neutropenie Eozinofilie
	Cu frecvență necunoscută	Trombocitopenie Anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Angioedem Hipersensibilitate
	Cu frecvență necunoscută	Reacție anafilactică (vezi pct. 4.4)
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente	Anorexie
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Nervozitate Insomnie
	Rare	Agitație
	Cu frecvență necunoscută	Agresivitate Anxietate Delir Halucinație

Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee
	Mai puțin frecvente	Amețeală Somnolență Disgeuzie Parestezie
	Cu frecvență necunoscută	Sincopă, convulsii Hipoestezie Hiperactivitate psihomotorie Anosmie Ageuzie Parosmie Miastenia gravis (vezi pct. 4.4)
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Afecțiuni ale urechii Vertij
	Cu frecvență necunoscută	Tulburări de auz, inclusiv surditate și/sau tinitus
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Palpitații
	Cu frecvență necunoscută	Torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4) Aritmie (vezi pct. 4.4) incluzând tahicardie ventriculară Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă (vezi pct. 4.4)
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Bufeuri
	Cu frecvență necunoscută	Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Dispnee Epistaxis
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Diaree
	Frecvente	Vărsături Durere abdominală Greață
	Mai puțin frecvente	Constipație Flatulență Dispepsie Gastrită Disfagie Distensie abdominală Xerostomie Erucție Ulcerații bucale Hipersecreție salivară
	Cu frecvență necunoscută	Pancreatită Modificări de culoare a limbii
Tulburări hepatobiliare	Rare	Funcție hepatică anormală Icter colestatic
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență hepatică (care a condus în cazuri rare la deces), (vezi pct. 4.4) Hepatită fulminantă Necroză hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului	Mai puțin frecvente	Erupție cutanată tranzitorie

subcutanat		Prurit Urticarie Dermatită Xerodermie Hiperhidroză
	Rare	Reacție de fotosensibilitate Pustuloză exantematoasă generalizată acută (PEGA)
	Cu frecvență necunoscută	Sindrom Stevens-Johnson Necroliză epidermică toxică Eritem polimorf Reacție adversă la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Artroză Mialgie Durere de spate Durere la nivelul gâtului
	Cu frecvență necunoscută	Artralgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Disurie Durere de cauză renală
	Cu frecvență necunoscută	Insuficiență renală acută Nefrită interstițială
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului	Mai puțin frecvente	Metroragie Tulburări testiculare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Durerea la locul de injectare Inflamație la locul de injectare
	Mai puțin frecvente	Edem Astenie Stare generală de rău Fatigabilitate Edem al feței Durere toracică Pirexie Durere Edem periferic
Investigații diagnostice	Frecvente	Scădere a numărului de limfocite Creștere a numărului de eozinofile Scădere a concentrației plasmatică de bicarbonat Creștere a numărului de bazofile Creștere a numărului de monocite Creștere a numărului de neutrofile
	Mai puțin frecvente	Aspartat aminotransferaza crescută Alanil aminotransferaza crescută Bilirubină crescută în sânge Uree crescută în sânge Creatinina crescută în sânge Valori anormale ale potasiului în sânge

		Fosfataza alcalină crescută în sânge Creșterea clorului seric Creșterea glucozei în sânge Creșterea numărului de trombocite Scăderea hematocritului Bicarbonat crescut Valori anormale ale sodiului
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Mai puțin frecvente	Complicație după procedura de administrare

Reacții adverse posibil sau probabil legate de profilaxia sau tratamentul infecțiilor provocate de Complexul *Mycobacterium avium* (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:

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Anorexie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli Cefalee Parestezie Disgeuzie
	Mai puțin frecvente	Hipoestezie
Tulburări oculare	Frecvente	Tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Surditate
	Mai puțin frecvente	Afectare a auzului Tinitus
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Palpitații
Tulburări gastrointestinale	Foarte frecvente	Diaree Durere abdominală Greață Flatulență Disconfort abdominal Scaune moi
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie Prurit
	Mai puțin frecvente	Sindrom Stevens-Johnson Reacție de fotosensibilizare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Artralgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	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 la:
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

4.9 Supradozaj

Evenimentele adverse apărute la doze mai mari decât cele recomandate au fost similare cu cele 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, sunt indicate după caz, măsuri generale simptomatice și de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibiotice de uz sistemic, macrolide, codul ATC: J01FA10.

Mecanism de acțiune

Azitromicina este un antibiotic macrolidic, din grupa azalidelor.

Molecula este constituită prin adăugarea unui atom de azot la 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. Prin legarea la subunitatea 50S ribozomală, azitromicina împiedică translocarea lanțurilor peptidice de la un capăt al ribozomului la celălalt. Drept consecință, la organisme susceptibile sinteza proteică ARN-dependentă este împiedicată.

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 *S. aureus* metilino-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) ¹	
	Sensibile (mg/l)	Rezistente (mg/l)
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (grup A, B, C, G)	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i> ²	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

¹ Eritromicina poate fi utilizată pentru a determina sensibilitatea bacteriilor enumerate la alte macrolide (azitromicină, claritromicină și roxitromicină). 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 ≤ 16 mg/l pentru tulpinile izolate de tip sălbatic) și *Shigella* spp.

² Este o corelație slabă între CMI pentru macrolide a *H. influenzae* și rezultatul clinic. 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 medicamentului, cel puțin în anumite tipuri de infecții, este pusă sub semnul întrebării.

Tabel referitor la sensibilitate

Specii frecvent sensibile
Microorganisme aerobe Gram-pozitive
<i>Staphylococcus aureus</i> metilino-sensibil <i>Streptococcus pneumoniae</i> penicilino-sensibil <i>Streptococcus pyogenes</i> (Grup A)
Microorganisme aerobe Gram-negative
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
Microorganisme anaerobe
<i>Clostridium perfringens</i> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Prevotella</i> spp. <i>Porphyromonas</i> spp.
Alte microorganisme
<i>Chlamydia trachomatis</i>
Specii în cazul cărora rezistența dobândită poate fi o problemă
Microorganisme aerobe Gram-pozitive
<i>Streptococcus pneumoniae</i> – intermediar sensibil la penicilină și penicilino-rezistent
Organisme cu rezistență naturală
Microorganisme aerobe Gram-pozitive
<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> – MRSA, MRSE*
Microorganisme anaerobe
Grupul <i>Bacteroides fragilis</i>

*Stafilococii metilino-rezistenți prezintă o prevalență foarte mare pentru rezistența achiziționată la macrolide și au fost plasați în această categorie pentru că sunt foarte rar sensibili la azitromicină.

Tratamentul pneumoniei dobândite în comunitate

Într-un studiu deschis, non-comparativ, pentru tratamentul pneumoniei dobândite în comunitate, pacienților li s-a administrat azitromicină sub formă de perfuzie intravenoasă (timp de 2-5 zile) urmată de azitromicină pe cale orală (pentru a completa terapia de 7-10 zile). Rata de succes clinic (vindecare și îmbunătățire) la pacienții evaluabili a fost de 88% la 10-14 zile după terapie și de 86% după 4-6 săptămâni.

Într-un studiu deschis, randomizat, comparativ, nu s-a observat o diferență statistică a rezultatelor între azitromicină (perfuzie intravenoasă urmată de tratament oral) și cefuroximă (perfuzie intravenoasă urmată de tratament oral și eritromicină, când a fost necesar) pentru tratamentul pneumoniei dobândite în comunitate.

Într-un studiu deschis, non-comparativ, pacienții cu pneumonie dobândită în comunitate diagnosticați ca pozitivi pentru *Legionella pneumophila* (serogrupul 1) au fost tratați cu perfuzie intravenoasă cu azitromicină, urmată de tratament oral. După 10-14 zile, 16 dintre cei 17 pacienți evaluați au fost clasificați ca fiind vindecați clinic și după 4-6 săptămâni, 20 din 20 de pacienți evaluați au fost clasificați ca fiind vindecați clinic.

Tratamentul bolii inflamatorii pelvine incluzând infecțiile urogenitale ca endometrita și salpingita
Rezultatele unui studiu deschis indică faptul că trei regimuri diferite de tratament (azitromicină comparativ cu azitromicină/metronidazol versus doxiciclină, metronidazol, respectiv cefoxitin și probenicid) au fost comparabile în ceea ce privește eficacitatea și siguranța la pacienții cu boală inflamatorie pelvină acută.

Într-un studiu deschis, comparativ, care a inclus pacienți cu inflamație pelviană acută (salpingită, endometrită, etc.), pacienții au primit tratament fie cu azitromicină administrat oral/perfuzie intravenoasă, fie cu azitromicină administrat în perfuzie intravenoasă plus metronidazol administrat intravenos/oral, fie cu doxiciclină orală plus co-amoxiclav administrat intravenos/oral.

Aceste regimuri de tratament au fost, de asemenea, comparabile în ceea ce privește eficacitatea și siguranța. Datele din aceste studii au arătat o rată generală de succes clinic, vindecare și îmbunătățire de $\geq 97\%$ în toate grupurile de tratament la sfârșitul tratamentului, cu $\geq 96\%$ din agenții patogeni eradicați. La examinarea de urmărire $\geq 90\%$ din agenții patogeni au fost eradicați.

Pacienții din studiile privind boala inflamatorie pelvină au primit 500 mg azitromicină pe zi sub formă de perfuzie intravenoasă (timp de maximum 3 zile) urmată de 250 mg azitromicină pe cale orală pe zi pentru o perioadă totală de tratament de până la 7 zile.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

La pacienții spitalizați cu pneumonie dobândită în comunitate, cărora li s-au administrat zilnic 500 mg azitromicină, în perfuzie intravenoasă timp de o oră, în concentrație de 2 mg/ml, media $C_{\max} \pm DS$ realizată a fost de $3,63 \pm 1,60 \mu\text{g/ml}$, în timp ce cea mai mică concentrație (24 ore) a fost de $0,2 \pm 0,15 \mu\text{g/ml}$, iar ASC_{24} a fost de $9,6 \pm 4,80 \mu\text{g}\times\text{h/ml}$. La voluntarii sănătoși, cărora li s-au administrat 500 mg azitromicină, în perfuzie intravenoasă timp de 3 ore, în concentrație de 1 mg/ml, media $C_{\max} \pm DS$, cea mai mică concentrație (24 ore) și ASC_{24} au fost de $1,14 \pm 0,14 \mu\text{g/ml}$, $0,18 \pm 0,02 \mu\text{g/ml}$, respectiv $8,03 \mu\text{g}\times\text{h/ml}$.

Distribuire

După administrarea orală, nivele considerabil mai mari de azitromicină au fost demonstrate în diferite țesuturi, de exemplu, plămân, amigdale sau prostată, unde concentrația de azitromicină este de până la 50 de ori mai mare decât în plasmă. Concentrațiile mari de azitromicină au fost înregistrate în țesutul ginecologic la 96 de ore după administrarea a 500 mg azitromicină pe cale orală ca doză unică.

Metabolizare și eliminare

Volumul mediu de distribuție este de aproximativ 30 l/kg. Timpul de înjumătățire prin eliminare este de 2-4 zile atât în plasmă cât și în țesut.

Metabolizarea se efectuează prin demetilare, hidroxilare și hidroliză.

Clearance-ul plasmatic este de aproximativ 10 ml/s. Azitromicina este excretată la nivel renal. Au fost găsite concentrații mari de substanță nemodificată în bilă împreună cu numeroși metaboliți inactivi din punct de vedere microbiologic. Aproximativ 12% din doza administrată intravenos se excretă neschimbată în urină în decurs de 3 zile de la administrare, partea principală în primele 24 de ore.

Nu există nicio diferență în ceea ce privește farmacocinetica azitromicinei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei > 40 ml/minut) comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Nu există date farmacocinetice cunoscute privind utilizarea azitromicinei la pacienții cu insuficiență renală severă.

Nu există nicio dovadă de modificare a farmacocineticii azitromicinei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

5.3 Date preclinice de siguranță

În testele efectuate la animale, fosfolipidoza a fost observată după administrarea intravenoasă a unor doze echivalente cu nivelurile ASC de până la de 4 ori mai mari decât nivelul clinic așteptat. Fosfolipidoza reversibilă a fost de asemenea observată în studiile cu administrare orală în doze echivalente cu concentrațiile de până la 40 de ori mai mari decât nivelul clinic așteptat. Nu există dovezi că aceste constatări au o relevanță pentru oameni în condiții normale de utilizare. Testele privind potențialul genotoxicologic al azitromicinei au fost negative.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis: 30 de luni.

Stabilitatea soluției reconstituite (preparată conform instrucțiunilor de la pct. 6.6):

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 de ore la 25°C. Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/ reconstituire exclude riscul de contaminare microbială, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare constituie responsabilitatea utilizatorului.

Stabilitatea soluției reconstituite și diluate (preparată conform instrucțiunilor de la pct. 6.6):

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 de ore la 25°C și timp de 7 zile la 2°C - 8°C.

Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită și diluată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare constituie responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu vor fi mai lungi de 24 de ore la 2°C până la 8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea și diluarea au avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, sau reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă, clasa hidrolitică I, închis cu un dop din cauciuc gri și capsă detașabilă din aluminiu cu disc protector din plastic alb.

Dimensiunile ambalajelor: 1 sau 5 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Prepararea soluției pentru perfuzie

Reconstituire

Se adaugă 4,8 ml de apă pentru injecție în flaconul de azitromicină 500 mg pentru a reconstitui 5 ml de soluție inițială. Conținutul flaconului trebuie agitat până când toată pulberea este dizolvată.

Un ml de soluție reconstituită conține azitromicină 100 mg.

Soluția reconstituită este stabilă din punct de vedere chimic și fizic timp de 24 de ore, când este păstrată la 25°C.

Înainte de administrare, soluția reconstituită trebuie ulterior diluată.

Diluare

O soluție care conține azitromicină 1,0 sau 2,0 mg/ml este obținută prin transferul a 5 ml de soluție inițială de azitromicină (100 mg/ml) în cantitatea corespunzătoare din oricare dintre diluanții enumerați mai jos:

- soluție de clorură de sodiu 0,9%
- soluție de glucoză 5%, sau
- soluție Ringer.

Concentrația finală a soluției de perfuzat	Cantitatea de diluant	Durata perfuziei
1,0 mg/ml	500 ml	3 ore
2,0 mg/ml	250 ml	1 oră

Soluțiile diluate, preparate conform instrucțiunilor, sunt stabile din punct de vedere chimic și fizic timp de 24 de ore, la 25°C, sau timp de 7 zile dacă sunt păstrate la 2°C - 8°C.

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual pentru particule în suspensie înainte de administrare. Dacă particulele în suspensie sunt evidente în soluția reconstituită, aceasta trebuie aruncată.

Se recomandă administrarea unei doze de 500 mg azitromicină sub formă de pulbere pentru soluție perfuzabilă, diluată conform descrierii de mai sus, sub formă de perfuzie intravenoasă, timp de cel puțin 60 de minute.

Azitromicină Rompharm nu trebuie administrat sub formă de bolus intravenos sau injecție intramusculară.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Rompharm Company S.R.L.
Str. Eroilor, nr. 1A, Otopeni, 075100, Jud. Ilfov
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12979/2020/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2020