

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AZIBIOT 500 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 3 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

Comprimate filmate ovale, de culoare albă, ștanțate cu o linie mediană pe ambele fețe; linia mediană nu este destinată divizării comprimatelor în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

AZIBIOT 500 mg este indicat în tratamentul următoarelor infecții, determinate de germeni sensibili (vezi pct 5.1):

- infecții ale căilor respiratorii superioare, incluzând faringită/amigdalită bacteriană, sinuzită și otită medie;
- infecții ale căilor respiratorii inferioare: bronșită acută, bronșită cronică acutizată, pneumonie interstițială și alveolară, bacteriene;
- infecții ale pielii și țesuturilor moi, incluzând eritem cronic migrator (primul stadiu al bolii Lyme), erizipel, impetigo, piodermită secundară;
- boli cu transmitere sexuală: uretrită sau cervicită necomplicată;
- infecții gastro-duodenale cauzate de *Helicobacter pylori*.

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

4.2 Doze și mod de administrare

AZIBIOT 500 mg, comprimate filmate se administrează cu cel puțin o oră înainte sau două ore după masă.

În tratamentul infecțiilor căilor respiratorii superioare și inferioare, infecțiilor cutanate și ale țesuturilor moi (cu excepția eritemului migrator): 500 mg, în priză unică, timp de 3 zile;

În tratamentul eritemului migrator: doza totală recomandată este de 3 g, distribuită după cum urmează: 1 g (două comprimate de 500 mg) în prima zi, urmat de 500 mg (un comprimat de 500 mg) din ziua a 2-a până în ziua a 5-a, ca doze zilnice, unice;

În tratamentul bolilor cu transmitere sexuală: doza recomandată este de 1 g (două comprimate de 500 mg) ca doză unică;

În tratamentul infecțiilor gastro - duodenale provocate de *Helicobacter pylori*: doza recomandată este de 1 g (două comprimate de 500 mg) ca doză unică, în asociere cu inhibitori ai secreției gastrice sau alte medicamente recomandate.

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).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate cunoscută la azitromicină, la eritromicină, alte antibiotice macrolidice sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Tratament asociat cu alcaloizi din secară cornută (dihidroergotamină, ergotamină).

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 AZIBIOT 500 mg 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.

Deoarece calea principală de eliminare a azitromicinei este cea hepatică, azitromicina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu afecțiuni hepatice semnificative. În timpul utilizării azitromicinei au fost raportate cazuri de hepatită fulminantă, 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: astenie evolutivă cu icter, urină închisă la culoare, tendință la sângerări sau encefalopatie hepatică, trebuie efectuate imediat teste funcționale/investigațiile hepatice. La apariția disfuncției hepatice, administrarea azitromicinei trebuie întreruptă. 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 ergotamina nu trebuie administrate concomitent.

Similar administrării oricărui medicament antibiotic, se recomandă observarea semnelor de apariție ale suprainfecțiilor cu microorganisme rezistente, inclusiv fungi.

Diareea asociată cu *Clostridium difficile* (DACD) a fost raportată la utilizarea aproape tuturor medicamentelor antibacteriene, inclusiv azitromicină și severitatea acesteia poate varia de la diaree ușoară la colită cu risc vital. Tratamentul cu medicamente antibacteriene alterează flora normală a colonului, ceea ce determină dezvoltarea exagerată a *C. Difficile*. La apariția DACD contribuie tulpini de *C. difficile* producătoare de hipertoxină A și B. Deoarece aceste tulpini bacteriene pot fi rezistente la tratament, poate crește morbiditatea și mortalitatea pacienților afectați. De aceea, DACD trebuie luată în considerare la pacienții care prezintă diaree în timpul administrării antibioticelor. Antecedentele pacienților trebuie evaluate cu atenție, deoarece apariția DACD a fost raportată și la două luni de la administrarea medicamentelor antibacteriene.

La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG <10 ml/min) a fost observată creșterea cu 33% a concentrațiilor plasmatiche ale azitromicinei (vezi pct. 5.2).

În timpul tratamentului cu alte macrolide, inclusiv cu azitromicină, s-a evidențiat prelungirea repolarizării cardiace și intervalului QT, cu apariția riscului de aritmii cardiace și torsada vârfurilor (vezi pct 4.8). Întrucât următoarele situații pot duce la un risc crescut de aritmii ventriculare (inclusiv torsada vârfurilor), care pot duce la stop cardiac, azitromicina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu afecțiuni proaritmogene curențe (în special femei și pacienți vârstnici), cum ar fi:

- pacienți cu prelungire a intervalului QT de cauză congenitală sau dobândită
- pacienți în tratament cu alte substanțe active cunoscute a prelungi intervalul QT, cum sunt antiaritmicele din clasa IA (chinidină și procainamidă) și clasa III (dofetilidă, amiodaronă și sotalol), cisapridă și terfenadină; antipsihotice, ca pimozida; antidepresive, ca citalopramul și fluorochinolone, cum sunt moxifloxacina și levofloxacina
- pacienți cu tulburări electrolitice, în special în cazul hipokaliemiei și hipomagneziemiei
- pacienți cu bradicardie relevantă clinic, aritmie cardiacă sau insuficiență cardiacă severă.

La pacienții în tratament cu azitromicină a fost raportată exacerbarea simptomelor de miastenie gravis și debutul sindromului miastenic (vezi pct. 4.8).

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea administrării i.v. a azitromicinei pentru tratamentul infecțiilor la copii.

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea administrării i.v. a azitromicinei pentru prevenirea sau tratamentul complexului *Mycobacterium avium* la copii.

Deoarece AZIBIOT 500 mg conține lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Antiacide

Într-un studiu de farmacocinetică în care s-au evaluat efectele administrării simultane a antiacidelor cu azitromicina, nu a fost observat nici un efect asupra biodisponibilității totale, deși concentrațiile plasmatiche maxime s-au redus cu aproximativ 25%. La pacienții care primesc atât azitromicină și antiacide, medicamentele nu trebuie administrate simultan. Administrarea concomitentă de azitromicină granule cu eliberare prelungită pentru suspensie orală împreună cu o doză unică de 20 ml de co-magaldrox (hidroxid de aluminiu și hidroxid de magneziu) nu a afectat viteza și nivelul absorbției azitromicinei.

Atorvastatină

Administrarea concomitentă de atorvastatină (10 mg pe zi) și azitromicină (500 mg pe zi) nu a modificat concentrațiile plasmatiche ale atorvastatinei (pe baza unui test de inhibare a HMG CoA-reductazei). Cu toate acestea, după punerea pe piață au fost raportate cazuri de rabdomioliză la pacienții în tratament cu azitromicină și statine.

Carbamazepină

Într-un studiu de interacțiune farmacocinetică la voluntari sănătoși, nu au fost observate efecte semnificative asupra nivelurilor plasmatiche ale carbamazepinei sau metabolitului său activ la pacienții în tratament concomitent cu azitromicină.

Cetirizină

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

Cimetidină

Într-un studiu de farmacocinetică care a evaluat efectele unei doze unice de cimetidină, administrată cu 2 ore înaintea azitromicinei, nu a fost observată nici o modificare a farmacocineticii 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. În perioada de după punerea pe piață au existat rapoarte privind potențarea efectului anticoagulant după administrarea concomitentă de azitromicină și anticoagulante orale de tip cumarinic. Deși nu a fost stabilită o relație de cauzalitate, trebuie luată în considerare monitorizarea frecventă a timpului de protrombină în cazul utilizării azitromicinei la pacienții tratați cu anticoagulante orale de tip cumarinic.

Ciclosporină

Într-un studiu farmacocinetic la voluntari sănătoși, la care s-a administrat azitromicină în doză de 500 mg/zi pe cale orală, timp de 3 zile, după care s-a administrat pe cale orală ciclosporină în doză unică de 10 mg/kg greutate corporală, C_{max} și ASC_{0-5} pentru ciclosporină au fost semnificativ crescute. În consecință, este necesară precauție la administrarea concomitentă a acestor medicamente. În cazul în care administrarea concomitentă a acestor medicamente este necesară, trebuie monitorizată concentrația plasmatică a ciclosporinei și doza ajustată corespunzător.

Digoxină (substrat P-gp)

La unii pacienți s-a raportat faptul că administrarea unor macrolide, inclusiv a azitromicinei, împreună cu substrate ale P-glicoproteinei, cum este digoxina, a determinat creșterea concentrațiilor a substratelor P-gp în sânge. De aceea, la pacienții tratați concomitent cu azitromicină și substrate ale P-gp, cum este digoxina, trebuie luat în considerare riscul creșterii concentrațiilor plasmatiche ale substratului P-gp.

Derivați de ergot

Datorită posibilității apariției ergotismului, utilizarea concomitentă de azitromicină și derivați de ergot nu este recomandată.

Au fost efectuate studii de farmacocinetică pentru studiul administrării concomitente a azitromicinei și a următoarelor medicamente, metabolizate intensiv prin intermediul sistemului citocrom P450.

Efavirenz

Administrarea concomitentă a unei doze unice de azitromicină 600 mg și efavirenz 400 mg pe zi, timp de 7 zile, nu a determinat interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic.

Fluconazol

Administrarea concomitentă a unei doze unice de azitromicină 1200 mg nu a modificat farmacocinetica unei doze unice de fluconazol 800 mg. Concentrația plasmatică maximă și timpul de înjumătățire al azitromicinei au rămas nemodificate de administrarea concomitentă de fluconazol, cu toate acestea, a fost observată o scădere clinic ne semnificativă a C_{max} la azitromicină (18%).

Indinavir

Administrarea concomitentă a unei doze unice de azitromicină 1200 mg nu a avut nici un efect

semnificativ statistic asupra farmacocineticii indinavirului administrat în doză de 800 mg de trei ori pe zi, timp de 5 zile.

Metilprednisolon

Într-un studiu de interacțiune farmacocinetică la voluntari sănătoși, nu au fost observate efecte semnificative ale azitromicinei asupra nivelurilor plasmatice ale metilprednisolonului.

Midazolam

La voluntarii sănătoși, administrarea concomitentă de azitromicină 500 mg pe zi, timp de 3 zile, nu a determinat modificări semnificative clinic în farmacocinetica și farmacodinamia unei doze unice de midazolam 15 mg.

Nelfinavir

Administrarea concomitent de azitromicină 1200 mg și nelfinavir (750 mg de 3 ori pe zi), la starea de echilibru a dus la creșterea concentrațiilor plasmatice ale azitromicinei. Nu s-au observat efecte clinice semnificative, de aceea nu necesită ajustarea dozei.

Sildenafil

La voluntarii sănătoși de sex masculin, nu s-a observat niciun efect al azitromicinei (administrată în doză de 500 mg pe zi, timp de 3 zile) asupra ASC și C_{max} ale sildenafilului sau metabolitului său principal circulant.

Terfenadină

Studiile de interacțiune farmacocinetică nu au demonstrat interacțiuni între azitromicină și terfenadină. Au fost raportate rare cazuri în care o astfel de interacțiune nu a putut fi complet exclusă; cu toate acestea, interacțiunea nici nu a putut fi demonstrată.

Teofilină

Într-un studiu la voluntari sănătoși, nu a fost observată vreo interacțiune farmacocinetică clinic semnificativă la utilizarea concomitentă de azitromicină și teofilină.

Triazolam

La 14 voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de azitromicină 500 mg în ziua 1 și de 250 mg în ziua a 2-a de tratament împreună cu triazolam 0,125 mg în ziua 2, nu a avut nici un efect semnificativ asupra parametrilor farmacocinetici ai triazolamului, comparativ cu tratamentul cu triazolam și placebo.

Trimetoprim / sulfametoxazol

Administrarea concomitentă de trimetoprim/sulfametoxazol DS (160 mg/800 mg) timp de 7 zile, cu azitromicină 1200 mg, timp de 7 zile, nu a avut niciun efect semnificativ asupra concentrațiilor maxime, expunerii totale sau excreției urinare a trimetoprimului sau a sulfametoxazolului. Concentrațiile plasmatice ale azitromicinei au fost similare cu cele observate în alte studii.

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 metabolizilor săi glucuroconjuzați. Cu toate acestea, administrarea azitromicinei a crescut concentrațiile metabolizilor fosforilați ai zidovudinei (metaboliți activi clinic) în celulele mononucleare din sângele periferic. Semnificația clinică a acestor date este încă incertă, dar poate avea un oarecare beneficiu pentru pacienți.

Azitromicina nu interacționează semnificativ cu sistemul hepatic citocrom P450. Se presupune că nu suferă interacțiuni farmacocinetice similare cu eritromicina și alte macrolide. În cazul azitromicinei nu apare inducția sau inactivarea metabolică prin intermediul complexului citocrom hepatic P450.

Didanozină

Administrarea concomitentă a unor doze zilnice de 1200 mg azitromicină și didanozină 400 mg pe zi la 6 pacienți HIV pozitivi, nu a părut să afecteze farmacocinetica la starea de echilibru a didanozinei, în comparație cu placebo.

Rifabutină

Administrarea concomitentă a rifabutinei cu azitromicina nu afectează concentrația plasmatică a niciunuia dintre medicamente. La pacienții care au primit tratament asociat cu azitromicină și rifabutină, a fost raportată apariția neutropeniei. Cu toate că neutropenia este asociată utilizării rifabutinei, o relație cauzală în tratamentul asociat cu azitromicina nu a fost stabilită (vezi pct. 4.8).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea azitromicinei la femeile gravide. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la animale, s-a dovedit că azitromicina a traversează placenta, dar nu s-au observat efecte teratogene. Siguranța utilizării azitromicinei în timpul sarcinii nu a fost confirmată. Prin urmare, azitromicina poate fi utilizată în timpul sarcinii numai dacă beneficiile depășesc riscurile.

Alăptarea

La om s-a dovedit că azitromicina este secretată în laptele matern, dar nu există studii clinice adecvate și bine controlate la femeile care alăptează, care să determine parametrii farmacocinetici ai azitromicinei în excreția în laptele matern uman.

Fertilitatea

În studiile de fertilitate efectuate la șobolan, după administrarea azitromicinei a fost observată scăderea numărului de sarcini. Relevanța acestui fapt pentru om este necunoscută.

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

AZIBIOT 500 mg nu a dovedit efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse prezentate sunt clasificate pe organe, aparate și sisteme și în funcție de frecvența apariției și au fost raportate în timpul studiilor clinice și/sau după punerea pe piață a medicamentului:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ la $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10000$ la $< 1/1000$)
- Foarte rare ($< 1/10000$),
- Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Reacții adverse posibil sau probabil legate de azitromicină din studiile clinice și din perioada de după punerea pe piață a medicamentului

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
--	------------------	-----------	---------------------	------	--------------------------

<i>Infecții și infestări</i>			Candidoză, infecție vaginală, pneumonie, infecție fungică, infecție bacteriană, faringită, gastroenterită, tulburare respiratorie, rinită, candidoză bucală		Colită pseudomembranoasă (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>			Leucopenie, neutropenie, eozinofilie		Trombocitopenie, anemie hemolitică
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>			Angioedem, hipersensibilitate		Reacție anafilactică (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>			Anorexie		
<i>Tulburări psihice</i>			Nervozitate, insomnie	Agitație	Agresivitate, anxietate, delir, halucinații
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		Cefalee	Amețeli/somnolență, disgeuzie, parestezie		Sincopă, convulsii, hipoestezie, hiperactivitate psihomotorie, anosmie, ageuzie, parosmie, miastenia gravis (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări oculare</i>			Tulburare vizuală		
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>			Tulburare de auz, vertij		Diminuarea auzului, inclusiv surditate și/sau tinitus
<i>Tulburări cardiace</i>			Palpitații		Torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4), aritmie (vezi pct. 4.4) inclusiv ventriculară, prelungirea electrocardiografică a intervalului QT (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări vasculare</i>			Eritem tranzitoriu		Hipotensiune arterială
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>			Dispnee, epistaxis		
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Diaree	Vărsături, durere abdominală, greață	Constipație, flatulență, dispepsie, gastrită, disfagie, distensie		Pancreatită, decolorarea limbii

			abdominală, xerostomie, eructații, ulcerații bucale, hipersecreție salivară		
<i>Tulburări hepatobiliare</i>				Tulburări ale funcției hepatice, icter colestatic	Insuficiență hepatică (rareori cu deces) (vezi pct. 4.4), hepatită fulminantă, necroză hepatică
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>			Prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, dermatită, xerodermie, hiperhidroză	Reacție de fotosensibilitate , pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA)	Sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>			Osteoartrită, mialgie, dorsalgie, cervicalgie		Artralgie
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>			Disurie, durere renală		Insuficiență renală, nefrită interstițială acută
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>			Metroragie, tulburări testiculare		
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>		Durere la nivelul locului de administrare*, inflamație la nivelul locului de administrare	Edem, astenie, indispoziție, fatigabilitate, edem facial, durere toracică, febră, durere, edeme periferice		
<i>Investigații diagnostice</i>		Scăderea numărului limfocitelor, creșterea numărului eozinofilelor, scăderea concentrației plasmatică a bicarbonatului, bazofilie,	Creșterea ALT și AST, creșterea bilirubinemiei, creșterea uremiei, creșterea creatininemiei, tulburări ale potasemiei, creșterea fosfatazei alcaline, creșterea cloremiei,		

		monocitofilie, neutrofilie	creșterea glicemiei, creșterea trombocitemiei, scăderea hematocritului, creșterea bicarbonatului plasmatic, tulburări ale natremiei		
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>			Complicații post procedurale		

* Tulburările auditive tranzitorii și zgomote în urechi pot apărea în special la pacienții care utilizează doze mari, pentru timp mai îndelungat.

Reacții adverse posibil sau probabil legate de profilaxia și tratamentul complexului *Mycobacterium avium* pe baza experienței studiilor clinice și după punerea pe piață. Aceste reacții adverse diferite de cele raportate la utilizarea azitromicinei cu eliberare imediată sau cu eliberare prelungită, fie în natura acestora, fie în frecvență.

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>		Anorexie	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		Amețeli, cefalee parestezie, disgeuzie	Hipoestezie
<i>Tulburări oculare</i>		Scăderea acuității vizuale	
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>		Surditate	Diminuarea acuității auditive, tinitus
<i>Tulburări cardiace</i>			Palpitații
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Diaree, durere abdominală, greață, flatulență, disconfort abdominal, scaune moi		
<i>Tulburări hepatobiliare</i>			Hepatită
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		Erupție cutanată tranzitorie, prurit	Sindrom Stevens-Johnson, reacție de fotosensibilitate
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>		Artralgie	
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>		Fatigabilitate	Astenie, indispoziție

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
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

Reacțiile adverse apărute la doze mai mari decât cele recomandate au fost similare celor observate la doze uzuale. Simptomele supradozajului cu macrolide sunt: pierderea reversibilă a auzului, simptome severe de greață, vărsături și diaree.

Tratament

În cazul supradozajului, se recomandă administrarea de cărbune activat și tratament simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: macrolide, lincosamide și streptogramine; macrolide, codul ATC: J01FA10

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:

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

Mecanismul rezistenței:

Rezistența la azitromicină poate fi înăscută sau dobândită. Există 3 mecanisme principale de rezistență bacteriană: alterarea locului țintă, alterarea transportului antibioticului și modificări ale antibioticului.

Există rezistență totală încrucișată în cazul:

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

În conformitate cu CNSCL (Comitetul Național al Standardelor Clinice de Laborator - USA), în anul 2001 au fost definite următoarele concentrații ale azitromicinei la care germenii sunt sensibili, respectiv rezistenți:

≤2 μg/ml pentru speciile sensibile; 4 μg/ml pentru speciile moderat rezistente; ≥ 8 μg/ml pentru speciile rezistente;

Haemophilus spp : Sensibil ≤ 4mg/l

Streptococcus pneumoniae și *Streptococcus pyogenes* : Sensibil ≤ 0.5 mg/l; rezistent ≥ 2 mg/l

Sensibilitatea:

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în timp pentru speciile selecționate; sunt necesare informații locale despre rezistență, în special pentru tratarea infecțiilor severe. Este necesar să se ceară sfatul experților când prevalența rezistenței locale pune la îndoială folosirea azitromicinei.

Spectrul antibacterian al azitromicinei:

Specii obișnuit sensibile
Microorganisme aerobe Gram-pozitive
<i>Staphylococcus aureus</i> metilino- sensibil
<i>Streptococcus pneumoniae</i> penicilino-sensibil
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Micro-organisme 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 spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyriomonas spp.</i>
Alte microorganisme
<i>Chlamydia trachomatis</i>
Specii la care ar putea apărea rezistență
Microorganisme aerobe Gram-pozitive
<i>Streptococcus pneumoniae</i> penicilino-intermediar sensibil penicilino-rezistent
Microorganisme cu rezistență înăscută
Microorganisme aerobe Gram-pozitive
<i>Enterococcus faecalis</i>
Stafilococi metilino-rezistenți (SAMR, SEMR*)
Micro-organisme anaerobe
<i>Bacteroides fragilis</i>

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală azitromicina este bine absorbită și se distribuie rapid din ser în țesuturi și diferite organe. După administrarea unei singure doze orale de 500 mg, biodisponibilitatea este de 37 %, iar concentrația plasmatică maximă (0,41 mg/ml) se atinge în 2-3 ore.

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

Timul 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 nemodificată 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 dezoxamiei și agliconarea lanțurilor și clivarea cladinozei conjugate. Compararea rezultatelor cromatografiei lichide și analizelor microbiologice au arătat că metaboliții azitromicinii nu au activitate antimicrobiană.

În studiile la animale, doze 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 azitromicinii 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 provocat fosfolipidoză reversibilă, în general, fără consecințe toxicologice clare. Nu s-a demonstrat că azitromicina ar provoca 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 șoareci și șobolani. La șobolani, doze de azitromicină de 100 mg și 200 mg/kg pe zi au dus la o ușoară întârziere a osificării fetale și a creșterii materne în greutate. În studiile efectuate pe șobolani 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 pe zi și mai mari.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Amidon pregelatinizat
Crospovidonă
Hidrogenofosfat de calciu anhidru
Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu (E572)

Film

Hipromeloză (E464)
Dioxid de titan (E171)

Lactoză monohidrat
Triacetin (E1518)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC/Al a 3 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA d.d, Novo mesto,
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13084/2020/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie, 2020

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