

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Azitromicină Sandoz 100 mg/5 ml pulbere pentru suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare 5 ml de suspensie reconstituită conțin azitromicină dihidrat 104,80 mg, echivalent cu azitromicină 100 mg.

Fiecare ml de suspensie reconstituită conține azitromicină dihidrat 20,96 mg, echivalent cu azitromicină 20 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare 5 ml de suspensie reconstituită conține 3,82 g sucroză, 0,030 g aspartam (E 951), alcool benzilic până la 410 nanograme și sulfiți până la 85 nanograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru suspensie orală.

Pulbere cristalină, de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Azitromicina pulbere pentru suspensie orală este indicată pentru tratamentul următoarelor infecții, atunci când sunt determinate de microorganisme sensibile la azitromicină (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- sinuzită bacteriană acută (diagnosticată adecvat)
- otită medie acută bacteriană (diagnosticată adecvat)
- faringită, amigdalită
- acutizarea bronșitei cronice (diagnosticată adecvat)
- pneumonie dobândită în comunitate, ușoară până la moderată
- infecții cutanate și ale țesuturilor moi
- uretrite și cervicite necomplicate determinate de *Chlamydia trachomatis*

Trebuie luate în considerare ghidurile terapeutice în vigoare cu privire la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți

În uretritele și cervicitele necomplicate determinate de *Chlamydia trachomatis*, doza este de 1000 mg administrată oral în doză unică.

Pentru toate celelalte indicații, doza este de 1500 mg, care trebuie administrată timp de trei zile consecutiv, câte 500 mg pe zi. Alternativ, aceeași doză totală (1500 mg) poate fi administrată pe o perioadă de 5 zile și anume 500 mg în prima zi și apoi câte 250 mg din ziua a 2-a până în ziua a 5-a.

Pentru tratamentul acestor pacienți sunt disponibile și alte forme farmaceutice.

Pacienți vârstnici

Pentru pacienții vârstnici se poate administra aceeași doză ca la adulți. Deoarece pacienții vârstnici pot prezenta afecțiuni ce pot genera aritmii, se recomandă precauție deosebită datorită riscului de apariție a aritmiei cardiace și a torsadei vârfurilor (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți (cu vârste sub 18 ani)

La copiii cu vârsta de 1 an și peste, doza totală este de 30 mg/kg, administrată câte 10 mg/kg o dată pe zi, timp de trei zile sau, pe o perioadă de cinci zile, începând cu o singură doză de 10 mg/kg în prima zi, urmată de doze de 5 mg/kg/zi pentru următoarele 4 zile, în conformitate cu tabelul prezentat mai jos. Există date limitate privind utilizarea la copiii mai mici de 1 an.

Greutate (kg)	Tratamentul de 3 zile	Tratamentul de 5 zile		Conținutul flaconului
	Ziua 1-3 10 mg/kg/zi	Ziua 1 10 mg/kg/zi	Ziua 2-5 5 mg/kg/zi	
10 kg	5 ml	5 ml	2,5 ml	20 ml
12 kg	6 ml	6 ml	3 ml	20 ml

Doza pentru tratamentul faringitelor determinate de *Streptococcus pyogenes* este o excepție: în tratamentul faringitelor determinate de *Streptococcus pyogenes*, azitromicina s-a dovedit a fi eficace atunci când este administrată la copii în doză unică de 10 mg/kg sau 20 mg/kg, timp de 3 zile, cu o doză zilnică maximă de 500 mg. La aceste două doze a fost observat un efect clinic comparativ, chiar dacă eradicarea bacteriei a fost mai semnificativă la o doză zilnică de 20 mg/kg.

Cu toate acestea, penicilina este prima alegere în tratamentul faringitelor cauzate de *Streptococcus pyogenes* și pentru prevenirea febrei reumatice ulterioare.

Pacienți cu insuficiență renală:

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

Pacienți cu insuficiență hepatică:

Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Înainte de utilizare, pulberea trebuie amestecată cu apă, până se transformă într-o suspensie omogenă albă până la aproape albă, vezi pct. 6.6. După reconstituire, medicamentul poate fi administrat folosind o seringă PE/PP, pentru administrare orală.

După ingestia suspensiei, gustul amar poate fi evitat prin consumarea unui suc de fructe imediat după înghițirea medicamentului. Azitromicina pulbere pentru suspensie orală trebuie să fie administrată într-o singură doză zilnică. Suspensia poate fi administrată împreună cu alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, eritromicină, la orice antibiotice macrolide sau ketolide sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 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 calea principală de eliminare pentru azitromicină este cea hepatică, azitromicina trebuie administrată cu prudență la pacienții cu afecțiune hepatică semnificativă. S-au raportat cazuri de hepatită fulminantă, asociate administrării azitromicinei, cu evoluție posibilă spre insuficiență hepatică cu potențial letal (vezi pct. 4.8). Unii pacienți au prezentat anterior tulburări hepatice sau au utilizat alte medicamente hepatotoxice.

În cazul în care apar semne și simptome de disfuncție hepatică, cum sunt dezvoltarea rapidă a asteniei asociate cu icter, urină închisă la culoare, sângerare sau encefalopatie hepatică, trebuie efectuate imediat teste / investigații ale funcției hepatice. Administrarea azitromicinei trebuie întreruptă în cazul în care este identificată disfuncția hepatică.

Au fost raportate tulburări ale funcției hepatice, hepatită, icter colestatic, necroză hepatică și insuficiență hepatică, dintre care unele au dus la deces. Întrerupeți imediat azitromicina dacă apar semne și simptome ale hepatitei.

Stenoza pilorică hipertrofică infantilă (IHPS)

După utilizarea azitromicinei la nou-născuți (tratament de până la 42 de zile de viață), a fost raportată stenoza pilorică hipertrofică infantilă (IHPS). Părinții trebuie informați să contacteze medicul în cazul în care apar vărsături sau iritabilitate în timpul hrănirii.

Colită pseudomembranoasă

Colitele pseudomembranoase au fost raportate în timpul utilizării de antibiotice macrolide. Prin urmare, acest diagnostic trebuie luat în considerare la pacienții care suferă de diaree după începerea tratamentului cu azitromicină.

Derivați de ergot

La pacienții cărora li se administrează derivați de ergot, apariția ergotismului a fost accelerată de administrarea concomitentă a unor antibiotice macrolide. Nu sunt date disponibile referitoare la posibilitatea interacțiunii dintre derivații de ergot și azitromicină. Cu toate acestea, azitromicina și derivații de ergot nu trebuie administrați concomitent, din cauza posibilității teoretice de apariție a ergotismului (vezi pct. 4.5).

Suprainfecții

Similar administrării altor antibiotice, se recomandă observarea semnelor de suprainfecție determinate de microorganisme rezistente, inclusiv fungi.

Rezistență încrucișată

Există rezistență încrucișată între azitromicină și alte macrolide (eritromicină, claritromicină, roxitromicină), lincosamide și streptogramină B (fenotip MLSB). Nu este recomandată utilizarea concomitentă a mai multor medicamente din același grup de agenți antibacterieni sau agenți asociați.

Diareea asociată cu *Clostridium difficile*

În cazul administrării a aproape tuturor medicamentelor antibacteriene, inclusiv azitromicină, a fost raportată diaree asociată cu *Clostridium difficile* (DACD) care poate varia ca severitate de la diaree

moderată la colită cu rezultat letal. Tratamentul cu medicamente antibacteriene influențează negativ flora bacteriană normală a colonului determinând proliferarea *Clostridium difficile*.

C. difficile produce toxinele A și B care contribuie la dezvoltarea DACD. Toxinele puternice produse de hipertulpinile de *C. difficile* determină creșterea morbidității și a mortalității, deoarece aceste infecții pot fi refractare la tratamentul antimicrobian și poate fi necesară colectomia. DACD trebuie luată în considerare la toți pacienții la care apare diaree după utilizarea unui antibiotic. Anamneza amănunțită este necesară deoarece s-a raportat apariția DACD la peste două luni de la administrarea medicamentelor antimicrobiene.

Insuficiența renală

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

Reacții cardiovasculare

Prelungirea repolarizării cardiace și a intervalului QT, determină un risc pentru apariția aritmiilor cardiace și a torsadei vârfurilor, au fost observate la tratamentul cu macrolide, inclusiv azitromicină (vezi pct. 4.8). Prin urmare, următoarele situații pot duce la un risc crescut de aritmii ventriculare (inclusiv torsada vârfurilor) care poate conduce la stop cardiac, azitromicina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu afecțiuni proaritmogene curente (în special femei și pacienți vârstnici), cum ar fi:

- Cu prelungirea congenitală sau documentată a intervalului QT.
- Care utilizează, în mod obișnuit, tratament cu alte substanțe cunoscute că prelungesc intervalul QT, cum sunt medicamentele antiaritmice de clasă IA (chinidină și procainamidă) și clasă III (dofetilid, amiodaronă și sotalol), cisapridă și terfenadină (vezi pct. 4.5), antipsihotice, cum ar fi pimozidă; antidepresive, cum ar fi citalopram, și fluorochinolone, cum ar fi moxifloxacin și levofloxacin
- Cu dezechilibru electrolitic, mai ales în caz de hipopotasemie sau hipomagneziemie.
- Cu bradicardie relevantă clinic, aritmie cardiacă sau insuficiență cardiacă severă.

Studiile epidemiologice care investighează riscul apariției unor reacții adverse cardiovasculare asociate cu macrolidele au arătat rezultate variabile. Unele studii observaționale au identificat un risc rar pe termen scurt de aritmie, infarct miocardic și mortalitate cardiovasculară asociată cu macrolidele, inclusiv claritromicina. Luarea în considerare a acestor constatări trebuie pusă în balanță cu beneficiile tratamentului la prescrierea claritromicinei.

Miastenia Gravis

La pacienții cărora li se administrează azitromicină, au fost raportate exacerbarea simptomelor de miastenie gravis și apariția de noi cazuri de miastenie gravis (vezi pct. 4.8).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea azitromicinei în prevenția sau tratamentul infecțiilor diseminate provocate de *Mycobacterium avium complex* (MAC) la copii nu au fost stabilite.

Următoarele precauții trebuie să fie luate în considerare înainte de prescrierea azitromicinei:

Infecții grave

Azitromicina pulbere pentru suspensie orală nu este adecvată pentru tratamentul infecțiilor grave, când este nevoie de atingerea rapidă a unei concentrații plasmatice mari de antibiotic.

Azitromicina nu este prima alegere în tratamentul infecțiilor în zonele unde prevalența rezistenței în cazurile izolate este de 10% sau mai mare (vezi pct. 5.1).

În zonele cu o incidență mare a rezistenței la eritromicina A, este deosebit de importantă luarea în considerare a evoluției tipului de sensibilitate la azitromicină și la alte antibiotice.

Similar altor macrolide, au fost raportate rate mari de rezistență a *Streptococcus pneumoniae* (> 30%) la azitromicină în unele țări europene (vezi pct. 5.1). Acest lucru trebuie luat în considerare atunci când se tratează infecțiile determinate de *Streptococcus pneumoniae*.

Faringită/amigdalită

Azitromicina nu este un medicament de primă alegere pentru tratamentul amigdalitelor și faringitelor determinate de *Streptococcus pyogenes*. Pentru aceasta și pentru profilaxia reumatismului articular acut, penicilina este tratamentul de elecție.

Sinuzită

De cele mai multe ori, azitromicina nu este medicamentul de elecție pentru tratamentul sinuzitei.

Otită acută medie

De cele mai multe ori, azitromicina nu este medicamentul de elecție pentru tratamentul otitei acute medii.

Infecții cutanate și ale țesuturilor moi

Principalul agent care determină infecțiile țesuturilor moi, *Staphylococcus aureus*, este de cele mai multe ori rezistent la azitromicină. Prin urmare, testarea sensibilității este considerată o condiție prealabilă pentru tratamentul infecțiilor țesuturilor moi cu azitromicină.

Plăgi infectate provocate de arsuri

Azitromicina nu este indicată pentru tratamentul plăgilor infectate provocate de arsuri.

Boli cu transmitere sexuală

În cazul bolilor cu transmitere sexuală, trebuie exclusă o infecție concomitentă cu *T. palladium*.

Tulburări neurologice sau psihice

Azitromicina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu tulburări neurologice sau psihice.

Azitromicină Sandoz conține sucroză, sodiu, aspartam, alcool benzilic și sulfiți

La pacienții cu diabet zaharat, este necesară precauție: 5 ml de suspensie reconstituită conțin sucroză 3,82 g.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a sucrazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament, deoarece conține sucroză.

Azitromicină Sandoz 100 mg/5 ml conține 0,030 g aspartam per 5 ml suspensie

Aspartamul este o sursă de fenilalanină. Nu există date non-clinice sau clinice privind administrarea aspartamului la sugari cu vârsta sub 12 săptămâni.

Azitromicină Sandoz 100 mg/5 ml conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Azitromicină Sandoz 100 mg/5 ml conține până la 410 nanograme alcool benzilic per 5 ml suspensie. Alcoolul benzilic poate provoca reacții alergice.

Alcoolul benzilic a fost clasificat cu un risc sever de apariție a reacțiilor adverse incluzând probleme respiratorii (denumite sindrom „de apnee”) la sugari, prin urmare nu trebuie utilizat la un copil nou-născut (până la vârsta de 4 săptămâni).

Din cauza riscului crescut de acumulare, acesta nu trebuie utilizat mai mult de o săptămână la copii (cu vârsta sub 3 ani).

Cantitățile mari trebuie utilizate cu precauție și numai dacă este necesar, în special la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală sau femei gravide sau care alăptează din cauza riscului de acumulare și toxicitate (acidoză metabolică).

Azitromicină Sandoz 100 mg/5 ml conține până la 85 nanograme sulfiți per 5 ml suspensie. Rar poate provoca reacții de hipersensibilitate severe și bronhospasm.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Antiacide

Într-un studiu de farmacocinetică care evalua efectele administrării concomitente de antiacide cu azitromicină, nu s-au observat efecte asupra biodisponibilității totale, deși concentrația plasmatică maximă a fost redusă cu aproximativ 25%. Pacienții cărora li se administrează azitromicină și antiacide nu trebuie să utilizeze concomitent ambele medicamente, ci la un interval de aproximativ 2 ore.

Cetirizină

La voluntarii sănătoși, la administrarea concomitentă, în schema de tratament cu durată de 5 zile, a azitromicinei cu cetirizină 20 mg la starea de echilibru nu s-au observat interacțiuni farmacocinetice și modificări semnificative ale intervalului QT.

Didanozină (dideoxinozină)

Administrarea concomitentă de 1200 mg/zi azitromicină și 400 mg/zi didanozină, la 6 subiecți cu HIV pozitiv, nu pare să influențeze farmacocinetica didanozinei la starea de echilibru comparativ cu placebo.

Digoxină și colchicină: (P-gp substraturi)

Administrarea concomitentă de antibiotice macrolide, inclusiv azitromicină, cu substraturi ale glicoproteinei P, cum ar fi digoxina și colchicina, determină creșterea nivelurilor serice ale substratului P-glicoproteinei. Prin urmare, în cazul în care azitromicină, și P-gp substraturi, cum ar fi digoxina sunt administrate concomitent, trebuie avută în vedere posibilitatea creșterii concentrațiilor plasmatică serice ale substratului.

Derivați de ergot:

Datorită posibilității teoretice de ergotism, nu se recomandă utilizarea concomitentă a azitromicinei cu derivați de ergot (vezi pct. 4.4).

Zidovudină

Administrarea unei doze unice de 1000 mg azitromicină în doză unică și 1200 mg sau 600 mg azitromicină în doze repetate au avut un efect redus asupra parametrilor farmacocinetici plasmatici sau asupra excreției renale a zidovudinei sau asupra metabolitului său glucuronoconjugat. Cu toate acestea, la administrarea de azitromicină, concentrația de zidovudină fosforilată, metabolitul clinic activ, a crescut în celulele mononucleare din sângele periferic. Semnificația clinică a acestei observații este încă neclară, dar poate fi benefică pentru pacienți

Azitromicina nu interacționează semnificativ cu enzimele citocromice P450 de la nivel hepatic. Nu se presupune că determină aceleași interacțiuni farmacocinetice observate în cazul administrării eritromicinei și a altor macrolide. În cazul administrării azitromicinei, nu apare inducerea sau inactivarea enzimelor citocromului P450 prin intermediul complexului citocrom-metabolit.

Au fost efectuate studii farmacocinetice între azitromicină și următoarele medicamente cunoscute a participa semnificativ la metabolismul mediat prin intermediul citocromului P450.

Astemizol, alfentanil

Nu sunt disponibile date privind interacțiunile cu astemizol sau alfentanil. Se recomandă prudență în administrarea acestor medicamente împreună cu azitromicină, din cauza cunoscutei creșterii a efectului acestor medicamente atunci când sunt utilizate concomitent cu eritromicina (antibiotic macrolidic).

Atorvastatină

Administrarea concomitentă de atorvastatină (10 mg zilnic) și azitromicină (500 mg zilnic) nu a modificat concentrațiile plasmatică ale atorvastatinei (pe baza rezultatelor unui test de inhibare a

activității HMG CoA). Cu toate acestea, după punerea pe piață au fost raportate cazuri de rabdomioliză la pacienții care primesc azitromicină cu statine.

Carbamazepină

Într-un studiu de interacțiune farmacocinetică la voluntari sănătoși, nu au fost observate efecte semnificative asupra concentrațiilor plasmatică ale carbamazepinei sau ale metabolitului său activ, la pacienții cărora li s-a administrat concomitent azitromicina.

Cisapridă

Cisaprida este metabolizată în ficat prin enzima CYP3A4. Deoarece macrolidele inhibă această enzimă, administrarea concomitentă cu cisaprida poate cauza creșterea intervalului de prelungire QT, aritmii ventriculare și torsada vârfurilor.

Cimetidină

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

Anticoagulante orale de tip cumarinic

Într-un studiu de interacțiune farmacocinetică, azitromicina nu a modificat efectul anticoagulant al unei doze unice de 15 mg warfarină, administrată la voluntarii sănătoși. După punerea pe piață, au fost raportări ale efectului anticoagulant crescut la administrarea azitromicinei concomitent cu anticoagulantele cumarinice orale. Cu toate că, nu s-a stabilit o relație de cauzalitate, trebuie avută în vedere monitorizarea frecventă a timpului de protrombină în cazul administrării azitromicinei la pacienții care utilizează anticoagulante cumarinice orale.

Ciclosporină

Într-un studiu farmacocinetic efectuat la voluntari sănătoși, cărora li s-a administrat oral o doză zilnică de 500 mg azitromicină, timp de 3 zile și apoi o doză orală unică de 10 mg/kg ciclosporină, s-au observat valori semnificativ crescute ale C_{max} a ciclosporinei și ale ASC_{0-5} . Prin urmare, înainte de administrarea concomitentă a acestor medicamente, se recomandă prudență. Dacă este necesară administrarea în asociere a acestor medicamente, concentrațiile plasmatică ale ciclosporinei trebuie monitorizate, iar dozele trebuie ajustate adecvat.

Efavirenz

Administrarea concomitentă a unor doze unice de 600 mg azitromicină și 400 mg efavirenz zilnic, timp de 7 zile, nu a determinat nicio interacțiune farmacocinetică semnificativă clinic.

Fluconazol

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

Indinavir

Administrarea concomitentă a unei doze unice de 1200 mg azitromicină și indinavir, nu a avut un efect semnificativ statistic asupra proprietăților farmacocinetice ale indinavirului, la administrarea acestuia în doze de 800 mg de trei ori pe zi, timp de 5 zile.

Metilprednisolonă

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

Midazolam

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

Nelfinavir

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

Rifabutină

Administrarea concomitentă a azitromicinei cu rifabutină nu a influențat concentrația plasmatică a niciunuia dintre medicamente.

S-a raportat apariția neutropeniei la pacienții cărora li s-a administrat în asociere azitromicină și rifabutină. Cu toate că, neutropenia a fost raportată la administrarea rifabutinei, nu s-a stabilit o relație cauzală în cazul tratamentului asociat cu azitromicină (vezi pct. 4.8).

Sildenafil

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

Terfenadină

Studiile farmacocinetice au arătat că nu există interacțiuni între azitromicină și terfenadină. Au fost raportate cazuri rare în care posibilitatea unei astfel de interacțiuni nu poate fi exclusă total; cu toate acestea nu au existat dovezi specifice despre apariția unei astfel de interacțiuni.

Teofilină

Nu există date privind interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic în cazul administrării în asociere a azitromicinei și teofilinei, la voluntarii sănătoși. Deoarece au fost raportate interacțiuni a altor macrolide cu teofilină, se recomandă prudență la semnele care indică o creștere a concentrațiilor de teofilină.

Triazolam

La 14 voluntari sănătoși, administrarea azitromicinei, în doză de 500 mg în ziua 1 și 250 mg în ziua 2, concomitent cu 0,125 mg triazolam, în ziua 2, nu a determinat un efect semnificativ asupra niciunuia dintre parametrii farmacocinetici ai triazolamului, comparativ cu administrarea triazolam și placebo.

Trimetoprim/sulfametoxazol

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

Hidroxiclorochină

Azitromicina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cărora li se administrează medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT, cu potențial de inducere a aritmiei cardiace, ca de exemplu hidroxiclorochina.

Medicamente cunoscute că prelungesc intervalul QT

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii adecvate și bine controlate privind utilizarea azitromicinei la femeile gravide. Studiile asupra reproducerii la animale au fost efectuate cu doze care produc toxicitate maternă moderată. În aceste studii s-a observat că azitromicina traversează placenta dar nu există dovezi ale afectării fătului. Siguranța azitromicinei nu a fost confirmată în ceea ce privește utilizarea a substanței active în timpul sarcinii. Prin urmare, azitromicina trebuie folosită în timpul sarcinii numai dacă beneficiile depășesc riscurile.

Alăptarea

Azitromicina este excretată în laptele matern. Din cauza timpului de înjumătățire lung, este posibilă acumularea în lapte. Informațiile disponibile din literatura publicată indică faptul că, în cazul utilizării pe termen scurt, aceasta nu duce la cantități relevante din punct de vedere clinic în lapte. Nu s-au observat reacții adverse grave la copiii alăptați.

Trebuie luată decizia de a întrerupe alăptarea sau de a întrerupe/ iniția sau nu tratamentul cu azitromicină, luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

În studiile de fertilitate efectuate pe șobolani, s-a observat în urma administrării de azitromicină o scăderea 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 se cunosc date cu privire la efectul azitromicinei asupra capacității pacientului de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Scăderea acuității vizuale și vederea încețoșată pot influența capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Tabelul de mai jos enumeră reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice și după punerea pe piață, clasificate pe 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 ($< 1/10000$) și 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.

Reacții adverse aflate în relație posibilă sau probabilă cu azitromicina pe baza experienței din studiile clinice și după punerea pe piață:

	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$)	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări			Candidoza, infecție vaginală, pneumonie, infecții fungice, infecții bacteriene, faringite, gastroenterită, tulburări respiratorii,		Colită pseudomembranoasă (vezi pct. 4.4)

	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice			Leucopenie Neutropenie Eozinofilie		Trombocitopenie Anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar			Edem angioneurotic Hipersensibilitate		Reacții anafilactice severe (parțial letale) de exemplu șoc anafilactic (vezi pct. 4.4)
Tulburări metabolice și de nutriție			Anorexie		
Tulburări psihice			Nervozitate, Insomnie	Agitație	Agresivitate Anxietate Delir Halucinații
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee	Amețeli Somnolență Disgeuzie Parestezie		Sincopă, convulsii Hipoestezie hiperactivitate psihomotorie, Anosmie, Ageuzie Parosmie Miastenia gravis (vezi pct. 4.4)
Tulburări oculare					Scăderea acuității vizuale, vedere încețoșată
Tulburări acustice și vestibulare			Tulburări de auz Vertij		Deficiențe de auz incluzând surditate și / sau tinitus
Tulburări cardiace			Palpitații		Torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4) Aritmie (vezi pct. 4.4) inclusiv tahicardie ventriculară, Electrocardiogram a QT prelungită (vezi pct. 4.4)
Tulburări veziculare			Bufeuri		Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Dispnee, Epistaxis		

	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastrointestinale	Diaree	vărsături, dureri abdominale, greață	Constipație, flatulență, dispepsie, gastrită, disfagie, distensie abdominală, uscăciunea gurii, eructații, ulcerații bucale, hipersecreție salivară		Pancreatită Decolorarea limbii
Tulburări hepatobiliare				Afectarea funcției hepatice, icter colestatic	Insuficiență hepatică (care foarte rar a dus la moarte) (vezi pct. 4.4), hepatită fulminantă, necroză hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Dermatită, erupții cutanate, prurit, urticarie, piele uscată, hiperhidroză	Reacții de fotosensibilitate, pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) Reacție indusă de medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)	Sindrom Stevens-Johnson Necroliză epidermică toxică Eritem polimorf
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Osteoartrita, mialgii, dureri de spate, dureri de gât		Artralгии
Tulburări renale și ale căilor urinare			Disurie Dureri renale		Insuficiență renală acută Nefrită interstitală
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului			Metroragie, Tulburări testiculare		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Durere la nivelul locului de administrare * Inflamație la nivelul locului de administrare	Edem Astenie Stare generală de rău Oboseală Edem facial Durere toracică Febră Durere Edem periferic		

	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$)	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice		Scăderea numărului de limfocite, Creșterea numărului de eozinofile, scăderea bicarbonatului plasmatic, creșterea bazofilelor, creșterea monocitelor, creșterea neutrofilelor	Creșterea de aspartat aminotransferazei, creșterea alanin-aminotransferazei, creșterea bilirubinei, creșterea ureei, creșterea creatininei plasmatice, creșterea potasiului plasmatic anormal, creșterea fosfatazei alcaline plasmatice, creșterea clorurilor, creșterea glucozei, creșterea trombocitelor ,		
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Complicații legate de procedurile utilizate		

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:

	Foarte frecvente ($\geq 1/10$)	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$)
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie	
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeli, cefalee, parestezii, disgeuzie	Hipoestezie
Tulburări oculare		Afectarea vederii	
Tulburări acustice și vestibulare		Surditate	Deficiențe de auz, tinitus

Tulburări cardiace			Palpitații
Tulburări gastrointestinale	Diaree Durere abdominală Greață Flatulență Discomfort abdominal Scaune moi		
Tulburări hepatobiliare			Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate Prurit	Sindrom Stevens-Johnson Reacții de fotosensibilitate
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală	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
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

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

Simptome

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

Tratament

În cazul supradozajului, se recomandă administrarea de cărbune medicinal și tratamentul simptomatic general și măsurile de susținere indicate după cum este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Proprietăți generale

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice de uz sistemic; macrolide; azitromicină; cod ATC: J01FA10

Mod de acțiune:

Azitromicina este o azalidă, o sub-clasă de antibiotice macrolide. Prin legarea la nivelul subunității ribozomale 50S, azitromicina evită translocarea lanțurilor peptidice de pe o parte a ribozomului pe

cealaltă parte. Ca urmare a acestui lucru, este împiedicată sinteza proteinelor ARN-dependente, în organisme sensibile.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Pentru azitromicină ASC/CMI este parametrul principal în ceea ce privește farmacocinetica/farmacodinamia, cel mai bine corelat cu eficacitatea azitromicinii.

În urma evaluării studiilor efectuate la copii, utilizarea azitromicinii nu este recomandată pentru tratamentul malariei, nici ca monoterapie, nici asociată cu medicamente pe bază de clorochină sau artemisinină, așa cum nu a fost stabilită nici non-inferioritatea față de medicamentele antimalarice recomandate în tratamentul malariei necomplicate.

Mecanismul rezistenței:

Rezistența la azitromicină poate fi moștenită sau dobândită. Există trei mecanisme principale de rezistență la bacterii: modificarea locului de acțiune (țintei), afectarea transportului antibioticului și modificarea antibioticului.

Există rezistență încrucișată completă între *Streptococcus pneumoniae*, Streptococcus beta-hemolitic grup A, *Enterococcus faecalis* și *Staphylococcus aureus*, inclusiv *S. aureus* rezistent la meticilină (SARM) eritromicină, azitromicină, alte macrolide și lincosamide.

Valori critice

EUCAST (Comitetul European pentru testarea sensibilității antimicrobiene)

Patogeni	sensibil (mg/l)	rezistent (mg/l)
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (Grupa A, B, C, G) ¹	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	Notă ²	Notă ²
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹	≤ 0,5	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Notă ³	Notă ³

- 1) Eritromicina poate fi folosită pentru determinarea sensibilității la azitromicină.
- 2) Dovezile clinice privind eficacitatea macrolidelor în infecțiile respiratorii cu *H. influenzae* sunt contradictorii din cauza ratelor mari de vindecare spontană. În cazul în care este necesară testarea oricărei macrolide împotriva acestor specii, trebuie folosite valorile epidemiologice limită pentru a detecta tulpinile cu rezistență dobândită. Valoarea epidemiologică limită la azitromicină este 4 mg/L.
- 3) Aзитromicina este întotdeauna folosită cu un alt agent eficient. În scopul testării pentru a determina mecanismele de rezistență dobândită, valoarea epidemiologică limită este 1 mg/L.

Sensibilitate:

Prevalența rezistenței dobândite poate varia din punct de vedere geografic și în timp pentru speciile selectate astfel încât sunt importante informațiile locale privind rezistența, în special în cazul tratării infecțiilor severe. Dacă este necesar, trebuie urmate opiniile experților atunci când prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât utilitatea medicamentului este discutabilă, cel puțin în cazul anumitor tipuri de infecții.

Microorganismele patogene pentru care rezistența poate fi o problemă: prevalența rezistenței este egală sau mai mare de 10%, în cel puțin o țară din Uniunea Europeană.

Tabel referitor la sensibilitate

Specii frecvent sensibile
Microorganisme aerobe Gram-negativ
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Moraxella catarrhalis</i> *

Alte microorganisme <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă
Microorganisme aerobe Gram-pozitiv <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * Alte microorganisme <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Microrganisme rezistente natural
Microorganisme aerobe Gram-pozitiv <i>Staphylococcus aureus</i> - tulpinile rezistente la metilicilină și la eritromicină <i>Streptococcus pneumoniae</i> -tulpinile rezistente la penicilină Microorganisme aerobe Gram-negativ <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> spp. Microorganisme anaerobe Gram-negativ Grupul <i>Bacteroides fragilis</i>

* Eficacitatea clinică este demonstrată de microorganismele sensibile izolate pentru indicațiile clinice aprobate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea azitromicinei după administrarea orală este de aproximativ 37%. Concentrațiile plasmatiche maxime sunt atinse după 2-3 ore de la administrarea medicamentului.

Distribuție

După administrarea orală, azitromicina este distribuită în întregul organism. Studiile farmacocinetice au demonstrat în mod clar valori mai mari de azitromicină în țesuturi decât în plasmă (de până la 50 ori concentrația plasmatică maximă observată). Aceasta indică faptul că medicamentul se distribuie în țesuturi în cantități considerabile.

Concentrațiile în țesuturile infectate, cum sunt plămânii, amigdalele și țesutul prostatic sunt mai mari decât CMR90 a microorganismelor patogene care apar cel mai frecvent după o doză unică de 500 mg. Legarea azitromicinei de proteinele plasmatiche este variabilă, în funcție de concentrația plasmatică, de la 52% la 0,05 mg/l până la 12% la 0,5 mg/l. Volumul de distribuție la starea de echilibru este de 31,1 l/kg.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare urmează îndeaproape timpul de înjumătățire la nivel tisular, de la 2 la 4 zile.

Aproximativ 12% dintr-o doză de azitromicină administrată intravenos se excretă nemodificată în urină, pe parcursul unei perioade de 3 zile. Concentrații mari de azitromicină nemodificată au fost decelate în bilă la om. Aici au fost evidențiați, de asemenea, zece metaboliți (formați prin N- și O-demetilare, prin hidroxilarea desosaminei și inelelor de aglicon și prin divizarea cladinozei conjugate). O comparație a cromatografiei lichide și a metodelor de evaluare microbiologică arată că metaboliții sunt inactivi din punct de vedere microbiologic.

La animale, concentrații mari de azitromicină au fost găsite în fagocite. De asemenea, s-a observat că în timpul fagocitozei active sunt eliberate concentrații mai mari de azitromicină decât în timpul

fagocitozei inactivă. La animale, s-a observat că acest proces contribuie la acumularea de azitromicină în țesuturile infectate.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

După administrarea orală a unei doze unice de azitromicină de 1 g, C_{max} medie și ASC_{0-120} au crescut cu 5,1% și, respectiv cu 4,2% la subiecții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (RFG - rata de filtrare glomerulară de 10-80 ml/min) comparativ cu cei cu funcția renală normală (RFG >80 ml/min). La subiecții cu insuficiență renală severă, C_{max} medie și ASC_{0-120} au crescut cu 61% și respectiv cu 33%, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, nu există nicio dovadă a unei modificări semnificative în farmacocinetica azitromicinei, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală. La acești pacienți, regăsirea în urină a azitromicinei pare să crească, probabil pentru a compensa scăderea clearance-ului hepatic.

Vârstnici

Farmacocinetica azitromicinei la persoanele vârstnice de sex masculin a fost similară cu cea de la adulții tineri; cu toate acestea, deși au fost observate concentrații maxime mai mari (crescute cu 30-50%) la persoanele de sex feminin în vârstă, nu a avut loc o acumulare semnificativă.

Nou-născuți, copii mici, copii și adolescenți

Farmacocinetica a fost studiată la copiii cu vârsta între 4 luni-15 ani, administrându-se capsule, granule sau suspensie. La o doză de 10 mg/kg în ziua 1, urmată de 5 mg/kg în zilele 2-5, C_{max} atinsă este ușor mai mică decât la adulți, cu 224 μg/l la copiii în vârstă de 6 luni-5 ani după 3 zile de administrare și cu 383 μg/l la cei în vârstă de 6-15 ani. Timpul de înjumătățire plasmatică de 36 h la copiii mai mari s-a încadrat în intervalul așteptat de la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

În testele efectuate la animale în care s-au utilizat doze mai mari de 40 de ori decât dozele clinice terapeutice, azitromicina a determinat fosfolipidoză reversibilă, dar, de regulă, nicio consecință toxicologică reală nu a fost observată, ca fiind asociată cu aceasta. Relevanța acestei observații este necunoscută la persoanele cărora li se administrează azitromicină în conformitate cu recomandările.

Investigațiile electrofiziologice au arătat că azitromicina prelungește intervalului QT.

Potențial mutagen:

Nu există nicio dovadă cu privire la potențialul pentru mutații genetice și cromozomiale în modelele de teste *in vivo* și *in vitro*.

Toxicitate asupra funcției de reproducere:

În studiile cu privire la embrio-toxicitate efectuate la șoareci și șobolani nu s-au observat efecte teratogene. La șobolan, dozele de azitromicină de 100 și 200 mg/kg/zi au dus la o ușoară întârziere în osificarea fetală și în creșterea în greutate a mamei. În studiile peri-/postnatale la șobolani, au fost observate o ușoară întârziere în dezvoltarea fizică și întârzierea apariției reflexelor, în urma tratamentului cu doze de azitromicină ≥ 50 mg/kg/zi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sucroză

Gumă xantan (E415)

Hidroxiopropilceluloză
Fosfat trisodic anhidru
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)
Aspartam (E 951)
Aromă de banană (conține sulfiți)
Aromă de cremă de vanilie (conține alcool benzilic)
Aromă de cireșe (conține sulfiți)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis cu pulbere uscată: 3 ani.
Suspensie reconstituită: 10 zile.
Suspensia reconstituită: A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacon nedeschis: A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din PEÎD, cu capac cu sistem de închidere securizat pentru copii din PP/ PE.Seringă dozatoare din PE/PP (10 ml), gradată în diviziuni de 0,25 ml.

Ambalaje cu pulbere echivalent la azitromicină 400 mg. Conținutul flaconului după reconstituire: 20 ml.

De asemenea, este inclusă o seringă dozatoare din plastic (10 ml), gradată în diviziuni a 0,25 ml.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Pregătirea suspensiei:

Agitați pulberea uscată. Pentru 20 ml (400 mg) de suspensie reconstituită adăugați 10,5 ml apă purificată la pulbere.

Agitați bine până se obține o suspensie omogenă, de culoare albă până la aproape albă.
Pentru administrare, adaptorul seringii trebuie să fie plasat în gâtul flaconului și opritorul trebuie să fie deschis.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.
Calea Floreasca, nr. 169A
Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459,
București, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5097/2012/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoire Autorizare-Octombrie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2024