

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Azitromicină Terapia 500 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate de formă ovală, biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, prevăzute pe o față cu o linie mediană și plane pe cealaltă față, ștanțate cu „A” și cu „6” de o parte și de alta a liniei mediane.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Azitromicină Terapia este indicată în tratamentul următoarelor infecții cunoscute sau care pot fi determinate de microorganisme sensibile (vezi pct 5.1):

- bronșită
- pneumonie dobândită în comunitate
- sinuzită
- faringită/amigdalită (vezi pct. 4.4 privind infecțiile streptococice)
- otită medie
- infecții cutanate și ale țesuturilor subcutanate
- infecții genitale necomplicate determinate de *Chlamydia trachomatis* și *Neisseria gonorrhoeae*

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Azitromicină Terapia se administrează în doză unică zilnică. Ca și multe alte antibiotice, Azitromicină Terapia se administrează cu cel puțin o oră înainte de masă sau la două ore după masă.

Copii cu greutate corporală peste 45 kg și adulți, inclusiv pacienți vârstnici

Doza totală de azitromicină este de 1500 mg, care trebuie administrată timp de 3 zile (500 mg o dată pe zi).

În infecțiile genitale necomplicate determinate de *Chlamydia trachomatis* doza este de 1000 mg în priză unică. Pentru tulpini de *Neisseria gonorrhoeae* sensibile doza recomandată este de 1000 mg sau 2000 mg de azitromicină în asociere cu 250 sau 500 mg de ceftriaxonă în conformitate cu ghidurile locale de tratament clinic. Pentru pacienții care sunt alergici la penicilină și/sau cefalosporine, medicii prescriptori trebuie să consulte ghidurile locale de tratament.

Copii cu greutate corporală sub 45 kg

Comprimatele de Azitromicină Terapie nu sunt potrivite pentru copiii sub 45 kg.

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

Deoarece azitromicina este metabolizată în ficat și se excretă în bilă, medicamentul nu trebuie administrat la pacienții care suferă de boli hepatice severe. Nu au fost efectuate studii cu privire la tratamentul acestor pacienți cu azitromicină (vezi pct.4.4).

Mod de administrare

Comprimatele de Azitromicină Terapie sunt numai pentru administrare orală.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate cunoscută la azitromicină, eritromicină, la orice antibiotic macrolid sau ketolid sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipersensibilitate

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

La pacienții cu boli hepatice semnificative, se recomandă precauție la administrarea azitromicinei, ficatul fiind principala cale de eliminare a azitromicinei. Au fost raportate cazuri de hepatită fulminantă ce pot duce la insuficiență hepatică ce poate pune viața în pericol, în timpul tratamentului cu azitromicină (vezi pct.4.8). Unii pacienți pot avea boli hepatice pre-existente sau poate au luat alte medicamente hepatotoxice.

Trebuie realizate imediat teste și investigații ale funcției hepatice în cazurile în care apar semne și simptome ale disfuncției hepatice ca astenia cu debut brusc asociată cu icter, urină închisă la culoare, tendință la sângerare sau encefalopatie hepatică. Trebuie întrerupt tratamentul cu azitromicină dacă apare disfuncția hepatică.

Derivați de ergot

La pacienții ce primesc derivați de ergot, ergotismul a fost precipitat de administrarea asociată a unor antibiotice macrolide. Nu sunt date în ceea ce privește posibilitatea unei interacțiuni între derivații de ergot și azitromicină. Totuși, din cauza posibilității teoretice a ergotismului, azitromicina și derivații de ergot nu trebuie administrați concomitent.

Prelungirea intervalului QT

În tratamentul cu alte macrolide, s-a observat prelungirea repolarizării cardiace și a intervalului QT conferind riscul dezvoltării aritmiilor cardiace și a torsadei vârfurilor. 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 prelungire congenitală sau documentată a intervalului QT
- Cu tratament curent cu alte substanțe active cunoscute care prelungesc intervalul QT cum sunt antiaritmicele de clasa IA și clasa III, cisapridă și terfenadină
- Cu tulburări electrolitice, în special în cazurile cu hipopotasemie și hipomagneziemie
- Cu bradicardie relevantă clinic, aritmie cardiacă sau insuficiență cardiacă severă.

Suprainfecții

Similar administrării altor antibiotice, se recomandă observarea semnelor de apariție a suprainfecțiilor 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 gravitate de la diaree ușoară la colita fatală. Tulpinile de *C. difficile* produc hipertoxinele A și B care contribuie la dezvoltarea DACD. Hipertoxina produsă de tulpinile de *C. difficile* 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 oricărui antibiotic. 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.

Infecții streptococice

Penicilina este, de obicei, prima alegere pentru tratamentul faringitelor/amigdalitelor, determinate de *Streptococcus pyogenes* și, de asemenea, pentru profilaxia febrei reumatice acute. Azitromicina este, în general, eficientă împotriva Streptococcus în orofaringe, dar nu sunt disponibile date care să demonstreze eficacitatea azitromicinei în prevenirea febrei reumatice acute.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (Rata filtratului glomerular <10 ml/min) 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 miastenie au fost raportate la pacienți cu terapie cu azitromicină (vezi pct.4.8).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Antiacide: Într-un studiu de farmacocinetică pentru investigarea efectelor administrării simultane de antiacide cu azitromicină, nu s-a observat niciun efect asupra biodisponibilității globale, deși concentrațiile plasmatice maxime au fost reduse cu aproximativ 24%. Pacienții tratați atât cu antiacide cât și cu azitromicină, nu trebuie să utilizeze ambele medicamente simultan.

Cetirizină: La voluntari sănătoși la administrarea unui regim de 5 zile de azitromicină concomitent cu 20 mg de cetirizină, la starea de echilibru nu s-a observat nicio interacțiune farmacocinetică și nici modificări semnificative ale intervalului QT.

Didanozina (Dideoxinozina): Administrarea concomitentă a 1200 mg/zi de azitromicină cu 400 mg/zi de didanozină, la 6 subiecți HIV-pozitiv nu a dus la afectarea stării de echilibru farmacocinetic a didanozinei comparată 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 plasmatică 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 plasmatică ale digoxinei. Sunt necesare monitorizarea clinică și concentrațiile plasmatică posibile ale digoxinei, în timpul tratamentului cu azitromicină și după întreruperea acestuia.

Zidovudina: 1000 mg în doză unică sau 600 mg și 1200 mg în doze repetate de azitromicină au avut un efect minor asupra farmacocineticii plasmatică sau asupra excreției urinare a zidovudinei sau a metabolizilor săi glucuroconjugăți. Cu toate acestea, administrarea azitromicinei a crescut concentrațiile metabolizilor fosforilați ai zidovudinei, metabolizi activi clinic, în celulele mononucleare din sângele periferic. Semnificația clinică a acestor date este încă incertă, dar poate fi benefică pacienților.

Azitromicina nu interacționează în mod semnificativ cu citocromului hepatic P450. Nu s-au observat interacțiuni medicamentoase farmacocinetice așa cum s-au observat cu eritromicina și alte macrolide. Inducția citocromului hepatic CYP3A4 sau inactivarea prin complexul citocrom-metabolit nu s-a observat la azitromicină.

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

S-au realizat studii farmacocinetice între azitromicină și următoarele medicamente cunoscute ca având calea de metabolizare prin intermediul citocrom P450.

Atorvastatin: Administrarea concomitentă a atorvastatin (10 mg/zi) și azitromicină (500 mg/zi) nu afectează concentrația plasmatică a atorvastatinului (inhibarea assay a HMG CoA – reductazei).

Carbamazepina: Într-un studiu farmacocinetic cu voluntari sănătoși, nu s-a observat niciun efect semnificativ al nivelului plasmatic al carbamazepinei sau a metabolizilor ei activi, la pacienții ce au primit azitromicină concomitent.

Cimetidina: Într-un studiu farmacocinetic ce a investigat efectele unei singure doze de cimetidină administrată cu 2 ore înainte azitromicinei nu s-a observat nicio afectare a farmacocineticii azitromicinei.

Anticoagulante orale de tip cumarinic: Într-un studiu farmacocinetic de interacțiune, azitromicina nu a afectat efectul anticoagulant a unei doze unice de 15 mg de warfarină administrată la voluntari sănătoși. În perioada post-marketing s-au primit rapoarte de creștere a efectului anticoagulant după administrarea concomitentă de azitromicină și de anticoagulante orale de tip cumarinic. Deși nu s-a stabilit o relație de cauzalitate, trebuie luată în considerare monitorizarea frecventă a timpului de protrombină atunci când azitromicina este administrată la pacienți ce primesc concomitent anticoagulante cumarinice orale.

Ciclosporina: Într-un studiu farmacocinetic cu voluntari sănătoși la care s-au administrat oral 500 mg/zi de azitromicină pentru 3 zile și o singură doză orală de 10 mg/kg de ciclosporină, s-a observat creșterea concentrației plasmatică maxime de ciclosporină și AUC₀₋₅ semnificativ crescută (cu 24% și, respectiv, 21%), cu toate acestea nu au fost observate modificări semnificative a AUC_{0-∞}. În consecință, coadministrarea acestor medicamente trebuie realizată cu precauție. Dacă este necesară coadministrarea acestor medicamente se recomandă monitorizarea concentrațiilor de ciclosporină și ajustarea necesară a dozelor.

Efavirenz: Administrarea concomitentă a 600 mg azitromicină în doză unică și 400 mg efavirenz zilnic timp de 7 zile, nu a evidențiat interacțiuni farmacocinetice cu relevanță clinică.

Fluconazol: Administrarea concomitentă a unei doze unice de 1200 mg azitromicină nu afectează farmacocinetica unei singure doze de 800 mg de fluconazol. Expunerea totală și timpul de înjumătățire ale azitromicinei nu au fost afectate de administrarea concomitentă de fluconazol, cu toate că s-a observat o scădere nesemnificativă clinic a C_{max} (18%) a azitromicinei.

Indinavir: Administrarea concomitentă a 1200 mg azitromicină în doză unică și 800 mg indinavir de 3 ori pe zi timp de 5 zile, nu a evidențiat un efect semnificativ statistic a farmacocineticii indinavir.

Metilprednisolon: Într-un studiu farmacocinetic de interacțiune cu voluntari sănătoși, azitromicina nu a avut niciun efect semnificativ asupra farmacocineticii metilprednisolonului.

Midazolam: La voluntari sănătoși, administrarea concomitentă a 500 mg azitromicină pe timp de 3 zile, nu a evidențiat un efect semnificativ clinic a farmacocineticii și farmacodinamicii a 15 mg midazolam în doză unică.

Nelfinavir: Administrarea concomitentă a 1200 mg azitromicină și nelfinavir (750 mg de 3 ori pe zi), la starea de echilibru a dus la creșterea concentrației plasmatice a azitromicinei. Nu s-au observat efecte adverse semnificative clinic și nu este necesară ajustarea dozei.

Rifabutină: Administrarea concomitentă a rifabutinei cu azitromicina nu afectează concentrația plasmatică a niciunui dintre medicamente. S-a raportat apariția neutropeniei la pacienții care au primit tratament asociat azitromicină și rifabutină. Cu toate că neutropenia a fost raportată în utilizarea rifabutinei, o relație cauzală în tratamentul asociat cu azitromicina nu a fost stabilită (vezi pct.4.8).

Sildenafil: La voluntari sănătoși, nu s-a observat niciun efect al azitromicinei (500 mg zilnic pentru 3 zile) asupra ASC and C_{max} a sildenafil sau a principalilor metaboliți circulanți.

Terfenadină: În studiile farmacocinetice efectuate nu s-a observat nicio interacțiune între azitromicină și terfenadină. S-au raportat cazuri rare unde posibilitatea unei astfel de interacțiuni nu poate fi exclusă în totalitate. Cu toate acestea nu a existat nici o dovadă a faptului că o astfel de interacțiune ar fi avut loc.

Teofilina: Nu s-a observat nicio interacțiune farmacocinetică relevantă clinic atunci când azitromicina și teofilina sunt administrate concomitent la voluntari sănătoși.

Triazolam: La 14 voluntari sănătoși, administrarea concomitentă a 500 mg azitromicină în ziua 1 și 250 mg în ziua 2 cu 0,125 mg triazolam în ziua 2 nu a avut vreun efect relevant asupra oricărei variabile farmacocinetice a triazolamului comparativ cu triazolam și placebo.

Trimetoprim/sulfametoxazol: Administrarea concomitentă a trimetoprim/sulfametoxazol DS (160 mg/800 mg) timp de 7 zile cu 1200 mg de azitromicină în ziua 7 nu a avut vreun efect relevant asupra concentrațiilor maxime, a expunerii totale sau a excreției urinare a trimetoprim sau sulfametoxazol. Concentrațiile serice ale azitromicinei au fost similare celor văzute în alte studii.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile asupra reproducerii la animale au fost efectuate cu doze de până la concentrații toxice materne moderate. În aceste studii nu s-a demonstrat afectarea fătului datorită azitromicinei. Totuși nu există studii clinice adecvate și bine controlate la femeile gravide. Deoarece studiile asupra reproducerii la animale nu sunt întotdeauna predictive pentru răspunsul la om, azitromicina trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Nu există date privind secreția în laptele matern. Deoarece multe medicamente sunt excretate în laptele uman, azitromicina nu trebuie utilizată în tratamentul unei femei care alăptează cu excepția cazului în care medicul consideră că beneficiile potențiale justifică riscurile potențiale pentru copil.

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

Nu există nici o dovadă care să sugereze că azitromicina poate avea vreun efect asupra capacității unui pacient de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Azitromicina este bine tolerată, cu o incidență scăzută a efectelor adverse.

Reacțiile adverse prezentate mai jos 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.

Reacțiile adverse identificate după punerea pe piață a medicamentului sunt incluse cu caractere italice.

Gruparea frecvențelor este definită astfel:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (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 posibil sau probabil determinate de azitromicină în timpul studiilor clinice și/sau după punerea pe piață a medicamentului:

Infecții și infestări

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Candidoză, candidoză orală, infecții vaginale

Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile): *Colita pseudomembranoasă* (vezi pct. 4.4)

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Leucopenie, neutropenie

Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile): *Trombocitopenie, anemie hemolitică*

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Angioedem, hipersensibilitate

Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile): *Reacție anafilactică* (vezi pct.4.4)

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Anorexie

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Nervozitate

Rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): Agitație

Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile): *Agresivitate, anxietate*

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Amețeli, cefalee, paraestezie, disgeuzie

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Hipoestezie, somnolență, insomnie

Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile): *Sincopă, convulsii, hiperactivitate psihomotorie, anosmie, ageuzie, parosmie, miastenia gravis* (vezi pct 4.4)

Tulburări oculare

Frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Tulburări de vedere

Tulburări acustice și vestibulare

Frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Surditate

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Afectarea auzului, tinnitus

Rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): Vertij

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Palpitații

Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile): *Torsada vârfurilor* (vezi pct. 4.4), *aritmii* (vezi pct. 4.4) incluzând *tahicardia ventriculară*

Tulburări vasculare

Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile): *Hipotensiune arterială*

Tulburări gastrointestinale

Foarte frecvente ($\geq 1/10$): Diaree, durere abdominală, greață, flatulență

Frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Vărsături, dispepsie

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Gastrită, constipație

Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile): *Pancreatită*, *decolorarea limbii*

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Hepatită

Rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): Anomalii ale funcției hepatice

Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile): *Insuficiență hepatică* (vezi pct. 4.4) care rar poate duce la cazuri fatale, *hepatită fulminantă*, *necroză hepatică*, *icter colestatic*

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Prurit, erupții cutanate tranzitorii

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Sindrom Stevens-Johnson, reacții de fotosensibilitate, urticarie

Rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$): Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA)

Foarte rare ($< 1/10000$): DRESS

Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile): *Necroliză epidermică toxică*, *eritem multiform*

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Artralgie

Tulburări renale și ale căilor urinare

Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile): *Insuficiență renală acută*, *nefrită interstițială*

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Fatigabilitate

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Dureri toracice, edem, stare generală de rău, astenie

Investigații diagnostice

Frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Scăderea numărului de limfocite, creșterea numărului de eozinofile, scăderea bicarbonatului sangvin

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Creșterea aspartat aminotransferazei, creșterea alanin aminotransferazei, creșterea bilirubinei serice, creșterea ureei serice, creșterea creatininei serice, anomalii ale potasiului seric

Frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile): *Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă* (vezi pct. 4.4)

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanismul de acțiune

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

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

Mecanismul rezistenței

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

Azitromicina demonstrează rezistență încrucișată cu tulpini gram pozitive rezistente la eritromicină. O scădere a sensibilității la macrolide de-a lungul timpului a fost observată în special la *Streptococcus pneumoniae* și *Staphylococcus aureus*. În mod similar, sensibilitatea scăzută a fost observată la *Streptococcus viridans* și *Streptococcus agalactiae* (grup B) împotriva altor macrolide și lincosamide.

Concentrații critice

Valorile critice ale sensibilității la azitromicină pentru patogeni bacterieni tipici, publicate de EUCAST sunt:

Microorganism	Valori CMI (mg/L)	
	Susceptibile (S≤)	Rezistente (R>)
<i>Staphylococcus</i> spp.	1	2
Grupul <i>Streptococcus</i> A, B, C și G	0.25	0.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.25	0.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.12	4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.25	0.5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.25	0.5

Sensibilitate

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: Spectrul antibacterian al azitromicinei

Specii frecvent sensibile
Microorganisme aerobe Gram-pozitiv
<i>Staphylococcus aureus</i> (tulpinile sensibile la meticilină)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (tulpinile sensibile la penicilină)
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Grup A)
Microorganisme aerobe Gram-negativ
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</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 pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă
Microorganisme aerobe Gram-pozitiv
<i>Streptococcus pneumoniae</i> tulpini parțial rezistente la penicilină tulpini rezistente la penicilină
Microorganisme rezistente natural
Microorganisme aerobe Gram-pozitiv
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> meticilino-rezistent*
<i>Staphylococcus epidermidis</i> meticilino-rezistent*
Microorganisme anaerobe
Grupul <i>Bacteroides fragilis</i>

* *Staphylococcus* meticilino-rezistent prezintă prevalență mare pentru rezistență achiziționată la macrolide și au fost plasați în această categorie pentru că sunt foarte rar sensibili la azitromicină.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea la om a azitromicinei administrată pe cale orală este de aproximativ 37%. Valorile maxime ale concentrațiilor plasmatice sunt atinse în 2-3 ore.

Distribuție

După administrare pe cale orală azitromicina se distribuie rapid în țesuturi.

Studiile farmacocinetice au raportat concentrații tisulare ale azitromicinei semnificativ mai mari decât cele plasmatice (de 50 de ori mai mari decât concentrațiile plasmatice maxime), aceasta sugerând că medicamentul se leagă puternic în țesuturi.

Legarea de proteinele plasmatică variază în funcție de concentrația în plasmă și variază de la 12% la 0,5 micrograme/ml până la 52% la 0,05 micrograme azitromicină/ml ser. Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru (VV_{ss}) a fost calculat la 31,1 l/kg.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare reflectă timpul de înjumătățire prin eliminare de la nivelul țesuturilor de 2 până la 4 zile.

Aproximativ 12% din doza administrată pe cale intravenoasă este excretată prin urină timp de 3 zile sub formă nemetabolizată. Concentrații deosebit de mari de azitromicină nemodificată au fost găsite și în bilă umană. De asemenea, în bilă, au fost depistați zece metaboliți, care s-au format prin N-și O-demetilare, hidroxilarea desosaminei și agliconarea lanțurilor și clivarea cladinozei conjugate. Compararea rezultatelor cromatografiei lichide și a analizelor microbiologice a arătat că metaboliții de azitromicină nu sunt microbiologic activi.

În testele pe animale, concentrații mari de azitromicină au fost găsite în fagocite. S-a stabilit, de asemenea, că în timpul fagocitozei active concentrații mai mari de azitromicină sunt eliberate din fagocite inactive. La modelele animale, acest lucru duce la eliberarea unor concentrații mari de azitromicină la locul infecției.

5.3 Date preclinice de siguranță

Fosfolipidoza (acumulare intracelulară de fosfolipide), a fost observată în mai multe țesuturi (de exemplu ochi, ganglionii dorsali, ficat, vezica biliară, rinichi, splina, și/sau pancreas) de șoareci, șobolani și câini care au primit doze multiple de azitromicină.

Fosfolipidoza a fost observată într-o măsură similară în țesuturile de șobolani și de câini nou-născuți. S-a dovedit că efectul este reversibil după întreruperea tratamentului cu azitromicină. Este necunoscută semnificația acestei constatări pentru animale și pentru om.

Carcinogenitatea

Nu au fost efectuate studii pe termen lung la animale pentru a evalua potențialul carcinogenic, medicamentul fiind indicat numai pentru tratamentul pe termen scurt și nu au existat semne indicative de activitate carcinogenică.

Potențial mutagenic

Nu a existat nici o dovadă de potențial de mutații genetice și cromozomiale la modele de testare *in vivo* și *in vitro*.

Toxicitate pentru reproducere

În studiile pe animale pentru efecte embriotoxice ale substanței, nu a fost observat niciun efect teratogen la șoareci și șobolani. La șobolani, azitromicina în doze de 100 și 200 mg/kg corp/zi a dus la întârzierea ușoară a osificării fetale și la creștere maternă în greutate. În studii peri-și postnatale la șobolani a fost observat un ușor retard în urma tratamentului cu 50 mg/kg corp/zi și peste de azitromicină.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Intragranular

Hidroxiopropilceluloză

Hidrogenofosfat de calciu anhidru

Amidon pregelatinizat

Celuloză microcristalină (Avicel PH 112)

Laurilsulfat de sodiu

Hidroxid de magneziu

Stearat de magneziu
Extragranular
Celuloză microcristalină (Avicel PH 112)
Croscarmeloză sodică
Hidroxiopropilceluloză (LH 21)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Film
Hipromeloză
Dioxid de titan (E 171)
Talc
Triacetat de glicerol.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un blister din PVC-ACLAR/Al a 3 comprimate filmate
Cutie cu un blister din PA-Al-PVC/Al a 3 comprimate filmate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA
Str. Fabricii nr. 124, Cluj Napoca,
România

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6397/2014/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2018