

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AZITROX 200 mg/5 ml pulbere pentru suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

5 ml suspensie orală reconstituită conțin azitromicină 200 mg sub formă de azitromicină dihidrat.

Excipient cu efect cunoscut: 5 ml suspensie orală reconstituită conțin zahăr 3,89 g.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru suspensie orală

Pulbere omogenă, fin granulată, fără aglomerări, de culoare albă, cu miros de banană.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Azitromicina este indicată în tratamentul următoarelor infecții cu microorganisme sensibile (vezi pct. 5.1):

- infecții ale tractului respirator superior, incluzând faringită, amigdalită (vezi pct. 4.4 referitor la infecțiile streptococice), sinuzită și otită medie de etiologie bacteriană;
- infecții ale tractului respirator inferior, incluzând bronșită acută, exacerbări ale bronșitei cronice și pneumonie comunitară;
- infecții cutanate și ale țesuturilor moi, incluzând eritem cronic migrator (primul stadiu al bolii Lyme), erizipel, impetigo, piodermită.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Azitrox trebuie administrat în priză unică zilnică.

Azitrox suspensie poate fi luat cu sau fără alimente.

Doze

Copii cu greutatea peste 45 kg și adulți inclusiv vârstnici

Doza totală de azitromicină este de 1500 mg și trebuie administrată pe durata a 3 zile (500 mg o dată pe zi).

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți

Azitrox suspensie se administrează la copii și adolescenți cu greutatea sub 45 kg. Nu sunt disponibile informații la copii cu vârsta sub 6 luni.

La copii și adolescenți, dozele depind de greutatea corporală.

| Greutatea corporală (kg) | Administrarea Azitrox 200 mg/5 ml cu ajutorul seringii dozatoare | Administrarea Azitrox 200 mg/5 ml cu ajutorul linguriței dozatoare |
|--------------------------|--|--|
| 5 kg | 1,25 ml (50 mg) | - |
| 6 kg | 1,5 ml (60 mg) | - |
| 7 kg | 1,75 ml (70 mg) | - |
| 8 kg | 2 ml (80 mg) | - |
| 9 kg | 2,25 ml (90 mg) | - |
| 10-14 kg | 2,5 ml (100 mg) | 2,5 ml (100 mg) |
| 15-24 kg | 5 ml (200 mg) | 5 ml (200 mg) |
| 25-34 kg | 7,5 ml (300 mg) | 7,5 ml (300 mg) |
| 34-44 kg | 10 ml (400 mg) | 10 ml (400 mg) |
| ≥45 kg | - | Doza pentru adult (500 mg) |

În infecții ale căilor respiratorii superioare, inferioare, infecții cutanate și ale țesuturilor moi (cu excepția eritemului cronic migrator), doza totală de azitromicină este de 30 mg/kg, administrată în prize unice zilnice de câte 10 mg/kg, timp de 3 zile.

Azitromicina s-a dovedit eficientă în tratamentul faringitelor/amigdalitelor streptococice în doze de 10 mg/kg sau de 20 mg/kg administrate în priză unică, timp de 3 zile. De regulă, penicilina este medicamentul de elecție în tratamentul faringitei/amigdalitei cauzate de *Streptococcus pyogenes* și în cazul profilaxiei reumatismului articular acut.

În tratamentul eritemului cronic migrator, doza totală de azitromicină este de 60 mg/kg administrată astfel: 20 mg/kg în prima zi, urmate de 10 mg/kg din ziua a 2-a până în ziua a 5-a.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (RFG 10-80 ml/min). Se recomandă prudență atunci când azitromicina se administrează pacienților cu insuficiență renală severă (RFG < 10 ml/min) (vezi pct. 4.4 și pct. 5.3).

Insuficiență hepatică

Deoarece azitromicina este metabolizată hepatic și excretată prin bilă, nu trebuie administrată pacienților cu insuficiență hepatică severă. Nu au fost efectuate studii privind administrarea la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4).

Vârstnici

La vârstnici, este utilizată în aceleași doze ca la pacienții adulți. Deoarece vârstnicii pot fi pacienți cu afecțiuni proaritmogene curențe, se recomandă prudență deosebită, din cauza riscului de apariție a aritmiilor cardiace și a torsadei vârfurilor (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Azitrox trebuie administrat în priză unică zilnică, cu sau fără alimente.

Pentru prepararea suspensiei orale se adaugă peste pulbere cantitatea corespunzătoare de apă plată (măsurată cu ajutorul măsurii dozatoare).

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

Doza poate fi măsurată cu ajutorul seringii sau a linguriței dozatoare.

Pentru copii cu greutatea sub 15 kg (cu vârsta sub 3 ani)

Se va măsura doza cât mai exact posibil cu ajutorul seringii dozatoare cu capacitatea de 10 ml furnizată în cutie. Seringa este gradată în diviziuni de 0,25 ml, asigurând administrarea a 10 mg azitromicină pentru fiecare gradăție.

Pentru copii cu greutatea peste 15 kg

Azitrox se va administra cu ajutorul linguriței dozatoare furnizată în cutie.

Pentru copii și adolescenți cu greutatea peste 45 kg

Se poate administra aceeași doză ca la adulți. Doza uzuală este de 500 mg administrată în priză unică timp de 3 zile.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la azitromicină, eritromicină, la alte macrolide sau ketolide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Azitromicina nu trebuie administrată concomitent cu derivați de ergot (posibilitate teoretică de apariție a ergotismului).

Azitromicina nu trebuie administrată la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

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 Azitrox 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.

Insuficiență hepatică

Deoarece ficatul este principala cale de eliminare pentru azitromicină, aceasta trebuie administrată cu prudență la pacienții cu afecțiuni hepatice semnificative. S-au raportat cazuri de hepatită fulminantă asociate administrării azitromicinei, cu potențial de insuficiență hepatică care pune viața în pericol (vezi pct. 4.8). Este posibil ca unii pacienți să fi avut afecțiuni hepatice preexistente sau să fi utilizat alte medicamente hepatotoxice.

În cazul în care apar semne și simptome de disfuncție hepatică, cum sunt astenie cu debut brusc, asociată cu icter, urină hiperchromă, tendință de sângerare sau encefalopatie hepatică, trebuie efectuate imediat teste/investigații ale funcției hepatice. Dacă a apărut disfuncția hepatică, administrarea azitromicinei trebuie întreruptă.

Alcalozii de ergot

La pacienții cărora li se administrează derivați de ergotamină, prin administrarea asociată a unor antibiotice macrolide s-a determinat precipitarea ergotismului. Nu există date referitoare la posibila existență a unei interacțiuni dintre ergotamină și azitromicină. Cu toate acestea, din cauza posibilității teoretice de apariție a ergotismului, azitromicina și ergotamina nu trebuie administrate în asociere (vezi pct. 4.5).

Prelungirea repolarizării cardiace și a intervalului QT

Prelungirea repolarizării cardiace și a intervalului QT, conferind un risc de a dezvolta aritmii cardiace și torsada vârfurilor, au fost observate la tratamentul cu alte macrolide, incluzând azitromicina (vezi pct. 4.8). În consecință, deoarece următoarele situații pot duce la un risc crescut de apariție a aritmiilor ventriculare (incluzând torsada vârfurilor), care pot duce la stop cardiac, azitromicina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu afecțiuni proaritmogene curente (în special femei și pacienți vârstnici), cum sunt pacienții:

- Cu prelungire congenitală sau documentată a intervalului QT;
- Căroră li se administrează tratament cu alte substanțe active care prelungesc intervalul QT, cum sunt antiaritmice din clasa IA (chinidină și procainamidă) și clasa III (dofetilid, amiodaronă și sotalol), cisapridă și terfenadină; medicamente antipsihotice cum este pimozida; antidepressive cum este citalopramul și fluorochinolone cum sunt moxifloxacină și levofloxacină;
- Cu tulburări ale echilibrului electrolitic, în special hipokaliemie 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, incluzând fungi.

Diaree determinată de *Clostridium difficile*

Au fost semnalate cazuri de diaree asociată cu *Clostridium difficile* (DACD) în cazul utilizării a aproape tuturor antibioticelor, incluzând azitromicina, iar severitatea lor poate varia de la forme ușoare de diaree la colită cu potențial letal. Un tratament antibacterian modifică flora normală a colonului, ceea ce determină o proliferare a *C. difficile*.

C. difficile produce toxinele A și B, care contribuie la dezvoltarea DACD. Tulpinile de *C. difficile* producătoare de hipertoxine sunt responsabile de creșterea morbidității și a mortalității, deoarece aceste infecții pot fi refractare la tratamentul antibacterian și pot necesita o colectomie. Posibilitatea unei DACD trebuie avută în vedere la toți pacienții care prezintă diaree după utilizarea antibioticelor. Trebuie făcută o anamneză medicală minuțioasă, deoarece s-a raportat apariția DACD pe parcursul următoarelor două luni de la administrarea antibioticelor. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu azitromicină și administrarea tratamentului specific pentru *C. difficile*.

Infecții streptococice

Penicilina este antibioticul de primă intenție în tratamentul faringitei/amigdalitei bacteriene determinată de *Streptococcus pyogenes* și în tratamentul preventiv al reumatismului articular acut. Azitromicina este, în general, eficientă în infecțiile streptococice orofaringiene, dar până în prezent nu sunt disponibile studii referitoare la eficacitatea acesteia în tratamentul preventiv al reumatismului articular acut.

Insuficiență renală

Azitromicina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu un clearance al creatininei < 40 ml/min (vezi pct. 4.2). La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG <10 ml/min), s-a observat o creștere cu 33% a expunerii sistemice la azitromicină (vezi pct. 5.2).

Miastenia gravis

La pacienții căroră li se administrează azitromicină, au fost raportate exacerbarea simptomelor de miastenia gravis sau apariția de noi cazuri de miastenia gravis (vezi pct.4.8).

Nu s-au stabilit eficacitatea și siguranța azitromicinei în prevenția sau tratamentul infecțiilor provocate de *Mycobacterium avium complex* (MAC) la copii.

Având în vedere existența rezistenței încrucișate cu tulpinile Gram-pozitiv rezistente la eritromicină și majoritatea tulpinilor de stafilococi metilino-rezistenți, azitromicina nu trebuie administrată în acest caz. Trebuie luate în considerare informațiile regionale referitoare la rezistența la azitromicină.

Utilizarea de lungă durată

Nu există experiență în ceea ce privește siguranța și eficacitatea utilizării pe termen lung a azitromicinei în indicațiile terapeutice menționate. Pentru infecții rapid recurente, trebuie luat în considerare tratamentul cu un antibiotic diferit.

Sinuzită

De multe ori, azitromicina nu este de primă intenție în tratamentul sinuzitei.

Otită medie acută

De multe ori, azitromicina nu este de primă intenție în tratamentul otitei medii acute.

Arsuri infectate

Azitromicina nu este indicată pentru tratamentul arsurilor infectate.

Bolile cu transmitere sexuală

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

Tulburări neurologice și psihice

Azitromicina trebuie utilizată cu precauție la pacienți cu tulburări neurologice și tulburări psihice.

Diabet zaharat

Azitrox conține zahăr (de exemplu, o doză de 5 ml suspensie orală reconstituită conține 3,89 g zahăr).

Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții cu diabet zaharat.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Se recomandă precauție la administrarea azitromicinei la pacienți tratați cu alte medicamente care pot prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.4).

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 administreze simultan ambele medicamente. Azitromicina trebuie administrată cel puțin cu 1 oră înainte de sau la 2 ore după antiacid.

Cetirizină

La voluntarii sănătoși, în cadrul unei scheme terapeutice cu durata de 5 zile, administrarea în asocieră a azitromicinei și cetirizinei în doză de 20 mg, nu a determinat la starea de echilibru interacțiuni farmacocinetice și nici modificări semnificative ale intervalului QT.

Didanozină (Dideoxiinozină)

La 6 subiecți HIV pozitivi, administrarea unei doze zilnice de 1200 mg azitromicină în asocieră cu o doză zilnică de 400 mg didanozină nu a părut să influențeze proprietățile farmacocinetice ale didanozinei la starea de echilibru, comparativ cu placebo.

Digoxină și colchicină (substrat al glicoproteinei P)

S-a raportat că administrarea concomitentă de macrolide, inclusiv azitromicină, cu substraturi ale glicoproteinei P, cum sunt digoxina și colchicina, duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale substraturilor glicoproteinei P. Prin urmare, dacă azitromicina și substraturile glicoproteinei P, cum este digoxina, sunt administrate concomitent, trebuie avută în vedere posibilitatea de creștere a

concentrațiilor serice ale digoxinei. Sunt necesare monitorizarea clinică și concentrațiile plasmatice posibile ale digoxinei, în timpul tratamentului cu digoxină și după întreruperea acestuia.

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 glucuronoconjuțați. 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 fi benefică pacienților.

Azitromicina nu interacționează în mod semnificativ cu sistemul enzimatic al citocromului P450. 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.

Derivații de ergot

Nu se recomandă administrarea concomitentă a azitromicinei și a derivaților de ergot, din cauza posibilității teoretice de apariție a ergotismului (vezi pct. 4.4).

S-au efectuat studii de farmacocinetică cu azitromicină și următoarele medicamente despre care se cunoaște că sunt metabolizate prin intermediul sistemului enzimatic al citocromului P450.

Atorvastatină

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

Carbamazepină

Într-un studiu de interacțiune farmacocinetică, efectuat la voluntari sănătoși, azitromicina nu a avut efecte semnificative asupra concentrațiilor plasmatice ale carbamazepinei sau ale metabolitului său activ.

Cimetidină

Într-un studiu de farmacocinetică în care s-au investigat efectele unei doze unice de cimetidină asupra proprietăților farmacocinetice ale azitromicinei, nu s-a observat nicio 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 creșterii efectului anticoagulant la administrarea în asociere a azitromicinei și a anticoagulantelor cumarinice orale. Deși nu s-a stabilit o relație de cauzalitate, trebuie avută în vedere monitorizarea frecventă a timpului de protrombină în cazul administrării azitromicinei la pacienții cărora li se administrează anticoagulante cumarinice orale.

Ciclosporină

Într-un studiu de farmacocinetică 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 unică de 10 mg/kg ciclosporină, s-au observat valori semnificativ crescute ale C_{max} și ale ASC_{0-5} pentru ciclosporină. De aceea, este necesară prudență înainte de a lua în considerare administrarea concomitentă a acestor medicamente. Dacă este necesară administrarea în asociere a acestor medicamente, concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei trebuie monitorizate, iar dozele trebuie ajustate corespunzător.

Efavirenz

Administrarea unei doze unice de 600 mg azitromicină în asociere cu 400 mg efavirenz pe zi, timp de 7 zile, nu a determinat nicio interacțiune farmacocinetică semnificativă clinic.

Fluconazol

Administrarea unei doze unice de 1200 mg azitromicină în asociere 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 ale timpului de înjumătățire plasmatică al azitromicinei nu s-au modificat; cu toate acestea, s-a observat o scădere semnificativă clinic a valorii C_{max} a azitromicinei (18%).

Indinavir

Administrarea unei doze unice de 1200 mg azitromicină în asociere cu o doză de 800 mg indinavir de trei ori pe zi, timp de 5 zile, nu a avut un efect semnificativ statistic asupra proprietăților farmacocinetice ale indinavirului.

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 în asociere a azitromicinei în doză de 500 mg pe zi, timp de 3 zile, 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 nelfinavirului (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 rifabutinei cu azitromicină nu afectează concentrația plasmatică a niciunuia dintre medicamente.

S-a raportat apariția neutropeniei la pacienții cărora li s-a administrat în asociere azitromicină și rifabutină. Deși neutropenia a fost raportată la administrarea rifabutinei, o relație cauzală cu asocierea cu azitromicină nu a fost stabilită (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} ale sildenafilului și ale principalului său metabolit.

Terfenadină

În cadrul studiilor de farmacocinetică, nu s-au evidențiat interacțiuni între azitromicină și terfenadină. S-au raportat cazuri rare în care nu s-a putut exclude în totalitate posibilitatea de apariție a unei interacțiuni; cu toate acestea, nu s-a demonstrat că au apărut astfel de interacțiuni.

Teofilină

La voluntarii sănătoși, nu există date privind interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic în cazul administrării în asociere a azitromicinei și teofilinei.

Triazolam

La 14 voluntari sănătoși, administrarea în asociere a 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 oricărui parametru farmacocinetic al triazolamului, comparativ cu administrarea triazolam cu placebo.

Trimetoprim/sulfametoxazol

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea azitromicinei la gravide. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la animale a fost demonstrat că azitromicina traversează bariera fetoplacentară, dar nu s-au observat efecte teratogene. Siguranța utilizării azitromicinei nu a fost confirmată în ceea ce privește utilizarea substanței active în timpul sarcinii. Ca urmare, azitromicina trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă beneficiile depășesc riscurile.

Alăptarea

S-a raportat că azitromicina se excretă în laptele uman, dar nu există studii clinice adecvate și controlate în mod corespunzător la femeile care alăptează, privind farmacocinetica excreției azitromicinei în laptele uman.

Fertilitatea

În cadrul studiilor de fertilitate efectuate la șobolan, s-au observat rate scăzute de apariție a sarcinii după administrarea azitromicinei. Nu se cunoaște relevanța acestei constatări pentru om.

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

Nu există date care să demonstreze că azitromicina poate influența capacitatea pacientului de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Tabelul de mai jos enumeră reacțiile adverse ale azitromicinei identificate din studiile clinice și din supravegherea după punerea pe piață, clasificate pe gupe în funcție de terminologia MedDRA și în funcție de frecvență.

Grupele de frecvență sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $<1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $<1/1000$); foarte rare ($<1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacții adverse posibil sau probabil legate de administrarea azitromicinei identificate din studiile clinice și din experiența după punerea pe piață:

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe | Frecvență | Reacție adversă |
|--|--------------------------|--|
| Infecții și infestări | Mai puțin frecvente | Candidoză, infecție vaginală, pneumonie, infecție fungică, infecție bacteriană, faringită, gastroenterită, rinită, candidoză orală |
| | Cu frecvență necunoscută | Colită pseudomembranoasă (vezi pct. 4.4) |
| Tulburări hematologice și limfatice | Mai puțin frecvente | Leucopenie, neutropenie, eozinofilie |
| | Cu frecvență necunoscută | Trombocitopenie, anemie hemolitică |

| | | |
|---|--------------------------|---|
| Tulburări ale sistemului imunitar | Mai puțin frecvente | Angioedem, reacții de hipersensibilitate |
| | Cu frecvență necunoscută | Reacție anafilactică (vezi pct. 4.4) |
| Tulburări metabolice și de nutriție | Mai puțin frecvente | Anorexie |
| Tulburări psihice | Mai puțin frecvente | Nervozitate, insomnie |
| | Rare | Agitație |
| | Cu frecvență necunoscută | Agresivitate, anxietate, delir, halucinații |
| Tulburări ale sistemului nervos | Frecvente | Cefalee |
| | Mai puțin frecvente | Amețeli, somnolență, disgeuzie, parestezie |
| | Cu frecvență necunoscută | Hipoestezie, sincopă, convulsii, hiperactivitate psihomotorie, anosmie, ageuzie, parosmie Miastenia gravis (vezi pct. 4.4) |
| Tulburări oculare | Mai puțin frecvente | Tulburări de vedere |
| Tulburări acustice și vestibulare | Mai puțin frecvente | Tulburări ale urechii, vertij |
| | Cu frecvență necunoscută | Tulburări de auz inclusiv surditate și/sau tinitus |
| Tulburări cardiace | Mai puțin frecvente | Palpitații |
| | Cu frecvență necunoscută | Torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4), aritmie (vezi pct. 4.4), incluzând tahicardie ventriculară |
| Tulburări vasculare | Mai puțin frecvente | Bufeuri |
| | Cu frecvență necunoscută | Hipotensiune arterială |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | Mai puțin frecvente | Tulburări respiratorii, dispnee, epistaxis |
| Tulburări gastro-intestinale | Foarte frecvente | Diaree |
| | Frecvente | Vărsături, durere abdominală, greață |
| | Mai puțin frecvente | Gastrită, constipație, flatulență, dispepsie, disfagie, distensie abdominală, xerostomie, eructații, ulcerații bucale, hipersecreție salivară |
| | Cu frecvență necunoscută | Pancreatită, modificări de culoare a limbii |
| Tulburări hepatobiliare | Rare | Funcție hepatică anormală, icter colestatic |
| | Cu frecvență necunoscută | Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4)*, hepatită fulminantă, necroză hepatică |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Mai puțin frecvente | Erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie, dermatită, xerodermie, hiperhidroză |
| | Rare | Reacție de fotosensibilitate, pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) |
| | Foarte rare | Reacție la Medicament cu Eozinofilie și Simptome Sistemice (Sindrom DRESS) |
| | Cu frecvență necunoscută | Sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf |
| Tulburări musculo- | Mai puțin frecvente | Osteoartrită, mialgie, durere de |

| | | |
|--|--------------------------|--|
| scheletice și ale țesutului conjunctiv | | spate, durere nucală |
| | Cu frecvență necunoscută | Artralgie |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | Mai puțin frecvente | Disurie, durere de cauză renală |
| | Cu frecvență necunoscută | Insuficiență renală acută, nefrită interstițială |
| Tulburări ale aparatului genital și ale sânului | Mai puțin frecvente | Metroragie, tulburări testiculare |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Mai puțin frecvente | Durere toracică, edem, stare generală de rău, astenie, fatigabilitate, edem al feței, febră, edem periferic |
| Investigații diagnostice | Frecvente | Scădere a numărului de limfocite, creștere a numărului de eozinofile, scădere a concentrației plasmatice de bicarbonat, creștere a numărului de bazofile, creștere a numărului de monocite, creștere a numărului de neutrofile |
| | Mai puțin frecvente | Creștere a concentrațiilor plasmatice ale aspartat aminotransferazei, ale alanil aminotransferazei, hiperbilirubinemie, creșterea concentrației serice a ureei, hipercreatininemie și valori anormale ale potasemiei, creșterea concentrațiilor plasmatice de fosfatază alcalină, creșterea cloremiei, creșterea glicemiei, creșterea numărului de trombocite, scăderea hematocritului, creșterea concentrației plasmatice de bicarbonat, valori anormale ale concentrației sodiului |
| | Cu frecvență necunoscută | Prelungirea intervalului QT observată pe electrocardiogramă (vezi pct.4.4) |
| Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate | Mai puțin frecvente | Complicații legate de procedurile utilizate |

* care a condus în cazuri rare la deces

Reacții adverse posibil sau probabil legate de profilaxia sau tratamentul infecțiilor provocate de Mycobacterium avium complex (MAC) bazate pe experiența acumulată din studiile clinice și din supravegherea după punerea pe piață. Aceste reacții adverse diferă de cele raportate la administrarea formelor farmaceutice cu eliberare imediată sau prelungită, fie din punct de vedere al tipului, fie din punct de vedere al frecvenței:

| Clasificare pe aparate, sisteme și organe | Frecvență | Reacție adversă |
|--|------------------|---|
| Tulburări metabolice și de nutriție | Frecvente | Anorexie |
| Tulburări ale sistemului nervos | Frecvente | Amețeli, cefalee, parestezie, disgeuzie |

| | | |
|---|---------------------|---|
| | Mai puțin frecvente | Hipoestezie |
| Tulburări oculare | Frecvente | Tulburări de vedere |
| Tulburări acustice și vestibulare | Frecvente | Surditate |
| | Mai puțin frecvente | Afectare a auzului, tinitus |
| Tulburări cardiace | Mai puțin frecvente | Palpitații |
| Tulburări gastro-intestinale | Foarte frecvente | Diaree, durere abdominală, greață, flatulență, disconfort abdominal |
| Tulburări hepatobiliare | Mai puțin frecvente | Hepatită |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Frecvente | Erupție cutanată tranzitorie, prurit |
| | Mai puțin frecvente | Sindrom Stevens-Johnson, reacție de fotosensibilizare |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | Frecvente | Artralgie |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Frecvente | Fatigabilitate |
| | Mai puțin frecvente | Astenie, stare generală de rău. |

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată 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>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478 - RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: + 4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Evenimentele adverse apărute la doze mai mari decât cele recomandate au fost similare cu cele observate la doze uzuale. Simptomele caracteristice supradozajului cu macrolide includ: pierderea reversibilă a auzului, simptome severe de greață, vărsături și diaree. În caz de supradozaj, este indicată administrarea de cărbune activat și tratament simptomatic general și măsuri de susținere a funcțiilor vitale, în funcție de necesități.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Azitromicina este un antibiotic de semisinteză de tip macrolidic, aparținând grupei azalide. Molecula s-a constituit prin adăugarea unui atom de azot la inelul lactonic al eritromicinei A. Greutatea moleculară este de 749. Denumirea chimică a azitromicinei este 9-deoxi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A.

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al azitromicinei constă în inhibarea sintezei proteinelor bacteriene prin legarea de subunitatea ribozomală 50s și inhibarea translocării peptidelor.

Mecanismul rezistenței

Rezistența la azitromicină poate fi înăscută sau dobândită.

Rezistența la azitromicină poate implica următoarele mecanisme:

- Eflux: rezistența poate fi indusă de o creștere a numărului de pompe de exocitoză în membrana citoplasmatică, care afectează numai macrolidele cu inel lactonic cu 14 și 15 atomi (așa-numitul fenotip M).
- Schimbare în structura țintă: datorită metilării ARNr 23S, afinitatea locurilor de legare la ribozomi este redusă, rezultând rezistența la macrolide (M), lincosamide (L) și grupul B al streptograminelor (S_B) (așa-numitul fenotip MLS_B).
- Inactivarea enzimatică a macrolidelor are doar semnificație clinică secundară.

În cazul fenotipului M, există o rezistență încrucișată completă pentru azitromicină și claritromicină, respectiv eritromicină și roxitromicină. În cazul fenotipului MLS_B, există, de asemenea, rezistență încrucișată cu clindamicina și streptogramina B. Există rezistență încrucișată parțială cu spiramicină, o macrolidă cu inel lactonic cu 16 atomi.

Rezistența la macrolide, inclusiv azitromicină, se bazează în principal pe două mecanisme, și anume schimbările în structura țintă (cel mai adesea de metilare a ARNr 23S) și efluxul activ. Apariția acestor mecanisme de rezistență variază de la specie la specie și, în cadrul unei specii, frecvența de rezistență variază în funcție de locația geografică.

Cea mai importantă modificare ribozomală care determină legare redusă a macrolidelor este (N6)-dimetilarea post-transcripție a adeninei la nucleotidul A2058 (sistemul de numerotare de la *E. coli*) al ARNr 23S de metilaze codificate de gene *erm* (*erythromycin ribosome methylase*). Modificările ribozomale determină frecvent rezistență încrucișată (fenotip MLS_B) cu alte clase de antibiotice ale căror situsuri de legare ribozomale se suprapun cu cele ale macrolidelor: cele ale lincosamidelor (inclusiv clindamicină) și cele ale streptograminelor din grupul B (de exemplu, componenta quinupristină a quinupristinei/dalfopristinei). Diferite gene *erm* sunt prezente în diferite specii de bacterii, în special streptococi și stafilococi. Susceptibilitatea la macrolide poate fi, de asemenea, afectată de mutații mai frecvent întâlnite în nucleotidele A2058 și A2059, precum și la alte poziții ale ARNr 23S, sau în subunitatea mare a proteinelor ribozomale L4 și L22.

Pompele de exocitoză apar la unele specii, inclusiv germeni Gram-negativ, cum ar fi, de exemplu, *Haemophilus influenzae* (unde acestea pot produce CMI considerabil mai mari) și stafilococi. La streptococi și enterococi, o pompă de eflux care recunoaște macrolide cu inel lactonic cu 14 și 15 atomi (inclusiv eritromicină și azitromicină) este codificată prin gene *mef(A)*.

Există rezistență totală încrucișată în cazul: *Streptococcus pneumoniae*, streptococului beta-hemolitic de grup A, *Enterococcus faecalis* și *Staphylococcus aureus*, incluzând pe cel metilino-rezistent (SAMR) la eritromicină, azitromicină, alte macrolide și lincosamide.

Metode pentru determinarea sensibilității in vitro a bacteriilor la azitromicină

Testarea sensibilității poate fi efectuată utilizând proceduri de laborator standardizate, cum sunt cele descrise Institutul de Standarde de Clinică și de Laborator (CLSI). Acestea includ procedurile de diluare (determinare a CMI) și procedurile de determinare a sensibilității cu discuri. Atât CLSI cât și Comitetul European pentru testarea sensibilității antimicrobiene (EUCAST) oferă criterii pentru interpretarea acestor proceduri.

Bazat pe o serie de studii, se recomandă ca activitatea *in vitro* a azitromicinei să fie testată în aerul înconjurător pentru a asigura pH-ul fiziologic al mediului de creștere. Presiuni crescute ale CO₂, cum sunt cele mai des folosite pentru streptococi și organisme anaerobe și, ocazional, pentru alte specii, conduc la o reducere a pH-ului mediului. Acest lucru are efecte negative mai mari asupra potenței aparente a azitromicinei decât asupra potenței altor macrolide.

Comitetul European pentru testarea sensibilității antimicrobiene (EUCAST) a stabilit, de asemenea, valori critice de sensibilitate pentru azitromicină bazat pe determinarea CMI. Criteriile de sensibilitate EUCAST sunt prezentate în tabel.

Valori critice

Valorile critice ale sensibilității la azitromicină pentru microorganismele caracteristice sunt NCCLS (The National Committee for Clinical Laboratory Standards – SUA):

- Sensibil: ≤ 2 mg/l; rezistent: ≥ 8 mg/l
- *Haemophilus spp.*: sensibil ≤ 4 mg/l
- *Streptococcus pneumoniae* și *Streptococcus pyogenes*: sensibil $\leq 0,5$ mg/l; rezistent ≥ 2 mg/l

Valorile critice ale CMI recomandate de EUCAST (Comitetul European pentru testarea sensibilității antimicrobiene), versiunea 1.4, 2009:

| Germen patogen | Valorile în funcție de specie (S</R>) ¹ | |
|--|--|------------|
| | Sensibil | Rezistent |
| <i>Staphylococcus</i> | < 1 mg/l | > 2 mg/l |
| <i>Streptococcus A,B,C,G</i> | < 0,25 mg/l | > 0,5 mg/l |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | < 0,25 mg/l | > 0,5 mg/l |
| <i>Haemophilus influenzae</i> ² | < 0,12 mg/l | > 4 mg/l |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | < 0,25 mg/l | > 0,5 mg/l |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | < 0,25 mg/l | > 0,5 mg/l |

¹Eritromicina poate fi utilizată pentru a determina sensibilitatea la alte macrolide (azitromicină, claritromicină și roxitromicină) a bacteriilor enumerate. Macrolidele administrate intravenos sunt active împotriva *Legionella pneumophila* (CMI pentru eritromicină ≤ 1 mg/l pentru tulpinile izolate de tip sălbatic). Macrolidele au fost utilizate în tratamentul infecțiilor cu *Campylobacter jejuni* (CMI pentru eritromicină ≤ 4 mg/l pentru tulpinile izolate de tip sălbatic). Azitromicina a fost administrată în tratamentul infecțiilor cu *S. typhi* (CMI pentru eritromicină ≤ 16 mg/l pentru tulpinile izolate de tip sălbatic) și *Shigella spp.*

²Corelația dintre valorile critice ale CMI pentru macrolide a *H. influenzae* și rezultatul clinic este slabă. De aceea, valorile critice pentru macrolide și antibioticele înrudite au fost date pentru a caracteriza sensibilitatea tipului sălbatic al *H. influenzae* ca intermediar.

Sensibilitatea

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în timp pentru anumite specii, astfel încât sunt de dorit informații locale despre rezistență, în special în cazul tratamentului infecțiilor severe. Dacă este necesar, trebuie cerut sfatul unui expert atunci când prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât utilitatea azitromicinei, cel puțin în unele tipuri de infecții, este pusă sub semnul întrebării.

Tabel: Spectrul antibacterian al azitromicinei

| |
|--|
| Specii frecvent sensibile |
| Microorganisme aerobe Gram-pozitiv |
| <i>Staphylococcus aureus</i> metilino-sensibil |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> penicilino-sensibil |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> |
| Microorganisme aerobe Gram-negativ |
| <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 în cazul cărora rezistența dobândită poate fi o problemă |
| Microorganisme aerobe Gram-pozitiv |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> intermediar sensibil la penicilină penicilino-rezistent |
| Microorganisme cu rezistență naturală |
| Microorganisme aerobe Gram-pozitiv |
| <i>Enterococcus faecalis</i> |
| Stafilococi metilino-rezistenți (<i>MRSA, MRSE</i> *) |
| Microorganisme anaerobe |
| <i>Bacteroides fragilis</i> |

*Stafilococii metilino-rezistenți au o prevalență foarte mare a rezistenței dobândite la macrolide și au fost incluși aici deoarece sunt rareori sensibili la azitromicină.

În urma evaluării studiilor efectuate la copii, utilizarea azitromicinei nu este recoandată pentru tratamentul malariei, nici ca monoterapie nici în combinație cu medicamentele pe bază de clorochină sau artemisină, deoarece nu a fost stabilită non-inferioritatea față de medicamentele anti-malarice recomandate în tratamentul malariei necomplicate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea azitromicinei după administrare orală este de aproximativ 37%. Concentrațiile plasmatice maxime se ating în 2-3 ore de la administrarea medicamentului.

Distribuție

Azitromicina administrată oral are o largă distribuție în organism. Studiile farmacocinetice au demonstrat o concentrare a azitromicinei semnificativ mai mare (de până la de 50 ori mai mare) în țesuturi decât concentrația plasmatică, ceea ce indică faptul că medicamentul se leagă puternic la nivelul țesuturilor.

Legarea de proteinele plasmatice variază în funcție de concentrația plasmatică și 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. Volumul de distribuție la starea de echilibru a fost estimat la 31,1 l/kg.

Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare reflectă exact timpul de înjumătățire tisular prin eliminare de 2-4 zile.

Aproximativ 12% din doza de azitromicină administrată intravenos este excretată nemetabolizată prin urină în decurs de 3 zile. La om, au fost găsite concentrații mari de azitromicină nemetabolizată în special în bilă. De asemenea, au fost detectați în bilă 10 metaboliți formați prin N- și O-demetilare, hidroxilarea dezosaminei și agliconarea lanțurilor și clivarea cladinozei conjugate. Compararea rezultatelor cromatografiei lichide și analizelor microbiologice a arătat că metaboliții azitromicinei nu au activitate antimicrobiană.

În studiile la animale, concentrații mari de azitromicină au fost găsite în fagocite. A fost de asemenea stabilit că în timpul fagocitozei active, concentrații mari de azitromicină sunt eliberate din fagocitele inactivate. În testele la animale aceasta determină existența unor concentrații crescute ale azitromicinei măsurate la locul infecției.

Relații farmacocinetică/farmacodinamie

La pacienții cu pneumonie comunitară la care se administrează zilnic o perfuzie intravenoasă, de o oră, cu 500 mg azitromicină, la o concentrație de 2 mg/ml, timp de 2 până la 5 zile, C_{max} mediu a fost de $3,63 \pm 1,60 \mu\text{g/ml}$, în timp ce ASC_{24} a fost $9,60 \pm 4,80 \mu\text{g} \times \text{oră/ml}$.

La subiecții la care se administrează o perfuzie intravenoasă de trei ore cu 500 mg azitromicină, la o concentrație de 1 mg/ml, valorile medii ale C_{max} și ASC_{24} au fost $1,14 \pm 0,14 \mu\text{g/ml}$ și respectiv $8,03 \pm 0,86 \mu\text{g} \times \text{oră/ml}$.

Disfuncție renală

La pacienții cu insuficiență renală și o rată de filtrare glomerulară de 10 până la 80 ml/min, farmacocinetica a rămas neschimbată după o doză orală unică de 1 g azitromicină. La o rata a filtrării glomerulare <10 ml/min, nu au existat diferențe semnificative statistice, comparativ cu pacienții cu rinichi sănătoși, cu privire la ASC_{0-120} (8,8 micrograme x oră/ml față de 11,7 micrograme x oră/ml), C_{max} (1,0 micrograme/ml față de 1,6 micrograme/ml) și CLr (2,3 ml/min/kg față de 0,2 ml/min/kg).

Disfuncție hepatică

Nu există nicio dovadă de modificare a farmacocineticii azitromicinei plasmatice la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A) sau moderată (Child-Pugh Clasa B) comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală. La acești pacienți, clearance-urile urinare a azitromicinei par să crească, probabil, pentru a compensa excreția redusă prin ficat.

AZITROX pulbere pentru suspensie orală poate fi luat împreună cu sau fără alimente.

Următoarele valori au fost găsite după administrarea unei doze unice de 500 mg azitromicină.

| | C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) | T_{max} (ore) | $ASC_{0-24\text{ore}}$ ($\mu\text{g} \times \text{oră/ml}$) | $ASC_{0-48\text{ore}}$ ($\mu\text{g} \times \text{oră/ml}$) | $ASC_{0-72\text{ore}}$ ($\mu\text{g} \times \text{oră/ml}$) | Excreția urinară (% în 72 ore) |
|----------------------|-----------------------------------|--------------------|--|--|--|---|
| Valoare medie | 0,38 | 2,05 | 2,36 | 3,08 | 3,39 | 4,5 |
| Deviație standard | 0,17 | 0,96 | 0,96 | 1,35 | 1,63 | 1,4 |

5.3 Date preclinice de siguranță

A fost observată apariția fosfolipidozei (acumularea fosfolipidelor intracelulare) în câteva țesuturi (de exemplu ochi, ganglionul rădăcinii dorsale a nervilor, ficat, vezica biliară, rinichi, splină și/sau pancreas) la șoarece, șobolan și câine, la care s-au administrat mai multe doze de azitromicină. Apariția fosfolipidozei a fost observată cu aceeași extindere în țesuturile de șobolani și câini nou-născuți. S-a dovedit că efectul este reversibil după întreruperea tratamentului cu azitromicină. Semnificația acestor constatări pentru animale și pentru om nu este cunoscută.

Potențialul carcinogen

Nu s-au efectuat studii de lungă durată la animale pentru evaluarea potențialului carcinogen, deoarece medicamentul este indicat numai în tratament de scurtă durată și nu există dovezi de activitate carcinogenă.

Potențialul mutagen

Nu s-a evidențiat potențial pentru mutații genetice și cromozomiale în modele de teste *in vivo* și *in vitro*.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

În studiile de embriotoxicitate efectuate la animale, nu s-au observat efecte teratogene la șoareci și șobolani. La șobolani, doze de azitromicină de 100 mg și 200 mg/kg și zi au determinat o ușoară întârziere a osificării fetale și a creșterii materne în greutate. În studiile efectuate la șobolan în perioada peri- și postnatală a fost observată o ușoară întârziere în dezvoltare ca urmare a tratamentului cu azitromicină în doze de 50 mg/kg și zi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zahăr
Fosfat trisodic (anhidru)
Hidroxiopropilceluloză (Klucel LF)
Gumă Xanthan
Aromă de banană

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

Pulbere pentru suspensie orală
2 ani

Suspensie reconstituită
5 zile

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Pulberea

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

Suspensia reconstituită

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din PEÎD prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii din PP, conținând pulbere pentru 15 ml suspensie orală reconstituită, 1 linguriță dozatoare, 1 seringă pentru administrare orală cu capacitatea de 10 ml, 1 măsură dozatoare.

Cutie cu un flacon din PEÎD prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii din PP, conținând pulbere pentru 30 ml suspensie orală reconstituită, 1 linguriță dozatoare, 1 seringă pentru administrare orală cu capacitatea de 10 ml, 1 măsură dozatoare.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru 15 ml suspensie orală

A se agita bine flaconul cu pulbere. Pentru a se obține suspensia orală, se adaugă peste pulbere 7,5 ml apă plată (măsurată cu ajutorul măsurii dozatoare) în flaconul cu capacitatea de 15 ml, rezultând o suspensie care conține azitromicină 200 mg în 5 ml. A se agita bine flaconul cu suspensie reconstituită până se obține o suspensie uniformă.

A se agita flaconul înainte de fiecare utilizare.

Pentru 30 ml suspensie orală

A se agita bine flaconul cu pulbere. Pentru a se obține suspensia orală, se adaugă peste pulbere 15 ml apă plată (măsurată cu ajutorul măsurii dozatoare) în flaconul cu capacitatea de 30 ml, rezultând o suspensie care conține azitromicină 200 mg în 5 ml. A se agita bine flaconul cu suspensie reconstituită până se obține o suspensie uniformă.

A se agita flaconul înainte de fiecare utilizare.

Suspensia reconstituită poate fi păstrată pentru maximum 5 zile la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ZENTIVA S.A.

B-dul Theodor Pallady nr. 50

Sector 3, 032266, București, România

Tel: +4 021.304.7597

e-mail: zentivaro@zentiva.com

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7105/2014/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2021