

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Azitrox 500 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate de formă oblongă, de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Azitrox este indicat în tratamentul următoarelor infecții, care sunt determinate sau se presupune că sunt determinate de unul sau mai multe microorganisme sensibile (vezi pct. 5.1):

- Infecții ale căilor respiratorii superioare: faringită bacteriană, amigdalită bacteriană, sinuzită, otită medie.
- Infecții ale căilor respiratorii inferioare: bronșită acută bacteriană și exacerbare a bronșitei cronice, pneumonie comunitară.
- Infecții cutanate și ale țesuturilor moi: acnee vulgară moderată, eritem cronic migrator (prima fază a bolii Lyme), erizipel, impetigo, piodermită secundară.
- Boli cu transmitere sexuală, uretrită și cervicită fără complicații, determinate de *Chlamydia Trachomatis*.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți, inclusiv vârstnici, adolescenți și copii cu greutate corporală peste 45 kg

În tratamentul infecțiilor căilor respiratorii superioare și inferioare, infecțiilor cutanate și ale țesuturilor moi (cu excepția eritemului migrator), doza totală de azitromicină este de 1500 mg, administrată timp de trei zile (500 mg, o dată pe zi).

Acnee vulgară moderată

În tratamentul acneei vulgare moderate este recomandată o doză totală de 6 g, în următorul regim terapeutic: un comprimat de 500 mg o dată pe zi timp de 3 zile, urmat de un comprimat de 500 mg o dată pe săptămână, timp de 9 săptămâni. Din a doua săptămână, doza trebuie administrată la șapte zile de la primul comprimat, iar următoarele 8 doze trebuie administrate la intervale de 7 zile.

Eritem cronic migrator

În tratamentul eritemului migrator, doza totală de azitromicină este de 3 g și trebuie administrată după cum urmează: 1 g (două comprimate de 500 mg, în doză unică) în prima zi, urmat de 500 mg o dată pe zi, în zilele 2-5.

Boli cu transmitere sexuală

Pentru tratamentul infecțiilor genitale necomplicate determinate de *Chlamydia trachomatis*, doza este de 1000 mg, administrată ca doză unică.

Copii cu greutate corporală sub 45 kg

În cazul acestei forme farmaceutice, medicamentul este destinat copiilor cu vârsta peste 6 ani.

În cazul infecțiilor căilor respiratorii, doza recomandată este de 10 mg/kg o dată pe zi timp de trei zile.

În cazul eritemului cronic migrator (prima fază a bolii Lyme), doza este următorul: în prima zi, copiilor li se administrează 20 mg/kg o dată la 24 de ore, iar în zilele 2-5 câte 10 mg/kg o dată la 24 de ore.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei > 40 ml/min) nu este necesară ajustarea dozei. La pacienți cu clearance al creatininei <40 ml/min, se recomandă prudență la administrarea azitromicinei.

Insuficiență hepatică

Deoarece azitromicina este metabolizată hepatic și excretată prin bilă, nu trebuie administrată pacienților cu insuficiență hepatică severă. Nu au fost efectuate studii cu azitromicină la acest grup de pacienți.

Vârstnici:

La vârstnici se recomandă aceleași doze ca la pacienții adulți. Deoarece vârstnicii pot fi pacienți cu afecțiuni aritmogene se recomandă prudență deosebită, din cauza riscului de a dezvolta aritmii cardiace și torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Azitrox se administrează în doză zilnică unică.

Comprimatele filmate se administrează o dată pe zi, cu cel puțin o oră înainte de sau cu două ore după masă.

În cazul omiterii unei doze, aceasta trebuie luată cât mai curând posibil, iar doza următoare se ia la un interval de 24 ore.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la azitromicină, la eritromicină, la orice antibiotic din clasa macrolidelor sau ketolidelor sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;

Copii cu greutatea corporală sub 25 kg.

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 calea hepatică este principala cale de metabolizare a azitromicinei, azitromicina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu afectare hepatică semnificativă. Cazuri de hepatită fulminantă care pot determina insuficiență hepatică care poate pune viața în pericol au fost raportate în cazul azitromicinei (vezi pct. 4.8). Unii pacienți pot avea o afecțiune hepatică preexistentă sau au utilizat alte medicamente hepatotoxice.

În cazul apariției de semne și simptome de disfuncție hepatică, cum sunt apariția asteniei însoțită de icter, urină închisă la culoare, tendință la sângerare sau encefalopatie hepatică, trebuie efectuate imediat teste funcționale hepatice/investigații ale funcției hepatice. Administrarea azitromicinei trebuie oprită dacă a apărut disfuncție hepatică.

Medicamentul trebuie administrat cu precauție pacienților cu insuficiență hepatică ușoară-moderată.

Alcalozii din ergot

La pacienții cărora li se administrează derivați de ergot, ergotismul a fost precipitat prin administrarea în asocieră cu antibiotice macrolide. Nu sunt disponibile date privind posibilitatea interacțiunii dintre derivații de ergot și azitromicină. Cu toate acestea, datorită posibilității teoretice a ergotismului, azitromicina și derivații de ergot nu trebuie administrați concomitent.

Suprainfecții

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

Diaree determinată de Clostridium difficile

În cazul administrării a aproape tuturor medicamentelor antibacteriene, incluzând azitromicină, a fost raportată diaree determinată de *Clostridium difficile* (DACD) și poate varia ca severitate de la diaree moderată la colită cu potențial letal. Tratamentul cu medicamente antibacteriene alterează flora normală a colonului, conducând la dezvoltarea excesivă a *C. difficile*.

La apariția DACD contribuie tulpini de *C. difficile* producătoare de hipertoxină A și B Toxinele care produc tulpini de *C. difficile* determină morbiditate și mortalitate crescută, deoarece aceste infecții pot prezenta rezistență la tratamentul cu antibiotice și pot necesita colectomie. DACD trebuie luată în considerare la toți pacienții cu diaree în timpul sau după administrarea de antibiotice. Este necesară anamneza amănunțită, deoarece s-a raportat că DACD apare și la de două luni de la administrarea antibioticelor.

Insuficiență renală

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).

Prelungirea repolarizării cardiace și a intervalului QT:

În timpul tratamentului cu alte macrolide, inclusiv azitromicină, a fost observată prelungirea repolarizării cardiace și a intervalului QT, conferind un risc de apariție a aritmiilor cardiace și torsada vârfurilor (vezi pct 4.8). Ca urmare, deoarece următoarele situații poate duce la un risc crescut de aritmii ventriculare (inclusiv torsada vârfurilor), determinând stop cardiac, azitromicina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu afecțiuni aritmogene (în special femei și pacienți vârstnici), cum sunt pacienții:

- Cu prelungirea a intervalului QT de cauză congenitală sau dobândită
- Cărora li se administrează tratament cu alte substanțe active care prelungesc intervalul QT, cum sunt antiaritmicele din clasa IA (chinidină și procainamidă) și clasa III (dofetilid, amiodaronă și sotalol), cisapridă și terfenadină; medicamente antipsihotice cum este pimozida; antidepresive cum este citalopramul și fluorochinolone cum este moxifloxacină și levofloxacină;
- Cu tulburări ale echilibrului electrolitic, în special hipokaliemie și hipomagnezemie
- Cu bradicardie relevantă clinic, aritmie cardiacă sau insuficiență cardiacă severă

Miastenia gravis

La pacienții cărora li se administrează azitromicină, au fost raportate exacerbarea simptomelor de miastenie gravis sau debutul sindromului miastenic (vezi pct.4.8).

Infecții cu Mycobacterium avium complex

Nu s-au stabilit eficacitatea și siguranța azitromicinei în prevenția sau tratamentul infecțiilor provocate de Complexul *Mycobacterium Avium* la copii.

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

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 în care au fost investigate efectele administrării concomitente a unui medicament antiacid împreună cu azitromicina, nu a fost observat vreun efect asupra biodisponibilității totale, cu toate că valorile maxime ale concentrației serice au fost reduse cu aproximativ 25%. Pacienții cărora li se administrează azitromicină și antiacide nu trebuie să utilizeze concomitent ambele medicamente. Prin administrarea în asocieră a azitromicinei granule cu eliberare prelungită pentru soluție orală cu co-magaldrox (hidroxid de aluminiu și hidroxid de magneziu) 20 ml, viteza și gradul de absorbție al azitromicinei nu au fost afectate. Între administrarea azitromicinei și antiacidelor trebuie să existe un interval de 2 ore.

Cetirizină: la voluntarii sănătoși, în cadrul unei scheme terapeutice cu durată 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: administrarea unei doze zilnice de 1200 mg azitromicină pe zi în asocieră cu o doză de 400 mg didanozină pe zi, la 6 voluntari HIV-pozitiv, nu a părut să influențeze proprietățile farmacocinetice ale didanozinei, 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 este digoxina și colchicina, duce la creșterea concentrațiilor serice ale substraturilor glicoproteinei P. Ca urmare, în cazul în care azitromicina și substraturile glicoproteinei P, cum este digoxina sunt administrate concomitent, trebuie avută în vedere posibilitatea de creștere a concentrațiilor serice a digoxinei. Sunt necesare monitorizarea clinică și dozarea concentrației serice a digoxinei în timpul tratamentului cu azitromicină și după întreruperea acestuia.

Hidroxiclorochină

Azitromicina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cărora li se administrează tratament cu medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QT cu potențial de a induce aritmie cardiacă, de exemplu hidroxiclorochina.

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 metaboliților săi glucuronoconjugați. Cu toate acestea, administrarea azitromicinei a crescut concentrațiile metaboliților 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, datorită 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). Cu toate acestea, după punerea pe piață, la pacienții tratați cu azitromicina și statine, au fost raportate cazuri de rabdomioliză.

Carbamazepină: într-un studiu de interacțiune farmacocinetică, efectuat la voluntari sănătoși, azitromicina nu a avut efecte semnificative asupra concentrațiilor plasmatice ale carbamazepinei sau ale metaboliților săi.

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 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 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 de 10 mg/kg ciclosporină, s-au observat valori semnificativ crescute ale C_{max} și ale ASC_{0-5} . De aceea, la administrarea concomitentă a acestor medicamente, se recomandă prudență. Dacă este necesară administrarea în asociere a acestor medicamente, concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei trebuie monitorizate, iar dozele trebuie ajustate adecvat.

Efavirenz: administrarea unor doze unice de 600 mg azitromicină pe zi în asociere cu 400 mg efavirenz, 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 a 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 nelfinavir (750 mg, de trei ori pe zi) a determinat la starea de echilibru 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 niciunui 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 în tratamentul în asociere cu azitromicina 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 au raportat 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 grupul tratat cu triazolam și 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.

Azitromicină/alte antibiotice

Trebuie avută în vedere posibilitatea rezistenței paralele între azitromicină și antibiotice macrolide (cum este eritromicina), precum și lincomicina și clindamicina. Ca urmare, nu se recomandă administrarea mai multor medicamente din această grupă de substanțe.

Se știe că antibioticele macrolide interacționează cu astemizolul și alfentanilul.

Deși nu există date privind interacțiunile dintre azitromicină și medicamentele mai sus menționate, se recomandă monitorizarea atentă a pacienților la administrarea concomitentă a acestora.

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.

Fertilitate

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 sau de a folosi utilaje

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

4.8 Reacții adverse

Tabelul de mai jos enumeră reacțiile adverse bazate pe experiența acumulată din studiile clinice și din supravegherea după punerea pe piață. Categoriile 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).

Reacțiile adverse posibile sau probabil asociate administrării azitromicinei, conform studiilor clinice și 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, tulburări respiratorii, 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 vârfulor (vezi pct.4.4), aritmie (vezi pct.4.4), incluzând tahicardie ventriculară, Prelungirea intervalului de repolarizare QT (vezi pct. 4.4)
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Bufeuri
	Cu frecvență necunoscută	Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Dispnee, epistaxis
Tulburări 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)
	Cu frecvență necunoscută	Sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Artroză, mialgie, durere de spate, durere de gât
	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, durere, 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 plasmatică ale aspartat aminotransferazei, ale alanil aminotransferazei, hiperbilirubinemie, creșterea concentrației serice a ureei, hipercreatininemie și valori anormale ale potasemiei, creșterea concentrațiilor plasmatică de fosfatază alcalină, creșterea cloremiei, creșterea glicemiei, creșterea numărului de trombocite, scăderea hematocritului, creșterea concentrației plasmatică de bicarbonat, valori anormale ale concentrației sodiului
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 posibile sau probabile asociate cu complexul *Mycobacterium Avium* din profilaxie și tratament, apărute în studiile clinice și din experiența de după punerea pe piață a medicamentului.

Aceste reacții adverse sunt diferite de cele raportate prin utilizarea formelor farmaceutice cu eliberare imediată sau cu eliberare prelungită, atât ca natură, cât și ca frecvență:

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, incontinență fecală
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,

* care a condus în cazuri rare la deces.

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

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 includ pierderea reversibilă a auzului, greață, vărsături și diaree.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice pentru uz sistemic, macrolide, cod ATC: J01FA10.

Mecanism 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. Greutatea moleculară este de 749 D. Denumirea chimică a azitromicinei este 9-dezoxi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A.

Mecanismul de acțiune al 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.

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 și alte macrolide și lincosamide.

Valori critice

Valorile critice ale CMI recomandate de EUCAST (the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), versiunea 1.4, 2009:

Germen patogen	Valorile în funcție de specie (S</R>) ¹	
	Sensibil	Rezistent
Staphylococcus	< 1 mg/l	> 2 mg/l
Streptococcus A,B,C,G	< 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Streptococcus pneumoniae	< 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Haemophilus influenzae ²	< 0,12 mg/l	> 4 mg/l
Moraxella catarrhalis	< 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Neisseria gonorrhoeae	< 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 ≤ 4 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 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 azitromicinei, cel puțin în anumite tipuri de infecții, este pusă sub semnul întrebării.

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</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Porphyromonas</i> spp.
Alte microorganisme
<i>Chlamydia trachomatis</i>
Specii în cazul cărora rezistența dobândită poate fi o problemă
Microorganisme aerobe Gram-pozitiv
<i>Streptococcus pneumoniae</i> intermediar sensibil la penicilină penicilino-rezistent
Bacterii cu rezistență naturală (ereditară)
Microorganisme aerobe Gram-pozitiv
<i>Enterococcus faecalis</i>
Stafilococi metilino—rezistenți (SAMR, SEMR*)
Micro-organisme anaerobe
<i>Bacteroides fragilis</i>

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

În urma evaluării studiilor efectuate la copii, utilizarea azitromicinei nu este recomandată 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

Azitromicina se absoarbe bine după administrarea pe cale orală. Pătrunde rapid din plasmă în țesuturi și în diferitele organe. Medicamentul este absorbit în proporție de 37%. După o singură doză de 500 mg, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) este de 0,4 mg/l în 2-3 ore de la administrare.

Distribuție

Azitromicina administrată oral are o distribuție largă în întreg organismul.

Studiile farmacocinetice au arătat valori ale concentrației azitromicinei de până la 50 de ori mai mare în țesuturi decât în plasmă.

Legarea de proteinele plasmatică variază de la 12% la o concentrație plasmatică de 0,5 micrograme/ml până la 52% la o concentrație plasmatică de 0,05 micrograme/ml. La starea de echilibru, volumul aparent de distribuție a fost 31,1 l/kg.. Azitromicina se distribuie rapid în majoritatea țesuturilor și atinge concentrații ridicate care variază între 1-9 mg/kg în funcție de tipul țesutului. Concentrațiile terapeutice ale azitromicinei rămân în țesuturi timp de 5 – 7 zile de la administrarea ultimei doze orale. Una dintre caracteristicile azitromicinei este preluarea sa în fagocitele care migrează către locurile infectate. Acestea acționează ca un mecanism de transport către țesutul infectat, unde azitromicina ajunge la concentrații mai mari decât în țesuturile neinfectate.

Azitromicina atinge concentrații intracelulare foarte mari în fagocite și manifestă o activitate intracelulară foarte bună.

Eliminare

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

Aproximativ 12 % din doza de azitromicină administrată intravenos este excretată nemetabolizată prin urină timp de 3 zile. În special, au fost găsite cantități mari de azitromicină nemetabolizată în bilă. De asemenea, au fost detectați, tot în bilă, 10 metaboliți formați prin N- și O-demetilare, hidroxilarea dezoxaminei și agliconarea lanțurilor și clivarea cladinozei conjugate. Compararea rezultatelor cromatografiei lichide și analizelor microbiologice au 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 activării fagocitozei, doze mari de azitromicină sunt eliberate din fagocitele inactive. În concluzie, în testele la animale concentrația azitromicinei măsurată la locul infecției a fost foarte mare. La voluntarii vârstnici (> 65 ani) s-au observat creșteri ușoare (30%) ale valorilor ASC comparativ cu voluntarii tineri (< 45 ani). Totuși, această constatare nu este semnificativă din punct de vedere clinic astfel că nu se impune ajustarea dozei.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile efectuate la animale cu doze de 40 ori mai mari decât dozele terapeutice, azitromicina a determinat fosfolipidoză reversibilă, în general, fără consecințe toxicologice clare. Nu s-a demonstrat că azitromicina ar determina reacții toxice la pacienți în tratament cu dozele recomandate.

Potențialul carcinogen

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

Potențialul mutagen

Nu s-au evidențiat dovezi privind potențialul pentru mutații genetice sau cromozomiale în modelele testelor *in vivo* și *in vitro*.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

În studiile de embriotoxicitate efectuate la animale nu s-a observat nici un efect teratogen la șoarece și șobolan. La șobolan, 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 post-natală au fost observate ușoare întârzieri ale dezvoltării, ca urmare a tratamentului cu azitromicină în doze de 50 mg/kg și zi și mai mari.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Amidon de porumb pregelatinizat
Croscarmeloză sodică
Hidrogenofosfat de calciu anhidru
Stearat de magneziu
Laurilsulfat de sodiu

Film

Hidroxiopropilmetilceluloză 2910/5
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 6000
Talc
Simeticonă emulsie SE4
Polisorbat 80

6.2 Incompatibilități

Nu sunt cunoscute.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130, 102 37 Praga 10, Dolní Měcholupy
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9156/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2023

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