

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ziromin 500 mg comprimate filmate.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză anhidră până la 96 mg/comprimat.

Pentru lista tuturor excipienților a se vedea pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate de formă ovală, biconvexe, de culoare albă, prevăzute pe o față cu o linie mediană.

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Azitromicina este indicată în tratamentul următoarelor infecții cunoscute sau care pot fi determinate de microorganisme sensibile la azitromicină:

- infecții ale tractului respirator superior, inclusiv amigdalite, faringite, sinuzite;
- infecții ale căilor respiratorii inferioare, inclusiv bronșite și pneumonii;
- otite medii acute;
- infecții ale pielii și țesuturilor moi;
- 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

Comparativ cu alte antibiotice azitromicina se caracterizează printr-o afinitate tisulară ridicată. Valorile concentrației azitromicinei sunt de până la 50 de ori mai mari în țesuturi decât în plasmă, iar timpul de înjumătățire în țesuturi este de 2-4 zile. Din acest motiv, există diferite doze de Ziromin comprimate filmate, în raport cu alte preparate antimicrobiene.

Doze:

Copii și adolescenți cu greutatea mai mare de 45 kg și adulți, inclusiv vârstnici

În tratamentul infecțiilor căilor respiratorii superioare și inferioare, otitei medii acute, infecțiilor cutanate și ale țesuturilor moi, doza totală de azitromicină este de 1,5 g, administrată timp de trei zile sau timp de 5 zile.

Schema de tratament de 3 zile:

500 mg de azitromicină se administrează o dată pe zi, timp de 3 zile (1 comprimat filmat de Ziromin 500 mg).

Schema de tratament de 5 zile:

Ca alternativă poate servi tratamentul de 5 zile, în timpul căruia, în prima zi se administrează 500 mg azitromicină (1 comprimat de Ziromin 500 mg, comprimate filmate), iar în următoarele 4 zile câte 250 mg pe zi (½ comprimat de Ziromin 500 mg, comprimate filmate).

În baza mai multor exemple a fost confirmată efectivitatea administrării azitromicinei timp de 5 zile în cazul tratării pneumoniei, în majoritatea cazurilor însă, tratamentul de 3 zile este suficient.

Pentru tratamentul infecțiilor genitale necomplicate determinate de

- *Chlamydia trachomatis*, doza este de 1000 mg, administrată ca doză unică.
- *Neisseria Gonorrhoeae*, doza recomandată este de 1000 mg sau 2000 mg, de azitromicină administrată concomitent cu 250 sau 500 mg de ceftriaxonă conform protocoalelor clinice.

În cazul pacienților hipersensibili la penicilină sau/și cefalosporine, tratamentul se prescrie de către medici conform protocoalelor clinice în vigoare.

Vârstnici

Se administrează aceeași doză ca și în cazul pacienților adulți. Deoarece vârstnicii pot fi pacienți cu afecțiuni proaritmogene curente, se recomandă prudență deosebită, din cauza riscului de apariție a aritmiilor cardiace și a torsadei vârfurilor (vezi pct. 4.4).

Copii cu greutatea mai mică de 45 kg

Copiii cu greutatea mai mică de 45 kg nu trebuie să utilizeze aceste comprimate. Pentru astfel de pacienți sunt disponibile forme cu dozaj mai mic, cum sunt suspensiile orale.

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

În cazul pacienților cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Ziromin 500 mg, comprimate filmate pot fi administrate cu sau fără alimente.

Comprimatele trebuie înghițite întregi cu o cantitate suficientă de apă.

4.3. Contraindicații

Ziromin este contraindicat în următoarele cazuri:

- Pacienților cu hipersensibilitate la azitromicină, eritromicină, orice antibiotice macrolide, ketolide sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

4.4. Atenționări și precauții speciale de utilizare

Hepatotoxicitate

Deoarece ficatul reprezintă principala cale de eliminare a azitromicinei, aceasta trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu afecțiuni hepatice. La pacienții tratați cu azitromicină au fost observate cazuri de hepatită fulminantă, cu posibilă evoluție spre insuficiență hepatică ce pune în pericol viața (vezi pct. 4.8). Este posibil ca unii dintre pacienți să fi avut afecțiuni hepatice preexistente sau să fi utilizat alte medicamente hepatotoxice.

Dacă apar semne și simptome ale unei disfuncții hepatice, cum ar fi astenie rapid instalată asociată cu icter, urină hiperchromă, tendințe hemoragice sau encefalopatie hepatică, sunt necesare imediat teste și investigații ale funcției hepatice. Administrarea de azitromicină trebuie oprită dacă apar disfuncții hepatice.

Stenoză pilorică hipertrofică la copii

În cazul administrării azitromicinei la nou-născuți (în primele 42 de zile de viață) au fost raportate cazuri de stenoză pilorică hipertrofică. Dacă în timpul alăptării, la copil apare voma sau este agitat, se recomandă consultarea medicului.

Diaree asociată cu Clostridium difficile (DACD)

În cazul administrării a aproape tuturor medicamentelor antibacteriene, incluzând azitromicină, a fost raportată *diaree determinată de Clostridium difficile* și poate varia ca severitate de la diaree moderată la colită letală. Tratamentul cu medicamente antibacteriene alterează flora normală a colonului, ducând la dezvoltarea excesivă a *C. difficile*. *C. difficile* produc toxine de tip A și B care contribuie la dezvoltarea DACD. 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 după administrarea de antibiotice. Este necesară anamneza amănunțită, deoarece s-a raportat că DACD apare după două luni de la administrarea antibioticelor.

Colită pseudomembranoasă

După administrarea antibioticelor macrolide au fost raportate cazuri de colita pseudomembranoasă. Astfel, dacă după începerea tratamentului sau după aproximativ 3 săptămâni de la începerea tratamentului cu azitromicină, la pacienți se manifestă diareea, trebuie de presupus că diareea ar putea fi cauzată de *C. Difficile*. În cazul în care colita pseudomembranoasă a fost cauzată de Ziromin, comprimate filmate, sunt contraindicate preparate antiperistaltice.

Suprainfecții

Similar administrării altor antibiotice, se recomandă atenție la simptomele de suprainfecție cu microorganisme rezistente, cum ar fi fungii. O suprainfecție poate necesita întreruperea tratamentului cu azitromicină și inițierea măsurilor adecvate.

Rezistență încrucișată

Având în vedere existența rezistenței încrucișate cu tulpinile Gram-pozitive 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.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 10 ml/min) se recomandă administrarea preparatului Ziromin cu precauție deoarece s-a observat o creștere cu 33% a expunerii sistemice la azitromicină (vezi pct. 5.2).

Infecții severe

Ziromin nu este adecvat tratamentului infecțiilor severe, pentru care este necesară imediat o concentrație mare de antibiotic în sânge.

Utilizarea pe termen lung

În indicațiile de mai sus pentru utilizare nu sunt disponibile date privind siguranța și eficacitatea utilizării pe termen lung a azitromicinei. În cazul infecțiilor recurente, se recomandă precăutarea tratamentului cu administrarea unui alt antibiotic.

Faringită/tonzilită

Azitromicina nu este preparatul adecvat pentru tratarea faringitei sau tonzilitei, cauzate de *Streptococcus pyogenes*. Pentru tratarea sau profilaxia febrei reumatice acute, preparatul de primă alegere este penicilina.

Sinusită

Azitromicina nu este preparatul de primă alegere în tratarea sinusitei.

Otita medie acută

Azitromicina nu este preparatul de primă alegere în tratarea otitei medii acute.

Plăgi arse infectate

Azitromicina nu este indicată în tratamentul plăgilor arse infectate.

Boli cu transmitere sexuală

În cazul bolilor cu transmitere sexuală, trebuie exclusă posibilitatea unei infecții concomitente cu *T. pallidum*.

Tulburări neurologice sau psihice

Azitromicina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu afecțiuni neurologice sau psihice.

Reacții alergice

În cazuri rare, au fost raportate reacții alergice severe, incluzând angioedem și anafilaxie (rareori letale) sau reacții cutanate cum ar fi Sindromul Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, erupții medicamentoase cu eozinofilie și manifestări sistemice. Unele dintre aceste reacții asociate azitromicinei au avut simptome recurente care au necesitat tratament și supraveghere medicală pe perioade mai lungi de timp. În cazul apariției reacțiilor alergice, se recomandă sistarea medicamentului și inițierea tratamentului adecvat. Medicii trebuie să fie conștienți de faptul că reacțiile alergice se pot manifesta din nou și după tratamentul simptomatic.

Alcaloizii din ergot și azitromicina

Au fost raportate cazuri de ergotism la pacienții care utilizează derivați de ergot concomitent cu unele macrolide. Nu există date cu privire la posibilitatea interacțiunii dintre derivați de ergotamină și azitromicină. Totuși, datorită posibilității teoretice de apariție a ergotismului, nu se recomandă coadministrarea de azitromicină și derivați de ergotamină.

Prelungirea repolarizării cardiace și a intervalului QT

În timpul tratamentului cu alte macrolide, inclusiv azitromicină, s-a observat o prelungire a intervalului QT, ceea ce implică un risc de apariție a aritmiilor cardiace și a torsadei vârfurilor (vezi pct. 4.8). Prin urmare, deoarece următoarele situații pot crește riscul de aritmii ventriculare (inclusiv torsada vârfurilor) putând duce la stop cardiac, azitromicina trebuie utilizată cu precauție la pacienții:

- cu prelungire a intervalului QT, congenitală sau diagnosticată;
- care sunt tratați în același timp cu alte substanțe active cunoscute pentru capacitatea de a prelungi intervalul QT, cum ar fi antiaritmicele de clasă IA (chinidină și procainamidă) și III (dofetilidă, amiodaronă și sotalol), cisapridă și terfenadină; antipsihotice precum pimozida; antidepressive cum este citalopram; și fluorochinolone ca moxifloxacină și levofloxacină.
- cu tulburări electrolitice, în special hipopotasemie și hipomagnezemie.
- cu bradicardie relevantă din punct de vedere clinic, aritmie cardiacă sau insuficiență cardiacă severă.
- femei și vârstnici cu afecțiuni proaritmice.

Miastenia gravis

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

Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament

4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Antiacide

Într-un studiu de farmacocinetică privind efectul administrării concomitente a antiacidelor și azitromicinei, nu a fost observat niciun efect asupra biodisponibilității totale, deși concentrația plasmatică maximă a fost redusă cu aproximativ 24%. Pacienții care primesc azitromicină și antiacide nu trebuie să ia cele două medicamente simultan. Azitromicina trebuie administrată cu o oră înainte de administrare sau cu două ore după administrarea unui 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 interacțiuni farmacocinetice și nici modificări semnificative ale intervalului QT.

Derivați de ergotamină

Necăținând la faptul că până în prezent nu au fost făcute careva observații relevante, la administrarea Ziromin comprimate filmate cu dihidroergotamină sau alcaloizii de ergot, nu este exclusă o acțiune vasoconstrictoare, manifestată prin tulburări circulatorii, îndeosebi la degetele de la mâini și picioare. Astfel ca măsură de precauție se recomandă evitarea administrării simultane a acestor preparate.

Preparate antivirale

Nu sunt date suficiente despre interacțiunea cu preparatele antivirale pentru a recomanda dozele optime. Au fost studiate următoarele substanțe:

Zidovudină

Administrarea a 1000 mg azitromicină în doză unică și 600 mg sau 1200 mg azitromicină în doze repetate a avut efect minim asupra farmacocineticii plasmatice, sau asupra excreției urinare a zidovudinei, sau asupra metabolitului său glucuronoconjugat. Cu toate acestea, administrarea azitromicinei a crescut concentrațiile zidovudinei fosforilate, metabolit activ clinic, în celulele mononucleare din sângele periferic. Semnificația clinică a acestor date este încă incertă, dar poate fi în beneficiul pacienților.

Didanozină (Dideoxiinozină)

Administrarea unei doze zilnice de 1200 mg azitromicină concomitent cu 400 mg didanozină, la 6 voluntari HIV- pozitivi, nu a părut să influențeze concentrația didanozinei, comparativ cu placebo.

Rifabutină

Administrarea concomitentă de azitromicină și rifabutină nu afectează concentrația plasmatică a niciunuia dintre medicamente. La pacienții tratați concomitent cu azitromicină și rifabutină a fost observată neutropenie. Deși neutropenia a fost raportată la administrarea rifabutinei, nu s-a stabilit o relație de cauzalitate în cazul tratamentului asociat cu azitromicină (vezi pct. 4.8).

Digoxină (Substraturi ale P-gp)

S-a observat că administrarea concomitentă de antibiotice macrolide, inclusiv azitromicină, cu substraturi ale glicoproteinei P, cum este digoxina, a determinat creșterea concentrațiilor serice ale substraturilor glicoproteinei P. Prin urmare, în cazul administrării concomitente de azitromicină și substraturi ale glicoproteinei P, trebuie avută în vedere posibilitatea creșterii concentrațiilor serice ale substratului.

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, la pacienții tratați cu azitromicină și statine au fost raportate cazuri de rabdomioliză după punerea pe piață.

Teofilină

Nu s-a evidențiat nicio interacțiune farmacocinetică semnificativă din punct de vedere clinic între azitromicină și teofilină. Având în vedere faptul că au fost semnalate interacțiuni între teofilină și alte macrolide, se recomandă atenție la semnele care pot indica un nivel crescut de teofilină.

Anticoagulante

În cadrul unui studiu de farmacocinetică la voluntari sănătoși, azitromicina nu a modificat efectul anticoagulant al unei doze unice de 15 mg warfarină. Există raportări din experiența de după punerea pe piață de creștere a efectului anticoagulant atunci când se administrează concomitent azitromicina cu anticoagulantele orale de tip cumarinic. Deși o legătură de cauzalitate nu a fost stabilită, trebuie acordată atenție la frecvența determinărilor timpului de protrombină când azitromicina este utilizată la pacienții tratați cu anticoagulante orale de tip cumarinic.

Ciclosporină

În cadrul unui studiu de farmacocinetică realizat la voluntari sănătoși la care s-a administrat o doză zilnică de 500 mg azitromicină timp de 3 zile și apoi o doză unică pe cale orală de 10 mg/kg ciclosporină, rezultatele parametrilor farmacocinetici C_{max} și ASC_{0-5} au fost semnificativ crescute. Ca urmare, se cere precauție la administrarea concomitentă a acestor medicamente. Dacă este necesară administrarea concomitentă, concentrațiile de ciclosporină trebuie monitorizate și, dacă este necesar, se ajustează doza de ciclosporină.

Terfenadină

Studiile farmacocinetice nu au evidențiat interacțiuni între azitromicină și terfenadină. Au fost semnalate cazuri rare în care posibilitatea unei astfel de interacțiuni nu a putut fi exclusă total; totuși nu există dovezi concrete că ar fi avut loc o astfel de interacțiune.

Alte antibiotice

Se ia în considerație o posibilă rezistență paralelă între azitromicină și macrolide antibiotice (de exemplu, eritromicină), precum și lincomicină și clindamicină, astfel încât utilizarea simultană a mai multor medicamente din această grupă nu este recomandată.

Preparate care prelungesc intervalul QT

Nu se recomandă utilizarea concomitentă cu alte preparate care prelungesc intervalul QT.

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.

4.6. Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Sarcina

Nu sunt disponibile date suficiente privind utilizarea de Ziromin la femeile gravide. În cadrul studiilor de toxicitate reproductivă efectuate la animale, azitromicina a trecut bariera placentară, însă nu s-au observat efecte teratogene (vezi pct. 5.3). Nu a fost confirmată siguranța utilizării de azitromicină în timpul sarcinii. De aceea, azitromicina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii decât dacă beneficiile depășesc riscurile.

Alăptarea

Azitromicina este secretată în laptele uman, însă nu există studii clinice adecvate și bine controlate, efectuate la femeile care alăptează, care să caracterizeze farmacocinetica excreției azitromicinei în laptele uman. Deoarece nu se știe dacă azitromicina produce reacții adverse la sugari, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu azitromicină. Printre alte reacții adverse la sugar, este posibilă apariția diareei, a infecțiilor fungice ale mucoaselor și a sensibilizării. Se recomandă întreruperea alăptării în timpul tratamentului și până la 2 zile după întreruperea tratamentului. Alăptarea poate fi reluată ulterior.

Fertilitatea

În studiile de fertilitate efectuate la șobolani, s-au observat incidențe reduse ale sarcinii după administrarea de azitromicină. Relevanța acestei observații la om este necunoscută.

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

Nu există date privind influența azitromicinei asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, la apariția reacțiilor adverse (pct. 4.8) este posibilă afectarea vitezei de reacționare și scăderea capacității de a conduce vehicule.

4.8. Reacții adverse

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Aproximativ 13% din participanții la studiile clinice de pacienți au raportat despre apariția unor efecte adverse, dintre care cele mai frecvente au fost tulburări gastro-intestinale.

Reacțiile adverse sunt enumerate în conformitate cu clasele de sisteme și organe, conform terminologiei și frecvenței MedDRA și divizate în următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente (de la $\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente (de la $\geq 1/1000$ până la $\leq 1/100$), rare (de la $\geq 1/10000$ până la $\leq 1/1000$), foarte rare ($\leq 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată în baza datelor disponibile).

Efectele secundare care posibil sau probabil sunt legate de azitromicină, pe baza experienței din studiile clinice și în timpul supravegherii după punerea pe piață

Infecții și infestări

Mai puțin frecvente: candidoză, infecții vaginale, pneumonie, infecții fungice, infecții bacteriene, faringită, gastroenterită, infecții respiratorii, rinita, candidoză orală;

Cu frecvență necunoscută: colită pseudomembranoasă.

Tulburări hematologice și limfatic

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: dureri de cap;

Mai puțin frecvente: amețeli, somnolență, disgeuzie, parestezie;

Cu frecvență necunoscută : hipoestezie, sincopă, convulsii, hiperactivitate psihomotorie, anosmie, parosmie, aguezie, miastenia gravis (vezi pct. 4.4).

Tulburări oculare

Frecvente: tulburări de vedere.

Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente: afectarea auzului, vertij;

Cu frecvență necunoscută : dereglări de auz, zgomote în urechi.

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: palpitații;

Cu frecvență necunoscută : torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4), aritmie (vezi pct. 4.4), incluzând tahicardie ventriculară, prelungirea intervalului QT pe ECG(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: vomă, greață, dureri abdominale;

Mai puțin frecvente: constipație, distensie abdominală, dispepsie, flatulență, xerostomie, ulcerații bucale, hipersecreție salivară, scaune moi;

Cu frecvență necunoscută: pancreatita, modificări de culoare a limbii

Tulburări hepatobiliare:

Rare : disfuncție hepatică, icter, colestază;

Cu frecvență necunoscută : insuficiență hepatică (care în cazuri rare poate duce la sfârșit letal), hepatită , necroză hepatică;

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie, dermatită, xerodermie, hiperhidroză;

Rare: fotosensibilitate;

Foarte rare: erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS);

Cu frecvență necunoscută: sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente: osteoartroza, mialgie, durere de spate, durere în regiunea gâtului;

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, durere, astenie, edem al feței, febră, edem periferic.

Investigații diagnostice

Frecvente: limfopenie, eozinofelie, scădere a concentrației plasmatice de bicarbonat, bazofilie, monocitoza, neutrofilie;

Mai puțin frecvente: creștere a concentrațiilor plasmatice ale aspartataminotransferazei, alanin 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.

Leziuni și intoxicații

Mai puțin frecvente: complicații legate de intervenții chirurgicale.

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:

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: anorexie.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: amețeli, cefalee, parestezie, disgeuzie;

Rare: hipoestezie.

Tulburări oculare

Rare: tulburări de vedere.

Tulburări acustice și vestibulare

Frecvente: surditate;

Rare: afectare a auzului, tinitus.

Tulburări cardiace

Rare: palpitații.

Tulburări gastro-intestinal

Foarte frecvente: diaree, durere abdominală, greață, flatulență, disconfort abdominal, scaune moi.

Tulburări hepatobiliare

Rare: hepatită.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: erupție cutanată, prurit;
Rare: sindrom Stevens-Johnson, fotosensibilitate.

Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: artralgie.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: fatigabilitate;
Rare: stare generală de rău.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite de a continua monitorizarea raportului dintre beneficiul și riscul medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze oricare reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe web-site-ul AMDM: <http://www.amed.md/> sau e-mail: farmacovigilenta@amed.md.

4.9. Supradozaj

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

Simptome: pierderea reversibilă a auzului, simptome severe de greață, vărsături și diaree.

Tratament: simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale, după caz.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice de uz sistemic, macrolide, lincosamide și streptogramine; macrolide. Codul ATC: J01FA10.

Este primul reprezentant semisintetic al unui nou grup de macrolide – azalide, considerate antibiotice cu spectru larg de acțiune.

Mecanismul de acțiune

Azitromicina este un antibiotic macrolidic, din grupa azalidelor. Mecanismul de acțiune al azitromicinei se bazează pe supresia sintezei proteinelor bacteriene prin legarea de subunitatea ribozomală 50 S, împiedicând translocarea peptidelor.

Raportul dintre farmacocinetică și farmacodinamică

Eficacitatea depinde în principal de raportul dintre ASC (aria de sub curbă) și concentrația minimă inhibitorie (MIC) a agentului patogen.

Mecanismul rezistenței

Rezistența la azitromicină se poate baza pe următoarele mecanisme:

- Eflux: rezistență, prin creșterea numărului de pompe de eflux în membrana citoplasmatică, referindu-se numai la al 14-lea și al 15-lea membri de macrolide (așa numite M-fenotip)
- Modificarea structurii țintă: afinitatea pentru locul de legare a ribozomului este redusă cu ajutorul metilării ARN 23S-r, datorită căruia apare o rezistență la macrolide (M), lincosamide (L) și streptogramine grupa B (SB) (așa-numitul MLS_B-fenotip).
- Inactivarea enzimatică a macrolidelor are o importanță clinică doar secundară.

Există rezistență totală încrucișată în cazul:

Streptococcus pneumoniae, streptococul beta-hemolitic de grup A, *Enterococcus faecalis* și

Staphylococcus aureus, incluzând pe cel metilicilino-rezistent (SAMR) la eritromicină, azitromicină și alte macrolide și lincosamide.

Concentrații critice

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

Germen patogen	Sensibil	Rezistent
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 mg/l	>2 mg/l
<i>Streptococcus spp.</i> (grupele A, B, C, G)	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,25 mg/l	>0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤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

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.

Prevalența rezistenței dobândite în Germania, pe baza datelor din ultimii 5 ani acumulate de la proiecte naționale referitoare la monitorizarea și studierea rezistenței (din ianuarie 2016).

Tabel: Spectrul antibacterian al azitromicinei

<p><u>Specii frecvent sensibile</u></p> <p>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</p> <p><i>Mycobacterium avium</i> °</p> <p><i>Streptococcus pyogenes</i></p> <p>Microorganisme aerobe Gram-negativ</p> <p><i>Haemophilus influenzae</i></p> <p><i>Legionella pneumophila</i> °</p> <p><i>Moraxella catarrhalis</i></p> <p><i>Neisseria gonorrhoeae</i></p> <p>Alte microorganisme</p> <p><i>Chlamydia trachomatis</i> °</p> <p><i>Chlamydophila pneumoniae</i> °</p> <p><i>Mycoplasma pneumoniae</i> °</p> <p>Specii în cazul cărora rezistența dobândită poate fi o problemă la administrare.</p>
<p>Microorganisme aerobe Gram-pozitiv</p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> (sensibil la metilicilină)</p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> (rezistent la metilicilină)⁺</p> <p><i>Staphylococcus epidermidis</i></p> <p><i>Staphylococcus hämolyticus</i></p> <p><i>Staphylococcus hominis</i></p> <p><i>Streptococcus agalactiae</i></p> <p><i>Streptococcus pneumoniae</i></p>
<p>Bacterii cu rezistență naturală (ereditară)</p> <p>Microorganisme anaerobe Gram-negative</p>

Escherichia coli
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa

° La momentul publicării acestor tabele, lipseau datele recente. În literatura primară de specialitate, în lucrările fundamentale și ghiduri de tratament se remarcă prezența sensibilității.

+ Cel puțin într-o regiune, nivelul rezistenței constituie mai mult de 50 %

5.2. Proprietăți farmacinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea azitromicinei după administrare orală este de circa 37%. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după 2-3 ore de la administrarea medicamentului. Concentrația medie maximă observată (C_{max}) după o singură doză de 500 mg este de aproximativ 0,4 $\mu\text{g/ml}$.

Distribuție

Azitromicina administrată pe cale orală are o largă distribuție în organism. Studiile farmacinetice au demonstrat concentrații măsurate ale azitromicinei în țesuturi evident mai mari decât în plasmă (de 50 de ori mai mari decât concentrația maximă din plasmă), ceea ce indică o legare puternică la nivelul țesuturilor (volumul de distribuție la starea de echilibru este aproximativ 31 l/kg). La doza recomandată nu s-a produs acumulare în ser. Acumularea apare în țesuturi, unde nivelurile sunt mult mai mari decât în ser. Trei zile după administrarea a 500 mg ca doză unică sau în doze parțiale, au fost măsurate concentrații de 1,3- 4,8 $\mu\text{g/g}$, 0,6-2,3 $\mu\text{g/g}$, 2,0-2,8 $\mu\text{g/g}$ și 0-0,3 $\mu\text{g/ml}$ în plămâni, prostată, amigdale și ser. În cadrul experimentelor in vitro și in vivo, azitromicina se acumulează în fagocite. Eliberarea este stimulată de fagocitele active. În modelul animal, acest proces contribuie la acumularea azitromicinei în țesut. Legarea azitromicinei de proteinele plasmatice este variabilă și variază de la 12% la 0,05 mg/ml până la 52% la 0,5 mg/ml, depinzând de concentrația plasmatică. La starea de echilibru, media calculată a volumului aparent de distribuție a fost 31,1 l/kg.

Farmacinetica la grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală:

După administrarea unei doze unice de azitromicină 1g la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (RFG de 10-80 ml/min față de RFG > 80 ml/min pentru funcția renală normală), C_{max} și ASC₀₋₁₂₀ au crescut cu 5,1% respectiv 4,2%. La subiecții cu insuficiență renală, C_{max} și ASC₀₋₁₂₀ au crescut cu 61%, respectiv 35% comparativ cu normalul.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată nu există dovezi care să susțină o modificare semnificativă a farmacocineticii azitromicinei în ser, comparativ cu funcția hepatică normală. La acești pacienți, recuperarea urinară a azitromicinei pare să crească, probabil pentru a compensa eliminarea redusă pe cale renală.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare reflectă îndeaproape timpul de înjumătățire tisular de 2 până la 4 zile. Aproximativ 12% din doza administrată intravenos este eliminată în urină sub formă nemodificată, în următoarele 3 zile. Concentrații mari de azitromicină neschimbată au fost găsite, în particular, în vezica biliară umană. În aceeași sursă, au fost detectați 10 metaboliți, care s-au format prin N- și O- demetilare, hidroxilarea inelelor dezosaminic și agliconic și degradarea conjugatului gladinic. Rezultatele comparative ale cromatografiei de lichide și analizei microbiologice au arătat că metaboliții azitromicinei nu sunt microbiologic activi. La testele pe animale, concentrații mari de azitromicină au fost găsite în fagocite. S-a stabilit, de asemenea, că pe durata activității fagocitelor sunt eliberate concentrații mai mari de azitromicină decât cele eliberate din fagocitele inactive. În modelele pe animale, concentrațiile de azitromicină măsurate în focarul inflamator au fost mari.

Biodisponibilitate

După administrarea orală a azitromicinei, are loc distribuirea în tot organismul, biodisponibilitatea medie constituie aproximativ 37%. În timpul unui studiu cu utilizarea 500 mg de azitromicină sub formă de comprimate de 250 mg, înainte de masă, în cazul a 36 de bărbați sănătoși, au fost obținute următoarelor rezultate în comparație cu cele obținute după utilizarea capsulilor de 250 mg.:

	Comprimate filmate 250 mg	Capsule tari 250 mg
Concentrația maximă în plasma sanguină (C_{max}) ($\mu\text{g/ml}$), [CV (coeficientul variației)]	0,51 [41,0 %] 0,48* [48,6 %]	0,48 [39,7 %] 0,45* [50,0 %]
Timpul atingerii concentrației maxime plasmatice (t_{max}) (ore), [CV]	2,2 [40,3 %]	2,1 [37,0 %]
(ASC ₀₋₇₀) aria de sub curba concentrație-timp $\mu\text{g/ml}$ ($\mu\text{g} \times \text{h/ml}$), [CV]	4,26 [27,8 %] 4,12* [18,4 %]	4,06 [29,5 %] 3,91* [21,7 %]

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 biliara, 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.

Potențial carcinogenetic

Studiile pe termen lung la animale nu au fost efectuate pentru a evalua potențialul carcinogenetic, deoarece medicamentul este indicat doar pentru tratament pe termen scurt și nu au fost semne care să indice o activitate carcinogenetică.

Potențial mutagenic

Nu există dovezi ale unor potențiale mutații genetice și cromozomiale pe modelele *in-vitro* și *in-vivo*.

Toxicitate reproductivă

În studiile pe animale pentru efectul embriotoxic al substanței, nu au fost observate efecte teratogene la șoareci și șobolani. La șobolani, dozele de 100 și 200 mg azitromicină/kgcorp/zi au dus la o ușoară întârziere în osificarea fetală și în creșterea greutateii materne. În studiile peri- și postnatale efectuate la șobolani, au fost observate ușoare întârzieri ale dezvoltării, după un tratament cu 50 mg azitromicină/kg/zi și mai mari.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Amidon pregelatinizat

Hidroxipropilceluloză

Hidrogenofosfat de calciu dihidrat

Laurilsulfat de sodiu

Croscarmeloză de sodiu

Lactoză anhidră

Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu.

Film "Opadry" alb:

Hidroxipropil
Metilceluloză
Dioxid de titan
Macrogol 400.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

60 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Câte 3 comprimate filmate în blister din PVC/PVDC/AL.

Câte 1 blister în cutie de carton împreună cu prospectul.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

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

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

“WORLD MEDICINE LIMITED”, MAREA BRITANIE

Ground Floor, Gadd House Arcadia Avenue, Finchley, London N3 2JU.

8. NUMĂRUL(ELE) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

23351

9. DATA AUTORIZĂRII

30.03.2017

9. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2017.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amed.md/>