

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Azibiot 200 mg/5 ml pulbere pentru suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Azibiot 200 mg/5 ml pulbere pentru suspensie orală

1 ml suspensie orală conține azitromicină 40 mg (sub formă de dihidrat de azitromicină).

5 ml de suspensie orală conține azitromicină 200 mg (sub formă de dihidrat de azitromicină).

Excipienți cu efect cunoscut:

5 ml de suspensie orală conține 3,87 g zaharoză și 7,36 mg sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru suspensie orală

Pulbere de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Azibiot este indicat în tratamentul următoarelor infecții cu microorganisme sensibile la azitromicină (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- sinuzită acută bacteriană (diagnosticată în mod adecvat)
- otită medie acută bacteriană (diagnosticată în mod adecvat)
- faringită, amigdalită
- exacerbaria acută a bronșitei cronice (diagnosticată în mod adecvat)
- pneumonie comunitară, forme ușoare până la moderat-severe
- infecții ale pielii și țesuturilor moi, forme ușoare până la moderat-severe, de exemplu eritem migrator, foliculită, celulită, erizipel
- infecții genitale, uretrită și cervicită datorate *Chlamydia trachomatis* și *Neisseria gonorrhoeae*, forme necomplicate.

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Azibiot trebuie administrat în priză unică zilnică. Durata tratamentului pentru diferite afecțiuni infecțioase este indicată mai jos.

Copii și adolescenți cu greutate corporală de 45 kg sau peste, adulți și vârstnici:

Doza totală este de 1500 mg, administrată în prize unice zilnice a 500 mg, timp de 3 zile. Alternativ, aceeași doză totală (1500 mg) poate fi administrată într-o perioadă de 5 zile, în doză unică a 500 mg în prima zi, apoi în doză unică zilnică a 250 mg în zilele 2 până la 5.

Eritem migrator: 1 g în prima zi, urmat de 500 mg pe zi în următoarele 4 zile.

În cazul uretritei și cervicitei necomplicate cu *Chlamydia trachomatis*, doza orală este de 1000

mg, în priză unică.

Pentru *Neisseria gonorrhoeae* sensibilă, doza recomandată este de 2000 mg azitromicină ca doză orală unică împreună cu 500 mg ceftriaxonă intramuscular ca doză unică, conform ghidurilor locale de tratament clinic. Pentru pacienții care sunt alergici la penicilină și/sau cefalosporine, medicii prescriptori trebuie să consulte ghidurile locale de tratament.

Copii și adolescenți cu greutate corporală sub 45 kg:

Doza totală la copii este de 30 mg/kg greutate corporală, administrată în prize zilnice unice a 10 mg/kg greutate corporală timp de 3 zile, sau timp de 5 zile, cu doză inițială unică de 10 mg/kg greutate corporală în prima zi, urmată de doze zilnice unice de 5 mg/kg greutate corporală în următoarele 4 zile, conform tabelului următor.

Greutatea corporală (kg)	Tratament de 3 zile	Tratament de 5 zile		Cantitate per flacon
	Ziua 1-3 10 mg/kg/zi	Ziua 1 10 mg/kg/zi	Ziua 2-5 5 mg/kg/zi	
10 kg	2,5 ml	2,5 ml	1,25 ml	15 ml
12 kg	3 ml	3 ml	1.5 ml	15 ml
14 kg	3,5 ml	3,5 ml	1.75 ml	15 ml
16 kg	4 ml	4 ml	2 ml	15 ml
17 – 25 kg	5 ml	5 ml	2,5 ml	15 ml
26 – 35 kg	7.5 ml	7.5 ml	3.75 ml	22,5 ml
36 – 45 kg	10 ml	10 ml	5 ml	30 ml
> 45 kg	12,5 ml	12,5 ml	6.25 ml	37,5 ml

Doza pentru tratamentul faringitei cauzate de *Streptococcus pyogenes* este o excepție: în tratamentul faringitei cauzate de *Streptococcus pyogenes*, s-a dovedit că azitromicina este eficientă dacă se administrează la copii sub forma unei doze unice zilnice de 10 mg/kg greutate corporală sau 20 mg/kg greutate corporală, timp de 3 zile cu doze zilnice maxime a 500 mg. La aceste doze a fost observat un efect clinic comparabil, chiar dacă eradicarea bacteriană a fost mai semnificativă la doza zilnică de 20 mg/kg greutate corporală.

De regulă, penicilina este medicamentul de elecție în tratamentul faringitei cauzate de *Streptococcus pyogenes* și în profilaxia reumatismului articular acut ulterior.

Pentru tratamentul eritemului migrator, se utilizează doza totală de azitromicină 60 mg/kg: 20 mg/kg în prima zi și 10 mg/kg în următoarele 4 zile, o dată pe zi.

Pacienți vârstnici

La vârstnici, este utilizată în aceleași doze ca la pacienții 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).

Pacienți cu insuficiență renală

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

Este necesară precauție la administrarea azitromicinei la pacienții cu insuficiență renală severă (GFR < 10 ml/min) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pacienții cu insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (clasă Child-Pugh A sau B). Deoarece azitromicina este metabolizată hepatic și excretată prin bilă, utilizarea acesteia trebuie efectuată cu precauție la pacienții cu boală hepatică

semnificativă. Nu au fost efectuate studii privind administrarea la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Înainte de utilizare, pulberea pentru suspensie orală trebuie reconstituită cu apă într-o suspensie omogenă, vezi pct. 6.6. După reconstituire, medicamentul poate fi administrat utilizând seringă gradată de dozare. Azitromicină pulbere pentru suspensie orală trebuie administrată în priză unică zilnică. Suspensia poate fi administrată cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipersensibilitate

Similar eritromicinei și altor macrolide, au fost raportate reacții alergice rare grave, inclusiv edem angioneurotic și anafilaxie (rareori cu deces), reacții cutanate, inclusiv pustuloză exantematică generalizată acută (AGEP) sindrom Stevens Johnson, necroliză toxică epidermică (rareori cu deces) și erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS). Unele dintre aceste reacții apărute în cazul administrării azitromicinei au determinat simptome recurente și au necesitat o perioadă mai îndelungată de monitorizare și tratament.

Dacă apar reacții alergice, tratamentul trebuie întrerupt și se instituie tratamentul adecvat. Medicii trebuie să știe că poate apărea recurența reacțiilor alergice la întreruperea tratamentului simptomatic.

Hepatotoxicitate

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.

Au fost raportate anomalii ale funcției hepatice, hepatită, icter colestatic, necroză hepatică și insuficiență hepatică, dintre care unele au dus la deces. Dacă apar semne și simptome de hepatită administrarea azitromicinei trebuie întreruptă imediat.

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

Stenoza hipertrofică pilorică infantilă (IHPS)

Ca urmare a utilizării azitromicinei la nou-născuți (tratament până la ziua 42 de viață), a fost raportată stenoza hipertrofică pilorică infantilă (IHPS). Părinții și persoanele care îngrijesc copiii trebuie să se adreseze medicului în cazul în care nou-născuții prezintă vărsături sau iritabilitate în timpul alimentației.

Derivați 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.

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.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (rata de filtrare glomerulară [GFR] 10-80 ml/min). 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

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 (posibil fatal). Azitromicina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu afecțiuni proaritmogene curențe (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; antidepresive cum este citalopramul și fluorochinolone cum sunt moxifloxacină și levofloxacină;
- Cu tulburări ale echilibrului electrolitic, în special hipokaliemie și hipomagnezie;
- Cu bradicardie relevantă clinic, aritmie cardiacă sau insuficiență cardiacă severă.
- Pacienții vârstnici pot fi mai susceptibili la efectele asociate medicamentului asupra intervalului QT.

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).

Infecții streptococice

Penicilina este de obicei de elecție pentru tratamentul faringitei/amigdalitei cauzate de *Streptococcus pyogenes* și de asemenea pentru profilaxia reumatismului articular acut. Azitromicina este în general eficace împotriva streptococului la nivel orofaringian, dar nu sunt

disponibile date care să demonstreze eficacitatea azitromicinei în profilaxia reumatismului articular acut.

Copii și adolescenți

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

Azitromicina nu trebuie administrată în tratamentul infecțiilor severe, unde este necesară obținerea rapidă a unor concentrații mari de antibiotice la nivel sanguin.

Următoarele date trebuie luate în considerare înainte de recomandarea azitromicinei:

Alegerea azitromicinei pentru tratamentul individual trebuie să ia în considerare oportunitatea folosirii unui medicament antibacterian macrolid bazat pe un diagnostic adecvat pentru a stabili etiologia bacteriană a infecției în indicațiile aprobate, precum și prevalența rezistenței la azitromicină sau alte macrolide. În zonele cu incidență ridicată a rezistenței la eritromicină, este deosebit de important să se ia în considerare evoluția profilului de sensibilitate la azitromicină și la alte antibiotice. În ceea ce privește alte macrolide, în unele țări europene au fost raportate nivele ridicate ale rezistenței la azitromicină pentru *Streptococcus pneumoniae* (vezi pct. 5.1). Acest lucru trebuie luat în considerare atunci când trebuie tratate infecțiile cauzate de *Streptococcus pneumoniae*.

În faringita bacteriană se recomandă utilizarea azitromicinei numai în cazurile în care terapia de primă linie cu beta-lactamine nu este posibilă.

Infecții cutanate și ale țesutului subcutanat

Cauza principală a infecțiilor cutanate și ale țesuturilor subcutanate este *Staphylococcus aureus*, care este frecvent rezistent la azitromicină. De aceea, înaintea tratamentului infecțiilor cutanate și ale țesuturilor subcutanate cu azitromicină, este necesară testarea sensibilității microbiene.

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 pacienții cu tulburări neurologice și tulburări psihice.

Azibiot conține zahăr

6,5 ml suspensie orală reconstituită conține 5 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.

Azibiot conține sodiu

15,6 ml suspensie orală reconstituită conține sodiu 1 mmol (sau 23 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții cu regim alimentar hiposodat.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Antiacide

Într-un studiu de farmacocinetică care evalua efectele administrării concomitente de antiacide cu azitromicină, nu s-au observat efecte asupra biodisponibilității totale, deși concentrația plasmatică maximă a fost redusă cu aproximativ 25%. Pacienții cărora li se administrează azitromicină și antiacide nu trebuie să administreze simultan ambele medicamente. Administrarea concomitentă de azitromicină granule cu eliberare prelungită pentru suspensie orală și o doză unică de 20 ml co-magaldrox (hidroxid de aluminiu și hidroxid de magneziu) nu a influențat viteza și nivelul de absorbție a azitromicinei. 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 asociere 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 asociere 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

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. De aceea, dacă azitromicina și substraturile glicoproteinei P, cum este digoxina, sunt administrate concomitent, trebuie avută în vedere posibilitatea de creștere a concentrațiilor serice ale digoxinei.

Este necesară monitorizarea clinică și, posibil, nivelurile de digoxină serică, în timpul tratamentului cu azitromicină 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 glucuronoconjugați. 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.

Astemizol, alfentanil

Nu există date privind interacțiunile cu astemizol sau alfentanil. Se recomandă precauție la administrarea concomitentă a acestor medicamente cu azitromicina, din cauza efectului

cunoscut de creștere a efectului acestor medicamente la utilizarea concomitentă cu antibioticul macrolidic eritromicină.

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 HMGCoA reductazei). Cu toate acestea, la pacienții tratați cu azitromicină 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.

Cisapridă

Cisaprida este metabolizată la nivel hepatic de către enzima CYP 3A4. Deoarece macrolidele inhibă această enzimă, administrarea concomitentă de cisapridă poate determina prelungirea intervalului QT, aritmii ventriculare și torsada vârfurilor.

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 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 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.

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Azitromicina nu trebuie utilizată concomitent cu alte substanțe active care prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.4).

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. Informațiile limitate disponibile din literatura publicată indică faptul că azitromicina este prezentă în laptele uman la o doză medie zilnică estimată cea mai mare de 0,1 până la 0,7 mg/kg/zi. Nu au fost observate efecte adverse grave ale azitromicinei asupra sugarilor alăptați. Trebuie luată o decizie dacă se întrerupe alăptarea sau se întrerupe/se abține de la terapia cu azitromicină, ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul terapiei pentru femeie.. Ulterior, alăptarea poate fi reluată.

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 grupe 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).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

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	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări			Candidoză, infecție vaginală, pneumonie, infecție fungică, infecție bacteriană, faringită, gastroenterită, tulburări respiratorii, rinită, candidoză orală			Colită pseudomembranoasă (vezi pct. 4.4)
Tulburări hematologice și limfatice			Leucopenie, neutropenie, eozinofilie			Trombocitopenie, anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar			Angioedem, reacții de hipersensibilitate			Reacție anafilactică (vezi pct. 4.4)
Tulburări metabolice și de nutriție			Anorexie			
Tulburări psihice			Nervozitate, insomnie	Agitație		Agresivitate, anxietate, delir, halucinații
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee	Amețeli, somnolență, disgeuzie, parestezie			Hipoestezie, sincopă, convulsii, hiperactivitate psihomotorie, anosmie, ageuzie, parosmie Miastenia gravis (vezi pct. 4.4)
Tulburări oculare			Tulburări de vedere			

Tulburări acustice și vestibulare			Tulburări ale urechii, vertij			Tulburări de auz, inclusiv surditate și/sau tinitus
Tulburări cardiace			Palpitații			Torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4), aritmie (vezi pct. 4.4), incluzând tahicardie ventriculară, Prelungirea intervalului QT observată pe electrocardiogramă (vezi pct. 4.4)
Tulburări vasculare			Bufeuri			Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Dispnee, epistaxis			
Tulburări gastro-intestinale	Diaree	Vărsături, durere abdominală, greață	constipație, flatulență, dispepsie, gastrită, disfagie, distensie abdominală, xerostomie, eructații, ulcerații bucale, hipersecreție salivară			Pancreatită, modificări de culoare a limbii
Tulburări hepatobiliare				Funcție hepatică anormală, icter colestatic		Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4)*, hepatită fulminantă, necroză hepatică

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupție cutanată tranzitorie, prurit, urticarie, dermatită, xerodermie, hiperhidroză	Reacție de fotosensibilitate, Pustuloză exantematică generalizată acută (AGEP) DRESS		Sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Osteoartrită, mialgie, durere de spate, durere cervicală			Artralgie
Tulburări renale și ale căilor urinare			Disurie, durere renală			Insuficiență renală acută, nefrită interstițială
Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui			Metroragie, tulburări testiculare			
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			edem, astenie, stare generală de rău, fatigabilitate, edem al feței, durere toracică, febră, edem periferic			
Investigații diagnostice		Scădere a numărului de limfocite, creștere a numărului de eozinofile, scădere a concentrației	Creștere a concentrațiilor or plasmatică ale aspartat aminotransferazei, ale alanil aminotransferazei, hiperbilirubi			

		plasmatică de bicarbonat, creștere a numărului de bazofile, creștere a numărului de monocite, creștere a numărului de neutrofile	nemie, creșterea concentrației serice a ureei, hipercreatininemie și valori anormale ale potasemiei, creșterea concentrațiilor or 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			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	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 to <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 to < 1/100)
Tulburări metabolice și de nutriție		Anorexie	
Tulburări ale sistemului nervos		Amețeli, cefalee, parestezie, disgeuzie	Hipoestezie
Tulburări oculare		Tulburări de vedere	
Tulburări acustice și vestibulare		Surditate	Afectare a auzului, tinitus
Tulburări cardiace			Palpitații
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, durere abdominală, greață, flatulență, disconfort abdominal, scaune moi		
Tulburări hepatobiliare			Hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie, prurit	Sindrom Stevens-Johnson, reacție de fotosensibilizare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate	Astenie, stare generală de rău

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau e-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md

4.9 Supradozaj

Simptome

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.

Tratament

În caz de supradozaj, este indicat 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.

Mecanism de acțiune

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

Relația farmacocinetică/farmacodinamie

Valorile ASC/CMI sunt parametri majori ai raportului PC/PD care este cel mai bine corelat cu eficacitatea azitromicinei.

Mecanismul rezistenței

Rezistența bacteriilor gram-pozitive la antibioticele macrolide presupune, de obicei, alterarea structurii țintă. Tipul de rezistență mLSB (vezi mai jos), care poate fi constitutivă la stafilococi sau dobândită la stafilococi și streptococi prin expunerea la anumite macrolide, este mediată printr-o varietate de gene dobândite (familia *erm*) care codează metilazele ce acționează asupra centrului peptidil transferazelor ARN ribozomal 23S.

Metilarea împiedică legarea antibacterienelor la ribozomi, rezultând rezistența încrucișată la macrolide (la toate macrolidele, atunci când este constitutivă), lincosamide și grupul B al streptograminelor, dar nu și la grupul A al streptograminelor. Un mecanism mai puțin frecvent al rezistenței include degradarea antimicrobienei prin enzime de inactivare, cum sunt esterazele, precum și efluxul activ al antimicrobienei din bacterie.

Microorganismele Gram-negative pot prezenta rezistență intrinsecă la macrolide, din cauza imposibilității penetrării prin membrana externă bacteriană. Macrolidele care posedă o penetrare mai bună, pot prezenta o activitate asupra unor microorganisme Gram-negative.

De asemenea, microorganismele Gram-negative pot produce metilaze ribosomale sau enzime inactivatoare ale macrolidelor.

Valori critice

Valorile critice ale sensibilității la azitromicină pentru microorganismele caracteristice sunt: EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Germini patogeni	Valori critice CMI (mg/l)	
	Susceptibile (mg/l)	Rezistente (mg/l)
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus spp.</i> (Grup A, B, C, G)	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

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.

Table of susceptibilities

Specii obișnuit sensibile
Microorganisme aerobe Gram-pozitive
<i>Mycobacterium avium</i> [°] <i>Streptococcus pyogenes</i> ¹
Microorganisme aerobe Gram-negative
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{\$} <i>Moraxella catarrhalis</i> [°] <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Alte microorganisme
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°] <i>Chlamydia trachomatis</i> [°] <i>Legionella spp.</i> [°] <i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
Specii la care ar putea apărea rezistență
Microorganisme aerobe Gram-pozitive
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilino-sensibil) <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilino-rezistent) ⁺ <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
Microorganisme cu rezistență înăscută
Microorganisme aerobe Gram-negative
<i>Escherichia coli.</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

La momentul publicării nu există date curente. În literatura de specialitate, lucrări de referință și ghiduri de tratament, sensibilitatea este presupusă.

¹ Rata de rezistență în unele studii $\geq 10\%$.

^{\$} Specii care prezintă sensibilitate naturală intermediară (în absența datelor asupra mecanismului rezistenței dobândite)

⁺ Rata rezistenței de peste 50% În cel puțin o regiune din cadrul UE.

Copii și adolescenți

În urma evaluării studiilor efectuate la copii, utilizarea azitromicinei nu este recomandată pentru tratamentul malariei, nici în monoterapie, nici în combinație cu medicamente pe bază de clorochină sau artemisinină,

întrucât nu a fost stabilită neinferioritatea față de medicamentele antimalarice 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. Concentrația maximă (C_{max}) după administrarea unei doze unice de 500 mg este de aproximativ 0,4 $\mu\text{g/ml}$.

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. Concentrațiile în țesuturile țintă, cum sunt pulmonii, amigdalele și prostata depășesc CMI₉₀ pentru unele microorganisme după o doză unică de 500 mg.

În studiile la animale, s-au observat concentrații mari de azitromicină în fagocite. De asemenea, s-a stabilit că în timpul fagocitozei active s-au eliberat concentrații mari de azitromicină din fagocitele inactive. Astfel, în studiile la animale, concentrațiile de azitromicină au fost mai mari în zonele de inflamație.

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.

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.

Farmacocinetica la grupe speciale de populație

Insuficiență renală

După administrarea unei sigure doze orale de azitromicină 1 g, valorile medii ale C_{max} și ASC₀₋₁₂₀ au crescut cu 5,1% și, respectiv, 4,2%, la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (rata filtrării glomerulare – RFG – de 10-80 ml/min) comparativ cu funcția renală normală (RFG>80 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă, valorile medii ale C_{max} și ASC₀₋₁₂₀ au crescut cu 61% și, respectiv, 35%, comparativ cu valorile normale.

Insuficiență hepatică

Nu există nicio dovadă de modificare a farmacocineticii azitromicinei plasmatică la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, comparativ cu valorile normale. La acești pacienți, recuperarea urinară a azitromicinei pare să crească, probabil pentru a compensa clearance-ul hepatic redus.

Vârstnici

Farmacocinetica azitromicinei la bărbați vârstnici a fost similară adulților tineri; totuși, la femeile vârstnice, cu toate că s-au observat concentrații maxime mai mari (creșteri de 30-50%), nu s-a produs o acumulare semnificativă.

La voluntarii vârstnici (>65 ani), au fost observate întotdeauna valori mai mari (29 %) ale ASC după a 5-zi de tratament decât la voluntarii mai tineri (<40 ani). Totuși, aceste diferențe nu sunt considerate relevante clinic; de aceea, nu este recomandată ajustarea dozei.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica a fost studiată la copii cu vârsta de 4 luni până la 15 ani, utilizându-se forme farmaceutice de capsule, granule sau suspensie orală. La doza de 10 mg/kg greutate corporală în ziua 1 de tratament, urmată de 5 mg/kg greutate corporală în zilele 2-5 de tratament, valorile C_{max} au fost ușor mai scăzute decât la adulți, cu 224 micrograme/l la sugari, copii mici și copii cu vârsta de 0,6-5 ani după 3 zile de tratament, și 383 microgram/l la copii și adolescenți cu

vârsta de 6 până la 15 ani. Valorile $T_{1/2}$ la 36 ore la copiii mai mari și adolescenți au fost în intervalul așteptat pentru adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile efectuate la animale cu doze de 40 ori mai mari decât dozele terapeutice, azitromicina a provocat fosfolipidoză reversibilă, în general, fără consecințe toxicologice clare.

EKG a arătat că azitromicina prelungește intervalul QT.

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. În alte studii 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*.

Toxicitate pentru reproducere:

În studiile de embriotoxicitate a azitromicinei efectuate la șoareci și șobolani, nu s-a observat nici un efect teratogen.

La șobolani, doze de azitromicină de 100 mg și 200 mg/kg și zi au dus la o ușoară întârziere a osificării fetale și a creșterii materne în greutate. În studiile efectuate pe șobolani 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

Zahăr

Hidroxipropilceluloză

Fosfat trisodic anhidru (E339)

Gumă xanthan

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Aromă de banane (zaharoză, maltodextrină, gumă arabică pulbere, aromă naturală de banane)

Aromă de cireșe sălbatice (zaharoză, maltodextrină, gumă arabică pulbere, aromă naturală de cireșe sălbatice)

Aromă de vanilie (maltodextrina, aromă de vanilie pudră, aromă de vanilie naturală)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Înainte de reconstituire: 2 ani

După reconstituire:

:

După reconstituire, suspensia poate fi utilizată timp de 5 zile. A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umezeală.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

Pentru condiții de păstrare după reconstituirea suspensiei orale, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon (sticlă de culoare brună), cu capac filetat din PP/PE cu inel de fixare securizat pentru copii:

- flacon cu 12,6 g pulbere pentru reconstituire a 15 ml suspensie orală (conținând 600 mg Azitromicină), în cutie din carton,

În ambalaj se găsește o seringă gradată pentru administrare orală cu capacitatea de 10 ml, cu gradații la fiecare 0,25 ml cu adaptor.

Suspensia reconstituită conține un surplus de 5 ml, pentru a asigura administrarea unei doze adecvate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

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

Suspensia orală este o suspensie omogenă, de culoare galben deschis, până la galben maroniu.

Prepararea suspensiei:

A se agita bine flaconul cu pulbere. Prin utilizarea pipetei/cilindrului/seringii gradate (livrată în cutie) se adaugă cantitatea de apă plată necesară, descrisă mai jos.

Din cauza pierderilor la administrare, se prepară un volum mai mare de suspensie reconstituită.

Pentru 15 ml (600 mg) suspensie reconstituită: adăugați 9,0 ml apă.

După adăugarea cantității necesare de apă, închideți flaconul și răsturnați-l, astfel încât pulberea să se amestece cu apa și agitați bine (verificați dacă pulberea s-a dispersat uniform!).

Înainte de administrare flaconul trebuie să fie deschis și adaptorul seringii trebuie plasat în gâtul flaconului.

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

Azibiot 200 mg/5 ml pulbere pentru suspensie orală 15 ml - 23720

9. DATA AUTORIZĂRII

30.08.2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2022

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