

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Azibiot 500 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 2,85 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare albă, ovale, cu o linie mediană.

Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. PARTICULARI CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Azibiot este indicat pentru următoarele infecții bacteriene induse de microorganisme susceptibile la azitromicină (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- sinuzită acută bacteriană (diagnosticată în mod adecvat)
- otita medie bacteriana acuta (diagnosticata corespunzator)
- faringită, amigdalită
- exacerbarea acută a bronșitei cronice (diagnosticată în mod adecvat)
- pneumonie comunitară dobândită moderată până la moderat severă
- infecții ale pielii și țesuturilor moi de severitate ușoară până la moderată, de ex. foliculită, celulită, erizipel
- uretrită și cervicită necomplicată provocată de *Chlamydia trachomatis*.

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Azibiot trebuie administrat în doză zilnică unică.

Durata tratamentului pentru diferite boli infecțioase este dat mai jos.

Copii și adolescenți cu o greutate corporală de 45 kg sau mai mult, adulți și vârstnici:

Doza totală este de 1500 mg, administrată a câte 500 mg, o dată pe zi, timp de 3 zile.

În cazul uretritei și cervicitei necomplicate provocate de *Chlamydia trachomatis*, doza este de 1000 mg ca doză unică orală.

Copii și adolescenți cu o greutate corporală sub 45 kg:

Azibiot comprimate nu sunt potrivite pentru pacienți cu greutate corporală sub 45 kg. Pentru acest

grup de pacienți sunt disponibile alte forme farmaceutice de dozare.

Pacienți vârstnici:

Aceeași doză ca și la pacienții adulți este utilizată la vârstnici. Deoarece pacienții vârstnici pot fi pacienți cu afecțiuni proaritmice în curs de dezvoltare, se recomandă o atenție deosebită datorită riscului de apariție a aritmiei cardiace și torsadei de vârfuri. (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență renală:

Ajustarea dozei nu este necesară la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (GFR 10-80 ml/min) (vezi pct. 4.4).

Se recomandă prudență atunci când se administrează azitromicina la pacienții cu insuficiență renală severă (GFR <10 ml/min) (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Pacienți cu insuficiență hepatică:

Ajustarea dozei nu este necesară pentru pacienții cu disfuncție hepatică ușoară până la moderată (clasa A sau B Child-Pugh). Deoarece azitromicina este metabolizată în ficat și excretată în bilă, utilizarea azitromicinei trebuie efectuată cu prudență la pacienții cu boală hepatică semnificativă.

Nu s-au efectuat studii privind tratamentul acestor pacienți cu azitromicină (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente.

Comprimatele trebuie administrate cu apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la azitromicină, eritromicină, orice antibiotic macrolidic sau ketolidic sau la oricare dintre excipienții enumerați în secțiunea 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Ca și în cazul eritromicinei și al altor macrolide, au fost raportate reacții alergice grave rare, inclusiv edemul angioneurotic și anafilaxie (rareori fatale), reacții dermatologice, inclusiv pustuloza exanthematoasă acută generalizată (AGEP), sindromul Stevens Johnson (SJS) și necroliza epidermică toxică (TEN) (rareori fatale) și reacția medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS). Unele dintre aceste reacții cu azitromicină au avut ca rezultat simptome recurente și au necesitat o perioadă mai lungă de observație și tratament.

Dacă apare o reacție alergică, administrarea medicamentului trebuie întreruptă și trebuie instituită o terapie adecvată. Medicii trebuie să fie conștienți că simptomele alergice pot să reapară la întreruperea tratamentului simptomatic.

Deoarece ficatul este calea principală de eliminare a azitromicinei, utilizarea azitromicinei trebuie efectuată cu prudență la pacienții cu boală hepatică semnificativă. În timpul utilizării azitromicinei au fost raportate cazuri de hepatită fulminantă cu potențial de evoluție în insuficiență hepatică care pune viața în pericol (vezi pct 4.8) Unii pacienți s-ar putea să fi avut o boală hepatică preexistentă sau să fi luat alte medicamente hepatotoxice. În cazul semnelor și simptomelor de disfuncție hepatică, cum ar fi astenie evolutivă rapidă asociată cu icter, urină închisă, tendință de sângerare sau encefalopatie hepatică, trebuie efectuate imediat testele/investigațiile funcției hepatice.

Administrarea azitromicinei trebuie întreruptă dacă a apărut disfuncție hepatică.

La pacienții tratați cu derivați de ergot, ergotismul a fost precipitat prin coadministrarea unor antibiotice macrolide. Nu există date privind posibilitatea unei interacțiuni între ergot și azitromicină. Cu toate acestea, din cauza posibilității teoretice de ergotism, azitromicina și derivatele de ergot nu trebuie administrate concomitent.

Ca și în cazul oricărui preparat antibiotic, se recomandă observarea semnelor de superinfecție cu organisme non-susceptibile, inclusiv ciupercile.

Diareea asociată cu *Clostridium difficile* (DACD) a fost raportată la utilizarea a aproape tuturor agenților antibacterieni, incluzând azitromicina, și poate varia de la diaree ușoară până la colită fatală. Tratatamentul cu agenți antibacterieni modifică flora normală a colonului, ceea ce duce la o dezvoltare exagerată a *C. difficile*.

C. difficile produce toxinele A și B care contribuie la dezvoltarea DACD. Hypertoxinele produse *C. difficile* determină creșterea morbidității și mortalității, deoarece aceste infecții pot fi rezistente la terapia antimicrobiană și pot necesita colectomie. DACD trebuie luat în considerare la toți pacienții care prezintă diaree după utilizarea antibioticelor. Este necesară o anamneză medicală atentă deoarece a fost raportat că DACD apare în cursul a două luni după administrarea agenților antibacterieni.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (GFR) 10-80 ml/min. La pacienții cu insuficiență renală severă (GFR <10 ml/min) a fost observată o creștere cu 33% a expunerii sistemice la azitromicină (vezi pct. 5.2).

În timpul tratamentului cu alte macrolide, inclusiv azitromicina s-a evidențiat prelungirea repolarizării cardiace și a intervalului QT, cu apariția riscului de aritmii ventriculare și a torsadei vârfurilor. (vezi pct. 4.8). Deoarece următoarele situații pot duce la un risc crescut de aritmii ventriculare (inclusiv torsada vârfurilor) care pot duce la stop cardiac, azitromicina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu afecțiuni proaritmice în curs de desfășurare (în special la femei și pacienți vârstnici) cum ar fi pacienții:

- cu prelungire a intervalului QT de cauză congenitală sau dobândită
- cărora în prezent, li se administrează alte substanțe active cunoscute că prelungesc intervalul QT, cum ar fi antiaritmicele din clasele IA (chinidina și procainamida) și clasa III (dofetilid, amiodaronă și sotalol), cisapridă și terfenadină; agenți antipsihotici cum ar fi pimozid; antidepresive cum ar fi citalopram; și fluoroquinolone, cum ar fi moxifloxacină și levofloxacină
- cu tulburări electrolitice, în special în cazurile de hipokaliemie și hipomagneziemie
- cu bradicardie relevantă clinic, aritmie cardiacă sau insuficiență cardiacă severă.

La pacienții tratați cu azitromicină au fost raportate exacerbări ale simptomelor miasteniei gravis și debutul sindromului miastenic (vezi pct. 4.8).

Infecții cu streptococi: Penicilina este de obicei prima alegere pentru tratamentul faringitei/amigdalitei cauzată de *Streptococcus pyogenes* și, de asemenea, pentru profilaxia febrei reumatice acute. Azitromicina este, în general, eficientă împotriva streptococului din orofaringe, dar nu sunt disponibile date care să demonstreze eficacitatea azitromicinei în prevenirea febrei reumatice acute.

Copii și adolescenți:

Siguranța și eficacitatea pentru prevenirea sau tratamentul complexului *Mycobacterium Avium Complex* (MAC) la copii nu au fost stabilite.

Azitromicina nu este adecvată pentru tratamentul infecțiilor severe în care este necesară o concentrație ridicată de antibiotic în sânge.

Înainte de prescrierea azitromicinei, trebuie luate în considerare următoarele:

Selectarea azitromicinei pentru tratamentul unui anumit pacient, trebuie să se țină seama de oportunitatea utilizării unui medicament antibacterian macrolidic bazată pe diagnosticul adecvat al etiologiei infecției în cadrul indicațiilor aprobate și prevalența rezistenței bacteriene la azitromicină sau la alte macrolide. În zonele cu o incidență ridicată a rezistenței la eritromicină A, este deosebit de important să se țină cont de evoluția sensibilității la azitromicină și alte antibiotice.

În ceea ce privește alte macrolide, s-au raportat valori mari ale rezistenței *Streptococcus pneumoniae* la azitromicină în unele țări europene (vezi pct. 5.1). Acest lucru trebuie luat în considerare la tratarea infecțiilor cauzate de *Streptococcus pneumoniae*.

În faringita bacteriană, utilizarea azitromicinei este recomandată numai în cazul în care terapia de primă linie cu beta-lactame nu este posibilă.

Infecții cutanate și ale țesuturilor moi:

Principalul agent cauzator al infecțiilor țesuturilor moi, *Staphylococcus aureus*, este în mod frecvent rezistent la azitromicină. Prin urmare, testarea sensibilității este considerată o condiție prealabilă pentru tratamentul infecțiilor țesuturilor moi cu azitromicină.

Plăgi de arsură infectate:

Azitromicina nu este indicat pentru tratamentul plăgilor de arsură infectate.

Boală cu transmitere sexuală:

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

Boli neurologice sau psihiatrice:

Azitromicina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu tulburări neurologice sau psihiatrice.

Lactoză:

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Antiacide: Într-un studiu farmacocinetic care a investigat efectele administrării concomitente de antiacid cu azitromicină, nu a fost observat niciun efect asupra biodisponibilității totale, deși concentrațiile serice maxime au fost reduse cu aproximativ 25%. La pacienții care primesc azitromicină și antiacide, medicamentele nu trebuie administrate simultan. Administrarea concomitentă a azitromicinei granule cu eliberare prelungită pentru suspensie orală și și a unei doze unice de 20 ml de co-magaldrox (hidroxid de aluminiu și hidroxid de magneziu) nu a afectat rata și gradul de absorbție a azitromicinei. Azitromicina trebuie administrată cu cel puțin 1 oră înainte sau 2 ore după administrarea antiacidelor.

Cetirizina: La voluntarii sănătoși, administrarea concomitentă de azitromicină pe o durată de 5 zile cu cetirizină 20 mg la starea de echilibru nu a avut ca rezultat o interacțiune farmacocinetică și nici o modificare semnificativă a intervalului QT.

Didanozină (Dideoxiozină): Administrarea concomitentă a azitromicinei 1200 mg/zi cu didanozină 400 mg/zi la 6 subiecți HIV pozitivi nu pare să afecteze farmacocinetica didanozinei la starea de echilibru în comparație cu placebo.

Digoxină și colchicină: Sa raportat că administrarea concomitentă a antibioticelor macrolide, inclusiv azitromicina, cu substraturi de glicoproteină P, cum ar fi digoxina și colchicina, duce la creșterea nivelului seric al substratului de glicoproteină P. De aceea, dacă se administrează

concomitent azitromicină și substraturi de glicoproteina P, cum ar fi digoxina, trebuie luată în considerare posibilitatea creșterii concentrațiilor serice a digoxinei. Este necesară monitorizarea clinică și, eventual, nivelurile digoxinei serice, în timpul tratamentului cu azitromicină și după întreruperea acesteia.

Zidovudină: Doze unice de 1000 mg și doze multiple de 1200 mg sau 600 mg de azitromicină au avut un efect redus asupra farmacocineticii plasmatică sau a excreției urinare a zidovudinei sau a metabolitului său glucuronidic. Cu toate acestea, administrarea de azitromicină a crescut concentrațiile de zidovudină fosforilată, metabolitul activ din punct de vedere clinic, în celulele mononucleare din sângele periferic. Semnificația clinică a acestei constatări este neclară, dar poate fi benefică pentru pacienți.

Azitromicina nu interacționează semnificativ cu sistemul citocromului hepatic P450. Se crede că nu se supune interacțiunilor farmacocinetice așa cum se observă cu eritromicina și alte macrolide. Inducția sau inactivarea citocromului hepatic P450 prin intermediul complexului citocrom-metabolit nu apare cu azitromicina.

Ergot: Datorită posibilității teoretice de ergotism, utilizarea concomitentă a azitromicinei cu derivați de ergot nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Studiile farmacocinetice au fost efectuate între azitromicină și următoarele medicamente despre care se știe că suferă un metabolism semnificativ mediat de citocromul P450.

Astemizol, alfentanil: Nu există date despre interacțiunile cu astemizolul sau alfentanil. Se recomandă prudență în cazul administrării concomitente a acestor medicamente cu azitromicină datorită intensificării efectului a acestor medicamente atunci când este utilizat concomitent cu antibioticul macrolidic eritromicină.

Atorvastatina: Administrarea concomitentă de atorvastatină (10 mg pe zi) și azitromicină (500 mg pe zi) nu a modificat concentrațiile plasmatică ale atorvastatinei (pe baza unui test de inhibare a CoA-reductazei HMG). Cu toate acestea, au fost raportate cazuri de rabdomioliză după punerea pe piață la pacienții care au primit azitromicină cu statine.

Carbamazepina: Într-un studiu de interacțiune farmacocinetică la voluntari sănătoși, nu s-a observat un efect semnificativ asupra concentrațiilor plasmatică ale carbamazepinei sau ale metabolitului său activ la pacienții care au primit concomitent azitromicină.

Cisaprida: Cisaprida este metabolizată în ficat de către enzima CYP 3A4. Deoarece macrolidele inhibă această enzimă, administrarea concomitentă de cisapridă poate determina creșterea prelungirii intervalului QT, aritmii ventriculare și torsada vârfurilor.

Cimetidina: Într-un studiu farmacocinetic de investigare a efectelor unei doze unice de cimetidina, administrată cu 2 ore înainte de azitromicină, asupra farmacocineticii azitromicinei, nu sa observat nici o modificare a farmacocineticii azitromicinei.

Anticoagulante orale de tip cumarinic: într-un studiu de interacțiune farmacocinetică, azitromicina nu a determinat modificarea efectului anticoagulant al unei doze unice de 15 mg warfarină, administrată la voluntari sănătoși. În perioada de după punerea pe piață au existat rapoarte de potențare a efectelor anticoagulante după administrarea concomitentă de azitromicină și anticoagulante orale de tip cumarinic. Cu toate că nu s-a putut determina o relație cauzală, trebuie luată în considerare creșterea frecvenței monitorizării timpului de protrombină atunci când se utilizează azitromicină la pacienții în tratament cu anticoagulante orale de tip cumarinic.

Ciclosporină: într-un studiu de interacțiune farmacocinetică la voluntari sănătoși la care s-a administrat oral azitromicină în doză de 500 mg/zi timp de 3 zile și o doză orală unică de ciclosporină de 10 mg/kg greutate corporală, s-a observat că valorile C_{\max} și ASC_{0-5} pentru ciclosporină au fost semnificativ crescute. Ca urmare, se recomandă precauție înainte de administrarea concomitentă a acestor medicamente. Dacă administrarea concomitentă a acestor medicamente este necesară, concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei trebuie monitorizate, iar dozele trebuie ajustate corespunzător.

Efavirenz: Administrarea concomitentă a unei doze unice de 600 mg azitromicină și 400 mg efavirenz zilnic timp de 7 zile nu a determinat nicio interacțiune farmacocinetică semnificativă clinic.

Fluconazol: Administrarea concomitentă a unei doze unice de 1200 mg azitromicină nu a modificat farmacocinetica unei doze unice de 800 mg fluconazol. Expunerea totală și timpul de înjumătățire plasmatică al azitromicinei nu au fost modificate după administrarea concomitentă de fluconazol, totuși sa observat o scădere clinică nesemnificativă a C_{\max} (18%) de azitromicină.

Indinavir: Administrarea concomitentă a unei doze unice de 1200 mg azitromicină nu a avut efecte semnificative statistic asupra farmacocineticii indinavirului de 800 mg administrat de trei ori pe zi timp de 5 zile.

Metilprednisolon: într-un studiu de interacțiune farmacocinetică la voluntari sănătoși, azitromicina nu a determinat efecte semnificative asupra farmacocineticii metilprednisolonului.

Midazolam: La voluntari sănătoși, coadministrarea azitromicinei 500 mg pe zi timp de 3 zile nu a determinat modificări semnificative clinic ale farmacocineticii și farmacodinamicii unei doze unice de midazolam 15 mg.

Nelfinavir: Administrarea concomitentă de azitromicină (1200 mg) și nelfinavir la starea de echilibru (750 mg de trei ori pe zi) a determinat creșterea concentrațiilor de azitromicină. Nu au fost observate reacții adverse semnificative din punct de vedere clinic și nu este necesară ajustarea dozei.

Rifabutină: Administrarea concomitentă de azitromicină și rifabutină nu a afectat concentrațiile serice ale fiecăruia dintre medicamente.

La pacienții în tratament concomitent cu azitromicină și rifabutină a fost observată neutropenie. Deși neutropenia a fost asociată cu utilizarea rifabutinei, nu a fost stabilită o relație cauzală cu asocierea azitromicinei (vezi pct. 4.8).

Sildenafil: la voluntari sănătoși de sex masculin, nu a fost observat vreun efect al utilizării azitromicinei (500mg pe zi timp de 3 zile) asupra ASC și C_{\max} pentru sildenafil sau metabolitul său circulant principal.

Terfenadină: Studiile farmacocinetice nu au evidențiat nici o dovadă a unei interacțiuni între azitromicină și terfenadină. Au fost raportate cazuri rare în care posibilitatea unei astfel de interacțiuni nu poate fi exclusă în totalitate; totuși nu există dovezi specifice că o astfel de interacțiune a avut loc.

Teofilină: nu s-a evidențiat vreo interacțiune farmacocinetică semnificativă clinic la administrare concomitentă de azitromicină și teofilină la voluntari sănătoși. Întrucât au fost raportate interacțiuni ale altor macrolide și teofilină, se recomandă atenție la semnele care arată creșterea concentrațiilor

plasmatice ale teofilinei.

Triazolam: la 14 voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de azitromicină 500 mg în ziua 1 și 250 mg în ziua 2, împreună cu 0,125 mg triazolam în ziua 2 nu a determinat efecte semnificative a niciunui parametru farmacocinetic la triazolam, comparativ cu grupul tratat cu triazolam și placebo.

Trimetoprim/sulfametoxazol: administrarea concomitentă de trimetoprim/sulfametoxazol de două ori pe zi (160 mg/800 mg) timp de 7 zile și azitromicină 1200 mg pe zi administrată în ziua a 7-a, nu a avut efecte semnificative asupra concentrațiilor maxime, expunerii totale sau excreției urinare a trimetoprimului sau sulfametoxazolului. Concentrațiile plasmatice ale azitromicinei au fost similare celor observate în alte studii.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate despre utilizarea azitromicinei la femeile gravide. Studiile clinice la animale au demonstrat că azitromicina traversează bariera fetoplacentară, dar nu s-au evidențiat efecte negative asupra fătului. Siguranța azitromicinei nu a fost stabilită în timpul sarcinii. De aceea azitromicina poate fi 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 bine controlate la femeile care alăptează, care să fi determinat farmacocinetica excreției azitromicinei în laptele uman. Deoarece nu se știe dacă azitromicină poate determina reacții adverse la copilul alăptat la sân, în timpul tratamentului cu azitromicină, alăptarea trebuie întreruptă. Printre altele, la sugari poate apărea diaree, infecție fungică a mucoaselor, precum și sensibilizare. Se recomandă întreruperea alăptării în timpul tratamentului și încă 2 zile după întreruperea tratamentului. După această perioadă, alăptarea poate fi reluată.

Fertilitatea

În studiile de fertilitate la șobolani, a fost observată scăderea fertilității după administrarea azitromicinei. Nu se cunoaște semnificația acestui lucru la om.

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

Nu sunt disponibile date care să demonstreze efectul azitromicinei asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse identificate prin experiența studiilor clinice și supravegherea după punerea pe piață clasificate pe organe, aparate și sisteme și în funcție de frecvență. Reacțiile adverse identificate din experiența după punerea pe piață sunt incluse cu caractere italice. Gruparea de frecvențe este definită folosind următoarea convenție:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$)
- Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)

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

Reacțiile adverse posibile sau probabile legate de azitromicină pe baza experienței din studiile clinice și a supravegherii după punerea pe piață:

	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări			Candidoză, infecție vaginală, pneumonie, infecție fungică, infecție bacteriană, faringită, gastroenterit, afecțiuni respiratorie, rinită, candidoză orală			Colită pseudomembranoasă (vezi pct. 4.4)
Tulburări hematologice și limfatice			Leucopenie, neutropenie, eozinofilie			Trombocitopenie, anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar			Angioedem, 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			Sincopă, convulsii, hipoestezie, hiperactivitate psihomotorie, anosmie, ageuzie, parosmie, miastenia gravis (vezi pct. 4.4).
Tulburări oculare			Tulburare a vederii			
Tulburări acustice și vestibulare			Tulburare de auz, vertij			Afectarea auzului, inclusiv surditate și/sau tinitus
Tulburări cardiace			Palpitații			Torsada vârfulor (vezi pct. 4.4), aritmie (vezi pct. 4.4) inclusiv tahicardie

						ventriculară, QT prelungit pe EKG (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 eructație, ulcerații bucale, hipersecreție salivară			Pancreatită, decolorarea limbii
Tulburări hepatobiliare				Funcție hepatică anormală, icter colestatic		Insuficiență hepatică (rareori letală) (vezi pct. 4.4), hepatită fulminantă, necroză hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupecție cutanată, prurit, urticarie, dermatită, xerodermie, hiperhidroză	Reacție de fotosensibilitate, pustuloză exantematică acută generalizată (PEGA)	DRESS	Sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, eritem polimorf
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Osteoartrită, mialgie, durere dorsală, durere cervicală			Artralgie
Tulburări renale și ale căilor urinare			Disurie, durere renală			Insuficiență renală acută, nefrită interstițială
Tulburări ale aparatului			Metroragie, tulburare testiculară			

genital și sânelui						
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Edem, astenie, indispoziție, fatigabilitate, edemul feței, durere toracică, febră, durere, edem periferic			
Investigații		Limfocitopenie, eozinofilie, scăderea concentrațiilor plasmaticice ale bicarbonatului, basofilie, monocitofilie, neutrofilie	Creșterea ALT și AST, creșterea bilirubinemi ei, creșterea uremiei, creșterea creatininemi ei, potasemie anormală, creșterea concentrațiilor or fosfatazei alcaline, creșterea cloremiei, creșterea glicemiei, trombocitoză, scăderea hematocritului, creșterea concentrațiilor or plasmaticice ale bicarbonatului, natremie anormală			

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:

	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		Tulburare vizuală	
Tulburări acustice și vestibulare		Surditate	Deficiențe de auz, 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		Erupții cutanate, prurit	Sindrom Stevens-Johnson, reacție de fotosensibilitate
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. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale: <http://www.amed.md> sau e-mail: farmacovigilenta@amed.md.

4.9 Supradozaj

Simptome

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

Tratament

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: antibacteriene pentru uz sistemic, macrolide, codul ATC: J01FA10.

Mecanism de acțiune

Azibiot este un antibiotic macrolidic aparținând grupului azalidic. Molecula este construită prin adăugarea unui atom de azot în inelul de lactonă al eritromicinei A. Mecanismul de acțiune al

azitromicinei se bazează pe suprimarea sintezei proteinelor bacteriene prin legarea la subunitatea ribosomală 50s și inhibarea translocării peptidelor.

Relație farmacocinetică/faramodinamică:

Pentru azitromicină, ASC/MIC este parametrul major PK/PD corelat cel mai bine cu eficacitatea azitromicinei.

Mecanismul rezistenței

Rezistența organismelor Gram-pozitive la macrolide implică de obicei alterarea unui situs de legare antimicrobial. Tipul mLSB de rezistență (vezi mai jos), care poate exista la stafilococi sau poate fi indus la stafilococi streptococi prin expunerea la anumite macrolide, este mediat de o varietate de gene dobândite (familia *erm*) care codifică metilazele țintite asupra centrului peptidil transferazei din unitatea ribozomală ARN 23S.

Metilarea împiedică legarea medicamentelor antibacteriene la ribozom și crește rezistența încrucișată la macrolide (la toate macrolidele esențiale), lincosamide și streptogramine de tip B, dar nu la streptogramine de tipul A. Mecanisme mai puțin frecvente de rezistență includ degradarea antimicrobienei prin inactivarea unor enzime, cum sunt esterazele, și prin efluxul activ al antimicrobienei din bacterie.

Organismele Gram-negative pot fi rezistente înăscut la macrolide, din cauza inabilității macrolidelor de a penetra în mod eficient membrana celulară externă. Macrolidele care au o penetrare mai bună pot avea și acțiune împotriva unor microorganisme Gram-negative.

Microorganisme Gram-negative pot de asemenea să producă metilaze ribozomale sau enzime de inactivare a macrolidelor.

Puncte critice

Limitele de sensibilitate la azitromicină pentru agenții patogeni tipici bacterieni: EUCAST (Comitetul European pentru testarea sensibilității antimicrobiene)

Patogeni	Valori critice ale CMI (mg/l)	
	Sensibile (mg/l)	Rezistente (mg/l)
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus spp.</i> (Group 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

Sensibilitate

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în timp pentru speciile selecționate; sunt necesare informații locale despre rezistență, în special pentru tratarea infecțiilor severe. Este necesar să se ceară sfatul experților când prevalența rezistenței locale pune la îndoială folosirea azitromicinei.

Tabel de susceptibilități

Specii obișnuit sensibile
Aerobe Gram-pozitive

<i>Mycobacterium avium</i> ^o <i>Streptococcus pyogenes</i> ¹
Aerobe Gram-negative
<i>Haemophilus influenzae</i> ^s <i>Moraxella catarrhalis</i> ^o <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Alte microorganisme
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o <i>Chlamydia trachomatis</i> ^o <i>Legionella spp.</i> ^o <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă.
Aerobe Gram-pozitive
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-susceptible) <i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-resistant) ⁺ <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
Microorganisme cu rezistență înăscută
Aerobe Gram-negative
<i>Escherichia coli.</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

^o La momentul publicării nu existau date. În literatura de specialitate, lucrările standard și în ghidurile de tratament se presupune ca microorganismele sunt sensibile.

¹ Rata rezistenței în unele studii este $\geq 10\%$.

^s Specii care posedă o sensibilitate naturală intermediară (în absența mecanismului de rezistență dobândită)

⁺ Rata rezistenței de peste 50% în cel puțin o regiune a UE.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea după administrarea orală este de aproximativ 37%. Concentrațiile maxime în plasmă sunt atinse la 2-3 ore după 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 oral are o largă distribuție în organism. Studiile farmacocinetice au demonstrat o concentrare a azitromicinei semnificativ mai mare (de 50 de ori mai mare) în țesuturi decât cea plasmatică, ceea ce indică o legare puternică la nivelul țesuturilor. Concentrațiile din țesuturile țintă, cum sunt plămânii, amidgalele și prostata depășesc CMI_{90} pentru patogenii probabili, după administrarea unei sigure doze de 500 mg.

În testele la animale, concentrații mari de azitromicină au fost observate în fagocite. De asemenea, s-a stabilit că în timpul fagocitozei active se eliberează concentrații mai mari de azitromicină, decât din fagocitele inactive. În consecință, în testele la animale, concentrațiile de azitromicină din zonele inflamatorii erau mari.

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 timpului de înjumătățire tisular prin eliminare de 2-4 zile.

Aproximativ 12 % din doza de azitromicină administrată intravenos este excretată nemodificată 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.

Farmacocinetica la grupe speciale de populație

Insuficiență renală

După administrarea unei sigure doze orale de azitromicină 1 g, valorile medii ale C_{max} și ASC_{0-120} 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 ASC_{0-120} au crescut cu 61% și, respectiv, 35%, comparativ cu valorile normale.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, nu se observă modificări marcate ale farmacocineticii plasmatice a azitromicinei, comparativ cu funcția hepatică normală. 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.

Investigațiile electrofiziologice au arătat că azitromicina prelungește intervalul QT.

Potențial carcinogen:

Studiile pe termen lung efectuate la animale pentru a evalua potențialul carcinogen nu au fost efectuate deoarece medicamentul este indicat doar pentru tratamentul pe termen scurt. În alte studii nu s-au observat semne indicative de activitate 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 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. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Amidon pregelatinizat

Crospovidonă

Hidrogenofosfat de calciu

Laurilsulfat de sodiu

Stearat de magneziu (E470b)

Film

Hipromeloză

Dioxidul de titan (E171)

Lactoză monohidrat

Triacetină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

60 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister (PVC/Alu-folie): 3 comprimate filmate, într-o cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

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

8. NUMĂRUL(ELE) CERTIFICATULUI DE ÎNRGISTRARE

25579

9. DATA AUTORIZĂRII

21.06.2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2019

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