

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AZINFEXIN 250 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 comprimat filmat conține:

substanța activă: azitromicină (sub formă de dihidrat de azitromicină) 250 mg;

Excipienți:

carboximetil celuloză de sodiu – 9,00 mg

laurilsulfat de sodiu – 7,50 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Comprimate filmate de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Azinfexin este indicat în tratamentul următoarelor infecții bacteriene determinate de microorganisme susceptibile la azitromicină: infecții ale căilor respiratorii inferioare precum bronșita, pneumonia comunitară ușoară cauzată de *S.pneumonia* sau *H.influenza*; infecții cutanate și ale țesuturilor moi; otita medie acută și infecții ale căilor superioare inclusiv sinuzita.

Se administrează în tratamentul faringitei/tonzilitei cauzate de *Streptococcus pyogenes*, în caz de alergie la peniciline.

Azinfexin este indicat în tratamentul infecțiilor genitale necomplicate, sexual transmisibile la bărbați și femei cauzate de *Chlamydia trachomatis*.

De asemenea, este indicat pentru tratamentul ulcerelor țesuturilor moi cauzate de *Haemophilus ducreyi* și infecții genitale necomplicate cauzate de *Neisseria gonorrhoeae* non-multirezistentă, cu toate acestea infecția concomitentă cu *Treponema pallidum* trebuie să fie exclusă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze/frecvența și durata administrării

Azinfexin trebuie administrat într-o singură doză zilnică.

Durata tratamentului diferitelor infecții este menționată mai jos.

Adulți

Doza în tratamentul infecțiilor genitale necomplicate, sexual transmisibile cauzate de *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi* sau *Neisseria gonorrhoeae* sensibilă este de 1000 mg, administrată ca doză orală unică.

Doza în tratamentul faringitei/tonzilitei cauzate de *Streptococcus pyogenes* este de 500 mg în prima zi și 250 mg în ziua a doua până la a cincea zi, durata tratamentului constituie 5 zile.

Pentru alte indicații doza totală este de 1500 mg, câte 500 mg pe zi, administrată trei zile.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Azitromicina sub formă de comprimate se administrează cu o oră înainte sau peste două ore după mese.

Informație specială pentru grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (RFG ≤ 80 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG < 10 ml/min) azitromicina se va administra cu precauție (pct. 4.4).

Insuficiența hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată pot fi administrate aceleași doze ca și la pacienții cu funcție hepatică normală. Deoarece azitromicina este metabolizată la nivel hepatic și se excretă prin bilă, preparatul nu se va administra la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Nu au fost efectuate studii cu privire la tratamentul cu azitromicină a pacienților cu insuficiență hepatică (pct. 4.4).

Copii

Pentru copii cu masă corporală peste 45 kg se vor administra dozele recomandate pentru adulți.

Pentru toate indicațiile, cu excepția faringitei/tonzilitei, doza totală recomandată constituie 1500 mg, divizată în 3 zile (câte 500 mg o dată pe zi). Doza în tratamentul faringitei/tonzilitei cauzate de *Streptococcus pyogenes* este de 500 mg în prima zi și 250 mg în ziua a doua până la a cincea, durata tratamentului constituie 5 zile.

Pentru copii cu masă corporală sub 45 kg preparatul se recomandă de administrat sub formă de suspensie orală.

Nu au fost stabilite eficacitatea și siguranța azitromicinei pentru copii cu vârsta mai mici de 6 luni, de aceea nu se recomandă de administrat la copii cu vârsta sub 6 luni.

Vârstnici

La vârstnici se vor administra doze recomandate pentru adulți.

4.3 Contraindicații

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

Deoarece există o posibilitate de ergotism, azitromicina și derivații de ergot nu trebuie să se administreze concomitent.

4.4 Atenționări și precauții speciale de utilizare

Similar eritromicinei și altor macrolide, în cazuri rare au fost raportate reacții alergice severe, incluzând edem angioneurotic, anafilaxie, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (rareori letale). În pofida tratamentului simptomatic inițial de succes a simptomelor alergice, atunci când tratamentul simptomatic a fost întrerupt, unele dintre aceste reacții au avut simptome recurente la unii pacienții care deja nu administrau azitromicină. Acești pacienți trebuie tratați adecvat și necesită o perioadă mai îndelungată de monitorizare. Corelația dintre aceste episoade ale timpului de înjumătățire tisular al azitromicinei și expunere ulterioară prelungită la antigen nu se cunoaște până în prezent.

Dacă apare o reacție alergică, trebuie să fie instituită o terapie adecvată. Medicii trebuie să fie conștienți de faptul că reapariția simptomelor alergice poate apărea atunci când terapia simptomatică este întreruptă.

Similar administrării altor antibiotice, se recomandă atenție la simptomele de suprainfecție cu microorganisme rezistente, cum ar fi fungii.

Diaree asociată cu *Clostridium difficile* (DACD)

Diaree asociată cu *Clostridium difficile* (DACD) a fost raportată în cazul utilizării majorității medicamentelor antibacteriene, inclusiv azitromicină, simptomele variind de la diaree ușoară până la colită letală. Tratamentul cu medicamente antibacteriene modifică flora normală a colonului, ducând la proliferarea *Clostridium difficile*.

Clostridium difficile produce toxine de tip A și B care contribuie la dezvoltarea DACD. Tulpinile de *Clostridium difficile* producătoare de hipertoxine determină morbiditate și mortalitate crescută, deoarece pot fi rezistente la antibiotice și pot duce la colectomie. DACD trebuie luată în considerare în cazul tuturor pacienților care prezintă diaree ca

urmare a utilizării de antibiotice. Este necesar un o anamneză atentă, pentru că DACD poate apărea la mai mult de două luni după administrarea medicamentelor antibacteriene.

Dacă DACD este suspectată sau confirmată, poate fi necesară întreruperea administrării antibioticelor care nu sunt indicate împotriva *C. difficile*. Conform indicațiilor clinice trebuie să fie instituite reglarea echilibrului hidro-electrolitic, suplimentarea de proteine, tratamentul cu antibiotice împotriva *C. difficile*, și evaluarea chirurgicală.

Exacerbarea miastenia gravis

S-a observat exacerbarea simptomelor de miastenia gravis sau apariția unor noi sindroame miastenice la pacienții cărora li se administrează tratament cu azitromicină (vezi pct. 4.8).

Prelungire a intervalului QT

S-a observat prelungirea repolarizării cardiace și a intervalului QT, asociate cu riscul de apariție a aritmiilor cardiace și a torsadei vârfurilor în cazul tratamentului cu alte macrolide, inclusiv azitromicină. Cazuri de torsada vârfurilor au fost raportate spontan în timpul după punerea pe piață la pacienții tratați cu azitromicina.

Medicii trebuie să ia în considerare riscul de prelungire a intervalului QT, care pot fi fatale atunci când riscurile depășesc beneficiile azitromicinei pentru următoarele grupuri de pacienți:

- **pacienții cu prelungire cunoscută a intervalului QT, torsada vârfurilor în antecedente, sindromul de QT lung congenital, bradiaritmii sau insuficiență cardiacă decompensată;**
- **care sunt tratați în același timp cu alte preparate cunoscute pentru capacitatea de a prelungi intervalul QT;**
- **pacienți cu afecțiuni proaritmogene curente, cum ar fi hipokaliemie necorectată sau hipomagneziemie, bradicardie clinic semnificativă, și la pacienții care administrează antiaritmice clasa IA (chinidina, procainamida) sau clasa III (dofetilidă, amiodaronă, sotalol).**

Pacienții vârstnici pot fi mai sensibili la efectele asociate medicamentelor administrate asupra intervalului QT.

Tulburări gastrointestinale

Când azitromicina a fost administrată la un număr limitat de pacienți cu RFG <10 ml/min s-a observat o incidență mai mare a evenimentelor adverse gastrointestinale (8 din 19 subiecți).

Dezvoltarea de bacterii rezistente la medicamente

Prescrierea Azinfexin în absența unei infecții bacteriene dovedite sau suspectate crește riscul de dezvoltare a bacteriilor rezistente la medicamente.

Conținutul de sodiu

Fiecare comprimat Azinfexin conține <1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Se recomandă precauție în cazul administrării azitromicinei la pacienții care utilizează alte medicamente care prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.4).

Antiacide

În cadrul unui studiu farmacocinetic privind administrarea concomitentă de antiacide și azitromicină nu s-au observat efecte asupra biodisponibilității, deși nivelurile plasmatiche maxime au fost reduse cu aproximativ 25%. La pacienții care administrează azitromicină și antiacide, aceste medicamente nu se vor administra concomitent.

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 la starea de echilibru a didanozinei, comparativ cu placebo.

Digoxină

S-a raportat că, unele antibiotice macrolide la unii pacienți afectează metabolismul microbial al digoxinei în tractul gastrointestinal. Prin urmare, la pacienții tratați concomitent cu azitromicină și digoxină trebuie avut în vedere riscul creșterii concentrațiilor plasmatică ale digoxinei.

Cetirizină

La voluntarii sănătoși, administrarea concomitentă de azitromicină timp de 5 zile, împreună cu 20 mg cetirizină nu a determinat la starea de echilibru interacțiuni farmacocinetice și nici modificări semnificative ale intervalului QT.

Zidovudină

Administrarea a 1000 mg de azitromicină în doză unică și 600 mg sau 1200 mg azitromicină în doze repetate a avut efect minim asupra farmacocineticii plasmatică sau asupra excreției urinare a zidovudinei sau asupra metabolitului său glucuroconjugat. 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.

Azitromicina nu interacționează în mod semnificativ cu sistemul hepatic al citocromului P450. Se presupune ca nu au loc interacțiunile farmacocinetice observate la eritromicină sau alte macrolide. În cazul azitromicinei nu are loc inducția sau inactivarea citocromului P450 hepatic prin intermediul complexului citocrom-metabolit.

Derivați de ergot

Nu se recomandă administrarea concomitentă a azitromicinei și a derivaților de ergot, datorită posibilității teoretice de apariție a ergotismului

Au fost realizate studii farmacocinetice privind interacțiunea dintre azitromicină și următoarele medicamente cunoscute pentru metabolizarea extensivă mediată de citocromul P450. **Atorvastatină**

Administrarea concomitentă a atorvastatinei (10 mg/zi) și azitromicinei (500 mg/zi) nu modifică concentrațiile plasmatică ale atorvastatinei (pe baza unui experiment de inhibiție a HMG CoA-reductazei).

Efavirenz

Administrarea concomitentă a unei doze unice de 600 mg azitromicină și 400 mg efavirenz timp de 7 zile nu a determinat interacțiuni farmacocinetice clinic semnificative.

Fluconazol

Administrarea concomitentă a unei doze unice de 1200 mg azitromicină nu a influențat farmacocinetica unei doze de 800 mg fluconazol. Expunerea totală la azitromicină și timpul de înjumătățire plasmatic au rămas neschimbate, deși s-a observat o scădere clinic nesemnificativă a C_{max} (18%).

Indinavir

Administrarea concomitentă a unei doze unice de 1200 mg azitromicină nu a influențat semnificativ statistic farmacocinetica indinavirului administrat în doză de 800 mg de trei ori pe zi timp de 5 zile.

Carbamazepină

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

Anticoagulante orale de tip cumarinic

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.

Metilprednisolon

Într-un studiu de interacțiune farmacocinetică la voluntari sănătoși, azitromicina nu a avut efecte semnificative asupra proprietăților farmacocinetice ale metilprednisolonului.

Midazolam

La voluntarii sănătoși, administrarea concomitentă a 500 mg/zi azitromicină, timp de 3 zile, nu a determinat modificări semnificative clinic, la nivelul farmacocineticii și farmacodinamicii unei doze unice de 15 mg midazolam.

Nelfinavir

Administrarea concomitentă de azitromicină (1200 mg) și nelfinavir la starea de echilibru (750 mg de trei ori pe zi) a determinat creșterea cu 100% a absorbției și biodisponibilității a azitromicinei. Nu a existat nici un efect semnificativ asupra ratei de absorbție sau a ratei clearance-ului. Nu au fost înregistrate reacții adverse clinice relevante și nu este necesară ajustarea dozei. Consecințele clinice ale acestei interacțiuni nu sunt cunoscute, totuși este necesară prudență atunci când se prescrie azitromicină la pacienții care administrează nelfinavir.

Rifabutină

Administrarea concomitentă de azitromicină și rifabutină nu afectează concentrația plasmatică a nici unuia 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).

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 (cu 24% și 21%, respectiv), cu toate acestea nu au fost observate modificări semnificative la $ASC_{0-\infty}$. Ca urmare, se recomandă 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.

Sildenafil

La voluntarii sănătoși de sex masculin nu s-au evidențiat efecte ale azitromicinei (500 mg/zi timp de 3 zile) asupra ASC și C_{max} ale sildenafil sau a metabolitului său circulant.

Cimetidină

Cimetidina administrată cu 2 ore înainte de azitromicină nu a influențat farmacocinetica azitromicinei.

Teofilină

Nu s-a evidențiat nici o interacțiune farmacocinetică semnificativă din punct de vedere clinic între azitromicină și teofilină, administrate concomitent la voluntari sănătoși. Concentrația plasmatică de teofilină poate fi crescută la pacienții care administrează Azinfexin.

Triazolam

La 14 voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de 500 mg azitromicină în ziua 1, respectiv 250 mg în ziua 2 și de 0,125 mg triazolam în ziua 2, nu a avut niciun efect semnificativ asupra farmacocineticii triazolamului comparativ cu placebo.

Trimetoprim/sulfametoxazol

Administrarea de trimetoprim/sulfametoxazol (160 mg/800 mg) timp de 7 zile împreună cu 1200 mg azitromicină în ziua 7 nu a avut niciun efect asupra concentrației

maxime, expunerii totale sau excreției urinare a trimetoprimului sau a sulfametoxazolului. Concentrațiile serice de azitromicină au fost similare celor observate în alte studii.

Informație suplimentară pentru grupe speciale de pacienți

Nu există date disponibile.

Populația pediatrică

Nu există date disponibile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Recomandații generale

Sarcina categoria B.

Femeile cu potențial fertil / Control al nașterii (contracepție)

Studiile la animale efectuate cu concentrații de doze toxice materne ușoare până la moderate sunt insuficiente cu privire a efectelor nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare / fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Prin urmare, ar trebui să fie utilizate metode de contracepție adecvate la femeile care doresc să rămână gravide sau sunt nesigure privind sarcina în timp ce utilizează acest medicament.

Sarcina

Nu sunt disponibile date adecvate privind utilizarea de azitromicină la femeile gravide. Au fost efectuate studii la animale cu concentrații de doze toxice materne ușoare până la moderate. În aceste studii, nu a fost determinată nici o dovadă de afectare a fătului din cauza azitromicinei.

Riscurile potențiale pentru om nu sunt cunoscute. Azitromicina nu se va administra în sarcină, cu excepția cazului când este absolut necesar.

Alăptare

Nu se cunoaște dacă azitromicina se excretă în laptele matern. Decizia de a continua / întrerupe alăptarea sau de a continua / întrerupe tratamentul cu azitromicină, ar trebui să fie luată ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu azitromicina la femei.

Abilitatea de a concepe / fertilitate

Nu există date suficiente.

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

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

4.8 Reacții adverse

Azinfexin este bine tolerat, cu incidență joasă de reacții adverse.

Frecvențele reacțiilor adverse sunt clasificate astfel:

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 pot fi estimate din datele disponibile).

Infecții și infestări

Mai puțin frecvente: candidoză, candidoză orală, infecții vaginale.

Cu frecvență necunoscută: colită pseudomembranoasă.

Tulburări hematologice și limfatice

Mai puțin frecvente: leucopenie, neutropenie

Cu frecvență necunoscută: trombocitopenie, anemie hemolitică.

Tulburări ale sistemului imunitar

Mai puțin frecvente: edem angioneurotic, hipersensibilitate.

Cu frecvență necunoscută: reacții anafilactice.

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: anorexie.

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: nervozitate.

Rare: agitație.

Cu frecvență necunoscută: agresivitate, anxietate.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: amețeli, cefalee, parestezie, disgeuzie.

Mai puțin frecvente: hipoestezie, somnolență, insomnie.

Cu frecvență necunoscută: sincopă, convulsii, hiperactivitate psihomotorie, anosmie, ageuzie, parosmie, Miastenia gravis.

Tulburări oculare

Frecvente: tulburări vizuale.

Tulburări acustice și vestibulare

Frecvente: surditate.

Mai puțin frecvente: tulburări auditive, tinitus.

Rare: vertij.

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: palpitații.

Cu frecvență necunoscută: torsada vârfurilor, aritmie, inclusiv tahicardie ventriculară.

Tulburări vasculare

Cu frecvență necunoscută: hipotensiune arterială.

Tulburări gastrointestinale

Foarte frecvente: diaree, dureri abdominale, greață, flatulență.

Frecvente: vărsături, dispepsie.

Mai puțin frecvente: gastrită, constipație.

Cu frecvență necunoscută: decolorare a limbii, pancreatită.

Tulburări hepatobiliare

Mai puțin frecvente: hepatită.

Rare: anomalii ale funcției hepatice.

Cu frecvență necunoscută: insuficiență hepatică**, hepatită fulminantă, necroză hepatică, icter colestatic.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: erupții cutanate, prurit.

Mai puțin frecvente: sindrom Stevens-Johnson, reacții de fotosensibilitate, urticarie.

Cu frecvență necunoscută: necroliză epidermică toxică, eritem polimorf.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: artralgie.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Cu frecvență necunoscută: nefrită interstițială și insuficiență renală acută.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente: oboseală.

Mai puțin frecvente: edem, dureri în piept, stare generală de rău, astenie.

Investigații diagnostice

Frecvente: scăderea numărului de limfocite, creșterea numărului de eozinofile, scăderea dioxidului de carbon sanguin.

Mai puțin frecvente: creșterea concentrației plasmatică a aspartat aminotransferazei, creșterea concentrației plasmatică a alanin aminotransferazei, hiperbilirubinemie, hiperuremie, hipercreatininemie și modificări ale potasemiei.

Cu frecvență necunoscută: prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă.

** rar cu evoluție letală.

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.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

Simptomele caracteristice de supradozaj cu antibiotice macrolide sunt: pierderea reversibilă a auzului, simptome severe de greață, vărsături și diaree.

Tratament

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene de uz sistemic, macrolide.

Codul ATC: J01FA10.

Mecanism de acțiune

Azitromicina este un antibiotic din grupa macrolidelor azalide. Molecula este construită prin introducerea unui atom de azot în inelul lactonei al eritromicinei A. Denumirea chimică a azitromicinei este 9-dezoxi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicina A. Greutatea moleculară este de 749.0. Mecanismul acțiunii azitromicinei se bazează pe supresia sintezei proteinelor bacteriene prin legarea de subunitatea ribozomală 50 S, împiedicând translocarea peptidelor.

Electrofiziologia cardiacă

Prelungirea intervalului QT a fost studiată într-un studiu clinic randomizat, controlat cu placebo paralel la 116 de subiecți sănătoși care au primit fie clorochină (1000 mg), în monoterapie sau în combinație cu azitromicină (500 mg, 1000 mg și 1500 mg o dată pe zi). Administrarea concomitentă a azitromicinei a crescut intervalului QTc într-o manieră dependentă de doză și concentrație. În comparație cu clorochina în monoterapie, media maximă (95% intervalul de încredere superior legat) crește în QTcF a fost 5 (10) ms, 7 (12) ms și 9 (14) ms cu administrarea concomitentă a 500 mg, 1000 mg și 1500 mg azitromicină, respectiv.

Mecanismul rezistenței

Rezistența la azitromicină poate fi naturală sau dobândită. Există trei mecanisme principale de rezistență bacteriană: alterarea locului țintă, alterarea transportului antibioticului și modificări ale antibioticului.

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

Concentrații critice

Valorile critice ale sensibilității la azitromicină recomandate de Comitetul Național al Standardelor Clinice de Laborator din Statele Unite (CNSCL), sunt:

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

Susceptibilitate

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.

Spectrul antibacterian al azitromicinei

Specii frecvent susceptibile
Microorganisme aerobe gram-pozitiv
<i>Staphylococcus aureus</i> (tulpinile sensibile la meticilină)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (tulpinile sensibile la penicilină)
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Grup A)
Microorganisme aerobe gram-negativ
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Microorganisme anaerobe
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp</i>
Alte microorganisme
<i>Chlamydia trachomatis</i>
Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă
Microorganisme aerobe gram-pozitiv
<i>Streptococcus pneumoniae</i> tulpini parțial rezistente la penicilină tulpini rezistente la penicilină
Microorganisme rezistente natural
Microorganisme aerobe gram-pozitiv
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> meticilino-rezistent* (SAMR)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> meticilino-rezistent* (SEMR)
Microorganisme anaerobe
Grupul <i>Bacteroides fragilis</i>

* *Staphylococcus* meticilino-rezistent prezintă rezistență la macrolide și au fost plasați în această categorie pentru că sunt foarte rar sensibili la azitromicină.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea azitromicinei după administrare orală este de circa 37%. La administrarea azitromicinei după o masă substanțială biodisponibilitatea ei se reduce până la 50%. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după 2-3 ore de la administrarea medicamentului.

Distribuție

Studiile farmacocinetice au demonstrat, că concentrațiile măsurate ale azitromicinei în țesuturi sunt evident, mai mari decât în plasmă (de 50 de ori mai mare decât concentrația maximă din plasmă), ceea ce indică o legare puternică la nivelul țesuturilor. Concentrațiile în țesuturile țintă precum plămâni, tonzile, și prostată depășesc valorile CIM₉₀ pentru patogeni sensibili după o singură doză de 500 mg.

Legarea azitromicinei de proteinele plasmatică este variabilă și variază de la 12% la 0,5 micrograme/ml până la 52% la 0,05 micrograme/ml, depinzând de concentrația plasmatică. Volumul mediu de distribuție la starea de echilibru este aproximativ 31 l/kg.

După administrarea orală de doze zilnice de 600 mg azitromicină, media concentrației plasmatică maxime (C_{max}) a fost de 0,33 μg/ml și 0,55 μg/ml în ziua 1 și, respectiv, ziua 2.

Biotransformare

Nu există date suficiente.

Eliminare

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

Aproximativ 12 % din doza de azitromicină administrată intravenos este excretată nemetabolizată prin urină timp de 3 zile, majoritatea în primele 24 ore. Concentrații foarte mari de substanță activă nemetabolizată au fost determinate în bila umană, împreună cu 10 metaboliți. Compararea cromatografiei de lichide de înaltă performanță (HPLC) și a testelor microbiologice la nivelul țesuturilor sugerează că metaboliții nu participă la activitatea microbiologică a azitromicinei. Liniaritate / non-liniaritate

Nu există date suficiente.

Grupuri speciale de pacienți

Vârstnici

După un tratament de 5 zile, la voluntarii în vârstă (> 65 de ani) valorile măsurate ale ASC au fost ușor mai mari decât la voluntarii mai tineri (<40 de ani). Aceste diferențe nu sunt considerate semnificative clinic, de aceea nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiența renală

Parametrii farmacocinetici ale azitromicinei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (rata filtrației glomerulare (RFG) 10-80 ml/min) nu au fost afectați după administrarea unei doze unice de 1 g azitromicină utilizând o formă farmaceutică cu eliberare imediată. S-au observat diferențe semnificative statistic între valorile ASC₀₋₁₂₀ (8,8 mg x oră/ml comparativ cu 11,7 mg x oră/ml), C_{max} (1,0 μg/ml comparativ cu 1,6 μg/ml) și ale clearance-ului renal (CLr) (2,3 ml/min/kg comparativ cu 0,2 ml/min/kg) între grupul de pacienți cu insuficiență renală severă (RFG < 10 ml/min) și grupul de pacienți cu funcție renală normală.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A) până la moderată (clasa B), nu există dovezi ale unor modificări marcate ale parametrilor farmacocinetici plasmatici ai azitromicinei comparativ cu cei ai pacienților cu funcție hepatică normală. Clearance-ul renal al azitromicinei pare să crească la acești pacienți, poate pentru a compensa scăderea clearance-ului hepatic.

5.3 Date preclinice de siguranță

În testele la animale în care s-au utilizat doze mai mari de 40 de ori decât dozele clinice terapeutice, azitromicina a determinat fosfolipidoză reversibilă, dar, de regulă, nici o consecință toxicologică reală nu a fost observată, ca fiind asociată cu aceasta. Relevanța acestei observații este necunoscută la persoanele cărora li se administrează azitromicină în conformitate cu recomandările.

Investigațiile electrofiziologice au arătat că azitromicina prelungește intervalului 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 și nu există dovezi de acțiune carcinogenă.

Potențial mutagen

Nu există nici o dovadă cu privire la potențialul pentru mutații genetice și cromozomiale în modelele de teste *in vivo* și *in vitro*.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

În studiile de embrio-toxicitate la șoareci și șobolani nu s-au observat efecte teratogene. La șobolan, dozele de azitromicină de 100 și 200 mg/kg/zi au dus la o ușoară întârziere în osificarea fetală și în creșterea în greutate a mamei. În studiile peri-/postnatale la șobolani, au fost observate o ușoară întârziere în dezvoltarea fizică și întârzierea apariției reflexelor, în urma tratamentului cu doze de azitromicină ≥ 50 mg /kg/zi.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților:

Nucleu: fosfat de calciu dibazic anhidru, carboximetil celuloză de sodiu 150 (Nymcel 150), celuloză microcristalină PH 102, laurilsulfat de sodiu, stearat de magneziu;

Film: (Opadry OY-D-7233 alb) hipromeloză, dioxid de titan, talc, polietilenglicol/macrogol, laurilsulfat de sodiu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVDC transparent pe o parte și folie de aluminiu imprimată pe partea cealaltă. Câte 6 comprimate în ambalaj.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

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

7. DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE INREGISTRARE

DEVA HOLDING A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No: 1 34303

Küçükçekmece /ISTANBUL/TURCIA

Tel: +90 212 692 92 92

Fax: +90 212 697 00 24

8. NUMĂRUL(ELE) CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

22217

9. DATA AUTORIZĂRII

15.02.2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2016