

Anexă III
**Amendamente la punctele relevante din Informațiile referitoare la
medicament**

Notă:

Aceste amendamente la punctele relevante din informațiile referitoare la medicament reprezintă rezultatul procedurii de arbitraj.

Informațiile referitoare la medicament pot fi actualizate ulterior de către autoritățile competente din statul membru, în colaborare cu statul membru de referință, după caz, în conformitate cu procedurile descrise în Capitolul 4 al Titlului III din Directiva 2001/83/CE.

Amendamente la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament

Informațiile referitoare la medicament existente se modifică (prin introducerea, înlocuirea sau eliminarea textului, după caz) pentru a reflecta formularea convenită, așa cum se prevede mai jos.

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

**Forme farmaceutice orale solide (comprimate filmate și capsule)
(concentrații autorizate: 125 mg, 250 mg, 500 mg, 600 mg) și
comprimate dispersabile (concentrații autorizate: 250 mg, 500 mg, 600 mg, 1 000 mg)**

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

[Acest punct trebuie citit după cum se indică mai jos. Indicațiile trebuie puse în aplicare numai dacă medicamentul are deja aprobare pentru afecțiunea respectivă.

Informațiile legate de următoarele indicații trebuie eliminate de pretutindeni:

- Infecții gastro-duodenale cauzate de *Helicobacter pylori*
- Tratamentul acneei vulgare (moderate)
- Prevenirea exacerbărilor astmului bronșic eozinofilic și non-eozinofilic]

<Numele inventat> este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții la adulți și adolescenți cu greutatea minimă de 45 kg (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- Amigdalită și faringită streptococică acută
- Sinuzită bacteriană acută
- Otită medie bacteriană acută
- Pneumonie comunitară (PC)
- Infecții cutanate și ale țesuturilor moi de etiologie bacteriană, acute (ABSSSI)
- Eritem migrator (faza localizată a bolii Lyme, cu debut precoce)
- Abcese parodontale și parodontită
- Uretrită și cervicită cauzate de *Chlamydia trachomatis*
- Uretrită și cervicită cauzate de *Neisseria gonorrhoeae*, în asociere cu alt agent antibacterian adecvat (de exemplu, ceftriaxonă)
- Prostatită cronică cauzată de *Chlamydia trachomatis*
- Șancroid
- Infecție cu complexul *Mycobacterium avium* diseminată (IMACD), la persoane cu infecție HIV în stadiu avansat, în asociere cu etambutol

De asemenea, <Numele inventat> este indicat pentru profilaxia infecției cu complexul *Mycobacterium avium* (MAC) la persoane cu HIV cu restabilire inadecvată a sistemului imunitar.

<Numele inventat> este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu exacerbare acută a bronșitei cronice sau cu boală inflamatorie pelvină, în cazul celei din urmă întotdeauna în asociere cu alt (alți) agent (agenți) antibacterian (antibacterieni) adecvat (adecvați) (de exemplu metronidazol).

Trebuie avute în vedere recomandările oficiale privind utilizarea adecvată a agenților antibacterieni.

4.2 Doze și mod de administrare

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Doze

Adulți și adolescenți cu greutatea minimă de 45 kg

Azitromicina trebuie administrată sub forma unei doze zilnice unice.

[Recomandările de doze prezentate în tabelul 1 trebuie să fie în concordanță cu pct. 3 și pct. 4.1; tabelul trebuie să includă informații privind dozele numai pentru indicațiile aprobate; schema de administrare de 5 zile trebuie inclusă în tabelul de doze de mai jos numai dacă poate fi utilizată împreună cu medicamentul, de exemplu comprimate de 250 mg sau comprimate de 500 mg cu linie mediană specială pentru divizarea comprimatului în doze egale]

Tabelul 1: Recomandări de doze pentru adulți și adolescenți cu greutatea minimă de 45 kg

Indicație	Schemă de administrare cu azitromicină
Amigdalită și faringită streptococică acută	500 mg/zi timp de 3 zile sau 500 mg în ziua 1 urmate de 250 mg/zi în zilele 2-5
Sinuzită bacteriană acută	
Otită medie bacteriană acută	
Exacerbare acută a bronșitei cronice*	
Pneumonie comunitară [#]	
Infecții cutanate și ale țesuturilor moi, acute	
Abcese parodontale și parodontită	
Eritem migrator (faza localizată a bolii Lyme, cu debut precoce)	1 000 mg în ziua 1 urmate de 500 mg/zi în zilele 2-10
Uretrită și cervicită cauzate de <i>Chlamydia trachomatis</i>	1 000 mg sub forma unei doze unice
Uretrită și cervicită cauzate de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , în asociere cu alt agent antibacterian adecvat (de exemplu ceftriaxonă)	1 000 mg sau 2 000 mg* sub forma unei doze unice
Boală inflamatorie pelvină, în asociere cu alt (alți) agent (agenți) adecvat (adecvați) (de exemplu metronidazol)* ⁺	Numai ca o conversie la forma farmaceutică cu utilizare orală, după administrarea intravenoasă, dacă este indicat din punct de vedere clinic: 250 mg o dată pe zi pentru finalizarea unui ciclu de tratament de 7 zile
Prostatită cronică cauzată de <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/zi în 3 zile consecutive pe săptămână, timp de 3 săptămâni (doza totală: 4 500 mg)
Șancroid	1 000 mg sub forma unei doze unice
Tratamentul infecției cu complexul <i>Mycobacterium avium</i> diseminat (IMACD) la persoane cu infecție HIV în stadiu avansat (în asociere cu etambutol)	<500 mg> sau <600 mg> o dată pe zi

Profilaxia infecțiilor cu complexul <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) la persoane cu HIV cu restabilire inadecvată a sistemului imunitar	<1 200 mg> sau <1 250 mg> o dată pe săptămână
* numai pentru tratamentul adulților # la adulți, tratamentul oral poate să urmeze și după tratamentul intravenos, dacă este indicat clinic, pentru finalizarea unei scheme totale de tratament de 7 până la 10 zile (pentru detalii consultați Rezumatul caracteristicilor produsului aferent formelor farmaceutice cu administrare i.v. de azitromicină). + azitromicina cu administrare orală nu trebuie utilizată pentru tratamentul inițial al bolii inflamatorii pelvine (pentru detalii consultați Rezumatul caracteristicilor produsului aferent formelor farmaceutice cu administrare i.v. de azitromicină). Trebuie luate în considerare schemele de tratament, dozele și durata tratamentului, conform recomandărilor din ghidurile de tratament actualizate pentru fiecare indicație.	

Doză omisă

Dacă au trecut 12 ore sau mai puțin de la doza omisă, pacientului trebuie să i se recomande să ia doza cât mai curând posibil și apoi să ia doza următoare la ora obișnuită. Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la ora la care este administrată de obicei doza, pacientului trebuie să i se recomande să aștepte până la următoarea doză programată.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu RFG ≥ 10 ml/min. La pacienți cu RFG < 10 ml/min azitromicina trebuie administrată cu prudență (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh) sau moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh) (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile date la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh). Prin urmare, azitromicina trebuie administrată cu prudență la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți vârstnici (vezi pct. 5.2). Întrucât este mai probabil ca vârstnicii să prezinte afecțiuni proaritmice, se recomandă prudență specială, din cauza riscului de apariție a aritmiei cardiace și a torsadei vârfurilor (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

[dacă medicamentul este indicat pentru tratamentul bolii inflamatorii pelvine la paciente adulte]

Siguranța și eficacitatea <Numele inventat> pentru tratamentul adolescentelor cu boală inflamatorie pelvină nu au fost stabilite.

[dacă medicamentul este indicat pentru tratamentul exacerbării acute a bronșitei cronice la pacienți adulți]

<Numele inventat> nu prezintă utilizare relevantă la pacienți copii și adolescenți pentru tratamentul exacerbărilor acute ale bronșitei cronice.

*[dacă medicamentul este indicat pentru tratamentul și/sau profilaxia infecțiilor cu complexul *Mycobacterium avium*]*

Siguranța și eficacitatea <Numele inventat> în prevenirea sau tratamentul infecțiilor cu complexul *Mycobacterium avium* la pacienți copii cu vârsta < 12 ani nu au fost stabilite.

[Comprimat/capsule: toate medicamentele cu oricare dintre aceste forme farmaceutice trebuie să includă informațiile următoare]

Sunt disponibile alte forme farmaceutice care pot fi mai adecvate pentru tratarea pacienților care nu pot înghiți <comprimat/capsule>, precum și pentru pacienții copii și adolescenți cu greutatea sub 45 kg.

[Comprimat dispersabil: toate medicamentele cu această formă farmaceutică trebuie să includă informațiile următoare]

Sunt disponibile alte medicamente cu concentrații care sunt mai adecvate pentru tratarea pacienților copii și adolescenți cu greutatea sub 45 kg.

Mod de administrare

[Informațiile adecvate specifice medicamentului trebuie alese astfel încât să fie în concordanță cu informațiile de la pct. 3; dacă același RCP include mai multe concentrații și/sau forme farmaceutice, informațiile trebuie să menționeze numele inventat în locul formei farmaceutice]

Comprimat (fără linie mediană):

Pentru administrare orală.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, sub forma unei doze zilnice unice, și pot fi administrate în timpul mesei sau în afara meselor. Administrarea imediat înainte de masă poate îmbunătăți tolerabilitatea gastro-intestinală.

[Comprimat (cu linie mediană, prevăzută doar pentru a facilita înghițirea)]

Pentru administrare orală.

Comprimatele pot fi administrate în timpul mesei sau în afara meselor. Administrarea imediat înainte de masă poate îmbunătăți tolerabilitatea gastro-intestinală.

Comprimatele trebuie înghițite întregi sau pot fi divizate pentru a facilita înghițirea și trebuie administrate sub forma unei doze zilnice unice.

[Comprimat (cu linie mediană pentru ajustarea dozei)]

Pentru administrare orală.

Comprimatele pot fi administrate în timpul mesei sau în afara meselor. Administrarea imediat înainte de masă poate îmbunătăți tolerabilitatea gastro-intestinală.

Comprimatele pot fi divizate în două doze egale, care pot fi utilizate pentru ajustarea dozei. Comprimatul întreg sau o jumătate de comprimat trebuie administrat sub forma unei doze zilnice unice, conform recomandărilor de doze.

Capsule

Pentru administrare orală.

Capsulele trebuie înghițite întregi, sub forma unei doze zilnice unice, fie cu cel puțin o oră înainte de masă, fie la două ore după masă.

[Comprimat dispersabil (cu date privind compatibilitatea și volumul)]

Pentru administrare orală.

Comprimatul trebuie dispersat prin amestecare într-o cantitate suficientă de lichid (cel puțin 30 ml), de exemplu apă, suc de mere sau de portocale, până când se obține o suspensie fină, care trebuie administrată imediat. Orice cantitate rămasă din suspensie trebuie resuspendată într-un volum mic de apă și înghițită. Suspensia poate fi administrată cu sau fără alimente. Administrarea imediat înainte de masă poate îmbunătăți tolerabilitatea gastro-intestinală.

[Comprimat dispersabil (fără date privind compatibilitatea și volumul)]

Pentru administrare orală.

Comprimatul intact trebuie dispersat prin amestecare într-un pahar cu apă, până când se obține o suspensie fină, care trebuie administrată imediat. Orice cantitate rămasă din suspensie trebuie resuspendată într-un volum mic de apă și înghițită. Suspensia poate fi administrată cu sau fără alimente. Administrarea imediat înainte de masă poate îmbunătăți tolerabilitatea gastro-intestinală.

4.3 Contraindicații

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Hipersensibilitate la substanța activă, la eritromicină, la orice antibiotic macrolid sau ketolid sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Potențial de rezistență

Azitromicina poate favoriza dezvoltarea rezistenței, din cauza nivelurilor asociate în plasmă și țesuturi, de lungă durată și în scădere, după finalul tratamentului (vezi pct. 5.2). Tratamentul cu azitromicină trebuie inițiat numai după o evaluare atentă a beneficiilor și riscurilor, ținând cont de prevalența locală a rezistenței și atunci când schemele de tratament preferate nu sunt indicate.

Reacții severe cutanate și de hipersensibilitate

În asociere cu tratamentul cu azitromicină au fost raportate reacții alergice grave rare, incluzând angioedem și anafilaxie (rareori cu rezultat letal), reacții adverse cutanate severe (RACS), incluzând sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET), reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA), care pot pune viața în pericol sau pot avea rezultat letal (vezi pct. 4.8). La momentul prescrierii, pacienții trebuie avertizați în privința semnelor și simptomelor și trebuie monitorizați îndeaproape pentru identificarea eventualelor reacții cutanate. Unele dintre aceste reacții la azitromicină au dus la simptome recurente și au necesitat o perioadă mai lungă de observație și tratament. Dacă survine o reacție alergică, administrarea azitromicinei trebuie oprită și trebuie instituit tratament adecvat. Medicii trebuie să cunoască faptul că poate surveni reapariția simptomelor alergice atunci când tratamentul simptomatic este oprit.

Prelungirea intervalului QT

În cazul tratamentului cu alte macrolide, incluzând azitromicina, au fost observate prelungire a repolarizării cardiace și a intervalului QT, ceea ce presupune un risc de apariție a aritmiei cardiace și a torsadei vârfurilor (vezi pct. 4.8). Prin urmare, întrucât următoarele situații pot determina un risc crescut de aritmii ventriculare (incluzând torsada vârfurilor), care pot duce la stop cardiac, azitromicina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu afecțiuni proaritmice existente (mai ales femei și pacienți vârstnici), cum sunt pacienții:

- Cu prelungire congenitală sau documentată a intervalului QT
- Căroră li se administrează în prezent tratament cu alte substanțe active despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.5)
- Cu perturbări electrolitice, mai ales în cazurile de hipokaliemie și hipomagneziemie
- Cu bradicardie relevantă clinic, aritmie cardiacă sau insuficiență cardiacă severă
- Pacienți vârstnici: pacienții vârstnici pot fi mai susceptibili la efectele asociate medicamentului asupra intervalului QT

Hepatotoxicitate

Întrucât ficatul este principala cale de eliminare a azitromicinei, aceasta trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu boală hepatică semnificativă. În cazul utilizării azitromicinei au fost raportate cazuri de

hepatită fulminantă, care poate duce la insuficiență hepatică care poate pune viața în pericol. De asemenea, în cazul utilizării azitromicinei au fost raportate hepatită, icter colestatic, necroză hepatică și insuficiență hepatică, unele dintre acestea cu rezultat letal (vezi pct. 4.8). Este posibil ca unii pacienți să aibă boală hepatică preexistentă sau să fi luat alte medicamente hepatotoxice. Pacienților trebuie să li se recomande să oprească administrarea azitromicinei și să își contacteze medicul dacă apar semne și simptome de disfuncție hepatică, de exemplu astenie cu evoluție rapidă asociată cu icter, urină de culoare închisă, tendință de sângerare sau encefalopatie hepatică. În astfel de cazuri, trebuie efectuate imediat teste funcționale hepatice/investigații.

Diaree asociată cu *Clostridioides difficile* (DADC), colită pseudomembranoasă

DADC și colita pseudomembranoasă au fost raportate în cazul azitromicinei și acestea pot varia ca severitate de la diaree ușoară până la colită cu rezultat letal (vezi pct. 4.8). DADC și colita pseudomembranoasă trebuie avute în vedere la pacienții care se prezintă cu diaree în timpul administrării azitromicinei sau ulterior administrării. Trebuie avute în vedere oprirea tratamentului cu azitromicină și utilizarea măsurilor de susținere, împreună cu administrarea unui tratament specific pentru *C. difficile*. Nu trebuie administrate medicamente care inhibă peristaltismul.

Infecții transmise pe cale sexuală

Este foarte probabil ca *Neisseria gonorrhoeae* să fie rezistent la macrolide, inclusiv la azalida azitromicină (vezi pct. 5.1). Prin urmare, azitromicina nu este recomandată pentru tratamentul gonoreei și bolii inflamatorii pelvine necomplicate cu excepția cazului în care rezultatele de laborator au confirmat sensibilitatea agentului patogen la azitromicină. Dacă nu este tratată sau este tratată suboptim, această afecțiune poate duce la complicații cu debut întârziat, de exemplu infertilitate și sarcină ectopică.

În plus, dacă este avută în vedere o doză unică de azitromicină pentru tratamentul uretritei și al cervicitei cauzate de *N. gonorrhoeae* sau *C. trachomatis* (vezi pct. 4,2.), trebuie exclusă o infecție urogenitală concomitentă cu *Mycoplasma genitalium*, din cauza riscului crescut de apariție a rezistenței acestui agent patogen.

Mai mult, trebuie exclusă o infecție concomitentă cauzată de *Treponema pallidum*, întrucât simptomele de sifilis în faza de incubare pot fi mascate, ceea ce întârzie diagnosticul.

La toți pacienții cu infecții urogenitale transmise pe cale sexuală trebuie inițiat tratament antibacterian și trebuie efectuate teste microbiologice de monitorizare.

Miastenia gravis

Au fost raportate exacerbări ale miasteniei gravis și debut de novo al simptomelor sindromului miastenic la pacienții cărora li se administrează tratament cu azitromicină (vezi pct. 4.8).

Agenti patogeni non-sensibili

Utilizarea azitromicinei poate duce la suprad dezvoltarea agenților patogeni non-sensibili. Dacă apare o suprainfecție, poate fi necesară întreruperea tratamentului sau alte măsuri adecvate.

Derivați de ergot

La pacienții cărora li se administrează derivați de ergot, ergotismul a fost precipitat de administrarea concomitentă a unor antibiotice macrolide. Nu există date cu privire la posibilitatea unei interacțiuni între ergot și azitromicină. Totuși, din cauza posibilității teoretice de ergotism, azitromicina nu poate fi administrată concomitent cu derivați de ergot.

<Excipient(ți) cu efect cunoscut>

[Conform machetei QRD, la acest punct trebuie adăugată o atenționare cu privire la orice excipient care ar putea determina reacții adverse nedorite, de exemplu la pacienți cu anumite tulburări ale metabolismului (de exemplu fenilcetonurie, intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, deficit de sucrază/izomaltază) sau alergii. Fiecare DAPP va trebui să menționeze orice

excipient(ți) relevant(ți) și atenționarea(ile) aferentă(e) pentru forma farmaceutică(formele farmaceutice) respectivă(e).]

<Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.>

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Deși azitromicina este un inhibitor slab al CYP450 și nu interacționează semnificativ cu substraturile CYP450, inhibarea CYP3A4 nu poate fi exclusă complet. Prin urmare, se recomandă prudență în cazul administrării concomitente cu substraturi ale CYP3A4 cu indice terapeutic îngust.

Azitromicina este un inhibitor al transportorului glicoproteină P (gp-P). Administrarea azitromicinei concomitent cu substraturi ale gp-P, de exemplu digoxină și colchicină, poate crește expunerea la acestea. Pentru medicamentele cu indice terapeutic îngust, se recomandă prudență și monitorizare clinică și/sau terapeutică și ajustarea dozei după caz. Timpul de înjumătățire plasmatică relativ lung al azitromicinei trebuie luat în considerare în acest context (vezi pct. 5.2).

Medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT

Azitromicina trebuie utilizată cu prudență la pacienți cărora li se administrează medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.4), de exemplu antiaritmice din clasele IA (de exemplu chinidină și procainamidă) și III (de exemplu dofetilidă, amiodaronă și sotalol), medicamente antipsihotice (de exemplu pimozidă), antidepresive (de exemplu citalopram), fluoroquinolone (de exemplu moxifloxacină și levofloxacină), cisapridă, clorochină și hidroxiclorochină.

Informațiile privind interacțiunile medicamentoase dintre azitromicină și posibilele medicamente administrate concomitent sunt prezentate în rezumat în tabelul și textul de mai jos. Interacțiunile medicamentoase descrise se bazează pe studiile clinice de interacțiuni medicamentoase efectuate cu azitromicină sau, acolo unde este indicat, sunt interacțiuni medicamentoase potențiale care pot apărea cu azitromicina.

Tabelul 2: Interacțiuni medicamentoase relevante clinic între azitromicină și alte medicamente

Medicament (aria terapeutică)	Interacțiune Efect asupra expunerii	Mecanism	Recomandare privind administrarea concomitentă
Atorvastatină (inhibitor al HMG-CoA-reductazei) Azitromicină 500 mg oral o dată pe zi timp de 3 zile. Atorvastatină 10 mg oral o dată pe zi.	Azitromicină: ND Atorvastatină: ↔ ASC ↔ C _{max}	Atorvastatina este un substrat al CYP3A4 și gp-P.	Este necesară prudență deoarece, ulterior punerii medicamentului pe piață, au fost raportate cazuri de rabdomioliză la pacienții cărora li se administra azitromicină concomitent cu statine.
Ciclosporină (imunosupresor) Azitromicină 500 mg oral o dată pe zi timp de 3 zile. Ciclosporină 10 mg/kg oral, doză unică.	Azitromicină: ND Ciclosporină: ↔ ASC ↑C _{max} 24%	Ciclosporina este un substrat al CYP3A4 și gp-P, cu indice terapeutic îngust și/sau concurent pentru excreția biliară.	Este necesară monitorizare clinică și monitorizarea medicamentului terapeutic, după caz, în timpul tratamentului cu azitromicină și după tratament. Dacă este necesar, doza de ciclosporină trebuie

			ajustată.
Colchicină (gută)	Azitromicină: ND Colchicină: ↑ 57% ASC _{0-t} ↑ 22% C _{max}	Colchicina este un substrat al gp-P, cu indice terapeutic îngust.	Este necesară monitorizare clinică în timpul tratamentului cu azitromicină și după tratament.
Dabigatran (anticoagulant oral)	ND <i>Anticipat:</i> ↑ Dabigatran	Dabigatranul este un substrat al gp-P, cu indice terapeutic îngust.	Este necesară prudență deoarece datele colectate ulterior punerii medicamentului pe piață sugerează un risc crescut de hemoragie la pacienții cărora li se administrează azitromicină concomitent cu dabigatran.
Digoxină (glicozide cardiace)	ND <i>Anticipat:</i> ↑ Digoxină	Digoxina este un substrat al gp-P, cu indice terapeutic îngust.	Este necesară monitorizare clinică și, posibil, monitorizarea concentrației plasmatice a digoxinei în timpul tratamentului cu azitromicină și după tratament.
Warfarină (anticoagulant oral) Azitromicină 500 mg oral o dată pe zi timp de 1 zi, apoi 250 mg oral o dată pe zi timp de 4 zile. Warfarină 15 mg oral, doză unică.	Azitromicină: ND Warfarină: ND Fără modificări ale timpului de protrombină în studiul clinic de interacțiuni medicamentoase, însă există rapoarte ulterioare punerii medicamentului pe piață cu privire la potențarea anticoagulării produse de anticoagulantele orale de tip cumarinic la administrarea concomitentă cu azitromicină.	Necunoscut.	Trebuie avută în vedere monitorizarea mai frecventă a timpului de protrombină în timpul tratamentului cu azitromicină și după tratament.
Notă: modificările semnificative cu mai mult de 10% sunt indicate prin „↑” sau „↓”, absența modificărilor prin „↔”, nedeterminată prin „ND”.			

Nu au fost observate modificări relevante clinic ale expunerii la azitromicină sau la medicamentele administrate concomitent în studiile clinice care au evaluat posibilele interacțiuni medicamentoase ale azitromicinei cu antiacide orale (hidroxid de aluminiu/hidroxid de magneziu), carbamazepină, cetirizină, cimetidină, efavirenz, fluconazol, metilprednisolon, midazolam, rifabutină, sildenafil, teofilină, triazolam, trimetoprim/sulfametoxazol și zidovudină.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Sarcina

Au fost efectuate studii asupra funcției de reproducere la animale cu doze până la concentrații moderat maternotoxice. În aceste studii nu au fost evidențiate efecte teratogene. Totuși, nu au fost efectuate studii adecvate și bine controlate la femei gravide.

Există un număr mare de date provenite din studii observaționale privind expunerea la azitromicină în timpul sarcinii (peste 7 000 sarcini expuse la azitromicină). Majoritatea acestor studii nu sugerează un risc crescut de efecte adverse fetale, de exemplu malformații congenitale majore sau malformații cardiovasculare.

Dovezile epidemiologice asociate cu riscul de avort spontan după expunerea la azitromicină în primul trimestru de sarcină nu sunt concludente. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Azitromicina trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Alăptarea

Azitromicina se excretă în laptele uman în măsură substanțială. Nu au fost observate efecte adverse grave asupra sugarilor, iar efectele precum diareea, infecția fungică a mucoaselor, precum și hipersensibilitatea pot surveni la nou-născuți/sugari chiar și la doze subterapeutice. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu azitromicină având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

În studiile efectuate la șobolan asupra fertilității au fost observate rate reduse de gestație după administrarea de azitromicină. Relevanța acestei constatări la om nu este cunoscută.

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

[Acest punct trebuie citit astfel:]

<Numele inventat> are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. La unii pacienți tratați cu azitromicină au fost raportate amețeală, somnolență și convulsii și unii pacienți au prezentat tulburări de vedere și/sau auz. Acest aspect trebuie avut în vedere la evaluarea capacității unui pacient de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului includ diaree, cefalee, vărsături, durere abdominală, greață și valori anormale ale analizelor de laborator. Alte reacții adverse importante includ reacții anafilactice, torsada vârfurilor, aritmie, incluzând tahicardie ventriculară, colită pseudomembranoasă și insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4). În asociere cu tratamentul cu azitromicină au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), incluzând sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET), reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) și pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse identificate în experiența studiilor clinice și în supravegherea ulterioară punerii medicamentului pe piață sunt prezentate mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență.

[informațiile privind reacțiile adverse asociate tratamentului și/sau profilaxiei infecțiilor MAC trebuie incluse numai dacă medicamentul este indicat pentru aceste tratamente]

Frecvențele de apariție a reacțiilor adverse se definesc astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și 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.

Tabelul 3: Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări			Infecție cu <i>candida</i> Pneumonie Infecție micotică Infecție bacteriană Infecție vaginală Faringită Gastroenterită Rinită Candidoză bucală		
Tulburări hematologice și limfatice		Scădere a numărului de limfocite Creștere a numărului de eozinofile Creștere a numărului de bazofile Creștere a numărului de monocite Creștere a numărului de neutrofile	Leucopenie Neutropenie Eozinofilie Creștere a numărului de trombocite Scădere a valorii hematocritului		Trombocitopenie Anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar			Angioedem Hipersensibilitate (vezi pct. 4.4)		Reacție anafilactică
Tulburări metabolice și de nutriție			Scădere a apetitului alimentar ^{#2}		

Tulburări psihice			Nervozitate Insomnie	Agitație	Anxietate Delir Halucinații Agresivitate
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee	Amețeală ^{#2} Disgeuzie ^{#2} Parestezie ^{#2} Somnolență		Miastenia gravis (vezi pct. 4.4) Convulsii Anosmie Ageuzie Hipoestezie ^{#3} Hiperactivitate psihomotorie Parosmie Sincopă
Tulburări oculare			Afectare a acuității vizuale ^{#2}		
Tulburări acustice și vestibulare			Tulburare auriculară Vertij		Surditate ^{#2} Hipoacuzie ^{#3} Tinitus ^{#3}
Tulburări cardiace			Palpitații		Torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4) Aritmie, incluzând tahicardie ventriculară (vezi pct. 4.4) Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă (vezi pct. 4.4)
Tulburări vasculare			Bufeuri		Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Dispnee Tulburare respiratorie Epistaxis		
Tulburări gastro-intestinale	Diaree Disconfort abdominal*	Vărsături Durere abdominală ^{#1} Greață ^{#1}	Gastrită Constipație Dispepsie Disfagie Distensie abdominală Xerostomie Ulceratii bucale		Pancreatită Colită pseudomembranoasă (vezi pct. 4.4) Modificare a culorii limbii

			Hipersalivații Eructații Flatulență ^{#1}		
Tulburări hepatobiliare			Hepatită* Creștere a valorii serice a aspartataminotransferazei Creștere a valorii serice a alaninaminotransferazei Creștere a bilirubinemiei Creștere a concentrației sanguine a fosfatazei alcaline	Valori anormale ale testelor funcției hepatice Icter colestatic	Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4) Hepatită fulminantă Necroză hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupecție cutanată ^{#2} Prurit ^{#2} Urticarie Dermatită Xerodermie Hiperhidroză	Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) Reacție de fotosensibilitate ^{#3}	Necroliză epidermică toxică Sindrom Stevens-Johnson ^{#3} Eritem polimorf
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Osteoartrită Mialgie Dorsalgie Durere cervicală		Artralgie ^{#2}
Tulburări renale și ale căilor urinare			Disurie Durere renală Creștere a uremiei Creștere a creatininemiei		Afecțiune renală acută Nefrită tubulointerstițială
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Sângerare intermenstruală Tulburare testiculară		

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Edem Astenie Stare generală de rău Oboseală ^{#2} Edem facial Durere toracică Febră Durere Edem periferic		
Investigații diagnostice		Scădere a concentrației plasmatice a bicarbonatului	Valoare anormală a potasemiei Creștere a concentrației plasmatice a clorurii Creștere a valorii glicemiei Creștere a concentrației plasmatice a bicarbonatului Valoare anormală a concentrației plasmatice a sodiului		
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Complicație postprocedurală		

* Aceste RAM au fost observate numai în timpul administrării azitromicinei pentru profilaxia și/sau tratamentul MAC

#1 În MAC categoria de frecvență a acestor RAM a fost: foarte frecvente (>1/10).

#2 În MAC categoria de frecvență a acestor RAM a fost: frecvente (>1/100 și <1/10).

#3 În MAC categoria de frecvență a acestor RAM a fost: mai puțin frecvente (>1/1 000 și <1/100).

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**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Simptome

Reacțiile adverse manifestate la doze mai mari decât cele recomandate au fost similare cu cele observate la doze uzuale (vezi pct. 4.8). Simptomele tipice ale unui supradozaj cu azitromicină includ simptome gastro-intestinale, adică vărsături, diaree, durere abdominală și greață.

Tratament

În cazul unui supradozaj, se recomandă tratament simptomatic general și susținerea funcțiilor vitale și, dacă este necesar, administrarea de cărbune medicinal sau lavaj gastric.

Nu există date cu privire la efectele dializei asupra eliminării azitromicinei. Totuși, pe baza mecanismului de eliminare al azitromicinei, este puțin probabil ca dializa să determine eliminarea semnificativă a substanței active.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene de uz sistemic, macrolide
Codul ATC: J01FA10

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al azitromicinei se bazează pe inhibarea sintezei proteinei bacteriene prin legarea de subunitatea ribozomală 50 S și inhibarea translocării peptidelor.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Eficacitatea depinde în principal de raportul dintre ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp) și CIM (concentrația inhibitorie minimă) ale agentului patogen cauzator.

Mecanisme de rezistență

Rezistența la azitromicină se poate baza pe următoarele mecanisme:

- Eflux: rezistența poate fi cauzată de o creștere a numărului de pompe de eflux din membrana citoplasmatică. Sunt vizate numai macrolidele cu inel lactonic cu 14 și 15 atomi (așa-numitul fenotip M).
- Schimbare a structurii țintă: afinitatea pentru situsurile de legare ribozomală este redusă prin metilarea ARNr 23S, ceea ce determină rezistența la macrolide (M), lincosamide (L) și streptogramine din grupul B (SB) (așa-numitul fenotip MLSB). Metilazele care conferă rezistență sunt codificate de genele *erm*. Afinitatea pentru situsurile de legare ribozomală este de asemenea redusă de mutații în structura țintă ARNr 23S sau de mutații în subunitatea mare a proteinelor ribozomale.
- Inactivarea enzimatică a macrolidelor prezintă doar un interes clinic minor.

În cazul fenotipului M se observă o rezistență încrucișată completă între azitromicină, claritromicină, eritromicină și roxitromicină. Fenotipul MLSB prezintă rezistență încrucișată suplimentară cu clindamicina și streptogramina B. În cazul macrolidei cu inel lactonic cu 16 atomi spiramicină există o rezistență încrucișată parțială.

Din cauza permeabilității scăzute a membranei exterioare, majoritatea speciilor Gram-negative sunt în mod inherent rezistente la macrolide.

Criterii de interpretare pentru testarea sensibilității

Criteriile de interpretare pentru testarea sensibilității CIM (concentrație inhibitorie minimă) au fost stabilite de *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pentru azitromicină

și sunt enumerate aici: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalența rezistenței dobândite

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în funcție de timp pentru speciile selectate și este de preferat să existe informații locale privind rezistența, mai ales atunci când se tratează infecții severe. După cum este necesar, trebuie solicitat avizul unor experți atunci când prevalența locală a rezistenței generează incertitudini în ceea ce privește utilitatea medicamentului, cel puțin în unele tipuri de infecții. Mai ales în cazul infecțiilor severe sau al eșecului terapeutic, este necesar un diagnostic microbiologic cu identificarea agentului patogen și determinarea sensibilității acestuia la azitromicină.

[În tabelul următor trebuie menționate numai speciile relevante pentru indicațiile aprobate, de exemplu *Borrelia burgdorferi* trebuie inclusă numai dacă medicamentul este indicat pentru boala Lyme depistată precoce]

Tabelul 4: Prevalența rezistenței dobândite

Specii sensibile frecvent
<i>Microorganisme Gram-pozitive aerobe</i>
Complexul <i>Mycobacterium avium</i> ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Microorganisme Gram-negative aerobe</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Microorganisme anaerob</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Tannerella forsythia</i>
<i>Treponema denticola</i>
<i>Alte microorganisme</i>
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (fostul <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>)
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
<i>Prevotella intermedia</i>
Specii pentru care rezistența dobândită poate constitui o problemă
<i>Microorganisme Gram-pozitive aerobe</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺⁺

Viridans streptococci
Microorganisme Gram-negative aerobe
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Microorganisme anaerob
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Organisme rezistente în mod inerent
Microorganisme Gram-negative aerobe
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Microorganisme anaerob
<i>Bacteroides</i> spp.

^oNu sunt disponibile date actualizate la momentul publicării tabelelor. Sensibilitatea derivă din datele din literatura de specialitate principală, literatura științifică standard și recomandările terapeutice.

⁺Cel puțin o regiune prezintă rate de rezistență mai mari de 50% pentru *Staphylococcus aureus* metilino-rezistent.

⁺⁺Tulpinile de *Streptococcus pneumoniae* sensibile la penicilină este mai probabil să fie sensibile la azitromicină decât tulpinile de *Streptococcus pneumoniae* rezistente la penicilină.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) de azitromicină după utilizarea dozei de 500 mg sub formă de suspensie orală (40 mg/ml), a dozei de 1 000 mg sub formă de pulbere pentru suspensie orală, a dozei de 500 mg (2 x 250 mg) sub formă de comprimate și a dozei de 1 000 mg (4 x 250 mg) sub formă de capsule la voluntari sănătoși, în condiții de repaus alimentar, au fost 0,29, 0,75, 0,34, respectiv 1,07 mg/l. Timpul până la atingerea concentrațiilor plasmatice maxime (T_{max}) de azitromicină după administrarea orală variază de la 2 la 3 ore. Biodisponibilitatea medie absolută la voluntarii sănătoși după utilizarea dozelor de 500 mg sub formă de suspensie orală și de 1 000 mg sub formă de pulbere pentru suspensie orală în plic au fost, în condiții de repaus alimentar, de 37%, respectiv 44%.

Efectul alimentelor asupra biodisponibilității orale relative a azitromicinei depinde de forma farmaceutică. După administrarea de azitromicină în doză de 500 mg sub formă de suspensie orală (40 mg/ml), în doză de 1 000 mg sub formă de pulbere pentru suspensie orală și în doză de 500 mg sub formă de comprimate (2 x 250 mg), s-au obținut expuneri similare în condițiile unei mese cu aport crescut de grăsimi, comparativ cu condițiile de repaus alimentar. După administrarea unei doze unice de 500 mg (2 x 250 mg) sub formă de capsule, împreună cu o masă cu aport crescut de grăsimi, comparativ cu condițiile de repaus alimentar, raportul mediu dintre C_{max} și ASC_{0-24} a fost cu 52%, respectiv 43% mai scăzut.

În Tabelul 5 sunt prezentați parametrii farmacocinetici medii (AS) la voluntari adulți sănătoși după scheme de administrare standard în formele farmaceutice de comprimate și capsule.

Tabelul 5: ASC_{0-24} și C_{max} ale azitromicinei în ultima zi de administrare, pentru schema de administrare de 3 zile și de 5 zile

Schema de administrare, forma farmaceutică	ASC_{0-24} ($\mu\text{g} \times \text{oră/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)

Schema de administrare de 3 zile (500 mg pe zi), comprimat	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
Schema de administrare de 5 zile (500 mg Z1, 250 mg Z2-Z5), comprimat	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)
Schema de administrare de 5 zile (500 mg Z1, 250 mg Z2-Z5), capsulă	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

Distributie

Azitromicina se distribuie masiv și rapid din plasmă în compartimentul extravascular, inclusiv în țesuturi precum amigdale, plămâni și țesuturi din zona ginecologică, precum și în compartimentul intracelular, mai ales în leucocite polimorfonucleare, macrofage și monocite. Studiile de farmacocinetică au evidențiat concentrații considerabil mai mari de azitromicină în anumite țesuturi (de până la 50 ori mai mari decât concentrația maximă observată în plasmă). Acest aspect arată o legare masivă la nivelul acestor țesuturi, volumul de distribuție la starea de echilibru variind între 23 și 31 l/kg. Faza de redistribuire din compartimentul intracelular în cel extracelular și în plasmă poate duce la concentrații scăzute prelungite după oprirea tratamentului.

Azitromicina prezintă legare scăzută de proteinele plasmatic, în principal de glicoproteina acidă alfa 1, iar aceasta scade odată cu creșterea concentrațiilor de antibiotic: legare de proteine de 50%, 23% și 7% la concentrații de 0,05, 0,1, respectiv 1 mg/l.

Metabolizare

Azitromicina este metabolizată minim la nivel hepatic. Calea principală de metabolizare o reprezintă N-demetilarea glucidei desozamină. Alte căi includ O-demetilare, hidroliza cladinozei (deconjugarea glucidei cladinoză) și hidroxilarea glucidei desozamină și a inelului macrolidic.

Nu există dovezi de inducere sau inhibare relevantă clinică a citocromului hepatic CYP 3A4 prin formarea unui complex citocrom-metabolit. De asemenea, nu a fost detectată metabolizarea autoindusă a azitromicinei pe această cale.

Eliminare

Azitromicina se elimină în principal prin excreție biliară (activă), în cea mai mare parte ca medicament nemodificat, dar și ca metaboliți lipsiți de activitate antibacteriană. Excreția urinară reprezintă o cale minoră de eliminare, mai puțin de 6% din doza administrată oral și aproximativ 20% din medicament care a ajuns în circulația sistemică fiind excretat în urină. Mai mult de 50% din excreția în materiile fecale și 12% din excreția urinară este sub formă de compus nemodificat.

După administrarea unei doze unice de azitromicină de 500 mg, a fost estimat un clearance plasmatic de 630 ml/min, cu un timp terminal de înjumătățire plasmatică de aproximativ 68 ore. În general, clearance-ul renal se situează în intervalul 100-189 ml/min, substanțial mai mic decât clearance-ul plasmatic, așa cum s-a anticipat având în vedere contribuția relativ redusă a căii renale la eliminare.

Liniaritate/Non-liniaritate

După administrarea orală a unei forme farmaceutice cu eliberare imediată, proporționalitatea cu doza în ceea ce privește ASC_{0-24} și C_{max} a fost evidențiată în intervalul de doze cuprins între 250 mg și 1 000 mg.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Parametrii farmacocinetici ai azitromicinei au fost investigați la 43 adulți (cu vârsta cuprinsă între 21 și 85 ani) după administrarea orală a unei doze unice de azitromicină de 1,0 g (4 x capsule de 250 mg) la subiecți cu RFG > 80 ml/min (n = 12), subiecți cu RFG între 10 și 80 ml/min (n = 12) și subiecți cu RFG < 10 ml/min (n = 19).

Parametrii farmacocinetici ai azitromicinei la subiecți cu RFG între 10 și 80 ml/min nu au fost afectați ($C_{\max}$ și ASC_{0-120} medii au crescut cu 5,1%, respectiv 4,2% comparativ cu subiecții cu RFG > 80 ml/min). $C_{\max}$ și ASC_{0-120} medii au crescut cu 61%, respectiv 35% la subiecții cu RFG < 10 ml comparativ cu subiecții cu RFG > 80 ml/min.

Nu sunt disponibile date privind subiecții care efectuează dializă, însă, pe baza mecanismului de eliminare al azitromicinei, este puțin probabil ca dializa să determine eliminarea semnificativă a substanței active.

Insuficiență hepatică

Parametrii farmacocinetici ai azitromicinei au fost investigați la 22 adulți după administrarea orală a unei doze unice de azitromicină de 500 mg (2 x capsule de 250 mg) la subiecți cu funcție hepatică normală (n = 6), clasa A conform clasificării Child-Pugh (n = 10) și clasa B conform clasificării Child-Pugh (n = 6). Parametrii farmacocinetici ai azitromicinei la subiecți cu clasele A și B conform clasificării Child-Pugh au avut valori cu 3%, respectiv cu 19% mai mici în ceea ce privește $ASC_{0-\text{inf}}$ și cu 34%, respectiv 72% mai mari în ceea ce privește $C_{\max}$ comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală.

Vârstnici

La voluntarii sănătoși (> 65 ani) cărora li s-a administrat azitromicină 500 mg (2 x capsule de 250 mg) în ziua 1, urmate de 250 mg din ziua 2 până în ziua 5 în condiții de repaus alimentar, valorile ASC_{0-24} în zilele 1 și 5 au fost de 3,0, respectiv 2,7 $\mu\text{g} \times \text{oră}/\text{ml}$. În ziua 5 au fost observate valori cu 29% mai mari ale ASC_{0-24} , cu 8% mai mari ale $C_{\max}$ și cu 37,5% mai mari ale $T_{\max}$ decât la voluntarii sănătoși (< 40 ani). Întrucât aceste diferențe nu sunt considerate semnificative clinic, nu este necesară ajustarea dozei la subiecții vârstnici cu funcție renală și hepatică normală.

Copii și adolescenți

Parametrii farmacocinetici ai azitromicinei sub formă de suspensie orală au fost caracterizați la 14 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 15 ani cu faringită și la 7 copii cu vârsta cuprinsă între 1 an și 5 ani cu otită medie. În aceste două studii, azitromicina sub formă de suspensie orală a fost administrată în doză de 10 mg/kg în ziua 1, urmată de 5 mg/kg în zilele 2-5. După 5 zile de tratament, valorile medii ale ASC_{0-24} au fost de 3,1 $\mu\text{g} \times \text{oră}/\text{ml}$, respectiv 1,8 $\mu\text{g} \times \text{oră}/\text{ml}$. Valoarea medie a $C_{\max}$ a fost de 0,38 $\mu\text{g}/\text{ml}$, iar valoarea medie corespunzătoare a $T_{\max}$ a fost de 2,4 ore la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 15 ani și de 0,22 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectiv 1,9 ore la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani. Valorile medii ale $C_{\max}$ și ASC_{0-24} sunt de 1,7 ori mai mari la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 15 ani decât la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 4 ani.

Parametrii farmacocinetici ai azitromicinei sub formă de suspensie orală administrată în cadrul unei scheme de 3 zile în doză de 10 mg/kg zilnic au fost evaluați și la 16 copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 10 ani cu infecții bacteriene. Valoarea medie a ASC_{0-24} pentru 7 copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 4 ani a fost de 2,90 $\mu\text{g} \times \text{oră}/\text{ml}$, iar pentru cei 8 copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 10 ani valoarea a fost de 2,08 $\mu\text{g} \times \text{oră}/\text{ml}$. O valoare scăzută a ASC_{0-24} de 0,74 $\mu\text{g} \times \text{oră}/\text{ml}$ a fost înregistrată la un singur copil din grupa de vârstă 6 luni-2 ani.

Nu au fost studiați parametrii farmacocinetici ai azitromicinei în doză unică la pacienți copii și adolescenți în cazul utilizării de doze de 30 mg/kg.

5.3 Date preclinice de siguranță

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Datele non-clinice pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea nu au evidențiat reacții adverse clar relevante pentru om care nu au fost avute deja în vedere la alte puncte din RCP.

Cu toate acestea, fosfolipidoza (acumulare intracelulară de fosfolipide) a fost observată în mai multe țesuturi la șoareci, șobolani și câini cărora li s-au administrat mai multe doze de azitromicină. Fosfolipidoza a fost observată într-o măsură similară în țesuturi la puii nou-născuți de șobolan și câine. S-a demonstrat că efectul este reversibil după oprirea tratamentului cu azitromicină. Semnificația acestei constatări la om nu este, în general, cunoscută.

În studiile efectuate la animale pentru efecte embriotoxice, în care s-au administrat doze până la limita dozelor moderat maternotoxice (de 2-3 ori mai mari decât doza maximă zilnică recomandată pentru adulți de 500 mg, în funcție de aria suprafeței corporale), nu s-au observat efecte teratogene la șoarece și șobolan. S-a demonstrat că azitromicina traversează placenta. La șobolan, dozele de azitromicină de 100 și 200 mg/kg greutate corporală/zi (de 2-3 ori mai mari decât doza maximă zilnică recomandată pentru adulți de 500 mg, în funcție de aria suprafeței corporale) au determinat o întârziere ușoară a osificării fetale și creștere ponderală maternă. În studiile perinatale și postnatale efectuate la șobolan s-a observat un retard ușor după tratamentul cu azitromicină în doze de 200 mg/kg/zi (de 3 ori mai mari decât doza maximă zilnică recomandată pentru adulți de 500 mg, în funcție de aria suprafeței corporale).

PROSPECTUL

Forme farmaceutice solide cu administrare orală (comprimate filmate și capsule) (concentrații autorizate: 125 mg, 250 mg, 500 mg, 600 mg) și comprimate dispersabile (concentrații autorizate: 250 mg, 500 mg, 600 mg, 1 000 mg)

1. Ce este <numele inventat> și pentru ce se utilizează

[Acest punct trebuie citit astfel:]

<Numele inventat> conține substanța activă azitromicină. Aзитromicina este un antibiotic care aparține unui grup de antibiotice cunoscute sub denumirea de macrolide, care blochează creșterea bacteriilor sensibile.

<Numele inventat> se administrează pentru tratamentul următoarelor infecții:

Adulți și adolescenți cu greutatea 45 kg și peste

- Infecții ale amigdalelor (amigdalită) sau gâtului (faringită) cauzate de bacterii streptococice
- Infecții bacteriene ale sinusurilor (sinuzită)
- Infecții bacteriene ale urechii medii (otită medie)
- Pneumonie (pneumonie comunitară, care nu a fost dobândită în spital)
- Infecții bacteriene ale pielii și țesuturilor subiacente
- Boala Lyme faza localizată cu debut precoce (eritem migrator, cauzat în principal de mușcătura de căpușă)
- Infecții bacteriene ale gingiilor (parodontită) sau abcese gingivale (abces parodontal)
- Infecții ale uretrei și colului uterin cauzate de bacterii *Chlamydia trachomatis*
- Infecții ale uretrei și colului uterin cauzate de bacterii *Neisseria gonorrhoeae*. <Numele inventat> trebuie utilizat în asociere cu alt antibiotic ales de medicul dumneavoastră sau de farmacist.
- Inflamație cronică a prostatei cauzată de bacterii *Chlamydia trachomatis*
- Infecții bacteriene ale organelor genitale, însoțite de ulcerații dureroase (șancroid)
- Infecții cauzate de bacterii din complexul *Mycobacterium avium* (MAC) la persoane cu infecție HIV în stadiu avansat. <Numele inventat> trebuie utilizat în asociere cu alt antibiotic numit etambutol.

De asemenea, <Numele inventat> se administrează pentru prevenirea infecțiilor cauzate de bacterii din complexul *Mycobacterium avium* (MAC) la persoane cu HIV.

Adulți:

- Infecții bacteriene la pacienți cu inflamație de lungă durată a plămânilor (bronșită cronică)
- Infecție bacteriană a uterului, trompelor uterine și ovarelor (boala inflamatorie pelvină), întotdeauna în asociere cu alt(e) antibiotic(e) ales(e) de medicul dumneavoastră sau de farmacist.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați <numele inventat>

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Nu luați <numele inventat>

- dacă sunteți alergic la azitromicină, eritromicină, orice antibiotic macrolid sau ketolid sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați <Numele inventat>, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți sau ați avut oricare dintre următoarele afecțiuni:

- probleme cu inima (de exemplu probleme de ritm cardiac sau insuficiență cardiacă) sau valori scăzute de potasiu sau magneziu în sânge: aceste afecțiuni pot contribui la apariția unor reacții adverse cardiace grave la azitromicină

- probleme cu ficatul: poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze funcția ficatului sau să vă oprească tratamentul
- diaree severă după administrarea oricăror altor antibiotice
- slăbiciune musculară localizată (miastenia gravis), întrucât simptomele acestei boli se pot agrava în timpul tratamentului
- sau dacă luați orice derivați de ergot, de exemplu ergotamină (utilizată pentru tratarea migrenei), întrucât aceste medicamente nu trebuie administrate împreună cu <Numele inventat>.

Opriti administrarea acestui medicament și contactați imediat medicul (vezi și „Reacții adverse grave” la pct. 4):

- dacă simțiți că aveți o reacție alergică (de exemplu dificultăți la respirație, umflare a feței sau a gâtului pe interior, erupție pe piele, vezicule).
- dacă observați oricare dintre simptomele descrise la pct. 4, legate de reacții grave la nivelul pielii, incluzând sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) și pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA), care au fost raportate în asociere cu tratamentul cu azitromicină.
- dacă simțiți că aveți bătăi anormale ale inimii sau palpitații, amețiți sau leșinați atunci când luați <Numele inventat>.
- dacă vă apar semne de probleme la ficat (de exemplu urină de culoare închisă, pierdere a poftei de mâncare sau îngălbenire a pielii sau a albului ochilor).
- dacă aveți diaree severă în timpul tratamentului sau după tratament. Nu luați niciun medicament pentru a trata diareea, fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Dacă diareea continuă sau reapare în primele săptămâni după tratament, informați-l de asemenea pe medicul dumneavoastră.

Suprainfecție

Medicul dumneavoastră vă poate ține sub observație pentru a identifica semne ale unor infecții bacteriene sau micotice suplimentare, care nu pot fi tratate cu <numele inventat> (suprainfecție).

Infecții transmise pe cale sexuală

Medicul dumneavoastră vă poate efectua analize pentru a exclude o posibilă infecție cu sifilis, o boală cu transmitere sexuală care, altfel, poate evolua nedepistată și poate fi diagnosticată târziu. Mai mult, în orice situații de infecții bacteriene transmise pe cale sexuală, medicul dumneavoastră va iniția efectuarea unor analize de laborator pentru monitorizarea succesului tratamentului.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este recomandat dacă:

- *[dacă medicamentul este indicat pentru tratamentul bolii inflamatorii pelvine la adulte]* aveți vârsta sub 18 ani și ați fost diagnosticată cu boala inflamatorie pelvină
- *[dacă este indicat pentru prevenirea sau tratamentul infecțiilor MAC]* aveți vârsta sub 12 ani și aveți o infecție sau risc de infecție cu agenți patogeni care aparțin complexului *Mycobacterium avium* care afectează de obicei persoanele cu HIV, ale căror sisteme de apărare sunt slăbite, întrucât eficacitatea și siguranța medicamentului nu au fost studiate în aceste cazuri.

Dacă aveți greutatea sub 45 kg, există alte medicamente care conțin azitromicină și care pot fi mai adecvate pentru dumneavoastră.

<Numele inventat> împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Administrarea <Numele inventat> în același timp cu unele medicamente poate duce la apariția reacțiilor adverse. Prin urmare, este important în mod deosebit să spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați oricare dintre următoarele medicamente:

- Atorvastatină și alte medicamente din grupul statinelor (pentru scăderea colesterolului total și prevenirea bolilor de inimă, inclusiv a infarctului miocardic (atac de cord) și a accidentelor vasculare cerebrale)
- Ciclosporină (pentru prevenirea respingerii transplantului de organ de către corp)
- Colchicină (pentru tratarea gutei și a febrei mediteraneene familiale)
- Dabigatran (pentru prevenirea și tratarea formării cheagurilor de sânge (anticoagulant))
- Digoxină (pentru tratarea bolilor de inimă)
- Warfarină sau medicamente similare utilizate pentru subțierea sângelui (anticoagulante)
- Medicamente care pot face ca mișcările de contractare și relaxare ale mușchiului inimii să dureze mai mult decât în mod obișnuit (prelungire a intervalului QT), cum sunt următoarele:
 - Chinidină, procainamidă, dofetilidă, amiodaronă și sotalol (pentru tratarea bătailor neregulate ale inimii, inclusiv băți prea rapide sau prea lente ale inimii - aritmie cardiacă)
 - Pimozidă (pentru tratarea bolilor psihice)
 - Citalopram (pentru tratarea depresiei)
 - Moxifloxacină și levofloxacină (antibiotice)
 - Cisapridă (pentru tratarea tulburărilor la nivelul tractului gastro-intestinal)
 - Hidroxiclorochină sau clorochină (pentru tratarea bolilor autoimune, inclusiv poliartrită reumatoidă, sau pentru tratarea sau prevenirea malariei)

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să luați acest medicament în timpul sarcinii, numai după ce se va asigura că beneficiile depășesc riscurile posibile.

Alăptarea

<Numele inventat> trece în laptele matern. Prin urmare, medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să opriți alăptarea sau să evitați tratamentul cu <Numele inventat>, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

<Numele inventat> are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. S-a raportat că <Numele inventat> cauzează amețeală, somnolență și convulsii, precum și probleme de vedere și auz la unele persoane. Aceste reacții adverse posibile pot avea o influență asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

<<Numele inventat> conține {denumirea excipientului (excipienților)}>

[Conform machetei QRD, la acest punct trebuie adăugată o atenționare cu privire la orice excipient care ar putea determina reacții adverse nedorite, de exemplu la pacienți cu anumite tulburări ale metabolismului (de exemplu fenilcetonurie, intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, deficit de sucrază/izomaltază) sau alergii. Fiecare DAPP va trebui să menționeze orice excipient(ți) relevant(ți) și atenționarea(ile) aferentă(e) pentru forma farmaceutică(formele farmaceutice) respectivă(e).]

3. Cum să luați <numele inventat>

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cantitatea de <Numele inventat> pe care trebuie să o luați în fiecare zi depinde de infecția bacteriană pentru care sunteți tratat și de schema de tratament specifică pe care medicul dumneavoastră sau farmacistul v-a instruit să o urmați.

[Recomandările de doze prezentate în tabelul de mai jos trebuie să fie în concordanță cu indicațiile de la pct. 1; schema de administrare de 5 zile trebuie inclusă numai dacă poate fi utilizată împreună cu medicamentul, de exemplu comprimate de 250 mg sau comprimate de 500 mg cu linie mediană pentru divizarea comprimatului în doze egale]

Adulți și adolescenți cu greutatea minimă de 45 kg

Infecție	Schema de tratament cu azitromicină
Infecții ale amigdalelor (amigdalită) sau gâtului (faringită) cauzate de bacterii streptococice	Pentru aceste infecții există o schemă de tratament de 3 zile sau de 5 zile, iar cantitatea de <Numele inventat> care trebuie administrată în fiecare zi este descrisă mai jos pentru aceste scheme de tratament.
Infecții bacteriene ale sinusurilor (sinuzită)	
Infecții bacteriene ale urechii medii (otită medie)	<i>Schema de tratament de 3 zile</i>
Infecții bacteriene la pacienți cu inflamație de lungă durată a plămânilor (bronșită cronică)*	500 mg administrate o dată pe zi timp de 3 zile.
Pneumonie (pneumonie comunitară, care nu a fost dobândită în spital)#	<i>Schema de tratament de 5 zile</i>
Infecții bacteriene ale pielii și țesuturilor subiacente	500 mg administrate în prima zi de tratament, apoi 250 mg administrate o dată pe zi în următoarele 4 zile.
Infecții bacteriene ale gingiilor (parodontită) sau abcese gingivale (abces parodontal)	
Boala Lyme faza localizată cu debut precoce (eritem migrator, cauzat în principal de mușcătura de căpușă)	1 000 mg administrate în prima zi de tratament, apoi 500 mg administrate o dată pe zi în următoarele 9 zile.
Infecții ale uretrei și colului uterin cauzate de bacterii <i>Chlamydia trachomatis</i>	1 000 mg administrate sub forma unei doze unice
Infecții ale uretrei și colului uterin cauzate de bacterii <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . <Numele inventat> trebuie utilizat în asociere cu alt antibiotic ales de medicul dumneavoastră sau de farmacist.	1 000 mg sau 2 000 mg* administrate sub forma unei doze unice
Infecție bacteriană a uterului, trompelor uterine și ovarelor (boala inflamatorie pelvină). <Numele inventat> trebuie utilizat în asociere cu alt antibiotic ales de medicul dumneavoastră sau de farmacist*#	Numai dacă tratamentul a fost început cu azitromicină administrată intravenos: 250 mg o dată pe zi pentru finalizarea unui ciclu de tratament de 7 zile
Inflamație cronică a prostatei cauzată de bacterii <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/zi administrate în 3 zile consecutive pe săptămână, timp de 3 săptămâni în total
Infecții bacteriene ale organelor genitale, însoțite de ulceratii dureroase (șancroid)	1 000 mg administrate sub forma unei doze unice
Infecții cauzate de bacterii din complexul	<500 mg> sau <600 mg> o dată pe zi

<i>Mycobacterium avium</i> (MAC) la persoane cu infecție HIV în stadiu avansat. <Numele inventat> trebuie utilizat în asociere cu alt antibiotic numit etambutol.	
Prevenirea infecțiilor cauzate de bacterii din complexul <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) la persoane cu infecție HIV	<1 200 mg> sau <1 250 mg> o dată pe săptămână
*numai la pacienți adulți # la pacienții adulți, tratamentul pe cale orală poate urma după un tratament intravenos inițial	

Utilizarea la copii și adolescenți

Dacă greutatea dumneavoastră este sub 45 kg <sau dacă nu puteți înghiți acest medicament>, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului, deoarece sunt disponibile și alte medicamente care conțin azitromicină care pot fi mai potrivite pentru dumneavoastră.

Mod de administrare

[trebuie alese informațiile adecvate specifice medicamentului]

[Comprimate (fără linie mediană)]

Pentru administrare orală.

<Numele inventat> trebuie administrat pe gură, sub forma unei doze zilnice unice. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu puțină apă, în timpul mesei sau în afara meselor. Dacă acest medicament este administrat imediat înaintea unei mese, poate fi mai bine tolerat de stomacul dumneavoastră.

[Comprimate (cu linie mediană, prevăzută doar pentru a facilita înghițirea)]

Pentru administrare orală.

<Numele inventat> trebuie administrat pe gură, sub forma unei doze zilnice unice. Linia mediană de pe comprimate are doar rolul de a vă ajuta să rupeți comprimatul dacă vă este greu să îl înghițiți întreg. Jumătățile pot fi administrate imediat una după alta.

Comprimatele pot fi administrate în timpul mesei sau în afara meselor. Dacă acest medicament este administrat imediat înaintea unei mese, poate fi mai bine tolerat de stomacul dumneavoastră.

[Comprimate (cu linie mediană pentru ajustarea dozei)]

Pentru administrare orală.

<Numele inventat> trebuie administrat pe gură, sub forma unei doze zilnice unice. Comprimatele pot fi administrate în timpul mesei sau în afara meselor. Dacă acest medicament este administrat imediat înaintea unei mese, poate fi mai bine tolerat de stomacul dumneavoastră.

Comprimatele pot fi divizate în două doze egale, care pot fi utilizate pentru ajustarea dozei, după cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul.

[Capsule]

Pentru administrare orală.

<Numele inventat> trebuie administrat pe gură, sub forma unei doze zilnice unice. Capsulele trebuie înghițite întregi, cu puțină apă. Capsulele trebuie administrate cu cel puțin o oră înainte de masă sau la două ore după masă.

[Comprimate dispersabile (cu date privind compatibilitatea și volumul)]

Pentru administrare orală după dispersie.

Acest medicament trebuie administrat pe gură, sub forma unei doze zilnice unice. Reconstituiți comprimatul intact într-un pahar, adăugând o cantitate adecvată (cel puțin 30 ml) de apă potabilă curată sau suc de portocale sau de mere, imediat înainte de administrare. Amestecați bine până când comprimatul

se dizolvă bine, apoi înghițiți conținutul. Dacă o parte din suspensie rămâne în pahar, adăugați o cantitate mică de apă, rotiți paharul, apoi înghițiți suspensia rămasă.

Suspensia poate fi administrată în timpul mesei sau în afara meselor. Dacă acest medicament este administrat imediat înaintea unei mese, poate fi mai bine tolerat de stomacul dumneavoastră.

Comprimat dispersabil (fără date privind compatibilitatea și volumul)

Pentru administrare orală după dispersie.

Acest medicament trebuie administrat pe gură, sub forma unei doze zilnice unice. Reconstituiți comprimatul intact într-un pahar cu apă potabilă curată, imediat înainte de administrare. Amestecați bine până când comprimatul se dizolvă bine, apoi înghițiți conținutul. Dacă o parte din suspensie rămâne în pahar, adăugați o cantitate mică de apă, rotiți paharul, apoi înghițiți suspensia rămasă. Suspensia poate fi administrată în timpul mesei sau în afara meselor. Dacă acest medicament este administrat imediat înaintea unei mese, poate fi mai bine tolerat de stomacul dumneavoastră.

Dacă luați mai mult <Numele inventat> decât trebuie

Dacă luați mai mult <Numele inventat> decât trebuie, este posibil să nu vă simțiți bine. Simptomele tipice ale unui supradozaj sunt vărsături, diaree, durere abdominală și greață. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau contactați imediat unitatea de primiri urgențe a celui mai apropiat spital.

Dacă uitați să luați <Numele inventat>

Dacă uitați să luați <Numele inventat>, luați-l imediat ce puteți, dacă au mai rămas cel puțin 12 ore până la ora la care trebuie să luați doza următoare. Dacă până la doza următoare sunt mai puțin de 12 ore, săriți peste doza omisă și luați doza următoare la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați <Numele inventat>

Dacă încetați să luați <Numele inventat> prea devreme, este posibil ca infecția să revină. Luați <Numele inventat> pentru întreaga durată a tratamentului, chiar și atunci când începeți să vă simțiți mai bine.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

[Acest punct trebuie citit astfel:]

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

Reacții adverse grave

Încetați să utilizați <Numele inventat> și adresați-vă imediat unui medic dacă observați oricare dintre următoarele simptome:

- respirație șuierătoare apărută brusc, dificultăți la respirație, umflare a pleoapelor, feței sau buzelor, erupție sau mâncărimi pe piele, mai ales dacă afectează întregul corp (*reacție anafilactică*, cu frecvență necunoscută)
- bătăi rapide sau neregulate ale inimii (*aritmie cardiacă sau tahicardie cu torsada vârfulor*, cu frecvență necunoscută)
- urină de culoare închisă, pierdere a poftei de mâncare sau îngălbenire a pielii sau a albului ochilor, care sunt semne ale unor tulburări la ficat (*insuficiență hepatică sau necroză hepatică* (cu frecvență necunoscută), *hepatită** (mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane)).

- diaree severă cu crampe abdominale, scaune cu sânge și/sau febră, ceea ce poate însemna că aveți o infecție a intestinului gros (*colită asociată antibioticului*, cu frecvență necunoscută). Nu luați medicamente împotriva diareei, care vă opresc scaunele (*antiperistaltice*).
- pete pe trunchi, roșiate, nereliefate, de forma unei ținte sau circulare, adesea cu vezicule centrale, descuamare a pielii, ulcerații la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții grave pe piele pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei (*sindrom Stevens-Johnson*[#] sau *necroliză epidermică toxică*, cu frecvență necunoscută).
- erupție pe o suprafață mare de piele, creștere a temperaturii corporale și mărire a ganglionilor (*sindrom DRESS* sau *sindrom de hipersensibilitate la medicament*, rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)).
- o erupție roșie pe o suprafață mare de piele, cu aspect de solzi, cu noduli sub piele și vezicule, însoțită de febră. Simptomele apar de regulă la începutul tratamentului (*pustuloză exantematică generalizată acută*, rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)).

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- diaree
- disconfort abdominal*

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- durere de cap
- stare de rău (*vărsături*), durere de stomac[#], senzație de rău (*greață*)[#]
- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge (*scădere a numărului de limfocite*, *creștere a numărului de eozinofile*, *creștere a numărului de bazofile*, *creștere a numărului de monocite*, *creștere a numărului de neutrofile*, *scădere a concentrației plasmatice a bicarbonatului*)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- *candidoză* - o infecție micotică la nivelul gurii și vaginului, alte infecții micotice
- pneumonie, infecție bacteriană a gâtului, inflamație a tractului gastro-intestinal, tulburare respiratorie, inflamație a mucoasei din interiorul nasului, infecție vaginală
- modificări ale numărului globulelor albe (*leucopenie*, *neutropenie*, *eozinofilie*)
- creștere a numărului de trombocite
- reducerea proporției tuturor globulelor sanguine în raport cu volumul sanguin total (*scădere a valorii hematocritului*)
- reacții alergice, umflare a mâinilor, picioarelor și feței (*angioedem*)
- lipsă a poftei de mâncare[#]
- nervozitate, dificultăți ale somnului (*insomnie*)
- senzație de amețeală[#], senzație de toropeală (*somnolență*), modificare a simțului gustului (*disgeuzie*)[#], senzație de ace și furnicături sau amorțeală (*parestizie*)[#]
- afectare a vederii[#]
- tulburare la nivelul urechii
- senzație de învârtire (*vertij*)
- senzația că vă simțiți bătăile inimii (*palpitații*)
- bufeuri
- respirație șuierătoare apărută brusc, sângerare nazală
- constipație, gaze[#], tulburări de digestie (*dispepsie*), inflamație a mucoasei care căptușește stomacul (*gastrită*), dificultăți la înghițire (*disfagie*), stomac umflat, gură uscată, răgâieli (*eructații*), ulcerații în gură, salivă crescută
- erupție pe piele[#], mâncărimi[#], eczemă (*urticarie*), dermatită, piele uscată, transpirație anormal de abundentă (*hiperhidroză*)
- umflare și durere la nivelul articulațiilor (*osteoartrită*), durere musculară, durere de spate, durere de ceafă
- urinare dureroasă (*disurie*), durere de rinichi

- sângerare menstruală la intervale neregulate (*metroragie*), tulburare testiculară
- umflare din cauza retenției de lichide, în special la nivelul feței, gleznelor și labelor picioarelor (*edem, edem facial, edem periferic*)
- slăbiciune, oboseală[#], stare generală de rău, febră
- durere în piept, durere
- rezultate anormale la analizele de laborator (de exemplu analize ale sângelui sau ficatului)
- complicație postprocedurală

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

- senzație de iritare
- probleme cu ficatul, îngălbenire a pielii sau a albului ochilor
- sensibilitate crescută la lumina soarelui[#]

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

- număr scăzut de globule roșii din cauza distrugerii celulare crescute, care poate cauza oboseală și paloare (*anemie hemolitică*)
- scădere a numărului de trombocite, care poate duce la sângerare și apariție de vânătăi (*trombocitopenie*)
- stare de nervozitate, agresivitate, senzație de frică sau îngrijorare (*anxietate*), stare de confuzie acută (*delir*),
- halucinații
- leșin (*sincopă*)
- crize (*convulsii*)
- senzație redusă la atingere, durere și temperatură (*hipoestezie*)[#]
- stare de hiperactivitate
- modificări ale simțului mirosului (*anosmie, parosmie*)
- pierdere totală a simțului gustului (*ageuzie*)
- slăbiciune musculară (*miastenia gravis*)
- rezultat anormal la înregistrarea activității inimii pe electrocardiogramă (ECG) (*prelungire a intervalului QT*)
- surditate[#], scădere a auzului[#] sau sunete în urechi (*tinitus*)[#]
- tensiune arterială mică
- inflamație a pancreasului, care determină durere severă de stomac și de spate (*pancreatită*)
- modificare a culorii limbii
- durere articulară (*artralgie*)[#]
- inflamație a rinichilor (*nefrită interstițială*) și insuficiență renală

[informațiile privind reacțiile adverse asociate tratamentului și/sau profilaxiei infecțiilor MAC trebuie incluse numai dacă medicamentul este indicat pentru aceste tratamente]

* Aceste reacții adverse au fost observate numai în timpul administrării azitromicinei pentru profilaxia și/sau tratamentul infecției cu complexul *Mycobacterium avium* la persoane cu HIV cu restabilire inadecvată a sistemului imunitar.

Aceste reacții adverse au fost mai frecvente în timpul administrării azitromicinei pentru profilaxia și/sau tratamentul infecției cu complexul *Mycobacterium avium* la persoane cu HIV cu restabilire inadecvată a sistemului imunitar.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect.

De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Forme farmaceutice lichide cu administrare orală (pulbere pentru suspensie orală (în flacon) (concentrații autorizate: 20 mg/ml, 40 mg/ml) sau (în plic) (concentrații autorizate: 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 1 000 mg) sau granule pentru suspensie orală (în flacon) (concentrație autorizată: 40 mg/ml)

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

[Acest punct trebuie citit după cum se indică mai jos. Indicațiile trebuie puse în aplicare numai dacă medicamentul are deja aprobare pentru afecțiunea respectivă
Informațiile legate de următoarele indicații trebuie eliminate:

- Infecții gastro-duodenale cauzate de *Helicobacter pylori*
- Tratamentul acneei vulgare (moderate)
- Prevenirea exacerbărilor astmului bronșic eozinofilic și non-eozinofilic]

<Numele inventat> este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții (vezi pct. 4.4 și 5.1):

Pacienți copii și adolescenți cu vârsta 6 luni și peste și cu greutatea sub 45 kg

- Amigdalită și faringită streptococică acută
- Sinuzită bacteriană acută
- Otită medie bacteriană acută
- Pneumonie comunitară (PC)
- Infecții cutanate și ale țesuturilor moi de etiologie bacteriană, acute (ABSSSI)
- Eritem migrator (faza localizată a bolii Lyme, cu debut precoce)
- Abcese parodontale și parodontită

Adulți și adolescenți cu greutatea minimă de 45 kg și care nu pot înghiți formele farmaceutice solide:

În plus față de indicațiile menționate mai sus, acest medicament este indicat și pentru tratamentul:

- Uretrită și cervicită cauzate de *Chlamydia trachomatis*
- Uretrită și cervicită cauzate de *Neisseria gonorrhoeae*, în asociere cu alt agent antibacterian adecvat (de exemplu ceftriaxonă)
- Prostatită cronică cauzată de *Chlamydia trachomatis*
- Șancroid
- Infecție cu complexul *Mycobacterium avium* diseminată (IMACD) la persoane cu infecție HIV în stadiu avansat, în asociere cu etambutol
- Profilaxia infecției cu complexul *Mycobacterium avium* (MAC) la persoane cu HIV cu restabilire inadecvată a sistemului imunitar.
- Pacienților adulți cu exacerbare acută a bronșitei cronice sau cu boală inflamatorie pelvină, în cazul celei din urmă întotdeauna în asociere cu alt (alți) agent (agenți) antibacterian (antibacterieni) adecvat (adecvați) (de exemplu metronidazol).

Trebuie avute în vedere recomandările oficiale privind utilizarea adecvată a agenților antibacterieni.

4.2 Doze și mod de administrare

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Doze

Pacienți copii și adolescenți cu vârsta 6 luni și peste și cu greutatea sub 45 kg

[Pulbere pentru suspensie orală în flacoane, 20 mg/ml și 40 mg/ml, și granule pentru suspensie orală 40 mg/ml, tabelul de mai jos trebuie să includă informații privind dozele numai pentru indicațiile autorizate, în conformitate cu pct. 4.1]

Azitromicina trebuie administrată sub forma unei doze zilnice unice (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1: Recomandări de doze pentru pacienți copii și adolescenți cu vârsta 6 luni și peste și cu greutatea sub 45 kg

Indicație	Schemă de administrare cu azitromicină
Sinuzită bacteriană acută Pneumonie comunitară Infecții cutanate și ale țesuturilor moi de etiologie bacteriană, acute Abcese parodontale și parodontită	10 mg/kg/zi timp de 3 zile sau 10 mg/kg în ziua 1 urmate de 5 mg/kg/zi în zilele 2-5
Otită medie bacteriană acută	doză unică de 30 mg/kg sau 10 mg/kg/zi timp de 3 zile sau 10 mg/kg în ziua 1 urmate de 5 mg/kg/zi în zilele 2-5
Amigdalită și faringită streptococică acută	20 mg/kg/zi timp de 3 zile sau 12 mg/kg/zi timp de 5 zile
Eritem migrator (faza localizată a bolii Lyme, cu debut precoce)	20 mg/kg o dată pe zi în prima zi urmate de o doză unică de 10 mg/kg în zilele 2-10
Trebuie luate în considerare schemele de tratament, dozele și durata tratamentului, conform recomandărilor din ghidurile de tratament actualizate pentru fiecare indicație.	

Doza zilnică de azitromicină nu trebuie să depășească doza zilnică pentru adulți de 500 mg, cu excepția tratamentului de 1 zi (doză unică) pentru otita medie bacteriană acută, pentru care nu trebuie depășită doza totală maximă de 1 500 mg. Doza totală maximă recomandată pentru orice tratament la pacienții copii și adolescenți cu greutatea mai mică de 45 kg este de 1 500 mg, cu excepția schemei de tratament de 5 zile pentru amigdalita și faringita streptococică acută și pentru eritemul migrator (boala Lyme localizată precoce). Vezi Tabelul 2.

Tabelul 2: Doze zilnice maxime recomandate de azitromicină în funcție de schema de administrare

Greutate corporală (kg)	Doza maximă de azitromicină pe zi				
	5 mg/kg (schemă de 5 zile, zilele 2 până la 5)	10 mg/kg (schemă de 3 zile sau schemă de 5 zile, Ziua 1; schemă de 10 zile, Zilele 2 până la 10, eritem migrator)	12 mg/kg (faringoamigdalită streptococică cu schemă de 5 zile)	20 mg/kg (faringoamigdalită streptococică cu schemă de 3 zile; schemă de 10 zile, eritem migrator în ziua 1)	30 mg/kg (schemă cu doză unică, otită medie acută)
7	35 mg	70 mg	84 mg	140 mg	210 mg
8	40 mg	80 mg	96 mg	160 mg	240 mg
9	45 mg	90 mg	108 mg	180 mg	270 mg
10	50 mg	100 mg	120 mg	200 mg	300 mg
11	55 mg	110 mg	132 mg	220 mg	330 mg
12	60 mg	120 mg	144 mg	240 mg	360 mg

13	65 mg	130 mg	156 mg	260 mg	390 mg
14	70 mg	140 mg	168 mg	280 mg	420 mg
15	75 mg	150 mg	180 mg	300 mg	450 mg
16 - 25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26 - 35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg#	900 mg
36 - <45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg#	1200 mg

a nu se depăși doza zilnică pentru adulți de 500 mg

Volumul care trebuie administrat pentru a obține dozele de mai sus este prezentat în Tabelul 3.

[Pulbere pentru suspensie orală în flacoane, 20 mg/ml; pentru un dispozitiv de dozare cu creșteri de 0,5 ml]

Tabelul 3: Recomandări privind doza zilnică maximă și volumele aferente suspensiei orale (20 mg/ml) pentru pacienții copii cu vârsta de 6 luni și peste, cu o greutate mai mică de 45 kg

Greutate corporală (kg)	Doza maximă de azitromicină pe zi				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
7	2,00 ml (40 mg)+	3,50 ml (70 mg)	4,50 ml (90 mg)++	7,00 ml (140 mg)*	10,50 ml (210 mg)*
8	2,00 ml (40 mg)	4,00 ml (80 mg)	5,00 ml (100 mg)++	8,00 ml (160 mg)*	12,00 ml (240 mg)*
9	2,50 ml (50 mg)+	4,50 ml (90 mg)	5,50 ml (110 mg)++*	9,00 ml (180 mg)*	13,50 ml (270 mg)*
10	2,50 ml (50 mg)	5,00 ml (100 mg)	6,00 ml (120 mg)*	10,00 ml (200 mg)*	15,0 ml (300 mg)*
11	3,00 ml (60 mg)+	5,50 ml (110 mg)*	6,50 ml (130 mg)++*	11,00 ml (220 mg)*	16,50 ml (330 mg)*
12	3,00 ml (60 mg)	6,00 ml (120 mg)*	7,50 ml (150 mg)++*	12,00 ml (240 mg)*	18,00 ml (360 mg)*
13	3,50 ml (70 mg)+	6,50 ml (130 mg)*	8,00 ml (160 mg)++*	13,00 ml (260 mg)*	19,50 ml (390 mg)*
14	3,50 ml (70 mg)	7,00 ml (140 mg)*	8,50 ml (170 mg)++*	14,00 ml (280 mg)*	21,00 ml (420 mg)*
15	4,00 ml (80 mg)+	7,50 ml (150 mg)*	9,00 ml (180 mg)*	15,00 ml (300 mg)*	22,50 ml (450 mg)*
16-25	5,00 ml (100 mg)	10,00 ml (200 mg)*	12,50 ml (250 mg)*	20,00 ml (400 mg)*	30,00 ml (600 mg)*
26-35	7,50 ml (150 mg)*	15,00 ml (300 mg)*	17,50 ml (350 mg)*	25,00 ml (500 mg)*#	45,00 ml (900 mg)*
36- < 45	10,00 ml (200 mg)*	20,00 ml (400 mg)*	22,50 ml (450 mg)*	25,00 ml (500 mg)*#	60,00 ml (1200 mg)*

+ doză de 5 mg/kg: dozele recomandate sunt 1,75 ml (35 mg), 2,25 ml (45 mg), 2,75 ml (55 mg), 3,25 ml (65 mg) și 3,75 ml (75 mg), care pot fi administrate numai cu o seringă de administrare orală gradată în diviziuni de 0,25 ml. Aceste valori au fost rotunjite pentru a obține o doză adecvată care trebuie administrată în cazul unei seringi de administrare orală gradate în diviziuni de 0,50 ml.

++ doză de 12 mg/kg: dozele recomandate sunt 4,20 ml (84 mg), 4,8 ml (96 mg), 5,4 ml (108 mg), 6,6 ml (132 mg), 7,2 ml (144 mg), 7,8 ml (156 mg) și 8,4 ml (168 mg), care pot fi administrate numai cu o seringă de administrare orală gradată în diviziuni de 0,20 ml. Aceste valori au fost rotunjite pentru a obține o doză adecvată care trebuie administrată în cazul unei seringi de administrare orală gradate în diviziuni de 0,50 ml.

*azitromicina 40 mg/ml (200 mg/5 ml) pulbere pentru suspensie orală este cea mai potrivită pentru tratarea acestor pacienți.

a nu se depăși doza zilnică pentru adulți de 500 mg

[Pulbere pentru suspensie orală în flacoane, 40 mg/ml; pentru un dispozitiv de dozare cu creșteri de 0,25 ml]

Tabelul 3: Recomandări privind doza zilnică maximă și volumele aferente suspensiei orale (40 mg/ml) pentru pacienții copii cu vârsta de 6 luni și peste, cu o greutate mai mică de 45 kg

Greutate corporală (kg)	Doza maximă de azitromicină pe zi				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
7	1,00 ml (40 mg)+*	1,75 ml (70 mg)*	2,25 ml (90 mg)++	3,50 ml (140 mg)	5,25 ml (210 mg)
8	1,00 ml (40 mg)*	2,00 ml (80 mg)*	2,50 ml (100 mg)++	4,00 ml (160 mg)	6,00 ml (240 mg)
9	1,25 ml (50 mg)+*	2,25 ml (90 mg)	2,75 ml (110 mg)++	4,50 ml (180 mg)	6,75 ml (270 mg)
10	1,25 ml (50 mg)*	2,50 ml (100 mg)	3,00 ml (120 mg)	5,00 ml (200 mg)	7,50 ml (300 mg)
11	1,50 ml (60 mg)+*	2,75 ml (110 mg)	3,25 ml (130 mg)++	5,50 ml (220 mg)	8,25 ml (330 mg)
12	1,50 ml (60 mg)*	3,00 ml (120 mg)	3,75 ml (150 mg)++	6,00 ml (240 mg)	9,00 ml (360 mg)
13	1,75 ml (70 mg)+*	3,25 ml (130 mg)	4,00 ml (160 mg)++	6,50 ml (260 mg)	9,75 ml (390 mg)
14	1,75 ml (70 mg)*	3,50 ml (140 mg)	4,25 ml (170 mg)++	7,00 ml (280 mg)	10,50 ml (420 mg)
15	2,00 ml (80 mg)+*	3,75 ml (150 mg)	4,50 ml (180 mg)	7,50 ml (300 mg)	11,25 ml (450 mg)
16-25	2,50 ml (100 mg)	5,00 ml (200 mg)	6,25 ml (250 mg)	10,00 ml (400 mg)	15,00 ml (600 mg)
26-35	3,75 ml (150 mg)	7,50 ml (300 mg)	8,75 ml (350 mg)	12,50 ml (500 mg)#	22,50 ml (900 mg)
36- < 45	5,00 ml (200 mg)	10,00 ml (400 mg)	11,25 ml (450 mg)	12,50 ml (500 mg)#	30,00 ml (1200 mg)

+ doză de 5 mg/kg: dozele recomandate sunt 0,875 ml (35 mg), 1,125 ml (45 mg), 1,375 ml (55 mg), 1,625 ml (65 mg) și 1,875 ml (75 mg), care pot fi administrate numai cu o seringă de administrare orală gradată în diviziuni de 0,25 ml. Aceste valori au fost rotunjite pentru a obține o doză adecvată care trebuie administrată în cazul unei seringi de administrare orală gradate în diviziuni de 0,50 ml.

++ doză de 12 mg/kg: dozele recomandate sunt 2,10 ml (84 mg), 2,40 ml (96 mg), 2,70 ml (108 mg), 3,30 ml (132 mg), 3,60 ml (144 mg), 3,9 ml (156 mg) și 4,2 ml (168 mg), care pot fi administrate numai cu o seringă de administrare orală gradată în diviziuni de 0,20 ml. Aceste valori au fost rotunjite pentru a obține o doză adecvată care trebuie administrată în cazul unei seringi de administrare orală gradate în diviziuni de 0,50 ml.

*azitromicina 20 mg/ml (100 mg/5 ml) pulbere pentru suspensie orală este cea mai potrivită pentru tratarea acestor pacienți.

a nu se depăși doza zilnică pentru adulți de 500 mg

[Pulbere pentru suspensie orală în flacoane, 20 mg/ml și 40 mg/ml, granule pentru suspensie orală 40 mg/ml]

Adulți și adolescenți cu greutatea minimă de 45 kg și care nu pot înghiți formele farmaceutice solide

Azitromicina trebuie administrată sub forma unei doze zilnice unice (vezi Tabelul 4).

Tabelul 4: Recomandări de doze pentru adulți și adolescenți cu greutatea minimă de 45 kg și care nu pot înghiți formele farmaceutice solide

Indicație	Schemă de administrare cu azitromicină
Amigdalită și faringită streptococică acută Sinuzită bacteriană acută Otită medie bacteriană acută Exacerbări acute ale bronșitei cronice* Pneumonie comunitară [#] Infecții cutanate și ale țesuturilor moi de etiologie bacteriană, acute Abscese parodontale și parodontită	500 mg/zi timp de 3 zile sau 500 mg în ziua 1 urmate de 250 mg/zi în zilele 2-5
Eritem migrator (faza localizată a bolii Lyme, cu debut precoce)	1 000 mg în ziua 1 urmate de 500 mg/zi în zilele 2-10
Uretrită și cervicită cauzate de <i>Chlamydia trachomatis</i>	1 000 mg sub forma unei doze unice
Uretrită și cervicită cauzate de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , în asociere cu alt agent antibacterian adecvat (de exemplu ceftriaxonă)	1 000 mg sau 2 000 mg* sub forma unei doze unice
Prostatită cronică cauzată de <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/zi în 3 zile consecutive pe săptămână, timp de 3 săptămâni (doza totală: 4 500 mg)
Șancroid	1 000 mg sub forma unei doze unice
Tratamentul infecției cu complexul <i>Mycobacterium avium</i> diseminat (IMACD) la persoane cu infecție HIV în stadiu avansat (în asociere cu etambutol)	600 mg o dată pe zi
Profilaxia infecțiilor cu complexul <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) la persoane cu HIV cu restabilire inadecvată a sistemului imunitar	1 200 mg o dată pe săptămână
Boală inflamatorie pelvină, în asociere cu alt (alți) agent (agenți) antibacterian (antibacterieni) adecvat (adecvați) (de exemplu metronidazol)* ⁺	Numai ca o conversie la forma farmaceutică cu utilizare orală, după administrarea intravenoasă, dacă este indicat din punct de vedere clinic: 250 mg o dată pe zi pentru finalizarea unui ciclu de tratament de 7 zile
* numai pentru tratamentul adulților [#] la adulți, tratamentul oral poate să urmeze și după tratamentul intravenos, dacă este indicat clinic, pentru finalizarea unei scheme totale de tratament de 7 până la 10 zile (pentru detalii consultați Rezumatul caracteristicilor produsului aferent formelor farmaceutice cu administrare i.v. de azitromicină). ⁺ azitromicina cu administrare orală nu trebuie utilizată pentru tratamentul inițial al bolii inflamatorii pelvine (pentru detalii consultați Rezumatul caracteristicilor produsului aferent formelor farmaceutice cu administrare i.v. de azitromicină).	

Trebuie luate în considerare schemele de tratament, dozele și durata tratamentului, conform recomandărilor din ghidurile de tratament actualizate pentru fiecare indicație.

[Pulbere pentru suspensie orală în plicuri]

Pacienți copii și adolescenți cu vârsta 6 luni și peste și cu greutatea sub 45 kg

Azitromicina trebuie administrată sub forma unei doze zilnice unice (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1: Recomandări de doze pentru pacienți copii și adolescenți cu vârsta 6 luni și peste și cu greutatea sub 45 kg

Indicație	Schemă de administrare cu azitromicină
Sinuzită bacteriană acută Pneumonie comunitară Infecții cutanate și ale țesuturilor moi de etiologie bacteriană, acute Abcese parodontale și parodontită	10 mg/kg/zi timp de 3 zile sau 10 mg/kg în ziua 1 urmate de 5 mg/kg/zi în zilele 2-5
Otită medie bacteriană acută	doză unică de 30 mg/kg sau 10 mg/kg/zi timp de 3 zile sau 10 mg/kg în ziua 1 urmate de 5 mg/kg/zi în zilele 2-5
Amigdalită și faringită streptococică acută	20 mg/kg/zi timp de 3 zile sau 12 mg/kg/zi timp de 5 zile
Eritem migrator (faza localizată a bolii Lyme, cu debut precoce)	20 mg/kg o dată pe zi în prima zi urmate de o doză unică de 10 mg/kg în zilele 2-10
Trebuie luate în considerare schemele de tratament, dozele și durata tratamentului, conform recomandărilor din ghidurile de tratament actualizate pentru fiecare indicație.	

Doza zilnică de azitromicină nu trebuie să depășească doza zilnică pentru adulți de 500 mg, cu excepția tratamentului de 1 zi (doză unică) pentru otita medie bacteriană acută, pentru care nu trebuie depășită doza totală maximă de 1 500 mg. Doza totală maximă recomandată pentru orice tratament la pacienții copii și adolescenți cu greutatea mai mică de 45 kg este de 1 500 mg, cu excepția schemei de tratament de 5 zile pentru amigdalita și faringita streptococică acută și pentru eritemul migrator (boala Lyme localizată precoce). Vezi Tabelul 2.

Pulberea pentru suspensie orală în plic nu poate fi utilizată la copii cu greutatea sub 16 kg din cauza indisponibilității concentrațiilor adecvate (vezi Tabelul 2). Pentru acești copii trebuie utilizată pulberea pentru suspensie orală în flacon sau alte forme farmaceutice adecvate.

Tabelul 2: Doze zilnice maxime recomandate de azitromicină în funcție de schema de administrare

Greutate corporală (kg)	Doza maximă de azitromicină pe zi				
	5 mg/kg (schemă de 5 zile, zilele 2 până la 5)	10 mg/kg (schemă de 3 zile sau schemă de 5 zile, Ziua	12 mg/kg (faringoamigdalită streptococică cu schemă de 5 zile)	20 mg/kg (faringoamigdalită streptococică cu schemă de 3 zile; schemă de 10 zile,	30 mg/kg (schemă cu doză unică, otită medie acută)

		1; schemă de 10 zile, Zilele 2 până la 10, eritem migrator)		eritem migrator în ziua 1)	
16 - 25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26 - 35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg#	900 mg
36 - <45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg#	1200 mg

a nu se depăși doza zilnică pentru adulți de 500 mg

Adulți și adolescenți cu greutatea minimă de 45 kg și care nu pot înghiți formele farmaceutice solide

Azitromicina trebuie administrată sub forma unei doze zilnice unice (vezi Tabelul 3).

Tabelul 3: Recomandări de doze pentru adulți și adolescenți cu greutatea minimă de 45 kg și care nu pot înghiți formele farmaceutice solide

Indicație	Schemă de administrare cu azitromicină
Amigdalită și faringită streptococică acută Sinuzită bacteriană acută Otită medie bacteriană acută Exacerbări acute ale bronșitei cronice* Pneumonie comunitară [#] Infecții cutanate și ale țesuturilor moi de etiologie bacteriană, acute Abcese parodontale și parodontită	500 mg/zi timp de 3 zile sau 500 mg în ziua 1 urmate de 250 mg/zi în zilele 2-5
Eritem migrator (faza localizată a bolii Lyme, cu debut precoce)	1 000 mg în ziua 1 urmate de 500 mg/zi în zilele 2-10
Uretrită și cervicită cauzate de <i>Chlamydia trachomatis</i>	1 000 mg sub forma unei doze unice
Uretrită și cervicită cauzate de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , în asociere cu alt agent antibacterian adecvat (de exemplu ceftriaxonă)	1 000 mg sau 2 000 mg* sub forma unei doze unice
Prostatită cronică cauzată de <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/zi în 3 zile consecutive pe săptămână, timp de 3 săptămâni (doza totală: 4 500 mg)
Șancroid	1 000 mg sub forma unei doze unice
Tratamentul infecției cu complexul <i>Mycobacterium avium</i> diseminat (IMACD) la persoane cu infecție HIV în stadiu avansat (în asociere cu etambutol)	600 mg o dată pe zi
Profilaxia infecțiilor cu complexul <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) la persoane cu	1 200 mg o dată pe săptămână

HIV cu restabilire inadecvată a sistemului imunitar	
Boală inflamatorie pelvină, în asociere cu alt (alți) agent (agenți) antibacterian (antibacterieni) adecvat (adecvați) (de exemplu metronidazol)*+	Numai ca o conversie la forma farmaceutică cu utilizare orală, după administrarea intravenoasă, dacă este indicat din punct de vedere clinic: 250 mg o dată pe zi pentru finalizarea unui ciclu de tratament de 7 zile
* numai pentru tratamentul adulților # la adulți, tratamentul oral poate să urmeze și după tratamentul intravenos, dacă este indicat clinic, pentru finalizarea unei scheme totale de tratament de 7 până la 10 zile (pentru detalii consultați Rezumatul caracteristicilor produsului aferent formelor farmaceutice cu administrare i.v. de azitromicină). + azitromicina cu administrare orală nu trebuie utilizată pentru tratamentul inițial al bolii inflamatorii pelvine (pentru detalii consultați Rezumatul caracteristicilor produsului aferent formelor farmaceutice cu administrare i.v. de azitromicină). Trebuie luate în considerare schemele de tratament, dozele și durata tratamentului, conform recomandărilor din ghidurile de tratament actualizate pentru fiecare indicație.	

Doză omisă

Dacă au trecut 12 ore sau mai puțin de la doza omisă, pacientului trebuie să i se recomande să ia doza cât mai curând posibil și apoi să ia doza următoare la ora obișnuită. Dacă au trecut mai mult de 12 ore de la ora la care este administrată de obicei doza, pacientului trebuie să i se recomande să aștepte până la următoarea doză programată.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu RFG ≥ 10 ml/min. La pacienți cu RFG < 10 ml/min azitromicina trebuie administrată cu prudență (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh) sau moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh) (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile date la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh). Prin urmare, azitromicina trebuie administrată cu prudență la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți vârstnici (vezi pct. 5.2). Întrucât este mai probabil ca vârstnicii să prezinte afecțiuni proaritmice, se recomandă prudență specială din cauza riscului de apariție a aritmiei cardiace și a torsadei vârfurilor (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea azitromicinei la copii cu vârsta sub 6 luni nu au fost stabilite în niciuna dintre indicațiile menționate la pct. 4.1.

[dacă medicamentul este indicat pentru tratamentul bolii inflamatorii pelvine la adulți și adolescenți cu greutatea minimă de 45 kg și care nu pot înghiți formele farmaceutice solide]

Siguranța și eficacitatea <Numele inventat> pentru tratamentul adolescentelor cu boală inflamatorie pelvină nu au fost stabilite.

[dacă medicamentul este indicat pentru tratamentul exacerbării acute a bronșitei cronice la adulți și adolescenți cu greutatea minimă de 45 kg și care nu pot înghiți formele farmaceutice solide]

<Numele inventat> nu prezintă utilizare relevantă la pacienți copii și adolescenți pentru tratamentul exacerbarilor acute ale bronșitei cronice.

[dacă medicamentul este indicat pentru tratamentul și/sau profilaxia infecțiilor cu complexul Mycobacterium avium]

Siguranța și eficacitatea <Numele inventat> în prevenirea sau tratamentul infecțiilor cu complexul *Mycobacterium avium* la pacienți copii cu vârsta < 12 ani nu au fost stabilite.

Mod de administrare

[Pulbere pentru suspensie orală în flacon]

Pentru administrare orală după reconstituire.

Pulberea pentru suspensie orală trebuie administrată sub forma unei doze zilnice unice, în timpul mesei sau în afara meselor. Administrarea imediat înainte de masă poate îmbunătăți tolerabilitatea gastro-intestinală.

Pacienților trebuie li se recomande să agite flaconul de suspensie orală reconstituită înainte de fiecare doză nouă.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

[Pulbere pentru suspensie orală în plic]

Pentru administrare orală după reconstituire.

Întregul conținut al plicului trebuie amestecat bine cu aproximativ 60 ml de apă într-o suspensie omogenă. Suspensia reconstituită trebuie administrată imediat sub forma unei doze zilnice unice, în timpul mesei sau în afara meselor. Orice cantitate rămasă din suspensie trebuie resuspendată într-un volum mic de apă și înghițită. Administrarea imediat înainte de masă poate îmbunătăți tolerabilitatea gastro-intestinală.

[În cazul în care pentru a obține doza sunt necesare două plicuri]

Pentru administrare orală după reconstituire.

Întregul conținut a 2 plicuri trebuie amestecat bine cu aproximativ 60 ml de apă într-o suspensie omogenă. Suspensia reconstituită trebuie administrată imediat sub forma unei doze zilnice unice, în timpul mesei sau în afara mesei. Orice cantitate rămasă din suspensie trebuie resuspendată într-un volum mic de apă și înghițită. Administrarea imediat înainte de masă poate îmbunătăți tolerabilitatea gastro-intestinală.

[Granule pentru suspensie orală]

[Instrucțiunile de mai jos sunt specifice granulelor pentru suspensie orală autorizate la momentul acestei proceduri și trebuie verificate cu atenție dacă sunt exacte]

Pentru administrare orală după reconstituire.

Granulele pentru suspensie orală trebuie administrate sub forma unei doze zilnice unice, în timpul mesei sau în afara mesei. Administrarea imediat înainte de masă poate îmbunătăți tolerabilitatea gastro-intestinală.

Pacienților trebuie li se recomande să agite flaconul de suspensie orală reconstituită înainte de fiecare doză nouă.

Instrucțiuni de reconstituire

Fiecare flacon conține o cantitate suplimentară de 5 ml de suspensie pentru a asigura o administrare completă. Pentru reconstituire se adaugă volumul adecvat de apă în flaconul cu granule utilizând seringă pentru administrare orală (furnizată în cutie) până când se obține o suspensie omogenă.

- Pentru 20 ml (X mg): Se adaugă 12 ml de apă.
- Pentru 30 ml (X mg): Se adaugă 16,5 ml de apă.
- Pentru 37,5 ml (X mg): Se adaugă 20 ml de apă.

Doza de medicament trebuie măsurată cu seringă pentru administrare orală furnizată.

4.3 Contraindicații

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Hipersensibilitate la substanța activă, la eritromicină, la orice antibiotic macrolid sau ketolid sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Potențial de rezistență

Azitromicina poate favoriza dezvoltarea rezistenței din cauza nivelurilor asociate în plasmă și țesuturi, de lungă durată și în scădere, după finalul tratamentului (vezi pct. 5.2). Tratamentul cu azitromicină trebuie inițiat numai după o evaluare atentă a beneficiilor și riscurilor, ținând cont de prevalența locală a rezistenței și atunci când schemele de tratament preferate nu sunt indicate.

Reacții severe cutanate și de hipersensibilitate

În asociere cu tratamentul cu azitromicină au fost raportate reacții alergice grave rare, incluzând angioedem și anafilaxie (rareori cu rezultat letal), reacții adverse cutanate severe (RACS), incluzând sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET), reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA), care pot pune viața în pericol sau pot avea rezultat letal (vezi pct. 4.8). La momentul prescrierii, pacienții trebuie avertizați în privința semnelor și simptomelor și trebuie monitorizați îndeaproape pentru identificarea eventualelor reacții cutanate. Unele dintre aceste reacții la azitromicină au dus la simptome recurente și au necesitat o perioadă mai lungă de observație și tratament. Dacă survine o reacție alergică, administrarea azitromicinei trebuie oprită și trebuie instituit tratament adecvat. Medicii trebuie să cunoască faptul că poate surveni reapariția simptomelor alergice atunci când tratamentul simptomatic este oprit.

Prelungirea intervalului QT

În cazul tratamentului cu alte macrolide, incluzând azitromicina, au fost observate prelungire a repolarizării cardiace și a intervalului QT, ceea ce presupune un risc de apariție a aritmiei cardiace și a torsadei vârfurilor (vezi pct. 4.8). Prin urmare, întrucât următoarele situații pot determina un risc crescut de aritmii ventriculare (incluzând torsada vârfurilor), care pot duce la stop cardiac, azitromicina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu afecțiuni proaritmice existente (mai ales femei și pacienți vârstnici), cum sunt pacienții:

- Cu prelungire congenitală sau documentată a intervalului QT
- Căroră li se administrează în prezent tratament cu alte substanțe active despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.5)
- Cu perturbări electrolitice, mai ales în cazurile de hipokaliemie și hipomagneziemie
- Cu bradicardie relevantă clinic, aritmie cardiacă sau insuficiență cardiacă severă

- Pacienți vârstnici: pacienții vârstnici pot fi mai susceptibili la efectele asociate medicamentului asupra intervalului QT

Hepatotoxicitate

Întrucât ficatul este principala cale de eliminare a azitromicinei, aceasta trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu boală hepatică semnificativă. În cazul utilizării azitromicinei au fost raportate cazuri de hepatită fulminantă, care poate duce la insuficiență hepatică care poate pune viața în pericol. De asemenea, în cazul utilizării azitromicinei au fost raportate hepatită, icter colestatic, necroză hepatică și insuficiență hepatică, unele dintre acestea cu rezultat letal (vezi pct. 4.8). Este posibil ca unii pacienți să aibă boală hepatică preexistentă sau să fi luat alte medicamente hepatotoxice. Pacienților trebuie să li se recomande să oprească administrarea azitromicinei și să își contacteze medicul dacă apar semne și simptome de disfuncție hepatică, de exemplu astenie cu evoluție rapidă asociată cu icter, urină de culoare închisă, tendință de sângerare sau encefalopatie hepatică. În astfel de cazuri, trebuie efectuate imediat teste funcționale hepatice/investigații.

Diaree asociată cu *Clostridioides difficile* (DADC), colită pseudomembranoasă

DADC și colita pseudomembranoasă au fost raportate în cazul azitromicinei și acestea pot varia ca severitate de la diaree ușoară până la colită cu rezultat letal (vezi pct. 4.8). DADC și colita pseudomembranoasă trebuie avute în vedere la pacienții care se prezintă cu diaree în timpul administrării azitromicinei sau ulterior administrării. Trebuie avute în vedere oprirea tratamentului cu azitromicină și utilizarea măsurilor de susținere, împreună cu administrarea unui tratament specific pentru *C. difficile*. Nu trebuie administrate medicamente care inhibă peristaltismul.

Infecții transmise pe cale sexuală

Este foarte probabil ca *Neisseria gonorrhoeae* să fie rezistent la macrolide, inclusiv la azalida azitromicină (vezi pct. 5.1). Prin urmare, azitromicina nu este recomandată pentru tratamentul gonoreei și bolii inflamatorii pelvine necomplicate cu excepția cazului în care rezultatele de laborator au confirmat sensibilitatea agentului patogen la azitromicină. Dacă nu este tratată sau este tratată suboptim, această afecțiune poate duce la complicații cu debut întârziat, de exemplu infertilitate și sarcină ectopică.

În plus, dacă este avută în vedere o doză unică de azitromicină pentru tratamentul uretritei și al cervicitei cauzate de *N. gonorrhoeae* sau *C. trachomatis* (vezi pct. 4.2.), trebuie exclusă o infecție urogenitală concomitentă cu *Mycoplasma genitalium* din cauza riscului crescut de apariție a rezistenței acestui agent patogen.

Mai mult, trebuie exclusă o infecție concomitentă cauzată de *Treponema pallidum*, întrucât simptomele de sifilis în faza de incubare pot fi mascate, ceea ce întârzie diagnosticul.

La toți pacienții cu infecții urogenitale transmise pe cale sexuală, trebuie inițiat tratament antibacterian și trebuie efectuate teste microbiologice de monitorizare.

Miastenia gravis

Au fost raportate exacerbări ale miasteniei gravis și debut de novo al simptomelor sindromului miastenic la pacienții cărora li se administrează tratament cu azitromicină (vezi pct. 4.8).

Agenti patogeni non-sensibili

Utilizarea azitromicinei poate duce la supradezvoltarea agenților patogeni non-sensibili. Dacă apare o suprainfecție, poate fi necesară întreruperea tratamentului sau alte măsuri adecvate.

Derivați de ergot

La pacienții cărora li se administrează derivați de ergot, ergotismul a fost precipitat de administrarea concomitentă a unor antibiotice macrolide. Nu există date cu privire la posibilitatea unei interacțiuni între ergot și azitromicină. Totuși, din cauza posibilității teoretice de ergotism, azitromicina nu poate fi administrată concomitent cu derivați de ergot.

Copii și adolescenți

Stenoză pilorică hipertrofică infantilă (SPHI)

Au fost raportate cazuri de stenoză pilorică hipertrofică infantilă după administrarea de azitromicină în primele 42 zile după naștere. Părinților și aparținătorilor trebuie să li se solicite să își contacteze medicul dacă apar vărsături în jet sau iritabilitate la hrănire.

Excipienți cu efect cunoscut

[Conform machetei QRD, la acest punct trebuie adăugată o atenționare cu privire la orice excipient care ar putea determina reacții adverse nedorite, de exemplu la pacienți cu anumite tulburări ale metabolismului (de exemplu fenilketonurie, intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, deficit de sucrază/izomaltază) sau alergii. Fiecare DAPP va trebui să menționeze orice excipient(ți) relevant(ți) și atenționarea(ile) aferentă(e) pentru forma farmaceutică (formele farmaceutice) respectivă(e).]

<Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.>

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Deși azitromicina este un inhibitor slab al CYP450 și nu interacționează semnificativ cu substraturile CYP450, inhibarea CYP3A4 nu poate fi exclusă complet. Prin urmare, se recomandă prudență în cazul administrării concomitente cu substraturi ale CYP3A4 cu indice terapeutic îngust.

Azitromicina este un inhibitor al transportorului glicoproteină P (gp-P). Administrarea azitromicinei concomitent cu substraturi ale gp-P, de exemplu digoxină și colchicină, poate crește expunerea la acestea. Pentru medicamentele cu indice terapeutic îngust, se recomandă prudență și monitorizare clinică și/sau terapeutică și ajustarea dozei după caz. Timpul de înjumătățire plasmatică relativ lung al azitromicinei trebuie luat în considerare în acest context (vezi pct. 5.2).

Medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT

Azitromicina trebuie utilizată cu prudență la pacienți cărora li se administrează medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.4), de exemplu antiaritmice din clasele IA (de exemplu chinidină și procainamidă) și III (de exemplu dofetilidă, amiodaronă și sotalol), medicamente antipsihotice (de exemplu pimozidă), antidepresive (de exemplu citalopram), fluorochinolone (de exemplu moxifloxacină și levofloxacină), cisapridă, clorochină și hidroxiclorochină.

Informațiile privind interacțiunile medicamentoase dintre azitromicină și posibilele medicamente administrate concomitent sunt prezentate în rezumat în tabelul și textul de mai jos. Interacțiunile medicamentoase descrise se bazează pe studiile clinice de interacțiuni medicamentoase efectuate cu azitromicină sau, acolo unde este indicat, sunt interacțiuni medicamentoase potențiale care pot apărea cu azitromicina.

Tabelul 4: Interacțiuni medicamentoase relevante clinic între azitromicină și alte medicamente

Medicament (aria terapeutică)	Interacțiune Efect asupra expunerii	Mecanism	Recomandare privind administrarea concomitentă
Atorvastatină (inhibitor al HMG-CoA-reductazei)	Azitromicină: ND	Atorvastatina este un substrat al CYP3A4 și gp-P.	Este necesară prudență deoarece, ulterior punerii medicamentului pe piață, au fost raportate cazuri de rabdomioliză la pacienții cărora li se administra azitromicină
Azitromicină 500 mg oral o dată pe zi timp de 3 zile.	Atorvastatină: ↔ ASC ↔ C _{max}		
Atorvastatină 10 mg oral			

o dată pe zi.			concomitent cu statine.
Ciclosporină (imunosupresor) Azitromicină 500 mg oral o dată pe zi timp de 3 zile. Ciclosporină 10 mg/kg oral, doză unică.	Azitromicină: ND Ciclosporină: ↔ ASC ↑C _{max} 24%	Ciclosporina este un substrat al CYP3A4 și gp-P, cu indice terapeutic îngust și/sau concurrent pentru excreția biliară.	Este necesară monitorizare clinică și monitorizarea medicamentului terapeutic, după caz, în timpul tratamentului cu azitromicină și după tratament. Dacă este necesar, doza de ciclosporină trebuie ajustată.
Colchicină (gută)	Azitromicină: ND Colchicină: ↑ 57% ASC _{0-t} ↑ 22% C _{max}	Colchicina este un substrat al gp-P, cu indice terapeutic îngust.	Este necesară monitorizare clinică în timpul tratamentului cu azitromicină și după tratament.
Dabigatran (anticoagulant oral)	ND <i>Anticipat:</i> ↑ Dabigatran	Dabigatranul este un substrat al gp-P, cu indice terapeutic îngust.	Este necesară prudență deoarece datele colectate ulterior punerii medicamentului pe piață sugerează un risc crescut de hemoragie la pacienții cărora li se administrează azitromicină concomitent cu dabigatran.
Digoxină (glicozide cardiace)	ND <i>Anticipat:</i> ↑ Digoxină	Digoxina este un substrat al gp-P, cu indice terapeutic îngust.	Este necesară monitorizare clinică și, posibil, monitorizarea concentrației plasmatice a digoxinei în timpul tratamentului cu azitromicină și după tratament.
Warfarină (anticoagulant oral) Azitromicină 500 mg oral o dată pe zi timp de 1 zi, apoi 250 mg oral o dată pe zi timp de 4 zile. Warfarină 15 mg oral, doză unică.	Azitromicină: ND Warfarină: ND Fără modificări ale timpului de protrombină în studiul clinic de interacțiuni medicamentoase, însă există rapoarte ulterioare punerii medicamentului pe piață cu privire la potențarea anticoagulării produse de anticoagulantele orale de tip cumarinic la administrarea concomitentă cu	Necunoscut.	Trebuie avută în vedere monitorizarea mai frecventă a timpului de protrombină în timpul tratamentului cu azitromicină și după tratament.

	azitromicină.		
Notă: modificările semnificative cu mai mult de 10% sunt indicate prin „↑” sau „↓”, absența modificărilor prin „↔”, nedeterminată prin „ND”.			

Nu au fost observate modificări relevante clinic ale expunerii la azitromicină sau la medicamentele administrate concomitent în studiile clinice care au evaluat posibilele interacțiuni medicamentoase ale azitromicinei cu antiacide orale (hidroxid de aluminiu/hidroxid de magneziu), carbamazepină, cetirizină, cimetidină, efavirenz, fluconazol, metilprednisolon, midazolam, rifabutină, sildenafil, teofilină, triazolam, trimetoprim/sulfametoxazol și zidovudină.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Sarcina

Au fost efectuate studii asupra funcției de reproducere la animale cu doze până la concentrații moderat maternotoxice. În aceste studii nu au fost evidențiate efecte teratogene. Totuși, nu au fost efectuate studii adecvate și bine controlate la femei gravide.

Există un număr mare de date provenite din studii observaționale privind expunerea la azitromicină în timpul sarcinii (peste 7 000 sarcini expuse la azitromicină). Majoritatea acestor studii nu sugerează un risc crescut de efecte adverse fetale, de exemplu malformații congenitale majore sau malformații cardiovasculare.

Dovezile epidemiologice asociate cu riscul de avort spontan după expunerea la azitromicină în primul trimestru de sarcină nu sunt concludente. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Azitromicina trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Alăptarea

Azitromicina se excretă în laptele uman în măsură substanțială. Nu au fost observate efecte adverse grave asupra sugarilor, iar efectele precum diareea, infecția fungică a mucoaselor, precum și hipersensibilitatea pot surveni la nou-născuți/sugari chiar și la doze subterapeutice. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu azitromicină având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

În studiile efectuate la șobolan asupra fertilității au fost observate rate reduse de gestație după administrarea de azitromicină. Relevanța acestei constatări la om nu este cunoscută.

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

[Acest punct trebuie citit astfel:]

<Numele inventat> are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. La unii pacienți tratați cu azitromicină au fost raportate amețală, somnolență și convulsii și unii pacienți au prezentat tulburări de vedere și/sau auz. Acest aspect trebuie avut în vedere la evaluarea capacității unui pacient de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului includ diaree, cefalee, vărsături, durere abdominală, greață și valori anormale ale analizelor de laborator. Alte reacții adverse importante includ reacții anafilactice, torsada vărfurilor, aritmie, incluzând tahicardie ventriculară, colită pseudomembranoasă și insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4). În asociere cu tratamentul cu azitromicină au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), incluzând sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET), reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) și pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse identificate în experiența studiilor clinice și în supravegherea ulterioară punerii medicamentului pe piață sunt prezentate mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență.

Frecvențele de apariție a reacțiilor adverse se definesc astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$) și 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.

Tabelul 5: Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări			Infecție cu <i>candida</i> Pneumonie Infecție micotică Infecție bacteriană Infecție vaginală Faringită Gastroenterită Rinită Candidoză bucală		
Tulburări hematologice și limfatice		Scădere a numărului de limfocite Creștere a numărului de eozinofile Creștere a numărului de bazofile Creștere a numărului de monocite	Leucopenie Neutropenie Eozinofilie Creștere a numărului de trombocite Scădere a valorii hematocritului		Trombocitopenie Anemie hemolitică

		Creștere a numărului de neutrofile			
Tulburări ale sistemului imunitar			Angioedem Hipersensibilitate (vezi pct. 4.4)		Reacție anafilactică
Tulburări metabolice și de nutriție			Scădere a apetitului alimentar ^{#2}		
Tulburări psihice			Nervozitate Insomnie	Agitație	Anxietate Delir Halucinații Agresivitate
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee	Amețeală ^{#2} Disgeuzie ^{#2} Parestizie ^{#2} Somnolență		Miastenia gravis (vezi pct. 4.4) Convulsii Anosmie Ageuzie Hipoestezie ^{#3} Hiperactivitate psihomotorie Parosmie Sincopă
Tulburări oculare			Afectare a acuității vizuale ^{#2}		
Tulburări acustice și vestibulare			Tulburare auriculară Vertij		Surditate ^{#2} Hipoacuzie ^{#3} Tinitus ^{#3}
Tulburări cardiace			Palpitații		Torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4) Aritmie, incluzând tahicardie ventriculară (vezi pct. 4.4) Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă (vezi pct. 4.4)
Tulburări vasculare			Bufeuri		Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Dispnee Tulburare respiratorie Epistaxis		

Tulburări gastro-intestinale	Diaree Disconfort abdominal*	Vărsături Durere abdominală ^{#1} Greață ^{#1}	Gastrită Constipație Dispepsie Disfagie Distensie abdominală Xerostomie Ulceratii bucale Hipersalivațiile Eructații Flatulență ^{#1}		Pancreatită Colită pseudomembranoasă (vezi pct. 4.4) Modificare a culorii limbii
Tulburări hepatobiliare			Hepatită* Creștere a valorii serice a aspartataminotransferazei Creștere a valorii serice a alaninaminotransferazei Creștere a bilirubinemiei Creștere a concentrației sanguine a fosfatazei alcaline	Valori anormale ale testelor funcției hepatice Icter colestatic	Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4) Hepatită fulminantă Necroză hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupție cutanată ^{#2} Prurit ^{#2} Urticarie Dermatită Xerodermie Hiperhidroză	Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) Reacție de fotosensibilitate ^{#3}	Necroliză epidermică toxică Sindrom Stevens-Johnson ^{#3} Eritem polimorf
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Osteoartrită Mialgie Dorsalgie Durere cervicală		Artralgie ^{#2}
Tulburări renale și ale căilor urinare			Disurie Durere renală Creștere a uremiei		Afecțiune renală acută Nefrită tubulointerstițială

			Creștere a creatininemiei		
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Sângerare intermenstruală Tulburare testiculară		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			Edem Astenie Stare generală de rău Oboseală ^{#2} Edem facial Durere toracică Febră Durere Edem periferic		
Investigații diagnostice		Scădere a concentrației plasmatice a bicarbonatului	Valoare anormală a potasemiei Creștere a concentrației plasmatice a clorurii Creștere a valorii glicemiei Creștere a concentrației plasmatice a bicarbonatului Valoare anormală a concentrației plasmatice a sodiului		
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Complicație postprocedurală		

* Aceste RAM au fost observate numai în timpul administrării azitromiciniei pentru profilaxia și/sau tratamentul MAC

#1 În MAC categoria de frecvență a acestor RAM a fost: foarte frecvente (>1/10).

#2 În MAC categoria de frecvență a acestor RAM a fost: frecvente (>1/100 și <1/10).

#3 În MAC categoria de frecvență a acestor RAM a fost: mai puțin frecvente (>1/1 000 și <1/100).

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**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Simptome

Reacțiile adverse manifestate la doze mai mari decât cele recomandate au fost similare cu cele observate la doze uzuale (vezi pct. 4.8). Simptomele tipice ale unui supradozaj cu azitromicină includ simptome gastro-intestinale, adică vărsături, diaree, durere abdominală și greață.

Tratament

În cazul unui supradozaj, se recomandă tratament simptomatic general și susținerea funcțiilor vitale și, dacă este necesar, administrarea de cărbune medicinal sau lavaj gastric.

Nu există date cu privire la efectele dializei asupra eliminării azitromicinei. Totuși, pe baza mecanismului de eliminare al azitromicinei, este puțin probabil ca dializa să determine eliminarea semnificativă a substanței active.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene de uz sistemic, macrolide

Codul ATC: J01FA10

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al azitromicinei se bazează pe inhibarea sintezei proteinei bacteriene prin legarea de subunitatea ribozomală 50 S și inhibarea translocării peptidelor.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Eficacitatea depinde în principal de raportul dintre ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp) și CIM (concentrația inhibitorie minimă) ale agentului patogen cauzator.

Mecanisme de rezistență

Rezistența la azitromicină se poate baza pe următoarele mecanisme:

- Eflux: rezistența poate fi cauzată de o creștere a numărului de pompe de eflux din membrana citoplasmatică. Sunt vizate numai macrolidele cu inel lactonic cu 14 și 15 atomi (așa-numitul fenotip M).
- Schimbare a structurii țintă: afinitatea pentru situsurile de legare ribozomală este redusă prin metilarea ARNr 23S, ceea ce determină rezistență la macrolide (M), lincosamide (L) și streptogramine din grupul B (SB) (așa-numitul fenotip MLSB). Metilazele care conferă rezistență sunt codificate de genele *erm*. Afinitatea pentru situsurile de legare ribozomală este de asemenea redusă de mutații în structura țintă ARNr 23S sau de mutații în subunitatea mare a proteinelor ribozomale.
- Inactivarea enzimatică a macrolidelor prezintă doar un interes clinic minor.

În cazul fenotipului M se observă o rezistență încrucișată completă între azitromicină, claritromicină, eritromicină și roxitromicină. Fenotipul MLSB prezintă rezistență încrucișată suplimentară cu

clindamicina și streptogramina B. În cazul macrolidei cu inel lactonic cu 16 atomi spiramicină există o rezistență încrucișată parțială.

Din cauza permeabilității scăzute a membranei exterioare, majoritatea speciilor Gram-negative sunt în mod inherent rezistente la macrolide.

Criterii de interpretare pentru testarea sensibilității

Criteriile de interpretare pentru testarea sensibilității CIM (concentrație inhibitorie minimă) au fost stabilite de *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pentru azitromicină și sunt enumerate aici: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalența rezistenței dobândite

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în funcție de timp pentru speciile selectate și este de preferat să existe informații locale privind rezistența, mai ales atunci când se tratează infecții severe. După cum este necesar, trebuie solicitat avizul unor experți atunci când prevalența locală a rezistenței generează incertitudini în ceea ce privește utilitatea medicamentului, cel puțin în unele tipuri de infecții. Mai ales în cazul infecțiilor severe sau al eșecului terapeutic, este necesar un diagnostic microbiologic cu identificarea agentului patogen și determinarea sensibilității acestuia la azitromicină.

[În tabelul următor trebuie menționate numai speciile relevante pentru indicațiile aprobate, de exemplu *Borrelia burgdorferi* trebuie inclusă numai dacă medicamentul este indicat pentru boala Lyme depistată precoce.]

Tabelul 4: Prevalența rezistenței dobândite

Specii sensibile frecvent
<i>Microorganisme Gram-pozitive aerobe</i>
Complexul <i>Mycobacterium avium</i> ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Microorganisme Gram-negative aerobe</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Microorganisme anaerob</i>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Tannerella forsythia</i>
<i>Treponema denticola</i>
<i>Alte microorganisme</i>
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (fostul <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>)
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
<i>Prevotella intermedia</i>
Specii pentru care rezistența dobândită poate constitui o problemă

Microorganisme Gram-pozitive aerobe
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺⁺
Viridans streptococci
Microorganisme Gram-negative aerobe
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Microorganisme anaerob
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Organisme rezistente în mod inerent
Microorganisme Gram-negative aerobe
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Microorganisme anaerob
<i>Bacteroides</i> spp.

^oNu sunt disponibile date actualizate la momentul publicării tabelelor. Sensibilitatea derivă din datele din literatura de specialitate principală, literatura științifică standard și recomandările terapeutice.

⁺Cel puțin o regiune prezintă rate de rezistență mai mari de 50% pentru *Staphylococcus aureus* metilicilino-rezistent.

⁺⁺Tulpinile de *Streptococcus pneumoniae* sensibile la penicilină este mai probabil să fie sensibile la azitromicină decât tulpinile de *Streptococcus pneumoniae* rezistente la penicilină.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Absorbție

Concentrațiile plasmatice maxime ($C_{\max}$) de azitromicină după utilizarea dozei de 500 mg sub formă de suspensie orală (40 mg/ml), a dozei de 1 000 mg sub formă de pulbere pentru suspensie orală, a dozei de 500 mg (2 x 250 mg) sub formă de comprimate și a dozei de 1 000 mg (4 x 250 mg) sub formă de capsule la voluntari sănătoși, în condiții de repaus alimentar, au fost 0,29, 0,75, 0,34, respectiv 1,07 mg/l. Timpul până atingerea concentrațiilor plasmatice maxime ($T_{\max}$) de azitromicină după administrarea orală variază de la 2 la 3 ore. Biodisponibilitatea medie absolută la voluntarii sănătoși după utilizarea dozelor de 500 mg sub formă de suspensie orală și de 1 000 mg sub formă de pulbere pentru suspensie orală în plic au fost, în condiții de repaus alimentar, de 37%, respectiv 44%.

Efectul alimentelor asupra biodisponibilității orale relative a azitromicinei depinde de forma farmaceutică. După administrarea de azitromicină în doză de 500 mg sub formă de suspensie orală (40 mg/ml), în doză de 1 000 mg sub formă de pulbere pentru suspensie orală și în doză de 500 mg sub formă de comprimate (2 x 250 mg), s-au obținut expuneri similare în condițiile unei mese cu aport crescut de grăsimi, comparativ cu condițiile de repaus alimentar. După administrarea unei doze unice de 500 mg (2 x 250 mg) sub formă de capsule, împreună cu o masă cu aport crescut de grăsimi, comparativ cu condițiile de repaus alimentar, raportul mediu dintre $C_{\max}$ și ASC_{0-24} a fost cu 52%, respectiv 43% mai scăzut.

În Tabelul 5 sunt prezentați parametrii farmacocinetici medii (AS) la voluntari adulți sănătoși după scheme de administrare standard în formele farmaceutice de comprimate și capsule.

Tabelul 5: ASC₀₋₂₄ și C_{max} ale azitromicinei în ultima zi de administrare, pentru schema de administrare de 3 zile și de 5 zile

Schema de administrare, forma farmaceutică	ASC₀₋₂₄ (μg x oră/ml)	C_{max} (μg/ml)
Schema de administrare de 3 zile (500 mg pe zi), comprimat	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
Schema de administrare de 5 zile (500 mg Z1, 250 mg Z2-Z5), comprimat	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)
Schema de administrare de 5 zile (500 mg Z1, 250 mg Z2-Z5), capsulă	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

Distribuție

Azitromicina se distribuie masiv și rapid din plasmă în compartimentul extravascular, inclusiv în țesuturi precum amigdale, plămâni și țesuturi din zona ginecologică, precum și în compartimentul intracelular, mai ales în leucocite polimorfonucleare, macrofage și monocite. Studiile de farmacocinetică au evidențiat concentrații considerabil mai mari de azitromicină în anumite țesuturi (de până la 50 ori mai mari decât concentrația maximă observată în plasmă). Acest aspect arată o legare masivă la nivelul acestor țesuturi, volumul de distribuție la starea de echilibru variind între 23 și 31 l/kg. Faza de redistribuire din compartimentul intracelular în cel extracelular și în plasmă poate duce la concentrații scăzute prelungite după oprirea tratamentului.

Azitromicina prezintă legare scăzută de proteinele plasmatice, în principal de glicoproteina acidă alfa 1, iar aceasta scade odată cu creșterea concentrațiilor de antibiotic: legare de proteine de 50%, 23% și 7% la concentrații de 0,05, 0,1, respectiv 1 mg/l.

Metabolizare

Azitromicina este metabolizată minim la nivel hepatic. Calea principală de metabolizare o reprezintă N-demetilarea glucidei desozamină. Alte căi includ O-demetilare, hidroliza cladinozei (deconjugarea glucidei cladinoză) și hidroxilarea glucidei desozamină și a inelului macrolidic.

Nu există dovezi de inducere sau inhibare relevantă clinică a citocromului hepatic CYP 3A4 prin formarea unui complex citocrom-metabolit. De asemenea, nu a fost detectată metabolizarea autoindusă a azitromicinei pe această cale.

Eliminare

Azitromicina se elimină în principal prin excreție biliară (activă), în cea mai mare parte ca medicament nemodificat, dar și ca metaboliți lipsiți de activitate antibacteriană. Excreția urinară reprezintă o cale minoră de eliminare, mai puțin de 6% din doza administrată oral și aproximativ 20% din medicament care a ajuns în circulația sistemică fiind excretat în urină. Mai mult de 50% din excreția în materiile fecale și 12% din excreția urinară este sub formă de compus nemodificat.

După administrarea unei doze unice de azitromicină de 500 mg, a fost estimat un clearance plasmatic de 630 ml/min, cu un timp terminal de înjumătățire plasmatică de aproximativ 68 ore. În general, clearance-ul renal se situează în intervalul 100-189 ml/min, substanțial mai mic decât clearance-ul plasmatic, așa cum s-a anticipat având în vedere contribuția relativ redusă a căii renale la eliminare.

Liniaritate/Non-liniaritate

După administrarea orală a unei forme farmaceutice cu eliberare imediată, proporționalitatea cu doza în ceea ce privește ASC_{0-24} și C_{max} a fost evidențiată în intervalul de doze cuprins între 250 mg și 1 000 mg.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Parametrii farmacocinetici ai azitromicinei au fost investigați la 43 adulți (cu vârsta cuprinsă între 21 și 85 ani) după administrarea orală a unei doze unice de azitromicină de 1,0 g (4 x capsule de 250 mg) la subiecți cu $RFG > 80$ ml/min ($n = 12$), subiecți cu RFG între 10 și 80 ml/min ($n = 12$) și subiecți cu $RFG < 10$ ml/min ($n = 19$).

Parametrii farmacocinetici ai azitromicinei la subiecți cu RFG între 10 și 80 ml/min nu au fost afectați (C_{max} și ASC_{0-120} medii au crescut cu 5,1%, respectiv 4,2% comparativ cu subiecții cu $RFG > 80$ ml/min). C_{max} și ASC_{0-120} medii au crescut cu 61%, respectiv 35% la subiecții cu $RFG < 10$ ml comparativ cu subiecții cu $RFG > 80$ ml/min.

Nu sunt disponibile date privind subiecții care efectuează dializă, însă, pe baza mecanismului de eliminare al azitromicinei, este puțin probabil ca dializa să determine eliminarea semnificativă a substanței active.

Insuficiență hepatică

Parametrii farmacocinetici ai azitromicinei au fost investigați la 22 adulți după administrarea orală a unei doze unice de azitromicină de 500 mg (2 x capsule de 250 mg) la subiecți cu funcție hepatică normală ($n = 6$), clasa A conform clasificării Child-Pugh ($n = 10$) și clasa B conform clasificării Child-Pugh ($n = 6$). Parametrii farmacocinetici ai azitromicinei la subiecți cu clasele A și B conform clasificării Child-Pugh au avut valori cu 3%, respectiv cu 19% mai mici în ceea ce privește ASC_{0-inf} și cu 34%, respectiv 72% mai mari în ceea ce privește C_{max} comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală.

Vârstnici

La voluntarii sănătoși (> 65 ani) cărora li s-a administrat azitromicină 500 mg (2 x capsule de 250 mg) în ziua 1, urmate de 250 mg din ziua 2 până în ziua 5 în condiții de repaus alimentar, valorile ASC_{0-24} în zilele 1 și 5 au fost de 3,0, respectiv 2,7 $\mu g \times ora/ml$. În ziua 5 au fost observate valori cu 29% mai mari ale ASC_{0-24} , cu 8% mai mari ale C_{max} și cu 37,5% mai mari ale T_{max} decât la voluntarii sănătoși (< 40 ani). Întrucât aceste diferențe nu sunt considerate semnificative clinic, nu este necesară ajustarea dozei la subiecții vârstnici cu funcție renală și hepatică normală.

Copii și adolescenți

Parametrii farmacocinetici ai azitromicinei sub formă de suspensie orală au fost caracterizați la 14 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 15 ani cu faringită și la 7 copii cu vârsta cuprinsă între 1 an și 5 ani cu otită medie. În aceste două studii, azitromicina sub formă de suspensie orală a fost administrată în doză de 10 mg/kg în ziua 1, urmată de 5 mg/kg în zilele 2-5. După 5 zile de tratament, valorile medii ale ASC_{0-24} au fost de 3,1 $\mu g \times ora/ml$, respectiv 1,8 $\mu g \times ora/ml$. Valoarea medie a C_{max} a fost de 0,38 $\mu g/ml$, iar valoarea medie corespunzătoare a T_{max} a fost de 2,4 ore la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 15 ani și de 0,22 $\mu g/ml$, respectiv 1,9 ore la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani. Valorile medii ale C_{max} și ASC_{0-24} sunt de 1,7 ori mai mari la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 15 ani decât la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 4 ani.

Parametrii farmacocinetici ai azitromicinei sub formă de suspensie orală administrată în cadrul unei scheme de 3 zile în doză de 10 mg/kg zilnic au fost evaluați și la 16 copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 10 ani cu infecții bacteriene. Valoarea medie a ASC_{0-24} pentru 7 copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 4 ani a fost de 2,90 $\mu g \times ora/ml$, iar pentru cei 8 copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 10 ani valoarea a fost de 2,08 $\mu g \times ora/ml$. O valoare scăzută a ASC_{0-24} de 0,74 $\mu g \times ora/ml$ a fost înregistrată la un singur copil din grupa de vârstă 6 luni-2 ani.

Nu au fost studiați parametrii farmacocinetici ai azitromicinei în doză unică la pacienți copii și adolescenți în cazul utilizării de doze de 30 mg/kg.

5.3 Date preclinice de siguranță

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Datele non-clinice pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea nu au evidențiat reacții adverse clar relevante pentru om care nu au fost avute deja în vedere la alte puncte din RCP.

Cu toate acestea, fosfolipidoza (acumulare intracelulară de fosfolipide) a fost observată în mai multe țesuturi la șoareci, șobolani și câini cărora li s-au administrat mai multe doze de azitromicină. Fosfolipidoza a fost observată într-o măsură similară în țesuturi la puii nou-născuți de șobolan și câine. S-a demonstrat că efectul este reversibil după oprirea tratamentului cu azitromicină. Semnificația acestei constatări la om nu este, în general, cunoscută.

În studiile efectuate la animale pentru efecte embriotoxice, în care s-au administrat doze până la limita dozelor moderat maternotoxice (de 2-3 ori mai mari decât doza maximă zilnică recomandată pentru adulți de 500 mg, în funcție de aria suprafeței corporale), nu s-au observat efecte teratogene la șoarece și șobolan. S-a demonstrat că azitromicina traversează placenta. La șobolan, dozele de azitromicină de 100 și 200 mg/kg greutate corporală/zi (de 2-3 ori mai mari decât doza maximă zilnică recomandată pentru adulți de 500 mg, în funcție de aria suprafeței corporale) au determinat o întârziere ușoară a osificării fetale și creștere ponderală maternă. În studiile perinatale și postnatale efectuate la șobolan s-a observat un retard ușor după tratamentul cu azitromicină în doze de 200 mg/kg/zi (de 3 ori mai mari decât doza maximă zilnică recomandată pentru adulți de 500 mg, în funcție de aria suprafeței corporale).

PROSPECTUL

Forme farmaceutice lichide cu administrare orală (pulbere pentru suspensie orală (în flacoane) (concentrații autorizate: 20 mg/ml, 40 mg/ml) sau (în plicuri) (concentrații autorizate: 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 1 000 mg)

1. Ce este <numele inventat> și pentru ce se utilizează

[Acest punct trebuie citit astfel:]

<Numele inventat> conține substanța activă azitromicină. Aзитromicina este un antibiotic care aparține unui grup de antibiotice cunoscute sub denumirea de macrolide, care blochează creșterea bacteriilor sensibile.

<Numele inventat> se administrează pentru tratamentul următoarelor infecții:

Copii și adolescenți cu vârsta 6 luni și peste și cu greutatea sub 45 kg

- Infecții ale amigdalelor (amigdalită) sau gâtului (faringită) cauzate de bacterii streptococice
- Infecții bacteriene ale sinusurilor (sinuzită)
- Infecții bacteriene ale urechii medii (otită medie)
- Pneumonie (pneumonie comunitară, care nu a fost dobândită în spital)
- Infecții bacteriene ale pielii și țesuturilor subiacente
- Boala Lyme faza localizată cu debut precoce (eritem migrator, cauzat în principal de mușcătura de căpușă)
- Infecții bacteriene ale gingiilor (parodontită) sau abcese gingivale (abces parodontal)

Adulți și adolescenți cu greutatea minimă de 45 kg care au dificultăți la înghițire:

În plus față de infecțiile menționate mai sus, <Numele inventat> poate fi administrat și pentru tratamentul următoarelor infecții:

- Infecții ale uretrei și colului uterin cauzate de bacterii *Chlamydia trachomatis*
- Infecții ale uretrei și colului uterin cauzate de bacterii *Neisseria gonorrhoeae*. <Numele inventat> trebuie utilizat în asociere cu alt antibiotic ales de medicul dumneavoastră sau de farmacist.
- Inflamație cronică a prostatei cauzată de bacterii *Chlamydia trachomatis*
- Infecții bacteriene ale organelor genitale, însoțite de ulcerații dureroase (șancroid)
- Infecții cauzate de bacterii din complexul *Mycobacterium avium* (MAC) la persoane cu infecție HIV în stadiu avansat. <Numele inventat> trebuie utilizat în asociere cu alt antibiotic numit etambutol.
- Adulți cu inflamație de lungă durată a plămânilor (bronșită cronică) sau cu infecție bacteriană a uterului, trompelor uterine și ovarelor (boala inflamatorie pelvină), aceasta din urmă întotdeauna în asociere cu alt(e) antibiotic(e) ales(e) de medicul dumneavoastră.

De asemenea, <Numele inventat> se administrează pentru prevenirea infecțiilor cauzate de bacterii din complexul *Mycobacterium avium* (MAC) la persoane cu HIV.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați <numele inventat>

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Nu luați <numele inventat>

- dacă sunteți alergic la azitromicină, eritromicină, orice antibiotic macrolid sau ketolid sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați <Numele inventat>, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți sau ați avut oricare dintre următoarele afecțiuni:

- probleme cu inima (de exemplu probleme de ritm cardiac sau insuficiență cardiacă) sau valori scăzute de potasiu sau magneziu în sânge: aceste afecțiuni pot contribui la apariția unor reacții adverse cardiace grave la azitromicină
- probleme cu ficatul: poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze funcția ficatului sau să vă oprească tratamentul

- diaree severă după administrarea oricăror altor antibiotice
- slăbiciune musculară localizată (miastenia gravis), întrucât simptomele acestei boli se pot agrava în timpul tratamentului
- sau dacă luați orice derivați de ergot, de exemplu ergotamină (utilizată pentru tratarea migrenei), întrucât aceste medicamente nu trebuie administrate împreună cu <Numele inventat>.

Opriți administrarea acestui medicament și contactați imediat medicul (vezi și „Reacții adverse grave” la pct. 4):

- dacă simțiți că aveți o reacție alergică (de exemplu dificultăți la respirație, umflare a feței sau a gâtului pe interior, erupție pe piele, vezicule).
- dacă observați oricare dintre simptomele descrise la pct. 4, legate de reacții grave la nivelul pielii, incluzând sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) și pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA), care au fost raportate în asociere cu tratamentul cu azitromicină.
- dacă simțiți că aveți bătăi anormale ale inimii sau palpitații, amețiți sau leșinați atunci când luați <Numele inventat>.
- dacă vă apar semne de probleme la ficat (de exemplu urină de culoare închisă, pierdere a poftei de mâncare sau îngălbenire a pielii sau a albului ochilor).
- dacă aveți diaree severă în timpul tratamentului sau după tratament. Nu luați niciun medicament pentru a trata diareea, fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Dacă diareea continuă sau reapare în primele săptămâni după tratament, informați-l de asemenea pe medicul dumneavoastră.

Suprainfecție

Medicul dumneavoastră vă poate ține sub observație pentru a identifica semne ale unor infecții bacteriene sau micotice suplimentare, care nu pot fi tratate cu <numele inventat> (suprainfecție).

Infecții transmise pe cale sexuală

Medicul dumneavoastră vă poate efectua analize pentru a exclude o posibilă infecție cu sifilis, o boală cu transmitere sexuală care, altfel, poate evolua nedepistată și poate fi diagnosticată târziu. Mai mult, în orice situații de infecții bacteriene transmise pe cale sexuală, medicul dumneavoastră va iniția efectuarea unor analize de laborator pentru monitorizarea succesului tratamentului.

Copii și adolescenți

[pulbere pentru suspensie orală în flacoane, granule pentru suspensie orală]

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului în cazul în care copilul dumneavoastră are mai puțin de 6 luni, întrucât eficacitatea și siguranța acestui medicament nu au fost demonstrate la acești copii.

Acest medicament nu este recomandat dacă:

- *[dacă medicamentul este indicat pentru tratamentul bolii inflamatorii pelvine la adulte și adolescente cu greutatea minimă de 45 kg și care nu pot înghiți formele farmaceutice solide]]* aveți vârsta sub 18 ani și ați fost diagnosticată cu boala inflamatorie pelvină
- *[dacă este indicat pentru prevenirea sau tratamentul infecțiilor MAC]* aveți vârsta sub 12 ani și aveți o infecție sau risc de infecție cu agenți patogeni care aparțin complexului *Mycobacterium avium* care afectează de obicei persoanele cu HIV, ale căror sisteme de apărare sunt slăbite, întrucât eficacitatea și siguranța medicamentului nu au fost studiate în aceste cazuri.

[pulbere pentru suspensie orală în plicuri]

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului în cazul în care copilul dumneavoastră are mai puțin de 6 luni, întrucât eficacitatea și siguranța acestui medicament nu au fost demonstrate la acești copii sau în cazul în care copilul dumneavoastră are mai puțin de 16 kg, întrucât există alte medicamente care sunt mai potrivite pentru a-l trata.

Acest medicament nu este recomandat dacă:

- *[dacă medicamentul este indicat pentru tratamentul bolii inflamatorii pelvine la adulte și adolescente cu greutatea minimă de 45 kg și care nu pot înghiți formele farmaceutice solide]]* aveți vârsta sub 18 ani și ați fost diagnosticată cu boala inflamatorie pelvină
- *[dacă este indicat pentru prevenirea sau tratamentul infecțiilor MAC]* aveți vârsta sub 12 ani și aveți o infecție sau risc de infecție cu agenți patogeni care aparțin complexului *Mycobacterium avium* care afectează de obicei persoanele cu HIV, ale căror sisteme de apărare sunt slăbite, întrucât eficacitatea și siguranța medicamentului nu au fost studiate în aceste cazuri.

Stenoză pilorică hipertrofică infantilă (SPHI)

În cazul în care copilul dumneavoastră are mai puțin de 6 luni și medicul dumneavoastră a recomandat tratament cu azitromicină, opriți administrarea acestui medicament și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă copilul are vărsături în jet sau devine iritabil când este hrănit sau la scurt timp după aceea.

<Numele inventat> împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Administrarea <Numele inventat> în același timp cu unele medicamente poate duce la apariția reacțiilor adverse. Prin urmare, este important în mod deosebit să spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați oricare dintre următoarele medicamente:

- Atorvastatină și alte medicamente din grupul statinelor (pentru scăderea colesterolului total și prevenirea bolilor de inimă, inclusiv a infarctului miocardic (atac de cord) și a accidentelor vasculare cerebrale)
- Ciclosporină (pentru prevenirea respingerii transplantului de organ de către corp)
- Colchicină (pentru tratarea gutei și a febrei mediteraneene familiale)
- Dabigatran (pentru prevenirea și tratarea formării cheagurilor de sânge (anticoagulant))
- Digoxină (pentru tratarea bolilor de inimă)
- Warfarină sau medicamente similare utilizate pentru subțierea sângelui (anticoagulante)
- Medicamente care pot face ca mișcările de contractare și relaxare ale mușchiului inimii să dureze mai mult decât în mod obișnuit (prelungire a intervalului QT), cum sunt următoarele:
 - Chinidină, procainamidă, dofetilidă, amiodaronă și sotalol (pentru tratarea bătailor neregulate ale inimii, inclusiv bătaii prea rapide sau prea lente ale inimii - aritmie cardiacă)
 - Pimozidă (pentru tratarea bolilor psihice)
 - Citalopram (pentru tratarea depresiei)
 - Moxifloxacină și levofloxacină (antibiotice)
 - Cisapridă (pentru tratarea tulburărilor la nivelul tractului gastro-intestinal)
 - Hidroxiclorochină sau clorochină (pentru tratarea bolilor autoimune, inclusiv poliartrită reumatoidă, sau pentru tratarea sau prevenirea malariei)

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să luați acest medicament în timpul sarcinii, numai după ce se va asigura că beneficiile depășesc riscurile posibile.

Alăptarea

<Numele inventat> trece în laptele matern. Prin urmare, medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să opriți alăptarea sau să evitați tratamentul cu <Numele inventat> având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

<Numele inventat> are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. S-a raportat că <Numele inventat> cauzează amețală, somnolență și convulsii, precum și probleme de vedere și auz la unele persoane. Aceste reacții adverse posibile pot avea o influență asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

<<Numele inventat> conține {denumirea excipientului (excipienților)}>

[Conform machetei QRD, la acest punct trebuie adăugată o atenționare cu privire la orice excipient care ar putea determina reacții adverse nedorite, de exemplu la pacienți cu anumite tulburări ale metabolismului (de exemplu fenilcetonurie, intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, deficit de sucrază/izomaltază) sau alergii. Fiecare DAPP va trebui să menționeze orice excipient(ți) relevant(ți) și atenționarea(ile) aferentă(e) pentru forma farmaceutică (formele farmaceutice) respectivă(e).]

3. Cum să luați <numele inventat>

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dozele recomandate și durata tratamentului sunt următoarele.

Copii și adolescenți cu vârsta 6 luni și peste și cu greutatea sub 45 kg

Infecție	Schema de tratament cu azitromicină
Infecții bacteriene ale sinusurilor (sinuzită)	Pentru aceste infecții există o schemă de tratament de 3 zile sau de 5 zile
Pneumonie (pneumonie comunitară, care nu a fost dobândită în spital)	<i>Schema de tratament de 3 zile</i> 10 mg/kg/zi timp de 3 zile
Infecții bacteriene ale pielii și țesuturilor subiacente	<i>Schema de tratament de 5 zile</i> 10 mg/kg administrate în prima zi de tratament, apoi 5 mg/kg administrate o dată pe zi în următoarele 4 zile
Infecții bacteriene ale gingiilor (parodontită) sau abcese gingivale (abces parodontal)	
Infecții bacteriene ale urechii medii (otită medie)	Pentru această infecție există o schemă de tratament de 1 zi, de 3 zile sau de 5 zile
	<i>Schema de tratament de 1 zi</i> doză unică de 30 mg/kg
	<i>Schema de tratament de 3 zile</i> 10 mg/kg/zi timp de 3 zile
	<i>Schema de tratament de 5 zile</i> 10 mg/kg administrate în prima zi de tratament, apoi 5 mg/kg administrate o dată pe zi în următoarele 4 zile
Infecții ale amigdalelor (amigdalită) sau gâtului (faringită) cauzate de bacterii streptococice	Pentru aceste infecții există o schemă de tratament de 3 zile sau de 5 zile
	<i>Schema de tratament de 3 zile</i> 20 mg/kg/zi timp de 3 zile

	<i>Schema de tratament de 5 zile</i> 12 mg/kg/zi timp de 5 zile
Boala Lyme faza localizată cu debut precoce (eritem migrator, cauzat în principal de mușcătura de căpușă)	20 mg/kg administrate în prima zi de tratament, apoi 10 mg/kg administrate o dată pe zi în următoarele 9 zile

Este important să vă asigurați că utilizați cantitatea de <Numele inventat> indicată în tabelul de mai jos în funcție de greutatea corporală a pacientului, de infecția tratată și de schema de tratament specifică (1 zi, 3 zile, 5 zile, 10 zile) pe care medicul dumneavoastră sau farmacistul v-a instruit să o urmați.

[Pulbere pentru suspensie orală în flacoane, 20 mg/ml; pentru un dispozitiv de administrare cu trepte a câte 0,5 ml]

Greutatea corporală (kg)	Doza maximă de azitromicină pe zi 20 mg/ml suspensie orală în flacon după reconstituire (X ml) [^]				
	5 mg/kg+	10 mg/kg	12 mg/kg++	20 mg/kg	30 mg/kg
7	2,00 ml (40 mg)	3,50 ml (70 mg)	4,50 ml (90 mg)	7,00 ml (140 mg)*	10,50 ml (210 mg)*
8	2,00 ml (40 mg)	4,00 ml (80 mg)	5,00 ml (100 mg)	8,00 ml (160 mg)*	12,00 ml (240 mg)*
9	2,50 ml (50 mg)	4,50 ml (90 mg)	5,50 ml (110 mg)*	9,00 ml (180 mg)*	13,50 ml (270 mg)*
10	2,50 ml (50 mg)	5,00 ml (100 mg)	6,00 ml (120 mg)*	10,00 ml (200 mg)*	15,0 ml (300 mg)*
11	3,00 ml (60 mg)	5,50 ml (110 mg)*	6,50 ml (130 mg)*	11,00 ml (220 mg)*	16,50 ml (330 mg)*
12	3,00 ml (60 mg)	6,00 ml (120 mg)*	7,50 ml (150 mg)*	12,00 ml (240 mg)*	18,00 ml (360 mg)*
13	3,50 ml (70 mg)	6,50 ml (130 mg)*	8,00 ml (160 mg)*	13,00 ml (260 mg)*	19,50 ml (390 mg)*
14	3,50 ml (70 mg)	7,00 ml (140 mg)*	8,50 ml (170 mg)*	14,00 ml (280 mg)*	21,00 ml (420 mg)*
15	4,00 ml (80 mg)	7,50 ml (150 mg)*	9,00 ml (180 mg)	15,00 ml (300 mg)*	22,50 ml (450 mg)*
16-25	5,00 ml (100 mg)	10,00 ml (200 mg)*	12,50 ml (250 mg)*	20,00 ml (400 mg)*	30,00 ml (600 mg)*
26-35	7,50 ml (150 mg)	15,00 ml (300 mg)*	17,50 ml (350 mg)*	25,00 ml (500 mg)*#	45,00 ml (900 mg)*
36 - <45	10,00 ml (200 mg)	20,00 ml (400 mg)*	22,50 ml (450 mg)*	25,00 ml (500 mg)*#	60,00 ml (1200 mg)*

[^]după reconstituire, concentrația suspensiei orale este de 20 mg/ml, iar volumul total de suspensie din flacon este de X ml (Y <mg, gr>), *după caz*)

⁺ Dozele au fost rotunjite pentru a obține o doză adecvată care trebuie administrată în cazul unei seringi de administrare orală gradate în diviziuni de 0,50 ml. Dozele exacte pot fi administrate cu o seringă de administrare orală gradată în diviziuni de 0,25 ml.

⁺⁺ Dozele au fost rotunjite pentru a obține o doză adecvată care trebuie administrată în cazul unei seringi de administrare orală gradate în diviziuni de 0,50 ml. Dozele exacte pot fi administrate cu o seringă de administrare orală gradată în diviziuni de 0,20 ml.

* azitromicina 40 mg/ml (200 mg/5 ml) pulbere pentru suspensie orală este cea mai potrivită pentru administrarea la acești pacienți.

a nu se depăși doza zilnică pentru adulți de 500 mg

[Pulbere pentru suspensie orală în flacoane, 40 mg/ml; pentru un dispozitiv de administrare cu trepte a câte 0,25 ml]

Greutatea corporală (kg)	Doza maximă de azitromicină pe zi 40 mg/ml suspensie orală în flacon după reconstituire (X ml) [^]				
	5 mg/kg+	10 mg/kg	12 mg/kg++	20 mg/kg	30 mg/kg
7	1,00 ml (40 mg)*	1,75 ml (70 mg)*	2,25 ml (90 mg)	3,50 ml (140 mg)	5,25 ml (210 mg)
8	1,00 ml (40 mg)*	2,00 ml (80 mg)*	2,50 ml (100 mg)	4,00 ml (160 mg)	6,00 ml (240 mg)
9	1,25 ml (50 mg)*	2,25 ml (90 mg)	2,75 ml (110 mg)	4,50 ml (180 mg)	6,75 ml (270 mg)
10	1,25 ml (50 mg)	2,50 ml (100 mg)	3,00 ml (120 mg)	5,00 ml (200 mg)	7,50 ml (300 mg)
11	1,50 ml (60 mg)*	2,75 ml (110 mg)	3,25 ml (130 mg)	5,50 ml (220 mg)	8,25 ml (330 mg)
12	1,50 ml (60 mg)*	3,00 ml (120 mg)	3,75 ml (150 mg)	6,00 ml (240 mg)	9,00 ml (360 mg)
13	1,75 ml (70 mg)*	3,25 ml (130 mg)	4,00 ml (160 mg)	6,50 ml (260 mg)	9,75 ml (390 mg)
14	1,75 ml (70 mg)*	3,50 ml (140 mg)	4,25 ml (170 mg)	7,00 ml (280 mg)	10,50 ml (420 mg)
15	2,00 ml (80 mg)*	3,75 ml (150 mg)	4,50 ml (180 mg)	7,50 ml (300 mg)	11,25 ml (450 mg)
16-25	2,50 ml (100 mg)	5,00 ml (200 mg)	6,25 ml (250 mg)	10,00 ml (400 mg)	15,00 ml (600 mg)
26-35	3,75 ml (150 mg)	7,50 ml (300 mg)	8,75 ml (350 mg)	12,50 ml (500 mg)#	22,50 ml (900 mg)
36-<45	5,00 ml (200 mg)	10,00 ml (400 mg)	11,25 ml (450 mg)	12,50 ml (500 mg)#	30,00 ml (1200 mg)

[^] după reconstituire, concentrația suspensiei orale este de 40 mg/ml, iar volumul total de suspensie din flacon este de X ml (Y <mg, gr>), după caz)

+ Dozele au fost rotunjite pentru a obține o doză adecvată care trebuie administrată.

++ Dozele au fost rotunjite pentru a obține o doză adecvată care trebuie administrată.

* azitromicina 20 mg/ml (100 mg/5 ml) pulbere pentru suspensie orală este cea mai potrivită pentru administrarea la acești pacienți.

a nu se depăși doza zilnică pentru adulți de 500 mg

[Pulbere pentru suspensie orală în flacon, 20 mg/ml]

Pacienți adulți și adolescenți cu greutatea minimă de 45 kg care au dificultăți la înghițire

Infecție	Schema de tratament cu azitromicină
Infecții ale amigdalelor (amigdalită) sau gâtului (faringită) cauzate de bacterii streptococice	Pentru aceste infecții există o schemă de tratament de 3 zile sau de 5 zile, iar cantitatea de <Numele inventat> care trebuie administrată în fiecare zi este descrisă mai jos pentru aceste scheme de tratament.
Infecții bacteriene ale sinusurilor (sinuzită)	
Infecții bacteriene ale urechii medii (otită medie)	
Infecții bacteriene la pacienți cu inflamație de lungă durată a plămânilor (bronșită cronică)*	Schema de tratament de 3 zile 25 ml (500 mg) administrate o dată pe zi timp de 3 zile.
Pneumonie (pneumonie comunitară, care nu a	Schema de tratament de 5 zile 25 ml (500 mg) administrate în prima zi de

fost dobândită în spital) [#] Infecții bacteriene ale pielii și țesuturilor subiacente Infecții bacteriene ale gingiilor (parodontită) sau abcese gingivale (abces parodontal)	tratament, apoi 12,5 ml (250 mg) administrate o dată pe zi în următoarele 4 zile
Boala Lyme faza localizată cu debut precoce (eritem migrator, cauzat în principal de mușcătura de căpușă)	50 ml (1 000 mg) administrate în prima zi de tratament, apoi 25 ml (500 mg) administrate o dată pe zi în următoarele 9 zile
Infecții ale uretrei și colului uterin cauzate de bacterii <i>Chlamydia trachomatis</i>	50 ml (1 000 mg) administrate sub forma unei doze unice
Infecții ale uretrei și colului uterin cauzate de bacterii <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . <Numele inventat> trebuie utilizat în asociere cu alt antibiotic ales de medicul dumneavoastră sau de farmacist.	50 ml (1 000 mg) sau 100 ml* (2 000 mg) administrate sub forma unei doze unice
Inflamație cronică a prostatei cauzată de bacterii <i>Chlamydia trachomatis</i>	25 ml/zi (500 mg) în 3 zile consecutive pe săptămână, timp de 3 săptămâni
Infecții bacteriene ale organelor genitale, însoțite de ulceratii dureroase (șancroid)	50 ml (1 000 mg) administrate sub forma unei doze unice
Infecții cauzate de bacterii din complexul <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) la persoane cu infecție HIV în stadiu avansat. <Numele inventat> trebuie utilizat în asociere cu alt antibiotic numit etambutol.	30 ml (600 mg) o dată pe zi
Prevenirea infecțiilor cauzate de bacterii din complexul <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) la persoane cu infecție HIV	60 ml (1 200 mg) o dată pe săptămână
Infecție bacteriană a uterului, trompelor uterine și ovarelor (boala inflamatorie pelvină), în asociere cu alt(e) antibiotic(e) ales(e) de medicul dumneavoastră sau de farmacist*	Numai dacă tratamentul a fost început cu azitromicină administrată intravenos: 12,5 ml (250 mg) o dată pe zi pentru finalizarea unui ciclu de tratament de 7 zile

* numai la pacienți adulți

[#] la pacienții adulți, tratamentul pe cale orală poate urma după un tratament intravenos inițial

[Pulbere pentru suspensie orală în flacon, 40 mg/ml, granule pentru suspensie orală, 40 mg/ml]

Pacienți adulți și adolescenți cu greutatea minimă de 45 kg care au dificultăți la înghițire

Infecție	Schema de tratament cu azitromicină
Infecții ale amigdalelor (amigdalită) sau gâtului (faringită) cauzate de bacterii streptococice	Pentru aceste infecții există o schemă de tratament de 3 zile sau de 5 zile, iar cantitatea de <Numele inventat> care trebuie administrată în fiecare zi este descrisă mai jos pentru aceste scheme de tratament. <i>Schema de tratament de 3 zile</i> 12,5 ml (500 mg) administrate o dată pe zi timp de 3 zile.
Infecții bacteriene ale sinusurilor (sinuzită)	
Infecții bacteriene ale urechii medii (otită medie)	
Infecții bacteriene la pacienți cu inflamație de lungă durată a plămânilor (bronșită cronică)*	

Pneumonie (pneumonie comunitară, care nu a fost dobândită în spital) [#]	<i>Schema de tratament de 5 zile</i> 12,5 ml (500 mg) administrate în prima zi de tratament, apoi 6,25 ml (250 mg) administrate o dată pe zi în următoarele 4 zile
Infecții bacteriene ale pielii și țesuturilor subiacente	
Infecții bacteriene ale gingiilor (parodontită) sau abcese gingivale (abces parodontal)	
Boala Lyme faza localizată cu debut precoce (eritem migrator, cauzat în principal de mușcătura de căpușă)	25 ml (1 000 mg) administrate în prima zi de tratament, apoi 12,5 ml (500 mg) administrate o dată pe zi în următoarele 9 zile
Infecții ale uretrei și colului uterin cauzate de bacterii <i>Chlamydia trachomatis</i>	25 ml (1 000 mg) administrate sub forma unei doze unice
Infecții ale uretrei și colului uterin cauzate de bacterii <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . <Numele inventat> trebuie utilizat în asociere cu alt antibiotic ales de medicul dumneavoastră sau de farmacist.	25 ml (1 000 mg) sau 50 ml* (2 000 mg) administrate sub forma unei doze unice
Inflamație cronică a prostatei cauzată de bacterii <i>Chlamydia trachomatis</i>	12,5 ml/zi (500 mg) în 3 zile consecutive pe săptămână, timp de 3 săptămâni
Infecții bacteriene ale organelor genitale, însoțite de ulceratii dureroase (șancroid)	25 ml (1 000 mg) administrate sub forma unei doze unice
Infecții cauzate de bacterii din complexul <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) la persoane cu infecție HIV în stadiu avansat. <Numele inventat> trebuie utilizat în asociere cu alt antibiotic numit etambutol.	15 ml (600 mg) o dată pe zi
Prevenirea infecțiilor cauzate de bacterii din complexul <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) la persoane cu infecție HIV	30 ml (1 200 mg) o dată pe săptămână
Infecție bacteriană a uterului, trompelor uterine și ovarelor (<i>boala inflamatorie pelvină</i>), în asociere cu alt(e) antibiotic(e) ales(e) de medicul dumneavoastră sau de farmacist*	Numai dacă tratamentul a fost început cu azitromicină administrată intravenos: 6,25 ml (250 mg) o dată pe zi pentru finalizarea unui ciclu de tratament de 7 zile

* numai la pacienți adulți

[#] la pacienții adulți, tratamentul pe cale orală poate urma după un tratament intravenos inițial

[Pulbere pentru suspensie orală în plicuri]

Copii cu vârsta 6 luni și peste și adolescenți cu greutatea între 16 kg și 45 kg

Infecție	Schema de tratament cu azitromicină
Infecții bacteriene ale sinusurilor (sinuzită)	Pentru aceste infecții există o schemă de tratament de 3 zile sau de 5 zile <i>Schema de tratament de 3 zile</i> 10 mg/kg/zi timp de 3 zile <i>Schema de tratament de 5 zile</i>
Pneumonie (pneumonie comunitară, care nu a fost dobândită în spital)	
Infecții bacteriene ale pielii și țesuturilor subiacente	

Infecții bacteriene ale gingiilor (parodontită) sau abcese gingivale (abces parodontal)	10 mg/kg administrate în prima zi de tratament, apoi 5 mg/kg administrate o dată pe zi în următoarele 4 zile
Infecții bacteriene ale urechii medii (otită medie)	Pentru această infecție există o schemă de tratament de 1 zi, de 3 zile sau de 5 zile <i>Schema de tratament de 1 zi</i> doză unică de 30 mg/kg <i>Schema de tratament de 3 zile</i> 10 mg/kg/zi timp de 3 zile <i>Schema de tratament de 5 zile</i> 10 mg/kg administrate în prima zi de tratament, apoi 5 mg/kg administrate o dată pe zi în următoarele 4 zile
Infecții ale amigdalelor (amigdalită) sau gâtului (faringită) cauzate de bacterii streptococice	Pentru aceste infecții există o schemă de tratament de 3 zile sau de 5 zile <i>Schema de tratament de 3 zile</i> 20 mg/kg/zi timp de 3 zile <i>Schema de tratament de 5 zile</i> 12 mg/kg/zi timp de 5 zile
Boala Lyme faza localizată cu debut precoce (eritem migrator, cauzat în principal de mușcătura de căpușă)	20 mg/kg administrate în prima zi de tratament, apoi 10 mg/kg administrate o dată pe zi în următoarele 9 zile

Este important să vă asigurați că utilizați cantitatea de <Numele inventat> indicată în tabelul de mai jos în funcție de greutatea corporală a pacientului, de infecția tratată și de schema de tratament specifică (1 zi, 3 zile, 5 zile, 10 zile) pe care medicul dumneavoastră sau farmacistul v-a instruit să o urmați.

Greutatea corporală (kg)	Doza maximă de azitromicină pe zi Pulbere pentru suspensie orală în plic				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
16-25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26-35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg#	900 mg
36-<45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg#	1200 mg

a nu se depăși doza zilnică pentru adulți de 500 mg

Dacă copilul dumneavoastră cântărește mai puțin de 16 kg, forma farmaceutică de pulbere pentru suspensie orală în flacon a acestui medicament este mai potrivită; adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Pacienți adulți și adolescenți cu greutatea minimă de 45 kg care au dificultăți la înghițire

Dozele recomandate și durata tratamentului sunt următoarele.

Infecție	Schema de tratament cu azitromicină
----------	-------------------------------------

Infecții ale amigdalelor (amigdalită) sau gâtului (faringită) cauzate de bacterii streptococice	Pentru aceste infecții există o schemă de tratament de 3 zile sau de 5 zile, iar cantitatea de <Numele inventat> care trebuie administrată în fiecare zi este descrisă mai jos pentru aceste scheme de tratament. <i>Schema de tratament de 3 zile</i> 500 mg administrate o dată pe zi timp de 3 zile <i>Schema de tratament de 5 zile</i> 500 mg administrate în prima zi de tratament, apoi 250 mg administrate o dată pe zi în următoarele 4 zile
Infecții bacteriene ale sinusurilor (sinuzită)	
Infecții bacteriene ale urechii medii (otită medie)	
Infecții bacteriene la pacienți cu inflamație de lungă durată a plămânilor (<i>bronșită cronică</i>)*	
Pneumonie (pneumonie comunitară, care nu a fost dobândită în spital)#	
Infecții bacteriene ale pielii și țesuturilor subiacente	
Infecții bacteriene ale gingiilor (parodontită) sau abcese gingivale (abces parodontal)	
Boala Lyme faza localizată cu debut precoce (eritem migrator, cauzat în principal de mușcătura de căpușă)	1 000 mg administrate în prima zi de tratament, apoi 500 mg administrate o dată pe zi în următoarele 9 zile.
Infecții ale uretrei și colului uterin cauzate de bacterii <i>Chlamydia trachomatis</i>	1 000 mg administrate sub forma unei doze unice
Infecții ale uretrei și colului uterin cauzate de bacterii <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . <Numele inventat> trebuie utilizat în asociere cu alt antibiotic ales de medicul dumneavoastră sau de farmacist.	1 000 mg sau 2 000 mg* administrate sub forma unei doze unice
Inflamație cronică a prostatei cauzată de bacterii <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/zi în 3 zile consecutive pe săptămână, timp de 3 săptămâni
Infecții bacteriene ale organelor genitale, însoțite de ulceratii dureroase (șancroid)	1 000 mg administrate sub forma unei doze unice
Infecții cauzate de bacterii din complexul <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) la persoane cu infecție HIV în stadiu avansat. <Numele inventat> trebuie utilizat în asociere cu alt antibiotic numit etambutol.	600 mg o dată pe zi
Prevenirea infecțiilor cauzate de bacterii din complexul <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) la persoane cu infecție HIV	1 200 mg o dată pe săptămână
Infecție bacteriană a uterului, trompelor uterine și ovarelor (boala inflamatorie pelvină), în asociere cu alt(e) antibiotic(e) ales(e) de medicul dumneavoastră sau de farmacist*	Numai dacă tratamentul a fost început cu azitromicină administrată intravenos: 250 mg o dată pe zi pentru finalizarea unui ciclu de tratament de 7 zile

* numai la pacienți adulți

la pacienții adulți, tratamentul pe cale orală poate urma după un tratament intravenos inițial

Utilizarea la copii și adolescenți

[Toate formele farmaceutice lichide]

Siguranța și eficacitatea azitromicinei la copii cu vârsta sub 6 luni nu au fost stabilite în niciuna dintre indicațiile menționate la pct. 1.

Mod de administrare

Pentru administrare orală după reconstituire.

[Pulbere pentru suspensie orală 20 mg/ml, 40 mg/ml]

<Numele inventat> trebuie administrat pe gură, sub forma unei doze zilnice unice. Suspensia orală poate fi administrată cu sau fără alimente. Dacă acest medicament este administrat imediat înaintea unei mese, poate fi mai bine tolerat de stomacul dumneavoastră.

[Adăugați detalii suplimentare în conformitate cu practicile locale cu privire la instrucțiunile de reconstituire și la modul de manipulare a dispozitivelor de administrare de către profesioniștii din domeniul sănătății și/sau pacienți, dacă este cazul. Trebuie propuse imagini pentru clarificarea suplimentară a acestor instrucțiuni]

Dacă flaconul cu <Numele inventat> pe care l-ați primit de la medicul dumneavoastră sau de la farmacist conține numai pulbere și niciun lichid, va trebui să adăugați un volum specific de apă în flacon înainte ca medicamentul să fie gata de utilizare. Dacă pulberea a fost dizolvată deja pentru dumneavoastră de către medicul dumneavoastră sau de către farmacist, puteți trece direct la pct. „Instrucțiuni de administrare a fiecărei doze zilnice de <Numele inventat> suspensie orală” de mai jos.

Dacă luați mai mult <Numele inventat> decât trebuie

Dacă luați mai mult <Numele inventat> decât trebuie, este posibil să nu vă simțiți bine. Semnele tipice ale unui supradozaj sunt vărsături, diaree, durere abdominală și greață. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau contactați imediat unitatea de primiri urgente a celui mai apropiat spital.

Dacă uitați să luați <Numele inventat>

Dacă uitați să luați <Numele inventat>, luați-l imediat ce puteți, dacă au mai rămas cel puțin 12 ore până la ora la care trebuie să luați doza următoare. Dacă până la doza următoare sunt mai puțin de 12 ore, săriți peste doza omisă și luați doza următoare la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați <Numele inventat>

Dacă încetați să luați <Numele inventat> prea devreme, este posibil ca infecția să revină. Luați <Numele inventat> pentru întreaga durată a tratamentului, chiar și atunci când începeți să vă simțiți mai bine.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

[Acest punct trebuie citit astfel:]

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

Reacții adverse grave

Încetați să utilizați <Numele inventat> și adresați-vă imediat unui medic dacă observați oricare dintre următoarele simptome:

- respirație șuierătoare apărută brusc, dificultăți la respirație, umflare a pleoapelor, feței sau buzelor, erupție sau mâncărimi pe piele, mai ales dacă afectează întregul corp (*reacție anafilactică*, cu frecvență necunoscută)
- bătăi rapide sau neregulate ale inimii (*aritmie cardiacă* sau *tahicardie cu torsada vârfurilor*, cu frecvență necunoscută)

- urină de culoare închisă, pierdere a poftei de mâncare sau îngălbenire a pielii sau a albului ochilor, care sunt semne ale unor tulburări la ficat (*insuficiență hepatică* sau *necroză hepatică* (cu frecvență necunoscută), *hepatită** (mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane)).
- diaree severă cu crampe abdominale, scaune cu sânge și/sau febră, ceea ce poate însemna că aveți o infecție a intestinului gros (*colită asociată antibioticului*, cu frecvență necunoscută). Nu luați medicamente împotriva diareei, care vă opresc scaunele (*antiperistaltice*).
- pete pe trunchi, roșiate, nereliefate, de forma unei ținte sau circulare, adesea cu vezicule centrale, descuamare a pielii, ulcerații la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții grave pe piele pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei (*sindrom Stevens-Johnson[#]* sau *necroliză epidermică toxică*, cu frecvență necunoscută).
- erupție pe o suprafață mare de piele, creștere a temperaturii corporale și mărire a ganglionilor (*sindrom DRESS* sau *sindrom de hipersensibilitate la medicament*, rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)).
- o erupție roșie pe o suprafață mare de piele, cu aspect de solzi, cu noduli sub piele și vezicule, însoțită de febră. Simptomele apar de regulă la începutul tratamentului (*pustuloză exantematică generalizată acută*, rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)).

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- diaree
- disconfort abdominal*

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- durere de cap
- stare de rău (*vărsături*), durere de stomac[#], senzație de rău (*greață*)[#]
- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge (*scădere a numărului de limfocite, creștere a numărului de eozinofile, creștere a numărului de bazofile, creștere a numărului de monocite, creștere a numărului de neutrofile, scădere a concentrației plasmatice a bicarbonatului*)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- *candidoză* - o infecție micotică la nivelul gurii și vaginului, alte infecții micotice
- pneumonie, infecție bacteriană a gâtului, inflamație a tractului gastro-intestinal, tulburare respiratorie, inflamație a mucoasei din interiorul nasului, infecție vaginală
- modificări ale numărului globulelor albe (*leucopenie, neutropenie, eozinofilie*)
- creștere a numărului de trombocite
- reducerea proporției tuturor globulelor sanguine în raport cu volumul sanguin total (*scădere a valorii hematocritului*)
- reacții alergice, umflare a mâinilor, picioarelor și feței (*angioedem*)
- lipsă a poftei de mâncare[#]
- nervozitate, dificultăți ale somnului (*insomnie*)
- senzație de amețeală[#], senzație de toropeală (*somnolență*), modificare a simțului gustului (*disgeuzie*)[#], senzație de ace și furnicături sau amorțeală (*parestezie*)
- afectare a vederii[#]
- tulburare la nivelul urechii
- senzație de învârtire (*vertij*)
- senzația că vă simțiți bătăile inimii (*palpitații*)
- bufeuri
- respirație șuierătoare apărută brusc, sângerare nazală
- constipație, gaze[#], tulburări de digestie (*dispepsie*), inflamație a mucoasei care căptușește stomacul (*gastrită*), dificultăți la înghițire (*disfagie*), stomac umflat, gură uscată, râgâieli (*eructații*), ulcerații în gură, salivă crescută

- erupție pe piele[#], mâncărimi[#], eczemă (*urticarie*)[#], dermatită, piele uscată, transpirație anormal de abundentă (*hiperhidroză*)
- umflare și durere la nivelul articulațiilor (*osteoartrită*), durere musculară, durere de spate, durere de ceafă
- urinare dureroasă (*disurie*), durere de rinichi
- sângerare menstruală la intervale neregulate (*metroragie*), tulburare testiculară
- umflare din cauza retenției de lichide, în special la nivelul feței, gleznelor și labelor picioarelor (*edem, edem facial, edem periferic*)
- slăbiciune, oboseală[#], stare generală de rău, febră
- durere în piept, durere
- rezultate anormale la analizele de laborator (de exemplu analize ale sângelui sau ficatului)
- complicație postprocedurală

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

- senzație de iritare
- probleme cu ficatul, îngălbenire a pielii sau a albului ochilor
- sensibilitate crescută la lumina soarelui[#]

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

- număr scăzut de globule roșii din cauza distrugerii celulare crescute, care poate cauza oboseală și paloare (*anemie hemolitică*)
- scădere a numărului de trombocite în sânge, care poate duce la sângerare și apariție de vânătăi (*trombocitopenie*)
- stare de nervozitate, agresivitate, senzație de frică sau îngrijorare (*anxietate*), stare de confuzie acută (*delir*),
- halucinații
- leșin (*sincopă*)
- crize (*convulsii*)
- senzație redusă la atingere, durere și temperatură (*hipoestezie*)[#]
- stare de hiperactivitate
- modificări ale simțului mirosului (*anosmie, parosmie*)
- pierdere totală a simțului gustului (*ageuzie*)
- slăbiciune musculară (*miastenia gravis*)
- rezultat anormal la înregistrarea activității inimii pe electrocardiogramă (ECG) (*prelungire a intervalului QT*)
- surditate[#], scădere a auzului[#] sau sunete în urechi (*tinitus*)[#]
- tensiune arterială mică
- inflamație a pancreasului, care determină durere severă de stomac și de spate (*pancreatită*)
- modificare a culorii limbii
- durere articulară (*artralgie*)[#]
- inflamație a rinichilor (*nefrită interstițială*) și insuficiență renală

[informațiile privind reacțiile adverse asociate tratamentului și/sau profilaxiei infecțiilor MAC trebuie incluse numai dacă medicamentul este indicat pentru aceste tratamente]

* Aceste reacții adverse au fost observate numai în timpul administrării azitromicinei pentru profilaxia și/sau tratamentul infecției cu complexul *Mycobacterium avium* la persoane cu HIV cu restabilire inadecvată a sistemului imunitar.

Aceste reacții adverse au fost mai frecvente în timpul administrării azitromicinei pentru profilaxia și/sau tratamentul infecției cu complexul *Mycobacterium avium* la persoane cu HIV cu restabilire inadecvată a sistemului imunitar.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect.

De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

Forme farmaceutice pentru administrare intravenoasă (500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă)

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

[Acest punct trebuie citit astfel:]

<Numele inventat> este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții la adulți (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- Pneumonie comunitară (PC)
- Boală inflamatorie pelvină (BIP), întotdeauna în asociere cu alt (alți) agent (agenți) antibacterian (antibacterieni) adecvat (adecvați) (de exemplu metronidazol).

Trebuie avute în vedere recomandările oficiale privind utilizarea adecvată a agenților antibacterieni.

4.2 Doze și mod de administrare

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Doze

Azitromicina trebuie administrată sub forma unei doze zilnice unice. Recomandările de doze pentru pacienți adulți sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Recomandări de doze pentru azitromicină administrată intravenos

Indicație	Schemă de administrare cu azitromicină
Pneumonie comunitară	500 mg o dată pe zi timp de cel puțin 2 zile urmate de o doză orală de 500 mg pe zi pentru finalizarea unui ciclu total de tratament de 7-10 zile.
Boală inflamatorie pelvină, în asociere cu alt (alți) agent (agenți) antibacterian (antibacterieni) adecvat (adecvați) (de exemplu metronidazol)	500 mg o dată pe zi timp de 1-2 zile urmate de o doză orală de 250 mg o dată pe zi pentru finalizarea unui ciclu de tratament de 7 zile.
Trebuie luate în considerare schemele de tratament, dozele și durata tratamentului, conform recomandărilor din ghidurile de tratament actualizate pentru fiecare indicație. Momentul conversiei la tratamentul pe cale orală trebuie stabilit la latitudinea medicului și în funcție de răspunsul clinic.	

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu RFG ≥ 10 ml/min. La pacienți cu RFG < 10 ml/min azitromicina trebuie administrată cu prudență (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh) sau moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh) (vezi pct. 5.2). Nu sunt disponibile date la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh). Prin urmare, azitromicina trebuie administrată cu prudență la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți vârstnici (vezi pct. 5.2). Întrucât este mai probabil ca vârstnicii să prezinte afecțiuni proaritmice, se recomandă prudență specială, din cauza riscului de apariție a aritmiei cardiace și a torsadei vârfurilor (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea <Numele inventat> pentru tratamentul intravenos al pneumoniei comunitare la copii și adolescenți nu au fost stabilite.

<Numele inventat> nu prezintă utilizare relevantă la copii cu vârsta sub 12 ani în tratamentul bolii inflamatorii pelvine, iar siguranța și eficacitatea la adolescente nu au fost stabilite.

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

Calea de administrare recomandată este exclusiv prin perfuzie intravenoasă. A nu se administra în bolus intravenos sau prin injecție intramusculară. Concentrația soluției și viteza de administrare a perfuziei trebuie să fie de 1 mg/ml în decurs de 3 ore sau de 2 mg/ml în decurs de 1 oră. O doză de 500 mg azitromicină trebuie perfuzată pentru o durată minimă de 1 oră.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Hipersensibilitate la substanța activă, la eritromicină, la orice antibiotic macrolid sau ketolid sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Potențial de rezistență

Azitromicina poate favoriza dezvoltarea rezistenței, din cauza nivelurilor asociate în plasmă și țesuturi, de lungă durată și în scădere, după finalul tratamentului (vezi pct. 5.2). Tratamentul cu azitromicină trebuie inițiat numai după o evaluare atentă a beneficiilor și riscurilor, ținând cont de prevalența locală a rezistenței și atunci când schemele de tratament preferate nu sunt indicate.

Reacții severe cutanate și de hipersensibilitate

În asociere cu tratamentul cu azitromicină au fost raportate reacții alergice grave rare, incluzând angioedem și anafilaxie (rareori cu rezultat letal), reacții adverse cutanate severe (RACS), incluzând sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET), reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA), care pot pune viața în pericol sau pot avea rezultat letal (vezi pct. 4.8). La momentul prescrierii, pacienții trebuie avertizați în privința semnelor și simptomelor și trebuie monitorizați îndeaproape pentru identificarea eventualelor reacții cutanate. Unele dintre aceste reacții la azitromicină au dus la simptome recurente și au necesitat o perioadă mai lungă de observație și tratament. Dacă survine o reacție alergică, administrarea azitromicinei trebuie oprită și trebuie instituit tratament adecvat. Medicii trebuie să cunoască faptul că poate surveni reapariția simptomelor alergice atunci când tratamentul simptomatic este oprit.

Prelungirea intervalului QT

În cazul tratamentului cu alte macrolide, incluzând azitromicina, au fost observate prelungire a repolarizării cardiace și a intervalului QT, ceea ce presupune un risc de apariție a aritmiei cardiace și a torsadei vârfurilor (vezi pct. 4.8). Prin urmare, întrucât următoarele situații pot determina un risc crescut de aritmii ventriculare (incluzând torsada vârfurilor), care pot duce la stop cardiac, azitromicina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu afecțiuni proaritmice existente (mai ales femei și pacienți vârstnici), cum sunt pacienții:

- Cu prelungire congenitală sau documentată a intervalului QT

- Căroră li se administrează în prezent tratament cu alte substanțe active despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.5)
- Cu perturbări electrolitice, mai ales în cazurile de hipokaliemie și hipomagneziemie
- Cu bradicardie relevantă clinic, aritmie cardiacă sau insuficiență cardiacă severă
- Pacienți vârstnici: pacienții vârstnici pot fi mai susceptibili la efectele asociate medicamentului asupra intervalului QT

Hepatotoxicitate

Întrucât ficatul este principala cale de eliminare a azitromicinei, aceasta trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu boală hepatică semnificativă. În cazul utilizării azitromicinei au fost raportate cazuri de hepatită fulminantă, care poate duce la insuficiență hepatică care poate pune viața în pericol. De asemenea, în cazul utilizării azitromicinei au fost raportate hepatită, icter colestatic, necroză hepatică și insuficiență hepatică, unele dintre acestea cu rezultat letal (vezi pct. 4.8). Este posibil ca unii pacienți să aibă boală hepatică preexistentă sau să fi luat alte medicamente hepatotoxice. Pacienților trebuie să li se recomande să oprească administrarea azitromicinei și să își contacteze medicul dacă apar semne și simptome de disfuncție hepatică, de exemplu astenie cu evoluție rapidă asociată cu icter, urină de culoare închisă, tendință de sângerare sau encefalopatie hepatică. În astfel de cazuri, trebuie efectuate imediat teste funcționale hepatice/investigații.

Diaree asociată cu *Clostridioides difficile* (DADC), colită pseudomembranoasă

DADC și colita pseudomembranoasă au fost raportate în cazul azitromicinei și acestea pot varia ca severitate de la diaree ușoară până la colită cu rezultat letal (vezi pct. 4.8). DADC și colita pseudomembranoasă trebuie avute în vedere la pacienții care se prezintă cu diaree în timpul administrării azitromicinei sau ulterior administrării. Trebuie avute în vedere oprirea tratamentului cu azitromicină și utilizarea măsurilor de susținere, împreună cu administrarea unui tratament specific pentru *C. difficile*. Nu trebuie administrate medicamente care inhibă peristaltismul.

Infecții transmise pe cale sexuală

Este foarte probabil ca *Neisseria gonorrhoeae* să fie rezistent la macrolide, inclusiv la azalida azitromicină (vezi pct. 5.1). Prin urmare, azitromicina nu este recomandată pentru tratamentul gonoreei necomplicate și al bolii inflamatorii pelvine cu excepția cazului în care rezultatele de laborator au confirmat sensibilitatea agentului patogen la azitromicină. Dacă nu este tratată sau este tratată suboptim, această afecțiune poate duce la complicații cu debut întârziat, de exemplu infertilitate și sarcină ectopică.

Mai mult, trebuie exclusă o infecție concomitentă cauzată de *Treponema pallidum*, întrucât simptomele de sifilis în faza de incubare pot fi mascate, ceea ce întârzie diagnosticul.

La toți pacienții cu infecții urogenitale transmise pe cale sexuală trebuie inițiat tratament antibacterian și trebuie efectuate teste microbiologice de monitorizare.

Miastenia gravis

Au fost raportate exacerbări ale miasteniei gravis și debut de novo al simptomelor sindromului miastenic la pacienții căroră li se administrează tratament cu azitromicină (vezi pct. 4.8).

Agenti patogeni non-sensibili

Utilizarea azitromicinei poate duce la suprad dezvoltarea agenților patogeni non-sensibili. Dacă apare o suprainfecție, poate fi necesară întreruperea tratamentului sau alte măsuri adecvate.

Derivați de ergot

La pacienții căroră li se administrează derivați de ergot, ergotismul a fost precipitat de administrarea concomitentă a unor antibiotice macrolide. Nu există date cu privire la posibilitatea unei interacțiuni între ergot și azitromicină. Totuși, din cauza posibilității teoretice de ergotism, azitromicina nu poate fi administrată concomitent cu derivați de ergot.

<Excipienți cu efect cunoscut>

[Conform machetei QRD, la acest punct trebuie adăugată o atenționare cu privire la orice excipient care ar putea determina reacții adverse nedorite, de exemplu la pacienți cu anumite tulburări ale metabolismului (de exemplu fenilcetonurie, intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, deficit de sucrază/izomaltază) sau alergii. Fiecare DAPP va trebui să menționeze orice excipient(ți) relevant(ți) și atenționarea(ile) aferentă(e) pentru forma farmaceutică (formele farmaceutice) respectivă(e).]

<Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.>

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Deși azitromicina este un inhibitor slab al CYP450 și nu interacționează semnificativ cu substraturile CYP450, inhibarea CYP3A4 nu poate fi exclusă complet. Prin urmare, se recomandă prudență în cazul administrării concomitente cu substraturi ale CYP3A4 cu indice terapeutic îngust. Aзитromicina este un inhibitor al transportorului glicoproteină P (gp-P). Administrarea azitromicinei concomitent cu substraturi ale gp-P, de exemplu digoxină și colchicină, poate crește expunerea la acestea. Pentru medicamentele cu indice terapeutic îngust, se recomandă prudență și monitorizare clinică și/sau terapeutică și ajustarea dozei după caz. Timpul de înjumătățire plasmatică relativ lung al azitromicinei trebuie luat în considerare în acest context (vezi pct. 5.2).

Medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT

Azitromicina trebuie utilizată cu prudență la pacienți cărora li se administrează medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT (vezi pct. 4.4), de exemplu antiaritmice din clasele IA (de exemplu chinidină și procainamidă) și III (de exemplu dofetilidă, amiodaronă și sotalol), medicamente antipsihotice (de exemplu pimoizidă), antidepressive (de exemplu citalopram), fluorochinolone (de exemplu moxifloxacină și levofloxacină), cisapridă, clorochină și hidroxiclorochină.

Informațiile privind interacțiunile medicamentoase dintre azitromicină și posibilele medicamente administrate concomitent sunt prezentate în rezumat în tabelul și textul de mai jos. Interacțiunile medicamentoase descrise se bazează pe studiile clinice de interacțiuni medicamentoase efectuate cu azitromicină sau, acolo unde este indicat, sunt interacțiuni medicamentoase potențiale care pot apărea cu azitromicina.

Tabelul 2 Interacțiuni medicamentoase relevante clinic între azitromicină și alte medicamente

Medicament (aria terapeutică)	Interacțiune Efect asupra expunerii	Mecanism	Recomandare privind administrarea concomitentă
Atorvastatină (inhibitor al HMG-CoA-reductazei) Aзитromicină 500 mg oral o dată pe zi timp de 3 zile. Atorvastatină 10 mg oral o dată pe zi.	Aзитromicină: ND Atorvastatină: ↔ ASC ↔ C _{max}	Atorvastatina este un substrat al CYP3A4 și gp-P.	Este necesară prudență deoarece, ulterior punerii medicamentului pe piață, au fost raportate cazuri de rabdomioliză la pacienții cărora li se administra azitromicină concomitent cu statine.
Ciclosporină (imunosupresor) Aзитromicină 500 mg oral o dată pe zi timp de 3 zile.	Aзитromicină: ND Ciclosporină: ↔ ASC ↑C _{max} 24%	Ciclosporina este un substrat al CYP3A4 și gp-P, cu indice terapeutic îngust și/sau concurent pentru excreția biliară.	Este necesară monitorizare clinică și monitorizarea medicamentului terapeutic, după caz, în timpul tratamentului cu azitromicină și după

Ciclosporină 10 mg/kg oral, doză unică.			tratament. Dacă este necesar, doza de ciclosporină trebuie ajustată.
Colchicină (gută)	Azitromicină: ND Colchicină: ↑ 57% ASC _{0-t} ↑ 22% C _{max}	Colchicina este un substrat al gp-P, cu indice terapeutic îngust.	Este necesară monitorizare clinică în timpul tratamentului cu azitromicină și după tratament.
Dabigatran (anticoagulant oral)	ND <i>Anticipat:</i> ↑ Dabigatran	Dabigatranul este un substrat al gp-P, cu indice terapeutic îngust.	Este necesară prudență deoarece datele colectate ulterior punerii medicamentului pe piață sugerează un risc crescut de hemoragie la pacienții cărora li se administrează azitromicină concomitent cu dabigatran.
Digoxină (glicozide cardiace)	ND <i>Anticipat:</i> ↑ Digoxină	Digoxina este un substrat al gp-P, cu indice terapeutic îngust.	Este necesară monitorizare clinică și, posibil, monitorizarea concentrației plasmatice a digoxinei în timpul tratamentului cu azitromicină și după tratament.
Warfarină (anticoagulant oral) Azitromicină 500 mg oral o dată pe zi timp de 1 zi, apoi 250 mg oral o dată pe zi timp de 4 zile. Warfarină 15 mg oral, doză unică.	Azitromicină: ND Warfarină: ND Fără modificări ale timpului de protrombină în studiul clinic de interacțiuni medicamentoase, însă există rapoarte ulterioare punerii medicamentului pe piață cu privire la potențarea anticoagulării produse de anticoagulantele orale de tip cumarinic la administrarea concomitentă cu azitromicină.	Necunoscut.	Trebuie avută în vedere monitorizarea mai frecventă a timpului de protrombină în timpul tratamentului cu azitromicină și după tratament.
Notă: modificările semnificative cu mai mult de 10% sunt indicate prin „↑” sau „↓”, absența modificărilor prin „↔”, nedeterminată prin „ND”.			

Nu au fost observate modificări relevante clinic ale expunerii la azitromicină sau la medicamentele administrate concomitent în studiile clinice care au evaluat posibilele interacțiuni medicamentoase ale

azitromicinei cu carbamazepină, cetirizină, efavirenz, fluconazol, metilprednisolon, midazolam, rifabutină, sildenafil, teofilină, triazolam, trimetoprim/sulfametoxazol și zidovudină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Sarcina

Au fost efectuate studii asupra funcției de reproducere la animale cu doze până la concentrații moderat maternotoxice. În aceste studii nu au fost evidențiate efecte teratogene. Totuși, nu au fost efectuate studii adecvate și bine controlate la femei gravide.

Există un număr mare de date provenite din studii observaționale privind expunerea la azitromicină în timpul sarcinii (peste 7 000 sarcini expuse la azitromicină). Majoritatea acestor studii nu sugerează un risc crescut de efecte adverse fetale, de exemplu malformații congenitale majore sau malformații cardiovasculare.

Dovezile epidemiologice asociate cu riscul de avort spontan după expunerea la azitromicină în primul trimestru de sarcină nu sunt concludente. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Azitromicina trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Alăptarea

Azitromicina se excretă în laptele uman în măsură substanțială. Nu au fost observate efecte adverse grave asupra sugarilor, iar efectele precum diareea, infecția fungică a mucoaselor, precum și hipersensibilitatea pot surveni la nou-născuți/sugari chiar și la doze subterapeutice. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu azitromicină având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

În studiile efectuate la șobolan asupra fertilității au fost observate rate reduse de gestație după administrarea de azitromicină. Relevanța acestei constatări la om nu este cunoscută.

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

[Acest punct trebuie citit astfel:]

<Numele inventat> are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. La unii pacienți tratați cu azitromicină au fost raportate amețeală, somnolență și convulsii și unii pacienți au prezentat tulburări de vedere și/sau auz. Acest aspect trebuie avut în vedere la evaluarea capacității unui pacient de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului includ diaree, cefalee, vărsături, durere abdominală, greață și valori anormale ale analizelor de laborator. Alte reacții adverse importante includ reacții anafilactice, torsada vârfurilor, aritmie, incluzând tahicardie ventriculară, colită pseudomembranoasă și insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4). În asociere cu tratamentul cu azitromicină au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), incluzând sindrom Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET), reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) și pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse identificate în experiența studiilor clinice și în supravegherea ulterioară punerii medicamentului pe piață sunt prezentate mai jos, în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență.

Frecvențele de apariție a reacțiilor adverse se definesc astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și 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.

Tabelul 3: Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări			Infecție cu candida Pneumonie Infecție micotică Infecție bacteriană Infecție vaginală Faringită Gastroenterită Rinită Candidoză bucală		
Tulburări hematologice și limfatice		Scădere a numărului de limfocite Creștere a numărului de eozinofile Creștere a numărului de bazofile Creștere a numărului de monocite Creștere a numărului de neutrofile	Leucopenie Neutropenie Eozinofilie Creștere a numărului de trombocite Scădere a valorii hematocritului		Trombocitopenie Anemie hemolitică
Tulburări ale sistemului imunitar			Angioedem Hipersensibilitate (vezi pct. 4.4)		Reacție anafilactică
Tulburări metabolice și de nutriție			Scădere a apetitului alimentar		
Tulburări psihice			Nervozitate Insomnie	Agitație	Anxietate Delir Halucinații Agresivitate

Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee	Amețeală Disgeuzie Parestezie Somnolență		Miastenia gravis (vezi pct. 4.4) Convulsii Anosmie Ageuzie Hipoestezie Hiperactivitate psihomotorie Parosmie Sincopă
Tulburări oculare			Afectare a acuității vizuale		
Tulburări acustice și vestibulare			Tulburare auriculară Vertij		Surditate Hipoacuzie Tinnitus
Tulburări cardiace			Palpitații		Torsada vârfurilor (vezi pct. 4.4) Aritmie, incluzând tahicardie ventriculară (vezi pct. 4.4) Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă (vezi pct. 4.4)
Tulburări vasculare			Bufeuri		Hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Dispnee Tulburare respiratorie Epistaxis		
Tulburări gastro-intestinale	Diaree Disconfort abdominal	Vărsături Durere abdominală Greață	Gastrită Constipație Dispepsie Disfagie Distensie abdominală Xerostomie Ulceratii bucale Hipersalivațiile Eructații Flatulență		Pancreatită Colită pseudomembranoasă (vezi pct. 4.4) Modificare a culorii limbii

Tulburări hepatobiliare			Hepatită Creștere a valorii serice a aspartataminotransferazei Creștere a valorii serice a alaninaminotransferazei Creștere a bilirubinemiei Creștere a concentrației sanguine a fosfatazei alcaline	Valori anormale ale testelor funcției hepatice Icter colestatic	Insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4) Hepatită fulminantă Necroză hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupție cutanată Prurit Urticarie Dermatită Xerodermie Hiperhidroză	Pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) Reacție de fotosensibilitate	Necroliză epidermică toxică Sindrom Stevens-Johnson Eritem polimorf
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			Osteoartrită Mialgie Dorsalgie Durere cervicală		Artralgie
Tulburări renale și ale căilor urinare			Disurie Durere renală Creștere a uremiei Creștere a creatininemiei		Afecțiune renală acută Nefrită tubulointerstițială
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Sângerare intermenstruală Tulburare testiculară		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Durere la locul de administrare a injecției	Edem Astenie Stare generală de rău		

		Inflamație la locul de administrare a injecției	Oboseală Edem facial Durere toracică Febră Durere Edem periferic		
Investigații diagnostice		Scădere a concentrației plasmatică a bicarbonatului	Valoare anormală a potasemiei Creștere a concentrației plasmatică a clorurii Creștere a valorii glicemiei Creștere a concentrației plasmatică a bicarbonatul ui Valoare anormală a concentrației plasmatică a sodiului		
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			Complicație postprocedur ală		

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**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Simptome

Reacțiile adverse manifestate la doze mai mari decât cele recomandate au fost similare cu cele observate la doze uzuale (vezi pct. 4.8). Simptomele tipice ale unui supradozaj cu azitromicină includ simptome gastro-intestinale, adică vărsături, diaree, durere abdominală și greață.

Tratament

În cazul unui supradozaj, se recomandă tratament simptomatic general și susținerea funcțiilor vitale. Nu există date cu privire la efectele dializei asupra eliminării azitromicinei. Totuși, pe baza mecanismului de eliminare al azitromicinei, este puțin probabil ca dializa să determine eliminarea semnificativă a substanței active.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene de uz sistemic, macrolide

Codul ATC: J01FA10

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al azitromicinei se bazează pe inhibarea sintezei proteinei bacteriene prin legarea de subunitatea ribozomală 50 S și inhibarea translocării peptidelor.

Relație farmacocinetică/farmacodinamică

Eficacitatea depinde în principal de raportul dintre ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp) și CIM (concentrația inhibitorie minimă) ale agentului patogen cauzator.

Mecanisme de rezistență

Rezistența la azitromicină se poate baza pe următoarele mecanisme:

- Eflux: rezistența poate fi cauzată de o creștere a numărului de pompe de eflux din membrana citoplasmatică. Sunt vizate numai macrolidele cu inel lactonic cu 14 și 15 atomi (așa-numitul fenotip M).
- Schimbare a structurii țintă: afinitatea pentru situsurile de legare ribozomală este redusă prin metilarea ARNr 23S, ceea ce determină rezistența la macrolide (M), lincosamide (L) și streptogramine din grupul B (SB) (așa-numitul fenotip MLSB). Metilazele care conferă rezistență sunt codificate de genele *erm*. Afinitatea pentru situsurile de legare ribozomală este de asemenea redusă de mutații în structura țintă ARNr 23S sau de mutații în subunitatea mare a proteinelor ribozomale.
- Inactivarea enzimatică a macrolidelor prezintă doar un interes clinic minor.

În cazul fenotipului M se observă o rezistență încrucișată completă între azitromicină, claritromicină, eritromicină și roxitromicină. Fenotipul MLSB prezintă rezistență încrucișată suplimentară cu clindamicina și streptogramina B. În cazul macrolidei cu inel lactonic cu 16 atomi spiramicină există o rezistență încrucișată parțială.

Din cauza permeabilității scăzute a membranei exterioare, majoritatea speciilor Gram-negative sunt în mod inherent rezistente la macrolide.

Criterii de interpretare pentru testarea sensibilității

Criteriile de interpretare pentru testarea sensibilității CIM (concentrație inhibitorie minimă) au fost stabilite de *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pentru azitromicină și sunt enumerate aici: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalența rezistenței dobândite

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în funcție de timp pentru speciile selectate și este de preferat să existe informații locale privind rezistența, mai ales atunci când se tratează infecții severe. După cum este necesar, trebuie solicitat avizul unor experți atunci când prevalența locală a rezistenței generează incertitudini în ceea ce privește utilitatea medicamentului, cel puțin în unele tipuri de infecții. Mai ales în cazul infecțiilor severe sau al eșecului terapeutic, este necesar un diagnostic microbiologic cu identificarea agentului patogen și determinarea sensibilității acestuia la azitromicină.

Tabelul 4: Prevalența rezistenței dobândite

Specii sensibile frecvent

Microorganisme Gram-negative aerobe
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> [°]
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Alte microorganisme
<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°]
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
Specii pentru care rezistența dobândită poate constitui o problemă
Microorganisme Gram-pozitive aerobe
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺
Microorganisme Gram-negative aerobe
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Organisme rezistente în mod inerent
Microorganisme Gram-negative aerobe
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Microorganisme anaerob
<i>Bacteroides</i> spp.

[°]Nu sunt disponibile date actualizate la momentul publicării tabelor. Sensibilitatea derivă din datele din literatura de specialitate principală, literatura științifică standard și recomandările terapeutice.

⁺Tulpinile de *Streptococcus pneumoniae* sensibile la penicilină este mai probabil să fie sensibile la azitromicină decât tulpinile de *Streptococcus pneumoniae* rezistente la penicilină.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

[Acest punct trebuie citit astfel:]

La pacienții spitalizați cu pneumonie comunitară cărora li se administrează perfuzii intravenoase zilnice unice cu durată de o oră timp de 2-5 zile cu 500 mg azitromicină în concentrație de 2 mg/ml, valoarea medie atinsă a $C_{\max} \pm A.S.$ a fost $3,63 \pm 1,60 \mu\text{g/ml}$, valoarea medie a $C_{\min} (C_{24})$ după inițierea dozei finale de perfuzie a fost $0,2 \mu\text{g/ml}$ și valoarea medie a ASC_{0-24} a fost $9,6 \pm 4,8 \mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$.

Valorile medii ale $C_{\max}$, $C_{\min} (C_{24})$ și ASC_{0-24} au fost $1,14 \pm 0,14 \mu\text{g/ml}$, $0,18 \pm 0,02 \mu\text{g/ml}$, respectiv $8,03 \pm 0,86 \mu\text{g}\cdot\text{oră/ml}$ la voluntari sănătoși cărora li s-a administrat o perfuzie intravenoasă în decurs de 3 ore cu 500 mg azitromicină în concentrație de 1 mg/ml.

Compararea parametrilor farmacocinetici plasmatici după prima și a cincea doză zilnică de 500 mg azitromicină administrată intravenos la voluntari sănătoși nu a evidențiat aproape nicio modificare a valorii $C_{\max}$, însă a existat o creștere cu 40-61% a valorii ASC_{0-24} , ceea ce reflectă o creștere de 2,2 până la 3 ori a nivelurilor $C_{\min} (C_{24})$.

Distribuție

Azitromicina se distribuie masiv și rapid din plasmă în compartimentul extravascular, inclusiv în țesuturi precum amigdale, plămâni și țesuturi din zona ginecologică, precum și în compartimentul intracelular, mai ales în leucocite polimorfonucleare, macrofage și monocite. Studiile de farmacocinetică au evidențiat concentrații considerabil mai mari de azitromicină în anumite țesuturi (de până la 50 ori mai mari decât concentrația maximă observată în plasmă). Acest aspect arată o legare masivă la nivelul acestor țesuturi,

volumul de distribuție la starea de echilibru variind între 23 și 31 l/kg. Faza de redistribuire din compartimentul intracelular în cel extracelular și în plasmă poate duce la concentrații scăzute prelungite după oprirea tratamentului.

Azitromicina prezintă legare scăzută de proteinele plasmatic, în principal de glicoproteina acidă alfa 1, iar aceasta scade odată cu creșterea concentrațiilor de antibiotic: legare de proteine de 50%, 23% și 7% la concentrații de 0,05, 0,1, respectiv 1 mg/l.

Metabolizare

Azitromicina este metabolizată minim la nivel hepatic. Calea principală de metabolizare o reprezintă N-demetilarea glucidei desozamină. Alte căi includ O-demetilare, hidroliza cladinozei (deconjugarea glucidei cladinoză) și hidroxilarea glucidei desozamină și a inelului macrolidic.

Nu există dovezi de inducere sau inhibare relevantă clinică a citocromului hepatic CYP 3A4 prin formarea unui complex citocrom-metabolit. De asemenea, nu a fost detectată metabolizarea autoindusă a azitromicinei pe această cale.

Eliminare

Azitromicina se elimină în principal prin excreție biliară (activă), în cea mai mare parte ca medicament nemodificat, dar și ca metaboliți lipsiți de activitate antibacteriană. Excreția urinară reprezintă o cale minoră de eliminare, mai puțin de 6% din doza administrată oral și aproximativ 20% din medicament care a ajuns în circulația sistemică fiind excretat în urină. Mai mult de 50% din excreția în materiile fecale și 12% din excreția urinară este sub formă de compus nemodificat.

După administrarea unei doze unice de azitromicină de 500 mg, a fost estimat un clearance plasmatic de 630 ml/min, cu un timp terminal de înjumătățire plasmatică de aproximativ 68 ore. În general, clearance-ul renal se situează în intervalul 100-189 ml/min, substanțial mai mic decât clearance-ul plasmatic, așa cum s-a anticipat având în vedere contribuția relativ redusă a căii renale la eliminare.

Liniaritate/Non-liniaritate

După administrarea orală a unei forme farmaceutice cu eliberare imediată, proporționalitatea cu doza în ceea ce privește ASC_{0-24} și C_{max} a fost evidențiată în intervalul de doze cuprins între 250 mg și 1 000 mg.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Parametrii farmacocinetici ai azitromicinei au fost investigați la 43 adulți (cu vârsta cuprinsă între 21 și 85 ani) după administrarea orală a unei doze unice de azitromicină de 1,0 g (4 x capsule de 250 mg) la subiecți cu RFG > 80 ml/min (n = 12), subiecți cu RFG între 10 și 80 ml/min (n = 12) și subiecți cu RFG < 10 ml/min (n = 19).

Parametrii farmacocinetici ai azitromicinei la subiecți cu RFG între 10 și 80 ml/min nu au fost afectați (C_{max} și ASC_{0-120} medii au crescut cu 5,1%, respectiv 4,2% comparativ cu subiecții cu RFG > 80 ml/min). C_{max} și ASC_{0-120} medii au crescut cu 61%, respectiv 35% la subiecții cu RFG < 10 ml comparativ cu subiecții cu RFG > 80 ml/min.

Nu sunt disponibile date privind subiecții care efectuează dializă, însă, pe baza mecanismului de eliminare al azitromicinei, este puțin probabil ca dializa să determine eliminarea semnificativă a substanței active.

Insuficiență hepatică

Parametrii farmacocinetici ai azitromicinei au fost investigați la 22 adulți după administrarea orală a unei doze unice de azitromicină de 500 mg (2 x capsule de 250 mg) la subiecți cu funcție hepatică normală (n = 6), clasa A conform clasificării Child-Pugh (n = 10) și clasa B conform clasificării Child-Pugh (n = 6). Parametrii farmacocinetici ai azitromicinei la subiecți cu clasele A și B conform clasificării Child-Pugh au avut valori cu 3%, respectiv cu 19% mai mici în ceea ce privește ASC_{0-inf} și cu 34%, respectiv 72% mai mari în ceea ce privește C_{max} comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală.

Vârstnici

La voluntarii sănătoși (> 65 ani) cărora li s-a administrat azitromicină 500 mg (2 x capsule de 250 mg) în ziua 1, urmate de 250 mg din ziua 2 până în ziua 5 în condiții de repaus alimentar, valorile ASC_{0-24} în zilele 1 și 5 au fost de 3,0, respectiv 2,7 $\mu\text{g} \times \text{oră}/\text{ml}$. În ziua 5 au fost observate valori cu 29% mai mari ale ASC_{0-24} , cu 8% mai mari ale C_{max} și cu 37,5% mai mari ale T_{max} decât la voluntarii sănătoși (< 40 ani). Întrucât aceste diferențe nu sunt considerate semnificative clinic, nu este necesară ajustarea dozei la subiecții vârstnici cu funcție renală și hepatică normală.

5.3 Date preclinice de siguranță

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Datele non-clinice pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea nu au evidențiat reacții adverse clar relevante pentru om care nu au fost avute deja în vedere la alte puncte din RCP.

Cu toate acestea, fosfolipidoza (acumulare intracelulară de fosfolipide) a fost observată în mai multe țesuturi la șoareci, șobolani și câini cărora li s-au administrat mai multe doze de azitromicină. Fosfolipidoza a fost observată într-o măsură similară în țesuturi la puii nou-născuți de șobolan și câine. S-a demonstrat că efectul este reversibil după oprirea tratamentului cu azitromicină. Semnificația acestei constatări la om nu este, în general, cunoscută.

În studiile efectuate la animale pentru efecte embriotoxice, în care s-au administrat doze până la limita dozelor moderat maternotoxice (de 2-3 ori mai mari decât doza maximă zilnică recomandată pentru adulți de 500 mg, în funcție de aria suprafeței corporale), nu s-au observat efecte teratogene la șoarece și șobolan. S-a demonstrat că azitromicina traversează placentă. La șobolan, dozele de azitromicină de 100 și 200 mg/kg greutate corporală/zi (de 2-3 ori mai mari decât doza maximă zilnică recomandată pentru adulți de 500 mg, în funcție de aria suprafeței corporale) au determinat o întârziere ușoară a osificării fetale și creștere ponderală maternă. În studiile perinatale și postnatale efectuate la șobolan s-a observat un retard ușor după tratamentul cu azitromicină în doze de 200 mg/kg/zi (de 3 ori mai mari decât doza maximă zilnică recomandată pentru adulți de 500 mg, în funcție de aria suprafeței corporale).

PROSPECTUL

Forme farmaceutice pentru administrare intravenoasă (500 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă)

1. Ce este <numele inventat> și pentru ce se utilizează

[Acest punct trebuie citit astfel:]

<Numele inventat> conține substanța activă azitromicină. Aзитromicina este un antibiotic care aparține unui grup de antibiotice cunoscute sub denumirea de macrolide, care blochează creșterea bacteriilor sensibile.

<Numele inventat> se utilizează pentru tratamentul următoarelor infecții la adulți:

- Pneumonie (pneumonie comunitară, care nu a fost dobândită în spital)
- Infecție bacteriană a uterului, trompelor uterine și ovarelor (boala inflamatorie pelvină), întotdeauna în asociere cu alt(e) antibiotic(e) ales(e) de medicul dumneavoastră sau de farmacist.

2. Ce trebuie să știți înainte de administrarea <numele inventat>

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Nu utilizați <Numele inventat>

- dacă sunteți alergic la azitromicină, eritromicină, orice antibiotic macrolid sau ketolid sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați <Numele inventat>, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți sau ați avut oricare dintre următoarele afecțiuni:

- probleme cu inima (de exemplu probleme de ritm cardiac sau insuficiență cardiacă) sau valori scăzute de potasiu sau magneziu în sânge: aceste afecțiuni pot contribui la apariția unor reacții adverse cardiace grave la azitromicină
- probleme cu ficatul: poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze funcția ficatului sau să vă oprească tratamentul
- diaree severă după administrarea oricăror altor antibiotice
- slăbiciune musculară localizată (miastenia gravis), întrucât simptomele acestei boli se pot agrava în timpul tratamentului
- sau dacă luați orice derivați de ergot, de exemplu ergotamină (utilizată pentru tratarea migrenei), întrucât aceste medicamente nu trebuie utilizate împreună cu <Numele inventat>.

Oprii utilizarea acestui medicament și contactați imediat medicul (vezi și „Reacții adverse grave” la pct. 4):

- dacă simțiți că aveți o reacție alergică (de exemplu dificultăți la respirație, umflare a feței sau a gâtului pe interior, erupție pe piele, vezicule).
- dacă observați oricare dintre simptomele descrise la pct. 4, legate de reacții grave la nivelul pielii, incluzând sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) și pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA), care au fost raportate în asociere cu tratamentul cu azitromicină.
- dacă simțiți că aveți bătăi anormale ale inimii sau palpitații, amețiți sau leșinați atunci când vi se administrează <Numele inventat>.
- dacă vă apar semne de probleme la ficat (de exemplu urină de culoare închisă, pierdere a poftei de mâncare sau îngălbenire a pielii sau a albului ochilor).
- dacă aveți diaree severă în timpul tratamentului sau după tratament. Nu luați niciun medicament pentru a trata diareea, fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Dacă diareea continuă sau reapare în primele săptămâni după tratament, informați-l de asemenea pe medicul dumneavoastră.

Suprainfecție

Medicul dumneavoastră vă poate ține sub observație pentru a identifica semne ale unor infecții bacteriene sau micotice suplimentare, care nu pot fi tratate cu <numele inventat> (suprainfecție).

Infecții transmise pe cale sexuală

Medicul dumneavoastră vă poate efectua analize pentru a exclude o posibilă infecție cu sifilis, o boală cu transmitere sexuală care, altfel, poate evolua nedepistată și poate fi diagnosticată târziu. Mai mult, în orice situații de infecții bacteriene transmise pe cale sexuală, medicul dumneavoastră va iniția efectuarea unor analize de laborator pentru monitorizarea succesului tratamentului.

Copii și adolescenți

În cazul în care copilul dumneavoastră are vârsta sub 12 ani sau dacă sunteți un adolescent (cu vârsta cuprinsă între 12 și sub 18 ani), nu utilizați acest medicament, întrucât eficacitatea și siguranța acestuia nu au fost studiate.

<Numele inventat> împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Utilizarea <Numele inventat> în același timp cu unele medicamente poate duce la apariția reacțiilor adverse. Prin urmare, este important în mod deosebit să spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați oricare dintre următoarele medicamente:

- Atorvastatină și alte medicamente din grupul statinelor (pentru scăderea colesterolului total și prevenirea bolilor de inimă, inclusiv a infarctului miocardic (atac de cord) și a accidentelor vasculare cerebrale)
- Ciclosporină (pentru prevenirea respingerii transplantului de organ de către corp)
- Colchicină (pentru tratarea gutei și a febrei mediteraneene familiale)
- Dabigatran (pentru prevenirea și tratarea formării cheagurilor de sânge (anticoagulant))
- Digoxină (pentru tratarea bolilor de inimă)
- Warfarină sau medicamente similare utilizate pentru subțierea sângelui (anticoagulante)
- Medicamente care pot face ca mișcările de contractare și relaxare ale mușchiului inimii să dureze mai mult decât în mod obișnuit (prelungire a intervalului QT), cum sunt următoarele:
 - Chinidină, procainamidă, dofetilidă, amiodaronă și sotalol (pentru tratarea bătailor neregulate ale inimii, inclusiv băți prea rapide sau prea lente ale inimii - aritmie cardiacă)
 - Pimozidă (pentru tratarea bolilor psihice)
 - Citalopram (pentru tratarea depresiei)
 - Moxifloxacină și levofloxacină (antibiotice)
 - Cisapridă (pentru tratarea tulburărilor la nivelul tractului gastro-intestinal)
 - Hidroxiclorochină sau clorochină (pentru tratarea bolilor autoimune, inclusiv poliartrită reumatoidă, sau pentru tratarea sau prevenirea malariei)

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a vi se administra acest medicament.

Sarcina

Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să luați acest medicament în timpul sarcinii, numai după ce se va asigura că beneficiile depășesc riscurile posibile.

Alăptarea

<Numele inventat> trece în laptele matern. Prin urmare, medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să opriți alăptarea sau să evitați tratamentul cu <Numele inventat> având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

<Numele inventat> are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. S-a raportat că <Numele inventat> cauzează amețeală, somnolență și convulsii, precum și probleme de vedere și auz la unele persoane. Aceste reacții adverse posibile pot avea o influență asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

<<Numele inventat> conține {denumirea excipientului (excipienților)}>

[Conform machetei QRD, la acest punct trebuie adăugată o atenționare cu privire la orice excipient care ar putea determina reacții adverse nedorite, de exemplu la pacienți cu anumite tulburări ale metabolismului (de exemplu fenilcetonurie, intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză, deficit de sucrază/izomaltază) sau alergii. Fiecare DAPP va trebui să menționeze orice excipient(ți) relevant(ți) și atenționarea(ile) aferentă(e) pentru forma farmaceutică (formele farmaceutice) respectivă(e).]

3. Cum să utilizați <numele inventat>

[Acest punct trebuie citit astfel:]

Acest medicament se administrează o dată pe zi. Va fi administrat de către un profesionist din domeniul sănătății prin perfuzie într-o venă, în decurs de 3 ore sau 1 oră. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Schemele de administrare recomandate pentru pacienți adulți sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Infecție	Ciclul de tratament
Pneumonie (pneumonie comunitară, care nu a fost dobândită în spital)	500 mg o dată pe zi timp de cel puțin 2 zile urmate de o doză orală de 500 mg o dată pe zi pentru finalizarea unui ciclu de tratament de 7 zile până la 10 zile.
Infecție bacteriană a uterului, trompelor uterine și ovarelor (boala inflamatorie pelvină) <Numele inventat> trebuie utilizat în asociere cu alt antibiotic ales de medicul dumneavoastră sau de farmacist.	500 mg o dată pe zi timp de 1-2 zile urmate de o doză orală de 250 mg o dată pe zi pentru finalizarea unui ciclu de tratament de 7 zile

Mod de administrare

[Informațiile privind modul de administrare, cu includerea termenului standard EDQM, trebuie menționate aici conform pct. 4.2 din RCP]

Dacă vi se administrează mai mult <Numele inventat> decât trebuie

Medicul dumneavoastră va decide cum să vă trateze, ceea ce include posibilitatea opririi tratamentului și monitorizare pentru identificarea semnelor de reacții adverse. Cele mai frecvente reacții adverse care apar dacă vi s-a administrat mai mult <Numele inventat> decât trebuie sunt vărsături, diaree, durere de stomac și greață.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

[Acest punct trebuie citit astfel:]

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

Reacții adverse grave

Încetați să utilizați <Numele inventat> și adresați-vă imediat unui medic dacă observați oricare dintre următoarele simptome:

- respirație șuierătoare apărută brusc, dificultăți la respirație, umflare a pleoapelor, feței sau buzelor, erupție sau mâncărimi pe piele, mai ales dacă afectează întregul corp (*reacție anafilactică*, cu frecvență necunoscută)
- bătăi rapide sau neregulate ale inimii (*aritmie cardiacă* sau *tahicardie cu torsada vârfurilor*, cu frecvență necunoscută)
- urină de culoare închisă, pierdere a poftei de mâncare sau îngălbenire a pielii sau a albului ochilor, care sunt semne ale unor tulburări la ficat (*insuficiență hepatică* sau *necroză hepatică* (cu frecvență necunoscută), *hepatită* (mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane)).
- diaree severă cu crampe abdominale, scaune cu sânge și/sau febră, ceea ce poate însemna că aveți o infecție a intestinului gros (*colită asociată antibioticului*, cu frecvență necunoscută). Nu luați medicamente împotriva diareei, care vă opresc scaunele (*antiperistaltice*).
- pete pe trunchi, roșiate, nereliefate, de forma unei ținte sau circulare, adesea cu vezicule centrale, descuamare a pielii, ulceratii la nivelul gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor. Aceste erupții grave pe piele pot fi precedate de febră și simptome asemănătoare gripei (*sindrom Stevens-Johnson* sau *necroliză epidermică toxică*, cu frecvență necunoscută).
- erupție pe o suprafață mare de piele, creștere a temperaturii corporale și mărire a ganglionilor (*sindrom DRESS* sau *sindrom de hipersensibilitate la medicament*, rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)).
- o erupție roșie pe o suprafață mare de piele, cu aspect de solzi, cu noduli sub piele și vezicule, însoțită de febră. Simptomele apar de regulă la începutul tratamentului (*pustuloză exantematică generalizată acută*, rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)).

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- diaree
- disconfort abdominal

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- durere de cap
- stare de rău (*vărsături*), durere de stomac, senzație de rău (*greață*)
- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge (*scădere a numărului de limfocite, creștere a numărului de eozinofile, creștere a numărului de bazofile, creștere a numărului de monocite, creștere a numărului de neutrofile, scădere a concentrației plasmatice a bicarbonatului*)
- durere la locul de administrare a injecției
- inflamație la locul de administrare a injecției

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- *candidoză* - o infecție micotică la nivelul gurii și vaginului, alte infecții micotice
- pneumonie, infecție bacteriană a gâtului, inflamație a tractului gastro-intestinal, tulburare respiratorie, inflamație a mucoasei din interiorul nasului, infecție vaginală
- modificări ale numărului globulelor albe (*leucopenie, neutropenie, eozinofilie*)
- creștere a numărului de trombocite

- reducerea proporției tuturor globulelor sanguine în raport cu volumul sanguin total (*scădere a valorii hematocritului*)
- reacții alergice, umflare a mâinilor, picioarelor și feței (*angioedem*)
- lipsă a poftei de mâncare
- nervozitate, dificultăți ale somnului (*insomnie*)
- senzație de amețeală, senzație de toropeală (*somnolență*), modificare a simțului gustului (*disgeuzie*), senzație de ace și furnicături sau amorțeală (*parestezie*)
- afectare a vederii
- tulburare la nivelul urechii
- senzație de învârtire (*vertij*)
- senzația că vă simțiți bătăile inimii (*palpitații*)
- bufeuri
- respirație șuierătoare apărută brusc, sângerare nazală
- constipație, gaze, tulburări de digestie (*dispepsie*), inflamație a mucoasei care căptușește stomacul (*gastrită*), dificultăți la înghițire (*disfagie*), stomac umflat, gură uscată, râgâieli (*eructații*), ulcerații în gură, salivatie crescută
- erupție pe piele, mâncărimi, eczemă (*urticarie*), dermatită, piele uscată, transpirație anormal de abundentă (*hiperhidroză*)
- umflare și durere la nivelul articulațiilor (osteoartrită), durere musculară, durere de spate, durere de ceafă
- urinare dureroasă (*disurie*), durere de rinichi
- sângerare menstruală la intervale neregulate (*metroragie*), tulburare testiculară
- umflare din cauza retenției de lichide, în special la nivelul feței, gleznelor și labelor picioarelor (*edem, edem facial, edem periferic*)
- slăbiciune, oboseală, stare generală de rău, febră
- durere în piept, durere
- rezultate anormale la analizele de laborator (de exemplu analize ale sângelui sau ficatului)
- complicație postprocedurală

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)

- senzație de iritare
- probleme cu ficatul, îngălbenire a pielii sau a albului ochilor
- sensibilitate crescută la lumina soarelui

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

- număr scăzut de globule roșii din cauza distrugerii celulare crescute, care poate cauza oboseală și paloare (*anemie hemolitică*)
- scădere a numărului de trombocite în sânge, care poate duce la sângerare și apariție de vânătăi (*trombocitopenie*)
- stare de nervozitate, agresivitate, senzație de frică sau îngrijorare (*anxietate*), stare de confuzie acută (*delir*),
- halucinații
- leșin (*sincopă*)
- crize (*convulsii*)
- senzație redusă la atingere, durere și temperatură (*hipoestezie*)
- stare de hiperactivitate
- modificări ale simțului mirosului (*anosmie, parosmie*)
- pierdere totală a simțului gustului (*ageuzie*)
- slăbiciune musculară (*miastenia gravis*)
- rezultat anormal la înregistrarea activității inimii pe electrocardiogramă (ECG) (*prelungire a intervalului QT*)
- surditate, scădere a auzului sau sunete în urechi (*tinitus*)

- tensiune arterială mică
- inflamație a pancreasului care determină durere severă de stomac și de spate (*pancreatită*)
- modificare a culorii limbii
- durere articulară (*artralgie*)
- inflamație a rinichilor (*nefrită interstițială*) și insuficiență renală

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect.

De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.