

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АзитроФорт 500 mg капсули, твърди

AzitraFort 500 mg capsules, hard

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Юл. Рег. №	2014/0197
Разрешение №	BG/MA/MP-5078/
Срок на действие	19-02-2018

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество в 1 капсула: азитромицин дихидрат (azithromycin dihydrate), екв. на 500 mg азитромицин (azithromycin).

Помощни вещества с известно действие: Лактоза монохидрат/Царевично нишесте (85:15).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули, твърди.

Външен вид на капсулите: твърди желатинови капсули, тяло – бяло, капаче – розово.

Външен вид на съдържимото: бял или почти бял прах.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Терапевтични показания

АзитроФорт е показан за лечение на инфекции при възрастни и деца с тегло над 45 kg, когато е известно или се подозира, че са предизвикани от един или повече, чувствителни към действието на азитромицин микроорганизми:

- Горни дихателни пътища – фарингит/тонзилит, синусит и среден отит;
- Долни дихателни пътища – бактериален бронхит и пневмония, придобита в обществото;
- Кожа и подкожни тъкани – *acne vulgaris*, средно изразена форма, еритема хроника мигранс (първи стадий на Лаймска болест), еризипел, импетиго и вторична пиодермия;
- Полово предавани болести – неусложнени уретрити и цервицити, предизвикани от *Chlamydia trachomatis*.

Приложението на продукта следва да бъде съобразено с националните и локални ръководства и насоки за провеждане на антибактериална терапия.

### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни, включително лица в напреднала възраст и деца с телесно тегло над 45 kg

- Инфекции на горните и долни дихателни пътища  
Обща курсова доза 1500 mg, която трябва да бъде приета в продължение на 3 дни (500 mg еднократно дневно).

- Средно изразена форма на *acne vulgaris*  
Обща курсова доза 6 g, при следния препоръчителен дозов режим: 500 mg еднократно дневно в продължение на 3 последователни дни, в следващите 9 седмици веднъж седмично 500 mg.  
Дозата за втората седмица трябва да бъде приета 7 дни след приема на първата доза, а дозата за трета-осма седмица се приема през 7 дневни интервали.



- При неусложнени полово предавани болести, причинени от *Chlamidia trachomatis* Терапевтичната доза е 1000 mg, приета еднократно.

- Еритема хроника мигранс (първи стадий на Лаймска болест)  
Обща курсова доза азитромицин 3 g при следния дозов режим - 1 g еднократно през първия ден, втори - пети ден 500 mg като еднократен дневен прием.

#### Деца с телесно тегло под 45 kg

АзитроФорт капсули 500 mg не са подходящи за деца с тегло под 45 kg, поради невъзможност за точно дозиране.

#### Бъбречна недостатъчност

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леки до умерени бъбречни нарушения (креатининов клирънс > 40 ml/min).

При пациенти с тежки бъбречни нарушения (креатининов клирънс < 40 ml/min) е необходимо повишено внимание (вж. точка 4.4).

#### Чернодробна недостатъчност

Поради това, че азитромицин се метаболизира в черния дроб и се екскретира с жлъчката, продуктът не трябва да се прилага при пациенти с тежки чернодробни заболявания.

Не са провеждани изследвания, свързани с прилагане на азитромицин при тази група пациенти.

#### Начин на приложение

Капсулите АзитроФорт се приемат цели, като еднократна дневна доза. Както редица други антибиотици продуктът трябва да се приема най-малко един час преди или два часа след прием на храна.

#### **4.3. Противопоказания**

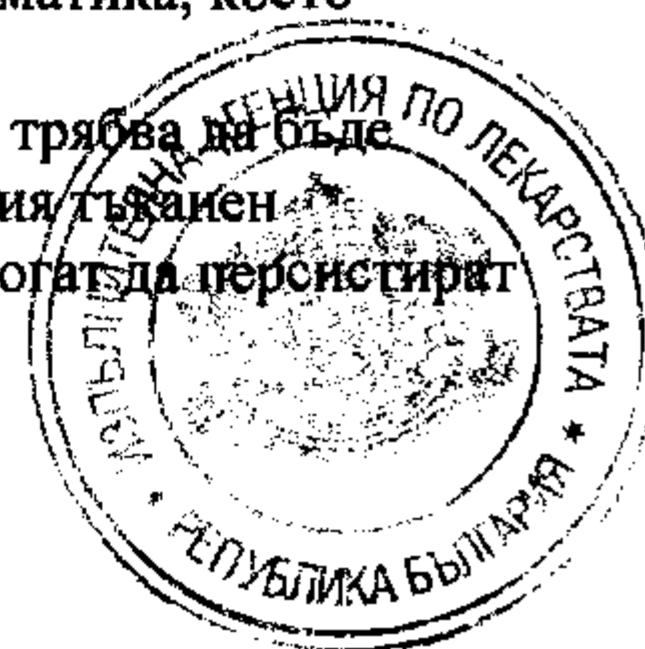
- известна свръхчувствителност към азитромицин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- известна свръхчувствителност към еритромицин, макролидни или кетолидни антибиотици.
- поради съществуваща теоретична възможност от развитие на ерготизъм, продуктът не трябва да се прилага едновременно с лекарства, съдържащи ерготаминови производни (вж. точка 4.4)

#### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Алергични реакции

Подобно на еритромицин и други макролидни антибиотици, след прием на азитромицин макар и рядко са съобщени сериозни алергични реакции, вкл. ангионевротичен оток и анафилаксия (в редки случаи с фатален изход), дерматологични реакции, включително остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), синдром на Stevens Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) (рядко с летален изход) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS). Някои от тези реакции имат възобновяваща се симптоматика, което изисква удължаване на периода за наблюдение и лечение.

При поява на реакции на свръхчувствителност, приложението на продукта трябва да бъде преустановено и да бъде приложено симптоматично лечение. Поради дългият полуживот на азитромицин, клиничните прояви на свръхчувствителност могат да персистират и след преустановяване на антиалергичното лечение.



### Сърдечни усложнения

Удължена сърдечна реполаризация и удължен QT интервал, повишаващи риска от развитие на сърдечна аритмия и ритъмни нарушения от тип „torsades de pointes”, са били наблюдавани при лечение с други макролидни антибиотици.

Подобен ефект не може да бъде напълно изключен при лечение с азитромицин при пациенти с повишен риск от удължена сърдечна реполаризация (вж. т. 4.8), поради което азитромицин следва да се прилага с повишено внимание при пациенти с:

- вродено или придобито, клинично документирано и потвърдено удължаване на QT-интервала;
- кардиомиопатия, особено при наличие на сърдечна недостатъчност;
- синусова брадикардия;
- съществуваща симптоматична аритмия;
- едновременен прием на лекарствени продукти, за които е известно, че водят до удължаване на QT-интервала, като антиаритмици клас IA и III, цизаприд и терфенадин;
- електролитни нарушения, особено хипокалиемия, хипомагнезиемия, хипокалциемия.

### Суперинфекции

При лечение с азитромицин съществува възможност от развитие на суперинфекции, вкл. гъбични инфекции.

Препоръчва се наблюдение за появи на симптоми на суперинфекции, причинени от нечувствителни микроорганизми, вкл. гъбички, при провеждане на терапия с азитромицин подобно на другите антибактериални продукти.

Възможно е и развитие на псевдомембранозен колит, който може да бъде с различна тежест. Лекарите клинични форми обикновено не се проявяват след прекратяване приема на продукта; средно тежките и тежки форми изискват лечение с електролитни разтвори, аминокиселинни разтвори и такива за парентерално хранене, антибактериални средства с висока антибактериална активност спрямо *Clostridium difficile*.

Случаи на диария, причинена от *Clostridium difficile* (CDAD) са докладвани при приложението на почти всички антибактериални средства, вкл. азитромицин, като нейната тежест може да варира от лека диария до фатален колит, който доведе до колектомия.

CDAD трябва винаги да влиза в съображение при пациенти, при които антибиотичното лечение е съпроводено с поява на диария. Необходимо е внимателно наблюдение от специалист, тъй като CDAD може да се появи повече от два месеца след прекратяване на антибиотичното приложение.

### Стрептококови инфекции

Пеницилин е средство на първи избор за лечение на фарингити/тонзилити, причинени от *Streptococcus pyogenes*, както и за профилактика на остра ревматична треска.

Азитромицин обикновено е ефективен спрямо стрептококите в орофаринкса, но няма налични данни, които да доказват неговата ефикасност по отношение превенцията на острия ревматизъм.

### Бъбречни нарушения

При пациенти с тежки бъбречни нарушения (креатиниво клирънс < 40 ml/min) е наблюдавано повишаване с 33% на системната експозиция на азитромицин.

Няма клинични данни относно безопасното приложение на азитромицин при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, поради което продуктът трябва да се прилага в тези случаи с особено внимание.

Не е необходима корекция на дозата при средна и лека степен на бъбречно нарушение (креатиниво клирънс > 40 ml/min).



### Чернодробни нарушения

Пациентите с изразено нарушение на чернодробните функции и холестаза изискват внимание и ограничаване на лечението с азитромицин пред вид това, че елиминирането му се осъществява основно чрез черния дроб.

Лечението с азитромицин на пациенти с тежко чернодробно заболяване изисква повишено внимание, тъй като са докладвани случаи на фулминантен хепатит, с потенциален изход живото-застрашаваща чернодробна недостатъчност. Рискът е по-висок при пациенти с предхождащи чернодробни заболявания или прием на потенциално хепатотоксични лекарства.

При поява на клинични симптоми и/или клиничко-лабораторни данни на чернодробна дисфункция, напр. бързо развиваща се астения, придружавана от жълтеница, потъмняване на урината, склонност към кървене или симптоми на чернодробна енцефалопатия, значима елевация на стойностите на чернодробните ензими е необходимо своевременно провеждане на тестове за изследване на чернодробната функция и при необходимост прекратяване приема на продукта.

### Лечение с ерготаминови производни

При пациентите, приемащи лекарства, съдържащи ерготаминови производни, едновременното приложение с макролидни антибиотици ускорява развитието на ерготизъм.

Не са известни данни за такова взаимодействие с азитромицин, но поради съществуването на макар и теоретичен риск от подобно взаимодействие, едновременното приложение на азитромицин и ерготамин е нежелателно (вж. точка 4.2.).

### Миастения гравис

Съобщени са случаи на обостряне на заболяването или поява на миастения при пациенти, при които се провежда лечение с азитромицин.

### Други

Пациенти с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт, тъй като той съдържа лактоза монохидрат като помощно вещество.

Желатиновата капсула съдържа оцветителя азорубин, кармоизин (E 122), който може да причини алергични реакции.

## **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

### **Ефекти на други лекарства върху азитромицин**

#### Антиациди

Едновременното приложение с алуминий или магнезий-съдържащи антиациди не води до промяна в бионаличността на азитромицин, въпреки че води до намаляване на максималните плазмени концентрации с приблизително 25%.

Предвид тези данни, азитромицин не трябва да се прилага едновременно с антиацидни продукти. Неговият прием трябва да бъде поне 2 часа преди или след приложението на антиацидни продукти.

#### Циметидин

Циметидин, приложен 2 часа преди приема на азитромицин, не повлиява неблагоприятно неговото фармакокинетично поведение.



### Нелфинавир

В изследване при 12 здрави доброволци приемащи едновременно азитромицин (1200 mg) и нелфинавир в steady state условия (750 mg три пъти дневно) е установено 100% повишаване резорбцията на азитромицин и неговата бионаличност. Не е отчетен сигнификантен ефект върху клирънса. Клиничното значение на това взаимодействие не е известно, но въпреки това е необходимо внимание в случаите на приложение на азитромицин при пациенти, приемащи нелфинавир.

### Терфенадин

Поради опасност от сериозни ритъмни нарушения, вторично водещи до удължаване на QT-интервала при пациенти приемащи други антибактериални средства едновременно с терфенадин, са били проведени клинични изпитвания за изследване на възможните фармакокинетичните взаимодействия.

В хода на изследванията не са намерени доказателства за взаимодействия между азитромицин и терфенадин. В някои случаи не е било възможно да се изключи напълно вероятността от такива, но не са установени конкретни доказателства за тяхната проява.

Както и при другите макролиди, азитромицин трябва да се прилага с повишено внимание при комбиниране с терфенадин.

### Флуконазол

В открито, рандомизирано, кръстосано клинично изпитване при 18 здрави доброволци са изследвани ефектите на орална доза 1200 mg азитромицин върху фармакокинетиката на флуконазол, приложен в доза 800 mg и обратно.

Не са установени значими фармакокинетични взаимодействия между азитромицин и флуконазол.

### Рифабутин

При едновременно приложение на азитромицин и рифабутин серумните концентрации на двете лекарства не се повлияват.

Установена е неутропения при лица, лекувани едновременно с азитромицин и рифабутин. Неутропенията по-скоро се свързва с приема на рифабутин, като не е установена причинна връзка с комбинацията му с азитромицин (вж. точка 4.8.).

### **Ефекти на азитромицин върху други лекарства**

#### Карбамазепин

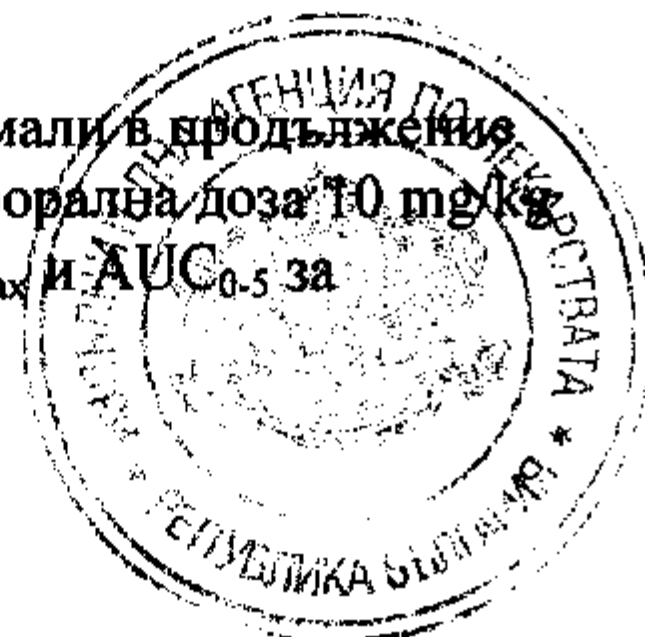
В клинично изпитване при здрави доброволци за определяне на потенциални фармакокинетични взаимодействия при едновременно приложение на азитромицин и карбамазепин, не е наблюдаван сигнификантен ефект по отношение на плазмените концентрации на карбамазепин или неговите активни метаболити.

#### Цизаприд

Цизаприд се метаболизира в черния дроб от CYP 3A4. Поради това, че макролидните антибиотици инхибират тези ензими, едновременното приложение с цизаприд може да доведе до пролонгиране на QT-интервала, камерни аритмии и такива от типа torsades de pointes.

#### Циклоспорин

Във фармакокинетично клинично изпитване при здрави доброволци, приемали в продължение на 3 дни азитромицин в доза 500 mg, след което е приложена единична перорална доза 10 mg/kg циклоспорин, е установено сигнификантно повишаване стойностите на  $C_{max}$  и  $AUC_{0-5}$  за



циклоспорин с 24% и 21%, съответно. Сигнификантни промени в стойностите на  $AUC_{0-\infty}$  не са установени.

Тези данни изискват внимателна преценка относно целесъобразността от едновременно приложение на двата продукта. Ако едновременното им приложение е необходимо, нивата на циклоспорин трябва да бъдат мониторираны и дозата коригирана съответно.

#### Дигоксин

Има съобщения, че някои макролидни антибиотици нарушават микробиалния метаболизъм на дигоксин в червата при някои пациенти. Трябва да бъде взета пред вид възможността от повишение на дигоксиновите плазмени концентрации при пациенти, приемащи едновременно азитромицин и дигоксин. Необходимо е да влезе в съображение мониториране на плазмените нива на дигоксин.

#### Ерготаминови деривати

Поради съществуваща теоретична възможност от развитие на ерготизъм, азитромицин не трябва да бъде прилаган едновременно с продукти, съдържащи ерготаминови деривати (вж. точка 4.4.).

#### Метилпреднизолон

В клинично изпитване за изследване на фармакокинетиката при здрави доброволци азитромицин не е показал сигнификантен ефект върху фармакокинетичното поведение на метилпреднизолон.

#### Теофилин

При едновременно приложение няма данни за неблагоприятни лекарствени взаимодействия на фармакокинетично ниво.

#### Кумаринови орални антикоагуланти

В клинично изследване е установено, че азитромицин не нарушава антикоагулантния ефект на единична доза от 15 mg варфарин при здрави доброволци.

Има съобщения от постмаркетингови изпитвания за потенциране на антикоагулантното действие при едновременно приложение на азитромицин с орални антикоагуланти от кумаринов тип. Въпреки, че причинната връзка не е установена, се препоръчва често мониториране на протромбиновото време, когато азитромицин се прилага при пациенти получаващи орални антикоагуланти от кумаринов тип.

#### Зидовудин

Единична доза от 1000 mg и многократни дози азитромицин от порядъка на 1200 mg и 600 mg не повлияват плазмената фармакокинетика или уринната екскреция на зидовудин или неговите глюкуронирани метаболити.

Освен това приложението на азитромицин повишава концентрацията на фосфорилирания зидовудин (клинично активен метаболит), в мононуклеарните клетки на периферната кръв.

Клиничното значение на този факт е неясен.

#### Диданозин

Едновременното приложение на дневна доза от 1200 mg азитромицин с диданозин при 6 лица не е довело до ефект върху фармакокинетиката на диданозин в сравнение с плацебо.

#### Аторвастатин



Едновременното приложение на дневна доза от 500 mg азитромицин с аторвастатин (10 mg дневно) не е довело до промени в плазмената концентрация на последния.

#### Цетиризин

Едновременното приложение в продължение на 5 дни на азитромицин и цетиризин (20 mg) в steady-state условия не води до фармакокинетични взаимодействия и значими промени в QT-интервала.

#### Ефавиренц

Едновременното приложение на 600 mg азитромицин еднократно дневно и 400 mg еднократно дневно ефавиренц в продължение на 7 дни не води до никакви клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

#### Индинавир

Едновременното приложение на азитромицин като еднократна дневна доза от порядъка на 1200 mg не променя фармакокинетиката на индинавир, прилаган в дневна доза 800 mg три пъти дневно в продължение на 5 дни.

#### Мидазолам

Азитромицин, приложен в обичайната курсова доза (500 mg еднократно дневно в продължение на 3 последователни дни) не води до неблагоприятни промени във фармакодинамиката и фармакокинетиката на мидазолам, приложен в доза 15 mg.

#### Силденафил

Приложен като еднократна дневна доза от 500 mg в продължение на 3 дни, азитромицин не повлиява основните фармакокинетични показатели (AUC и  $C_{max}$ ) на силденафил или неговия основен метаболит.

#### Триазолам

При едновременно приложение (азитромицин 500 mg в първия ден, 250 mg във втория ден и 125 mg триазолам) няма данни за неблагоприятни лекарствени взаимодействия на фармакокинетично ниво.

#### Триметоприм/сулфаметоксазол

При едновременно приложение с азитромицин (триметоприм/сулфаметоксазол, съответно 160 mg/800 mg + азитромицин 1200 mg в продължение на 7 дни) няма данни за неблагоприятни лекарствени взаимодействия на фармакокинетично ниво.

### **4.6. Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Изследванията върху репродукцията при животни са недостатъчни от гледна точка на оценка за ефектите върху бременността, ембрио/феталното развитие, раждането и постнаталното развитие.

Потенциалният риск при човека не е установен. Липсват данни от контролирани клинични изпитвания при човека.

Азитромицин не трябва да се прилага по време на бременност с изключение на случаите на ясна необходимост.





## Кърмене

Има недостатъчна, ограничена информация относно екскрецията на азитромицин в кърмата при човека и бозайниците.

Не може да бъде изключен риск за кърмачето. Решението за продължаване/прекъсване на кърменето или за продължаване/прекъсване на лечението с азитромицин трябва да бъде направено след преценка на ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с азитромицин за майката.

### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за никакви ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Следната терминология е била използвана при класифицирането на нежеланите ефекти по отношение на тяхната честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1,000$ ), много редки ( $< 1/10,000$ ), с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни)

#### Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести

С неизвестна честота

Левкопения, неутропения

Тромбоцитопения, хемолитична анемия

#### Сърдечни нарушения

Нечести

С неизвестна честота

Палпитации

Аритмия, включително нарушения в ритъма на сърдечните камери, удължаване на QT-интервала, тежки ритъмни нарушения от тип Torsade de Pointes

#### Нарушения на ухото и лабиринта

Чести

Нечести

Редки

Глухота

Нарушения на слуха, тинитус

Вертиго

#### Стомашно-чревни нарушения

Много чести

Чести

Нечести

С неизвестна честота

Диария, коремен дискомфорт

(болки/спазми), гадене, метеоризъм

Повръщане, диспепсия

Гастрит, констипация

Панкреатит, обезцветяване на езика

#### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести

Нечести

Умора

Болка в областта на гърдите, оток, неразположение, астения

#### Жлъчно-чернодробни нарушения

Нечести

Редки

С неизвестна честота

Хепатит

Нарушения на чернодробната функция.

Заплашващ хепатит, холестатична

жълтеница, чернодробна некроза,

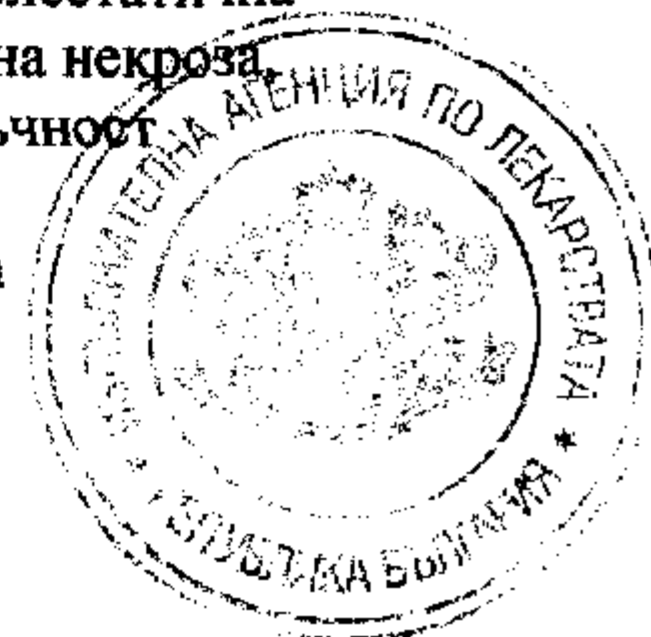
чернодробна недостатъчност

#### Нарушения на имунната система

Нечести

Ангиедем, реакции на

свръхчувствителност



С неизвестна честота

Инфекции и инфестации

Нечести

С неизвестна честота

Нарушения на мускулно-скелетната система и  
съединителната тъкан

Чести

Нарушения на нервната система

Чести

Нечести

С неизвестна честота

Нарушения на очите

Чести

Психични нарушения

Нечести

Редки

С неизвестна честота

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

С неизвестна честота

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести

Нечести

Редки

Много редки

С неизвестна честота

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести

Съдови нарушения

С неизвестна честота

Изследвания

Чести

Нечести

С неизвестна честота

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

Анафилактични реакции, вкл. алергичен шок (в редки случаи с фатален изход)

Вагинит, кандидоза (гъбична инфекция)

Псевдомембранозен колит

Артралгия

Главоболие, замаяност, парестезия, дисгеузия

Хипоестезия, сомнолентност, инсомния

Синкоп, конвулсии, психомоторна хиперреактивност, аносмия, агеузия, паросмия, миастения гравис

Нарушено зрение

Нервност

Възбуда

Агресивност, безпокойство

Интерстициален нефрит, остра бъбречна недостатъчност

Сърбеж, обрив

Синдром на Stevens-Johnson,

фоточувствителност, уртикария

Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)

Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)

Токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе

Анорексия

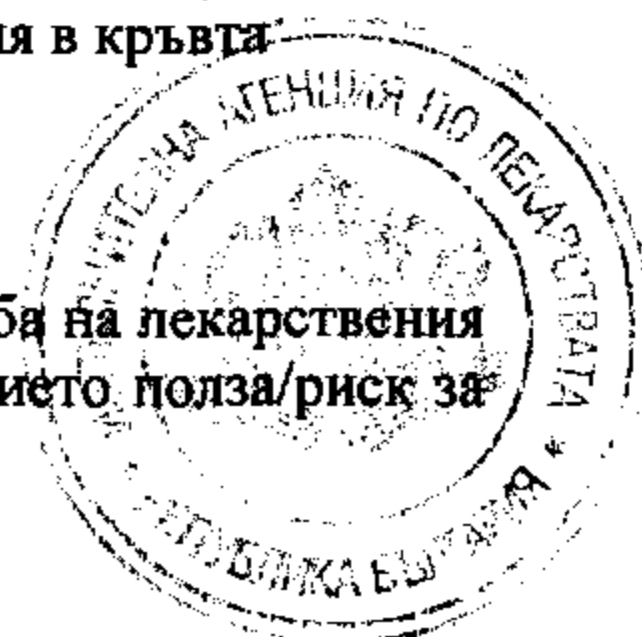
Хипотония

Намален брой лимфоцити, еозинофили, намалено количество на бикарбонат в кръвта

Увеличени стойности на ASAT, ALAT, билирубин, урея, креатинин в кръвта,

промени нива на калия в кръвта

Удължен QT-интервал



лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев“ № 8  
1303 София  
Тел.: +359 2 8903417  
уебсайт: www.bda.bg

#### 4.9. Предозиране

Нежеланите явления, наблюдавани при прием на дози, значително надвишаващи препоръчаните терапевтични са подобни на тези при лечение с обичайните терапевтични дози. Типичните клинични прояви при предозиране с макролидни антибиотици включват загуба на слуха, тежко повръщане, гадене и диария.

В случай на предозиране се изисква приложение на медицински въглен, общо симптоматично лечение. В съображение трябва да влязат и допълнителни поддържащи мероприятия по отношение на жизнените функции.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиинфекциозни средства за системно приложение, Макролиди.  
АТС код: J01FA10

##### Механизъм на действие

Азитромицин е макролиден антибиотик, принадлежащ към групата на азалидите. Молекулата му е получена чрез добавяне на азотен атом към лактонния пръстен на еритромицин А. Механизмът на действие на азитромицин основно се дължи на потискане на бактериалния протеинов синтез в резултат на свързване с рибозомната 50s субединица и инхибиране на пептидната транслокация.

##### Механизъм на възникване на резистентност

Резистентността към азитромицин може да бъде вродена или придобита. Съществуват три основни механизма на развитие на резистентност при бактериите: промяна в мястото на действие, промяна в транспортните механизми на антибиотика и модифициране на антибиотика.

Пълна кръстосана резистентност е установена при *Streptococcus pneumoniae*,  $\beta$ -хемолитични стрептококи от група А, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, включително метицилин резистентните щамове на *S. aureus* (MRSA) към еритромицин, азитромицин и други макролидни антибиотици и линкозамиди.

Честотата на придобитата резистентност може да варира географски и времево за определени видове, като по тази причина информация за конкретната страна или регион относно резистентността трябва да влиза в съображение особено при лечението на тежки инфекции. Необходимо е да се потърси експертен съвет, в случай, че преобладаващата локална резистентност поставя под въпрос ефективността от използването на азитромицин.

##### Граници на чувствителност

Границите на чувствителност към азитромицин за типични бактериални патогени са:  
NCCLS:

- Чувствителен  $\leq 2\text{mg/l}$ ; Резистентен  $\geq 8\text{mg/l}$
- *Haemophilus spp.*: Чувствителен  $\leq 4\text{mg/l}$
- *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*:



Чувствителен  $\leq 0.5$  mg/l; Резистентен  $\geq 2$  mg/l

### **Антибактериален спектър на Азитромицин**

#### **Чувствителни микроорганизми**

##### Аеробни Gram+ микроорганизми

*Staphylococcus aureus*  
Methycillin-susceptible  
*Streptococcus pneumoniae*  
Penicillin-susceptible  
*Streptococcus pyogenes* (Група А)

##### Аеробни Gram- микроорганизми

*Haemophilus influenzae*  
*Haemophilus parainfluenzae*  
*Legionella pneumophila*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Pasteurella multocida*

##### Анаеробни микроорганизми

*Clostridium perfringens*  
*Fusobacterium spp.*  
*Prevotella spp.*  
*Porphyromonas spp.*

##### Други микроорганизми

*Chlamydia trachomatis*

### **Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем**

#### Аеробни Gram+ микроорганизми

*Streptococcus pneumoniae*  
Penicillin-intermediate  
Penicillin-resistant

#### Микроорганизми с вродена резистентност

Аеробни Gram+ микроорганизми - *Enterococcus faecalis*, Staphylococci MRSA, MRSE\*  
Анаеробни микроорганизми – група на *Bacteroides fragilis* group

\* метицилин-резистентните staphylococci имат много широко разпространена придобита резистентност към макролиди и са поставени в тази група, защото те са много рядко чувствителни към азитромицин.

## **5.2. Фармакокинетични свойства**

### Резорбция

Бионаличността след перорално приложение е приблизително 37%. Максимални плазмени концентрации се достигат 2-3 часа след приема.

### Разпределение

Перорално приложеният азитромицин се разпределя интензивно и в значителна степен в организма. Във фармакокинетични изследвания е установено, че тъканните концентрации на азитромицин са значимо по-високи (около 50 пъти) от тези измерени в плазмата, което показва, че активното вещество се свързва в значителна степен с тъканите.

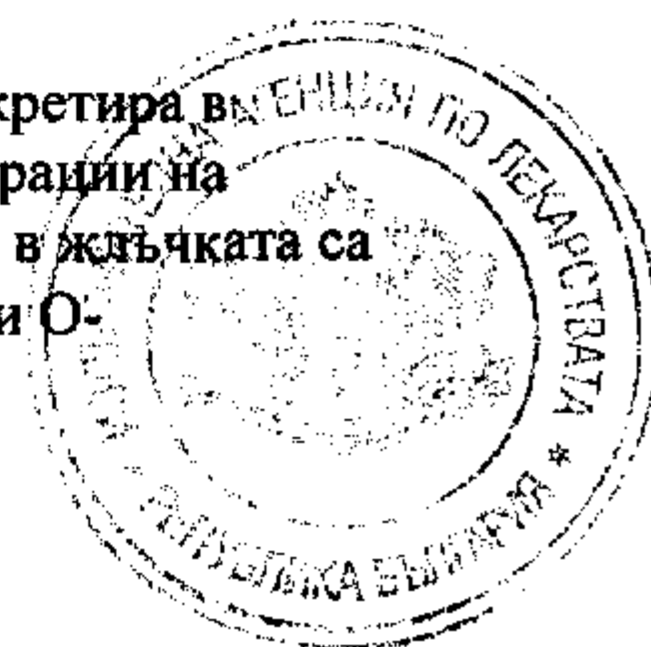
Свързването с плазмените протеини варира в зависимост от плазмената концентрация и е в границите на 12% при плазмена концентрация от 0.5 mcg/ml до 52% при концентрация от 0.05 mcg азитромицин/ml серум.

Средният обем на разпределение в steady state (V<sub>Vss</sub>) е бил изчислен на 31.1 l/kg.

### Елиминиране

Терминалният плазмен полуживот в значителна степен рефлектира върху полуживота на елиминиране от тъканите, който е от 2 до 4 дни.

Приблизително 12% от интравенозно приложената доза азитромицин се екскретира в непроменен вид с урината в продължение на 3 дни. Особено високи концентрации на непроменен азитромицин са били намерени в човешката жлъчка. Освен това в жлъчката са били идентифицирани десет метаболита, които са образувани по пътя на N- и O-



деметирането, хидроксилиране на дезозамини и агликонови пръстени и чрез разпадане на кладинозни конюгати.

Сравнението на резултатите от течната хроматография и микробиологичния анализ е показал, че метаболитите на азитромицин не притежават антимикуробна активност.

При изпитвания върху животни, високи концентрации на азитромицин са били установени във фагоцитите. Установено е също така, че по време на активната фагоцитоза се освобождават по-високи концентрации азитромицин в сравнение с тези, освободени от неактивни фагоцити. В животински модели това води до създаване на по-високи концентрации азитромицин в мястото на инфекцията.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Азитромицин се характеризира с ниска токсичност ( $LD_{50}$ , орално приложение при мишки и плъхове - > 2000 mg/kg т.м.).

Клинична картина на интоксикацията – клонични гърчове и диспнея, последвани от летален изход.

Приложението на многократни дози в хронични опити върху плъхове и кучета, третирани с дози от порядъка на 200 mg/kg т.т. дневно, води до установима транзиторна липидна инфилтрация на черния дроб и доза- и време-свързано покачване на плазмените нива на чернодробните ензими.

Азитромицин може да индуцира установимо увреждане (понижаване) на фертилитета, ако се прилага за дълъг период в дневни дози от 20 и 30 mg/kg т., като ефектът е доза-зависим. Дози от порядъка на 10 mg/kg т.м. нямат ефект върху репродуктивната функция при изследваните животни.

Азитромицин, приложен върху мишки и плъхове в дневни дози 10-200 mg/kg т.м. по време на органогенезата не е показал фетотоксични и тератогенни ефекти. Не са установени негативни ефекти при женски животни и тяхното потомство, свързани с експозиция с азитромицин. Новородените не са показали по-висока чувствителност към ефектите на азитромицин в сравнение с възрастни животни.

Азитромицин не е показал генотоксична активност в условия *in vitro* и в опити при бозайници. Не са потвърдени мутагенни и карциногенни ефекти.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

Натриев лаурилсулфат  
Лактоза, монохидрат/Царевично нишесте (85:15)  
Магнезиев стеарат

Състав на твърдата желатинова капсула:

Титанов диоксид (E171)  
Желатин  
Азорубин, кармоизин (E122)

### 6.2. Несъвместимости

Не са известни.

### 6.3. Срок на годност

3 (три) години от датата на производство.



**6.4. Специални условия на съхранение**

При температура под 25°C.

**6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Твърди желатинови капсули по 3 (три) броя или 6 (шест) броя в блистер от PVC/AL фолио.  
1 (един) блистер с листовка/ информация за потребителя в картонена кутия.

**6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Антибиотик-Разград АД  
Бул. "Априлско въстание", № 68, офис 201  
7200 Разград, България

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

№ 20140197

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20.06.2014

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

11/2017

