

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Азитрокс 200 mg/5 ml прах за перорална суспензия

Azitrox 200 mg/5 ml powder for oral suspension

2013 0023  
БГ/МА/МР-96193

21 - 06 - 2019

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

5 ml от готовата перорална суспензия съдържат 200 mg азитромицин (azithromycin) като азитромицин дихидрат.

Помощно вещество с известно действие: 3,89 g захароза в 5 ml готова суспензия

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорална суспензия.

Описание на продукта: оцветен в бяло, с мириз на банан, течлив, хомогенен, фин гранулат, без наличие на бучки.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Азитромицин е показан за лечение на следните инфекции, причинени от чувствителни микроорганизми (вж. точка 5.1 Фармакодинамични свойства):

- инфекции на горните дихателни пътища, включително бактериален фарингит, тонзилит, синузит, бактериален отит на средното ухо;
- инфекции на долните дихателни пътища, включително оствър бронхит, остри екзацербации на хроничен бронхит, придобита в обществото пневмония;
- инфекции на кожата и меките тъкани, включително еритема хроникум мигранс (първи стадий на Лаймска болест), еризипел, импетиго, пиодерматитис;

Трябва да се вземат предвид официалните ръководства за правилната употреба на антибактериалните лекарства

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Инфекции на горните и долните дихателни пътища, кожата и меките тъкани (с изключение на еритема мигранс)- общата доза на азитромицин е 30 mg/kg, прилагана като самостоятелна доза от 10 mg/kg веднъж дневно в продължение на 3 дни съгласно следната таблица.

Телесно тегло (kg)	Прилагане на АЗИТРОКС 200 mg/5 ml използвайки дозираща спринцовка
5 kg	1,25 ml (50 mg)

Прилагане на АЗИТРОКС 200 mg/5 ml, използвайки дозираща спринцовка



6 kg	1,5 ml (60 mg)	
7 kg	1,75 ml (70 mg)	
8 kg	2 ml (80 mg)	
9 kg	2,25 ml (90 mg)	
10-14	2,5 ml (100 mg)	2,5 ml (100 mg)
15-24	5 ml (200 mg)	5 ml (200 mg)
25-34	7,5 ml (300 mg)	7,5 ml (300 mg)
34-44	10 ml (400 mg)	10 ml (400 mg)
≥45		Доза при възрастни (500 mg)

Азитромицин е ефективен при лечение на стрептококов фарингит/тонзилит в дози от 10 mg/kg или 20 mg/kg, прилагани като еднократно дневно в продължение на 3 дни.

Пеницилин обикновено е първи избор при лечението на фарингит/тонзилит дължащ се на *Streptococcus pyogenes*, както и за профилактика на остра ревматична треска.

Общата дозировка на азитромицин при лечението на еритема мигранс е 60 mg/kg, приложена както следва: 20 mg/kg през първия ден, последвана от 10 mg/kg от 2-5 ден.

За еритема мигранс общата доза е 60 mg/kg и се приема както следва: първия ден 20 mg/kg, последвана от 10 mg/kg еднократно дневно от 2-ри до 5-ти ден.

#### *Бъбречна недостатъчност*

При пациенти с лека бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс >40 ml/min), не е необходимо коригиране на дозата. Не са проведени проучвания при пациенти с креатининов клирънс <40 ml/min. Следователно, прилагането на азитромицин при такива пациенти трябва да се прилага с повишено внимание.

#### *Чернодробна недостатъчност*

Тъй като азитромицин се метаболизира в черния дроб и се екскретира чрез жълчката, азитромицин не трябва да се приема от пациенти, страдащи от тежко чернодобро заболяване. Не са провеждани проучвания, свързани с лечение с азитромицин при такава група пациенти.

#### Начин на приложение

Азитрокс под формата на перорална суспензия се приема веднъж дневно, поне 1 час преди или 2 часа след хранене. Точната доза се измерва с помощта на спринцовка за перорално дозиране или мерителна лъжица, които са приложени към опаковката (до 15 kg се използва спринцовка, а над 15 kg – лъжица)

#### **4.3 Противопоказания**

Азитрокс е противопоказан при пациенти, които са свръхчувствителни към азитромицин, еритромицин, макролидни и кетолидни антибиотици или към някое от помощните вещества, посочени в точка 6.1.

Поради теоретичната възможност от поява на ерготизъм, азитромицин не бива да се прилага заедно с лекарствени продукти, съдържащи ерготаминови производни (вж. точка 4.4).

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

*Алергични реакции:* Както при еритромицин и други макролиди, в редки случаи се съобщава за сериозни алергични реакции, включително ангиоедем и анафилаксия (рядко фатална), дерматологични реакции, включително остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), токсична епидермална некролиза (TEN) (рядко с летален изход), са били докладани. Някои от тези реакции водят до рециклиране на симптомите и изискват удължаване на периода на наблюдение и лечение.



Ако възникне алергична реакция, лекарството трябва да бъде спряно и да се започне подходяща терапия. Лекарите трябва да знаят, че е възможна повторна поява на алергичните симптоми при спиране на симптоматичната терапия

**Увреждане на чернодробната функция:** Тъй като черния дроб е основния път за елиминиране на азитромицин, употребата на азитромицин трябва да бъде с повищено внимание при пациенти със значимо чернодробно заболяване. Случаи на остръ хепатит потенциално водещ до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност са били докладвани при азитромицин (вж. точка 4.8). Някои пациенти могат да имат съществуващо вече чернодробно заболяване или са приемали други хепатотоксични лекарствени продукти.

В случаи на признания и симптоми за чернодробна дисфункция, като бързо развиваща се астения, свързана със жълтеница, потъмнена урина, склонност към кървене или чернодробна енцефалопатия, тестове за функцията на черния дроб/изследвания трябва веднага да бъдат направени. Прилагането на азитромицин трябва да се спре при появата на чернодробна дисфункция.

#### *Ерготамин*

При пациенти приемащи ерготаминови продукти, ерготизъмът се ускорява при едновременното им прилагане с някои макролидни антибиотици. Няма данни за възможно взаимодействие между ерготамин и азитромицин. Въпреки това, поради теоретичната възможност от поява на ерготизъм не се препоръчва едновременното прилагане на азитромицин и ерготамин (вж. точка 4.5).

#### *Суперинфекци*

Както и при други антибиотични продукти, се препоръчва следене за признания на суперинфекции, причинени от нечувствителни микроорганизми (напр. гъбични инфекции).

Случаи на диария, причинена от *Clostridium difficile* (CDAD) са докладвани при приложението на почти всички антибактериални лекарства, включително азитромицин, и нейната острота може да варира от лека диария до фатален колит. Приложението на антибактериални лекарства променя нормалната флора на дебелото черво, което води до свръхрастеж на *C. difficile*. *C. difficile* произвежда токсини A и B, които допринасят за появата на CDAD. Веригите на *C. difficile* продуциращи хипертоксин, увеличават заболеваемостта и смъртността, тъй като тези инфекции могат да са рефрактерни на антимикробната терапия и могат да доведат до колектомия. CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти, при които употребата на антибиотици е съпроводена с диария. Необходимо е внимателно медицинско проследяване, тъй като CDAD може да се появява повече от два месеца след приложението на антибактериалните агенти.

**Увреждане на бъбречната функция:** При пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция (скорост на гломерулна филтрация < 10 ml/min) се наблюдава 33% увеличение на системната експозиция към азитромицин (вж. точка 5.2).

#### *Удължени сърдечна реполяризация и QT-интервал:*

Удължена сърдечна реполяризация и QT интервал, съобщаващи за рисък от настъпване на сърдечна аритмия и „torsades de pointes” са били наблюдавани по време на лечението с други макролиди. При пациенти с повишен рисък от удължена сърдечна реполяризация подобен ефект на азитромицин не може напълно да бъде изключен (вж. точка 4.8), следователно е необходимо внимание при пациенти:

- с вроден или документиран удължен QT интервал;
- на лечение с други активни вещества, за които се знае, че удължават QT интервала като антиаритмици от клас IA (хинидин и прокаинамид) и клас III (дофетилид, амиодарон и сotalол), цизаприд и терфенадин;
- с електролитно нарушение, особено в случаи на хипокалиемия и хипомагнезиемия;
- с клинично значима брадикардия, сърдечна аритмия или тежка сърдечна недостатъчност.



### **Миастения гравис**

Докладвани са случаи на влошаване симптомите на миастения гравис или появата на симптоми на миастения при лечението с азитромицин (вж. точка 4.8).

**Стрептококови инфекции:** Обикновено пеницилин е първият избор за лечение на фарингити и тонзилити, причинени от *Streptococcus pyogenes*, както и за профилактика на остра ревматична треска. В повечето случаи азитромицин е ефективен срещу стрептококи, причиняващи инфекции на мезофаринкс, но няма данни за неговата ефикасност при предотвратяване на остра ревматична треска.

Азитрокс съдържа захароза. Пациентите с редки наследствени проблеми свързани с фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или лактазна -изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

5 ml от приготвената суспензия съдържа 3,89 g захароза.

### **4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Прилагането на азитромицин на пациенти, приемащи други лекарства, които могат да удължат QT-интервала, трябва да става много внимателно (вж. точка 4.4).

#### **Антиациди**

По време на фармакокинетично проучване на ефектите на едновременното прилагане на азитромицин с антиацидни лекарствени продукти не са наблюдавани промени в общата бионаличност, въпреки че измерените плазмени концентрации се понижават с около 25%. При пациенти, приемащи и азитромицин и антиациди, двете лекарства не трябва да се приемат едновременно. Азитромицин трябва да се приема най-малко 1 час преди или 2 часа след приема на антиациден продукт.

#### **Цетиризин**

При здрави доброволци едновременното прилагане за 5 дни на азитромицин и 20 mg цетиризин при steady-state не показва фармакокинетично взаимодействие и значителни промени в QT-интервала.

#### **Диданозин (дидеоксийнозин)**

Едновременното прилагане на диданозин и дневни дози от 1200 mg азитромицин при 6 пациенти не е оказало влияние върху фармакокинетиката на диданозин в сравнение с плацеbo.

#### **Дигоксин и колхицин(субстрати на P-гликопротеин)**

В резултат на едновременно приложение на макролидни антибиотици, включително азитромицин, със субстрати на P- гликопротеин като дигоксин и колхицин, се съобщава за повишаване на серумните нива на субстрата на P- гликопротеина. Поради това, ако азитромицин и субстратите на P-гликопротеин като дигоксин се прилагат едновременно, трябва да се има предвид възможността за повищени серумни концентрации на дигоксин. Необходимо е клинично проследяване и евентуално изследване на серумните нива на дигоксин по време и след прекратяване на лечението с азитромицин.

#### **Зидовудин**

Еднократни дози от 1000 mg, както и приложени многократни дози от 1200 mg или 600 mg азитромицин, не оказва влияние върху фармакокинетичните показатели в плазмата или екскрецията на зидовудин чрез урината, както и на неговия глюкуронидиран метаболит. Приемането на азитромицин повишава концентрациите на клинично активния метаболит, фосфорилиран зидовудин, в мононуклеарните клетки на периферното кръвообращение. Клиничното значение на тези данни не е напълно изяснено, но те могат да са обект за пациентите.



Азитромицин не взаимодейства значително с чернодробната цитохром P450 система. Не се предполага, че е подложен на фармакокинетичните лекарствени взаимодействия, наблюдавани при еритромицин и другите макролиди. При азитромицин не се наблюдава индукция или инактивация на цитохром P450 посредством комплекса цитохром-метаболит.

#### *Ерготамин*

Поради теоретичната възможност от поява на ерготизъм не се препоръчва едновременното му прилагане с азитромицин (вж. точка 4.4).

Провеждани са фармакокинетични изследвания върху азитромицин и следните лекарства, за които се знае, че претърпяват значителен цитохром P450 медиран метаболизъм.

#### *Аторвастатин*

Едновременното приемане на аторвастатин (10 mg дневно) и азитромицин (500 mg дневно) не променя плазмената концентрация на аторвастатин (определенна на базата на инхибирането на HMG CoA-редуктазата).

#### *Карбамазепин*

По време на проучване на фармакокинетичните взаимодействия, проведено при здрави доброволци, е установено, че не повлиява значимо плазмените нива на карбамазепин или на активните му метаболити.

#### *Циметидин*

По време на фармакокинетично проучване на ефектите на единократна доза циметидин, приета 2 часа преди азитромицин, не е наблюдавана промяна във фармакокинетиката на азитромицин.

#### *Кумаринови антикоагуланти*

По време на проучване на фармакокинетичните взаимодействия, азитромицин не е повлиял антикоагулантния ефект на единократна доза варфарин 15 mg, приложена на здрави доброволци. По-време на пост-маркетинговия период са докладвани случаи на потенциране на антикоагулантния ефект като резултат от едновременното приложение на азитромицин и орални антикоагуланти от кумаринов тип. Въпреки че не е установена причинно-следствена връзка, трябва да се мисли за честотата на проследяване на протромбиновото време, когато азитромицин се предписва на пациенти, приемащи орални антикоагуланти от кумаринов тип.

#### *Циклоспорин*

По време на фармакокинетично проучване при здрави доброволци, на които в продължение на 3 дни е прилагана 500 mg дневна доза азитромицин и след това единократна доза 10 mg/kg циклоспорин перорално, отчетените  $C_{max}$  и  $AUC_{0-5}$  на циклоспорин са били значително повишени. Следователно, едновременното приложение на тези лекарства трябва предварително внимателно да се обмисли. В случай, че едновременното им прилагане е оправдано и наложително, следва да се мониторират стойностите на циклоспорин и при необходимост да се коригира дозировката му.

#### *Ефавиренц*

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

#### *Флуконазол*

Едновременното приложение на 1200 mg единократна доза азитромицин не променя фармакокинетиката на 800 mg единократна доза флуконазол. Общата експозиция и времето на полуживот на азитромицин остават непроменени при едновременното му приложение с 800 mg доза на флуконазол, въпреки това се наблюдава клинично незначимо намаляване на  $C_{max}$  (18%) на азитромицин.

#### *Индинашир*



Едновременното приложение на 1200 mg еднократна доза азитромицин няма статистически значим ефект върху фармакокинетиката на индинавир, прилаган като 800 mg три пъти дневно за 5 дни.

#### *Метилпреднизолон*

По време на проучване на фармакокинетичните взаимодействия, проведено при здрави доброволци, е установено, че азитромицин не повлиява значимо фармакокинетиката на метилпреднизолон.

#### *Мидазолам*

Едновременното приложение на 500 mg азитромицин дневно за 3 дни не води до клинично значими промени във фармакокинетиката и фармакадинамиката на еднократна доза от 15 mg мидазолам при здрави доброволци.

#### *Нелфинавир*

Едновременното прилагане на 1200 mg азитромицин с нелфинавир (750 mg TID) в условия на равновесие води до увеличаване на концентрацията на азитромицин. Не се наблюдават клинично значими нежелани реакции и не се налага корекция на дозата.

#### *Рифабутин*

Едновременното приложение на азитромицин и рифабутин не повлиява серумните концентрации на нито едно от лекарствата. Установена е неутропения при комбинираното им приложение. Тя се свързва с прилагането на рифабутин и не е установена причинно-следствена връзка с употребата на азитромицин (вж. точка 4.8).

#### *Сildenafil*

При здрави доброволци мъже, няма данни за влияние на азитромицин (500 mg дневно за 3 дни) върху AUC и C<sub>max</sub>, на силденафил или неговия главен метаболит.

#### *Терфенадин*

По време на фармакокинетичните проучвания няма данни за настъпили взаимодействия между азитромицин и терфенадин. В някои от случаите не е било възможно да се изключи напълно вероятността от взаимодействия, но няма конкретни доказателства за тяхната проява.

#### *Теофилин*

Няма данни за клинично значимо фармакокинетично взаимодействие при едновременното приложение на азитромицин и теофилин.

#### *Триазолам*

При 14 здрави доброволци едновременното приложение на азитромицин 500 mg на ден I-ви и 250 mg на ден II-ри със 125 mg триазолам на ден II-ри нямат значим ефект върху някои от фармакокинетичните променливи за триазолам в сравнение с триазолам и плацебо.

#### *Триметоприм/сулфаметоксазол*

Едновременното приложение на триметоприм/ сулфаметоксазол DS (160mg/800mg) за 7 дни с азитромицин 1200 mg на ден 7 няма значим ефект върху пиковите концентрации, общата експозиция или екскрецията с урината както на триметоприм, така и на сулфаметоксазол. Серумните концентрации на азитромицин са подобни на тези, наблюдавани при останалите проучвания.

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

#### *Бременност*

Проучвания върху животни са направени с дози достигащи средните токсични дозови концентрации. При тези проучвания не са намерени данни за увреждане на фетуса, дължащо се на азитромицин. Липсват достатъчни и добре контролирани изследвания на бременни жени.



Тъй като изследванията при животни не винаги са показателни за повлияването при хора по време на бременност азитромицин трябва да се прилага само при липса на друга алтернатива.

#### *Кърмене*

Няма данни за това дали азитромицин се екскретира в кърмата. Тъй като много лекарства преминават в кърмата, азитромицин трябва да се прилага при кърмещи жени само, ако лекуващият лекар е преценил, че потенциалните ползи превишават потенциалните рискове за плода.

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

Не са известни данни за влияние на азитромицин върху способността за шофиране и употребата на машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Таблицата по-долу обобщава нежеланите лекарствени реакции на азитромицин, разделени на групи, според терминологията на MedDRA, заедно с тяхната честота: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); сравнително редки ( $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ); 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).

Нежелани реакции възможно или вероятно свързани с азитромицин, наблюдавани по време на клиничните проучвания и пост-маркетинговия опит:

Системо-оганни класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции
<b>Инфекции и инфекции</b>	Нечести	Кандидози, орални кандидози вагинални инфекции
	С неизвестна честота	Псевдомемброзен колит (вж. точка 4.4)
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	Нечести	Левкопения, неутропения, еозинофилия
	С неизвестна честота	Тромбоцитопения, хемолитична анемия
<b>Нарушения на имунната система</b>	Нечести	Ангиоедем, свръхчувствителност
	С неизвестна честота	Анафилактична реакция (вж. точка 4.4)
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	Нечести	Анорексия
<b>Психични нарушения</b>	Нечести	Нервност
	Редки	Възбуда
	С неизвестна честота	Агресия, беспокойство,
<b>Нарушения на нервната система</b>	Чести	Замаяност, главоболие, парестезия, дисгезия
	Нечести	Хипостезия, сомнолентност, инсомния
	С неизвестна честота	シンкоп, конвулсия, психомоторна хиперактивност, аносмия, агеузия, паросмия, Миастения гравис (вж. точка 4.4)
<b>Нарушения на очите</b>	Чести	Нарушено виддане
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	Чести	Глухота
	Нечести	Нарушен слух, тинитус
	Редки	Вертigo



<b>Сърдечни нарушения</b>	<b>Нечести</b>	<b>Палпитации</b>
	С неизвестна честота	Torsades de pointes (вж. точка 4.4), аритмия (вж. точка 4.4) вкл. вентрикуларна тахикардия
<b>Съдови нарушения</b>	<b>Нечести</b>	Топли вълни
	С неизвестна честота	Хипотензия
<b>Респираторни гръден и медиастенални нарушения</b>	<b>Нечести</b>	Респираторни нарушения, диспнея, епистаксис
	Много чести	Диария, коремна болка, гадене, метеоризъм
	Чести	Повръщане, диспепсия
	Нечести	Гастрит, констипация
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	С неизвестна честота	Панкреатит, обезцветяване на езика
	<b>Нечести</b>	Хепатит
	Редки	Увреждане на чернодробната функция
	С неизвестна честота	Чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4)*, заплашващ хепатит, чернодробна некроза, холестатична жълтеница
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Чести	Обрив, пруритус
	Нечести	Синдром на Стивънс-Джонсън, реакция на фоточувствителност уртикария
	Редки	Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)
	С неизвестна честота	Токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	Чести	Артраптия
<b>Нарушения на бъбреците и никочните пътища</b>	С неизвестна честота	Остра бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Чести	Умора
	Нечести	Болка в областта на гръдените, оток, неразположение, астения,
<b>Изследвания</b>	Чести	Намален брой лимфоцити, намален брой еузинофили, намалено ниво на бикарбонат в кръвта
	Нечести	Увеличени нива на аспартат аминогрансфераза, аланин аминогрансфераза, билирубин в кръвта, urea в кръвта, креатинин в кръвта, променено ниво на калий в кръвта
	С неизвестна честота	Удължен QT-интервал (вж. точка 4.4)
<b>Наранявания и отравяния</b>	Нечести	Усложнения след процедура

\* която рядко води до смърт

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/риска за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирала нежелана реакция чрез: Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 28903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.9 Предозиране

Нежеланите реакции, проявили се след прилагане на по-високи от нормалните са подобни на тези проявени при терапевтични дози. Типичните симптоми на предозиране на макролидни антибиотици включват: преходна загуба на слуха, тежко изразено гадене, повръщане и диария. В случай на предозиране е необходимо приложение на медицински въглен, симптоматично лечение и поддържащи мерки.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: макролидни антибиотици

ATC код: J01FA10

Азитромицин е азалиден антибиотик, подгрупа на макролидните антибиотици.

Молекулата е получена чрез прибавяне на азотен атом към лактонния пръстен на erythromycin A. Молекулното тегло е 749. Химичното наименование е 9-деокси-9a-аза-9a-метил-9a-хомоеритромицин A.

#### Механизъм на действие:

Механизмът на действие на азитромицин се базира на потискане на синтеза на бактериалния протеин чрез свързване с 50S рибозомната субединица и инхибиране на преместването на пептидната верига.

#### Механизъм на възникване на резистентност:

Резистентността към азитромицин може да бъде вродена или придобита. Има три основни механизма на резистентност на бактериите: промяна в мястото на действие, промяна в антибиотичния транспорт и модифициране на антибиотика.

Пълна кръстосана резистентност съществува при *Streptococcus pneumoniae*, β-хемолитични стрептококи от група A, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, включително метицилин резистентни *S. aureus* (MRSA) по отношение на еритромицин, азитромицин, други макролиди и линкозамиди.

#### Граници

Граници на МИК по EUCAST (EUCAST - Европейски Комитет за Определяне на Антимикробната Чувствителност) (версия 1.4, 2009)

Патоген	Видово-специфични граници ( $S \leq / R >$ ) <sup>1</sup>	
	Чувствителни	Резистентни
<i>Staphylococcus</i>	$\leq 1 \text{ mg/l}$	$> 2 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	$\leq 0,25 \text{ mg/l}$	$> 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,25 \text{ mg/l}$	$> 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup>	$\leq 0,12 \text{ mg/l}$	$> 4 \text{ mg/l}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,5 \text{ mg/l}$	$> 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,25 \text{ mg/l}$	$> 0,5 \text{ mg/l}$

<sup>1</sup> Еритромицин може да се използва за определяне на чувствителността на посочените микроорганизми към другите макролиди (азитромицин, кларитромицин и рокситромицин). Макролидите приложени интравенозно са активни срещу *Legionella pneumophila* (еритромицин МИК:  $\leq 1 \text{ mg/l}$  за изолирани диви видове). Макролидите са били използвани за лечение на



инфекции, причинени от *Campylobacter jejuni* (еритромицин МИК ≤ 4mg/l за изолирани диви видове). Азитромицин е бил използван за лечение на инфекции, причинени от *S.typhi* (МИК ≤ 1 mg/l за изолирани диви видове) и *Shigella spp.*

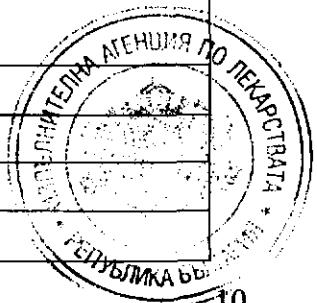
<sup>2</sup>Взаимовръзката между МИК на макролидите по отношение на *H. influenzae* и клиничния отговор е слаба. Следователно, границите на макролидите и подобните антибиотици са фиксирани при определяне на дивия тип *H. influenzae* като среден.

#### Чувствителност

Разпространението на придобитата резистентност може да варира географски и във времето за определени видове. По тази причина е препоръчително наличие на информация, относно резистентността в конкретната страна, особено при лечение на тежки инфекции. Необходимо е експертно мнение, в случай че особеностите на резистентността подлагат под въпрос ефективността от прилагането на азитромицин.

Таблица: Антибактериален спектър на азитромицин

<b>Общо чувствителни видове</b>
<b>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> Метицилин - чувствителни
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Пеницилин - чувствителни
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<b>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</b>
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<b>Анаеробни микроорганизми</b>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
<b>Други микроорганизми</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<b>Видове, при които проблем може да бъде придобитата резистентност</b>
<b>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Пеницилин – средно чувствителни Пеницилин – резистентни
<b>Микроорганизми с вродена резистентност</b>
<b>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<b>Стафилококи MRSA, MRSE *</b>



## **Анаеробни микроорганизми**

### **Групата Bacteroides fragilis**

\* Метицилин-резистентните стафилококи са много високо разпространение на придобитата резистентност към макролиди и са поставени тук, тъй като рядко проявяват чувствителност към азитромицин.

След оценката на проучванията, проведени при деца, употребата на азитромицин не се препоръчва за лечение на малария, нито като монотерапия, нито в комбинация с лекарства на основата на хлороквин или артемизинин, тъй като не е установено, че е не по-малко ефективен от антималарийните лекарства, препоръчани при лечение на неусложнена малария.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### **Абсорбция**

Бионаличността след перорален прием е приблизително 37%. Максималната плазмена концентрация се достига 2-3 часа след прилагането на лекарствения продукт.

### **Разпределение**

При перорален прием азитромицин се разпределя широко в организма. Фармакокинетични проучвания показват (до 50 пъти) по-високо ниво на азитромицин в тъканите в сравнение с плазмата, което показва, че активното вещество се разпределя изключително в тъканите. Свързването със серумните протеини варира в съответствие с плазмената концентрация в интервала от 12% при 0,5 microgram/ml до 52% при 0,05 microgram азитромицин/ml serum. Средният обем на разпределение при steady state нива ( $V_{ss}$ ) достига 31,1 l/kg.

### **Елиминиране:**

Крайният плазмен елиминационен полуживот отразява в голяма степен елиминационния полуживот от тъканите, който е от 2 до 4 дни.

Приблизително 12% от интравенозно приетата доза азитромицин се екскретира непроменена в урината в продължение на следващите три дни. В действителност високи концентрации от непроменен азитромицин са открити в човешката жълчка.

В жълчката се откриват още десет метаболита, които са образувани чрез N- и O-деметилиране, хидроксилиране на дезозамини и агликонови пръстени, и чрез разпадане на кладинозни съединения. Сравнението на резултатите, получени от течно хроматографски и микробиологичен анализ показва, че метаболитите на азитромицин не са микробиолично активни.

При изпитвания на животни са намерени високи концентрации азитромицин във фагоцитите. Установено е, че по време на активна фагоцитоза се освобождават по-високи концентрации азитромицин в сравнение с количеството, освободено от неактивните фагоцити. При изпитвания на животни измерените концентрации азитромицин в инфицираната тъкан са високи.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При изпитвания на животни с дозировка 40 пъти по-висока от клиничната терапевтична доза, азитромицин причинява обратима фосфолипидоза, но като цяло не се наблюдават токсикологични последствия, свързани с това. Не е установено азитромицин да причинява токсични реакции при пациенти, приемащи препоръчителните дози.

### **Карциногенен потенциал**

Дългосрочни изпитвани при животни за оценка на карциногенния потенциал не са провеждани, тъй като лекарството е предназначено само за краткосрочно лечение и няма индикации за карциногенна активност.

### **Мутагенен потенциал:**



Азитромицин ни показва потенциал за генни и хромозомни мутации при *in vitro* и *in vivo* изследвания.

#### **Репродуктивна токсичност**

Ембриотоксичността е изследвана върху животни. При мишки и плъхове не се наблюдава тератогенен ефект. При плъхове, получаващи азитромицин в дози от 100 и 200 mg/kg телесно тегло, води до леко изоставане на осификацията на плода и до нарастване на телесното тегло на майката. При перинатални и постнатални изследвания на плъхове се наблюдава леко забавяне на развитието вследствие на лечение с азитромицин в дози 50 mg/kg дневно.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Захароза  
Тринатриев фосфат (безводен)  
Хидроксипропилцелулоза  
Ксантанова гума  
Аромат на банан (прах).

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

2 години: прах за перорална суспензия  
5 дни: готова суспензия

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Сух прах:  
Да се съхранява при температура под 25°C в оригинална опаковка.  
Готова суспензия:  
Съхранявайте готовата суспензия при температура под 25°C.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

За 15 ml перорална суспензия  
Бутилка с прах със защитена от деца запушалка за 15 ml готова перорална суспензия, дозираща спринцовка и лъжица, мерителна капачка.

За 30 ml перорална суспензия  
Бутилка с прах със защитена от деца запушалка за 30 ml готова перорална суспензия, дозираща спринцовка и лъжица, мерителна капачка.

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

За 15 ml перорална суспензия  
Разклатете добре сухия прах.  
За да получите почти бяла, с аромат на банан, хомогенна перорална суспензия, добавете върху праха 7,5 ml обикновена вода в бутилката с капацитет от 15 ml, получената суспензия съдържа 200 mg азитромицин в 5 ml от суспензијата.

За 30 ml перорална суспензия  
Разклатете добре сухия прах.



За да получите почти бяла, с аромат на банан, хомогенна перорална суспензия, добавете върху праха 15 ml обикновена вода в бутилката с капацитет от 30 ml, получената суспензия съдържа 200 mg азитромицин в 5 ml от суспензиията.

Готовата суспензия трябва да се съхранява най-много 5 дни при температура под 25°C в оригинална опаковка.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Zentiva k.s.,  
U kabelovny 130  
102 37 Prague 10,  
Dolni Měcholupy  
Чешка република

#### **8. НОМЕР (A) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Регистрационен №: 20130023

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

Дата на първо разрешаване: 8.1.2013

Дата на подновяване на разрешението за употреба: 02.10.2018

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

08.03.2019

