

20130034

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Продукт №

B6/MA/MP-72527

Датум на издаване

23-08-2018

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЗЕТРУМ 100 mg/5 ml прах за перорална суспензия
ZETHRUM 100 mg/5 ml powder for oral suspension

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество в 5 ml перорална суспензия: азитромицин дихидрат (*azithromycin dihydrate*), екв. на 100 mg азитромицин.

Помощно вещество с известно действие: захароза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорална суспензия.

Външен вид: прахообразна смес с бял до почти бял цвят, която се смесва с вода до получаване на хомогенна бяла до почти бяла суспензия с ягодов аромат и лек мирис на банан.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Продуктът се прилага при инфекции, за които е доказано или се подозира, че са предизвикани от един или повече, чувствителни към действието на азитромицин микроорганизми (вж.точка 5.1).

ЗЕТРУМ е показан за лечение на инфекции със следната локализация:

- Горни дихателни пътища – като алтернатива на пеницилиновата терапия при остри тонзилофарингити, синусити и отити на средното ухо;
- Долни дихателни пътища – бактериален бронхит и пневмония придобита в обществото;
- Кожа и меки тъкани – еризипел, импетиго и вторична пиодермия, еритема хроника мигранс.

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

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Няма данни за приложението на азитромицин при деца под 6- месечна възраст.

Инфекции на горни и долни дихателни пътища, кожата и меките тъкани (с изключение на първи стадий на Лаймска болест)



Препоръчвана доза 10 mg/kg еднократно дневно в продължение на 3 дни съгласно следната таблица.

Телесно тегло	ЗЕТРУМ 100 mg/5 ml прах за перорална суспензия
5 kg	2,5 ml (50 mg)
6 kg	3 ml (60 mg)
7 kg	3,5 ml (70 mg)
8 kg	4 ml (80 mg)
9 kg	4,5 ml (90 mg)
10-14 kg	5 ml (100 mg)

При деца с тегло до 15 kg (под 3 години): Дозата трябва да се определи възможно най-точно, като се използва приложената в опаковката спринцовка за перорално дозиране от 5 ml. Спринцовката е градуирана на деления от 0,5 ml, което осигурява 10 mg азитромицин на всяко деление.

За деца с тегло повече от 15 kg: Прилага се ЗЕТРУМ 200 mg/5 ml прах за перорална суспензия, като се има предвид, че 5 ml = 200 mg азитромицин.

Деца с тегло над 45 kg: Дозата е както при възрастни пациенти.

Азитромицин е ефективен при лечение на стрептококов фарингит при деца, приложен в еднократна дневна доза 10 – 20 mg/kg в продължение на 3 дни. Клиничните данни сочат по-добра ефективност на по-високата дозировка, но средство на избор при фарингит, причинен от стрептококи и ревматична треска в следствие от инфекцията е пеницилин.

Пневмонии

Препоръчвана доза - 10 mg/kg еднократно дневно в първия ден и по 5 mg/kg еднократно дневно от втори до пети ден.

Еритема мигранс

Препоръчвана доза - 20 mg/kg, еднократно дневно на първия ден и по 10 mg/kg еднократно дневно от втори до пети ден.

Обща курсова доза - 60 mg/kg.

Бъбречна недостатъчност

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

Повишено внимание е необходимо при пациенти със стойности на креатининовия клирънс < 40 ml/min (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Чернодробна недостатъчност

Поради това, че азитромицин се метаболизира в черния дроб и се екскретира чрез жлъчката, не трябва да се прилага при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност. Не са провеждани изследвания, свързани с прилагане на азитромицин при тази група пациенти.

Начин на приложение

ЗЕТРУМ прах за перорална суспензия се прилага като еднократна дневна доза. Точната доза се измерва с помощта на спринцовката за перорално дозиране, приложена към опаковката.

Може да се приема със или без храна.



Приготвяне на суспензията: към съдържанието на бутилката се прибавят 12 ml вода, след което бутилката се разклаща енергично до получаване на еднородна суспензия (20 ml). Преди всяка употреба бутилката се разклаща.

4.3. Противопоказания

ЗЕТРУМ е противопоказан при свръхчувствителност към азитромицин, еритромицин или друг антибиотик от групата на макролидите, или към някое от помощните вещества на лекарствения продукт, изброени в т.б.1.

Поради съществуваща теоретична възможност от развитие на ерготизъм, 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

Както при еритромицин и други макролиди, се съобщава за редки сериозни алергични реакции, включително ангионевротичен едем и анафилаксия (рядко с летален изход), дерматологични реакции, включително остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), синдром на Стивънс-Джонсън (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) (рядко с летален изход) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) след прием на азитромицин.

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.

Чернодробни нарушения

Внимание и ограничаване на лечението с азитромицин е необходимо при чернодробни заболявания с изразено нарушение на чернодробните функции и холестаза, тъй като елиминирането на азитромицин се осъществява основно чрез черния дроб.

Тъй като основният път за елиминиране на азитромицин е през черния дроб, употребата на азитромицин трябва да бъде предпазлива при пациенти със значимо чернодробно заболяване. При приложението на азитромицин са били докладвани случаи на фулминантен хепатит, потенциално водещ до живота-застрашаваща чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.8). Някои от пациентите са имали предшестващо чернодробно заболяване или може да са приемали други хепатотоксични лекарствени продукти.

При поява на признаци и симптоми на чернодробна дисфункция, като бързо развитие на астения, придружена от жълтеница, тъмна урина, хеморагична диатеза или чернодробна енцефалопатия, незабавно трябва да се извърши изследване на чернодробните функции. При поява на данни за увредена чернодробна функция, приложението на азитромицин трябва да бъде спряно веднага.

Ерготамин

При пациенти, приемащи ерготаминови продукти, ерготизмът 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.

Суперинфекции

Както и при другите антибиотични продукти, се препоръчва следене за признаци на суперинфекции, причинени от нечувствителни микроорганизми, вкл. гъбички или псевдомембранозен колит с различна тежест. Средно тежките и тежки форми изискват лечение с



електролитни разтвори, аминокиселинни и други разтвори за парентерално хранене, антибактериални средства с висока активност спрямо *Clostridium difficile*. 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.

Бъбречни нарушения

При пациенти с тежки бъбречни нарушения (креатининов клирънс < 40 ml/min) системната експозиция на азитромицин се повишава с около 33%. 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 бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс > 40 ml/min).

Удължена сърдечна реполяризация и QT-интервал

При лечение с антибиотици от групата на макролидите са наблюдавани удължаване на сърдечната реполяризация и на QT-интервала, което от своя страна повишава риска от развитие на сърдечна аритмия и ритъмни нарушения от тип „torsades de pointes”. Подобен ефект не може да бъде напълно изключен при лечение с азитромицин при пациенти с повишен риск от удължена сърдечна реполяризация (вж. т. 4.8 Нежелани лекарствени реакции), поради което когато се лекуват пациенти:

- с вродено или диагностицирано удължаване на QT-интервала;
- получаващи съпътстващо лечение с други активни вещества, за които е известно, че удължават QT-интервала, като антиаритмици от класове Ia и III, цизаприд и терфенадин;
- с електролитни нарушения, особено в случаи на хипокалиемия и хипомагнезиемия;
- с клинично значима брадикардия, сърдечна аритмия или тежка сърдечна недостатъчност е необходимо повишено внимание.

Миастения гравис

Докладвани са случаи на екзацербация на симптомите на миастения гравис и ново начало на синдром на миастения при пациенти на лечение с азитромицин (вж. точка 4.8)

Стрептококови инфекции

Азитромицин обикновено е ефективен спрямо стрептококите, които се изолират от орофаринкса, но няма налични данни, които да потвърждават ефикасността на азитромицин за превенция на острата ревматична треска.

Диабет

ЗЕТРУМ прах за перорална суспензия съдържа захароза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или сукраза-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

В 1 бутилка ЗЕТРУМ 100 mg/5 ml, 20 ml прах за перорален разтвор се съдържат 14,484 g захароза. Всеки 5 ml от приготвената суспензия съдържа 3,621 g захароза.

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

Антиацитиди: По време на фармакокинетично проучване на ефектите на едновременното прилагане на азитромицин и антиацитидни лекарствени продукти, не са наблюдавани промени в общата бионаличност, макар да е установено намаление на максималните плазмени концентрации с около 25%. Азитромицин трябва да се приема най-малко 1 час преди или 2 часа след перорално приложение на антиацитидни продукти.



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

Диданозин: Едновременното прилагане на азитромицин в доза 1 200 mg/дневно и 400 mg/дневно диданозин при 6 ХИВ-позитивни пациенти, не е оказало влияние върху фармакокинетиката на диданозин в сравнение с плацебо.

Дигоксин: Има данни, че при някои пациенти е възможно макролидните антибиотици да нарушат метаболизма на дигоксин, в резултат на което да се повишат неговите плазмени концентрации и риска от дигоксинова интоксикация. При едновременно приложение на макролидни антибиотици и дигоксин трябва да влезе в съображение мониториране плазмените нива на дигоксин.

Зидовудин: Еднократни дози от 1 000 mg, както и дози от 1 200 mg или 600 mg азитромицин приложени многократно, не повлиява плазмените концентрации и екскрецията с урината на зидовудин или неговият глюкурониден метаболит. От друга страна, едновременното им приложение води до повишаване концентрацията на фосфорилирания зидовудин (клинично активен метаболит) в мононуклеарните клетки на периферната кръв. Клиничното значение на този факт е неясно, но не може да бъде изключена евентуална полза за пациента.

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

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.

Провеждани са фармакокинетични проучвания 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 (определена на базата на инхибирането на HMG CoA-редуктазата).

Карбамазепин: В клинично изпитване за определяне на взаимодействия на фармакокинетично ниво при здрави доброволци не е наблюдаван сигнификантен ефект по отношение повлияване плазмените нива на карбамазепин или неговите активни метаболити от азитромицин.

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

Кумаринови антикоагуланти: В хода на клинично изпитване при здрави доброволци е установено, че азитромицин не нарушава антикоагулантния ефект на единична доза (15 mg) варфарин. Има обаче съобщения за потенциране ефекта на оралните антикоагуланти от кумаринов тип при едновременно приложение с азитромицин, поради което в тези случаи се препоръчва често мониториране на протромбиновото време.

Циклоспорин: В клинично изпитване със здрави доброволци след тридневно приложение на перорална дневна доза азитромицин 500 mg, последвано от приложение на циклоспорин в



единична перорална доза 10 mg/kg, 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. Това изисква внимателна преценка за риска от едновременно приложение на двете лекарства. В случаите, когато това се налага, е необходимо периодично мониториране нивата на циклоспорин и съответно коригиране на дозата.

Ефавиренц: Не са установени клинично значими взаимодействия при едновременно приложение на еднократна доза от 600 mg азитромицин и 400 mg дневна доза ефавиренц в продължение на 7 дни.

Флуконазол: Не е установена промяна на фармакокинетиката на флуконазол, приет като еднократна доза от 800 mg едновременно с азитромицин в еднократна доза от 1 200 mg. Общата експозиция и времето на полуживот на азитромицин остават непроменени при едновременното му приложение с флуконазол, наблюдава се, обаче, клинично значимо понижаване на C_{max} (18%) на азитромицин.

Индинавир: Едновременно приложение на еднократна доза от 1 200 mg азитромицин не оказва статистически значим ефект върху фармакокинетиката на индинавир, приложен в доза 800 mg три пъти дневно за 5 дни.

Метилпреднизолон: В клинични проучвания е установено, че азитромицин не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на метилпреднизолон.

Мидазолам: При здрави доброволци, едновременното приложение на 500 mg/дневно азитромицин за 3 дни не е оказало значими клинични промени върху фармакокинетиката и фармакодинамиката на мидазолам, приложен като единична доза от 15 mg.

Нелфинавир: В клинично изпитване е установено, че системната бионаличност на азитромицин се повишава при едновременно приложение с нелфинавир. Не се наблюдават, обаче, клинично значими нежелани лекарствени реакции и корекция в дозата не се налага..

Рифабутин: При едновременно приложение на азитромицин и рифабутин не се повлияват плазмените концентрации на двете лекарства. Има съобщения за развитие на неутропения при лица, приемащи едновременно азитромицин и рифабутин (вж. т. 4.8. Нежелани лекарствени реакции), но тя по-скоро се свързва с приема на рифабутин, а не на лекарствената комбинация.

Силденафил: При здрави доброволци мъже, не е наблюдавано повлияване на стойностите на AUC и C_{max} на силденафил или неговия главен метаболит при прием на азитромицин в доза 500 mg дневно за 3 дни.

Терфенадин: Няма убедителни данни, получени в хода на клинични изпитвания, за лекарствени взаимодействия между азитромицин и терфенадин. Препоръчително е обаче, подобно на другите макролиди, азитромицин да се прилага едновременно с терфенадин с повишено внимание.

Теофилин: Няма данни за клинично значимо взаимодействие при едновременно приложение на теофилин и азитромицин.

Триазолам: Едновременното приложение на азитромицин в доза 500 mg на първия ден и 250 mg на втория ден със 125 mg триазолам на втория ден при здрави доброволци, не е показало значим ефект върху някоя от фармакокинетичните променливи за триазолам, в сравнение с триазолам и плацебо.



Триметоприм/сулфаметоксазол: Едновременно приложение на триметоприм/сулфаметоксазол DS (160 mg/800 mg) за 7 дни с азитромицин 1 200 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

Изследвания върху репродукцията при животни са правени с дози до средните токсични дозови концентрации. При тези проучвания не са намерени данни за увреждане на фетуса, дължащо се на азитромицин. Потенциалният риск при бременни жени не е установен, тъй като липсват достатъчни и добре контролирани изпитвания при тази група пациенти. Тъй като проучванията върху животни не винаги са показателни по отношение на възможните резултати при хора, азитромицин не трябва да се прилага по време на бременност, с изключение на случаите на ясна необходимост.

Кърмене

Няма данни относно екскрецията на азитромицин в кърмата. Тъй като много лекарства се екскретират в кърмата, азитромицин трябва да се прилага по време на кърмене, само ако лекарят е преценил, че евентуалната полза от лечението превишава потенциалния риск за кърмачето.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Таблицата по-долу описва нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания и пост-маркетинговия опит, подредени по системо-органи класове и честота. Нежеланите реакции от пост-маркетинговия опит са представени в *курсив*. Честотата е определена съгласно установената конвенция:

много чести ($\geq 1/10$)

чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

много редки ($< 1/10\ 000$)

с неизвестни честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органи класове	Нежелани лекарствени реакции	Честота
Инфекции и инфестации	Кандидози, орални кандидози, вагинални инфекции	Нечести
	<i>Псевдомембранозен колит (вж. точка 4.4)</i>	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкопения, неутропения	Нечести
	<i>Тромбоцитопения, хемолитична анемия</i>	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Ангиодем, свръхчувствителност	Нечести
	<i>Анафилактична реакция (вж. точка 4.4)</i>	неизвестна



		честота
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	Чести
Психични нарушения	Нервност	Нечести
	Възбуда	Редки
	<i>Агресия, безпокойство</i>	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Замаяност, главоболие, парестезия, дисгеузия	Чести
	Хипоестезия, сомнолентност, инсомния	Нечести
	<i>Синкоп, конвулсия, психомоторна хиперактивност, аносмия, агеузия, паросмия, Миастения гравис (вж. точка 4.4)</i>	С неизвестна честота
Нарушения на очите	Зрителни нарушения	Чести
Нарушения на ухото и лабиринта	Глухота	Чести
	Нарушен слух, тинитус	Нечести
	Вертиго	Редки
Сърдечни нарушения	Палпитации	Нечести
	<i>Torsades de pointes (вж. точка 4.4), аритмия (вж. точка 4.4) вкл. вентрикуларна тахикардия</i>	С неизвестна честота
Съдови нарушения	<i>Хипотензия</i>	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Диария, коремна болка, гадене, метеоризъм	Много чести
	Повръщане, диспепсия	Чести
	Гастрит, констипация	Нечести
	<i>Панкреатит, обезцветяване на езика</i>	С неизвестна честота
Хепато-билиарни нарушения	Хепатит	Нечести
	Увреждане на чернодробната функция	Редки
	<i>Чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4)*, заплашващ хепатит, чернодробна некроза, холестатична жълтеница</i>	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив, пруритус	Чести
	Синдром на Стивънс-Джонсън (SJS), реакция на фоточувствителност, уртикария	Нечести
	<i>Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)</i>	Редки
	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)	Много редки
	<i>Токсична епидермална некролиза (TEN), еритема мултиформе</i>	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	Чести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<i>Остра бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит</i>	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на	Умора	Чести
	Болка в гърдите, оток, отпадналост, астения	Нечести



приложение		
Изследвания	Намален брой лимфоцити, повишение на еозинофилите, намалено ниво на бикарбонат в кръвта	Чести
	Повишени нива на аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансферазата, билирубин, урея в кръвта, повишени нива на креатинин в кръвта, абнормни нива на калий в кръвта	Нечести
	Удължен QT-интервал (вж. точка 4.4)	С неизвестна честота

*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/риск за 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

Няма данни за предозиране на азитромицин. Нежеланите реакции, появили се след прием на дози, значително надвишаващи препоръчаните терапевтични дози, са подобни на тези, наблюдавани при лечение с обичайните терапевтични дози. Характерните клинични симптоми при предозиране с макролидни антибиотици включват преходна загуба на слуха, тежко изразено гадене, повръщане и диария. В случай на предозиране е необходимо да се приложи медицински въглен, общо симптоматично лечение и при необходимост съответни мерки и лекарствени средства за поддържане 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. Химичното име на азитромицин е 9-деокси-9а-аза-9а-метил-9а-хомоеритромицин А. В основата на механизма на действие на азитромицин е потискането на синтеза на протеини в бактериалната клетка в резултат на свързване с рибозомната 50S субединица и инхибиране на пептидната транслокация.

Механизми на възникване на резистентност



Резистентността спрямо азитромицин може да бъде вродена или придобита. Основните механизми за възникване на резистентност при бактериите са три: промяна в мястото на действие, промяна в транспортните механизми на антибиотика, модифициране на антибиотика. Пълна кръстосана резистентност е установена при *Streptococcus pneumoniae*, -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.

Граници

Граници на МИК по EUCAST (Европейски комитет за определяне на антимикробната чувствителност):

Патоген	Граници на чувствителност (mg/l)	
	Чувствителни	Резистентни
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus spp.</i> (Group A, B, C, G)	≤ 0.25	> 0.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.25	> 0.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0.25	> 0.5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0.25	> 0.5

Чувствителност

Честотата на придобитата резистентност варира в зависимост от географското положение и времето за определени видове, поради това, е необходима информация за резистентността в съответната област, особено при лечение на тежки инфекции. Необходимо е експертно мнение, в случай, че особеностите на резистентността подлагат под въпрос ефективността на терапията с азитромицин.

Таблица: Антибактериален спектър на Азитромицин

Чувствителни микроорганизми	
Аеробни Грам (+) микроорганизми <i>Staphylococcus aureus</i> Methycillin - чувствителни <i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicillin - чувствителни <i>Streptococcus pyogenes</i> (Група А)	Аеробни Грам (-) микроорганизми <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pasteurella multocida</i>
Анаеробни микроорганизми <i>Clostridium perfringens</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Prevotella spp.</i> <i>Porphyromonas spp.</i>	Други микроорганизми <i>Chlamydia trachomatis</i>
Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем	
Аеробни Грам (+) микроорганизми <i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicillin-intermediate Penicillin-resistant	Микроорганизми с вродена резистентност Аеробни Грам (+) микроорганизми <i>Enterococcus faecalis</i> , Staphylococci MRSA, MRSE* Анаеробни микроорганизми групата на <i>Bacteroides fragilis</i>



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

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Максимални плазмени концентрации се достигат 2-3 часа след перорален прием, като системната бионаличност не е висока - приблизително 37%.

Разпределение

Орално приложеният азитромицин се разпределя интензивно и в значителна степен в организма, като е установено, че тъканните концентрации са значимо (около 50 пъти) по-високи от плазмените. Това показва, че азитромицин в голяма степен се свързва с тъканите. Свързването с плазмените протеини варира в зависимост от плазмената концентрация и е в границите на 12% при плазмена концентрация от 0.5 µg/ml до 52% при концентрация от 0.05 µg азитромицин/ml серум. Средният обем на разпределение в steady state (V_{Vss}) достига 31.1 l/kg.

Метаболизъм и елиминиране

Крайният плазмен елиминационен полуживот отразява в голяма степен елиминационния полуживот от тъканите, който е 2-4 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 установени десет метаболита, образувани по пътя на N- и O-деметирането, хидроксилиране на дезозамини и агликонови пръстени и чрез разпадане на кладинозни конюгати. Сравняването на резултатите от течено-хроматографски и микробиологични анализи показва, че метаболитите на азитромицин нямат антибактериална активност. При изпитвания върху животни, високи концентрации на азитромицин са били установени във фагоцитите. Установено е също така, че по време на активна 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

При изпитвания върху животни (мишки, плъхове и кучета), е наблюдавана обратима фосфолипидоза при многократно приложение на азитромицин, в дози, многократно по-високи от клиничната терапевтична доза. Не е установено азитромицин да причинява токсични реакции при пациенти, приемащи препоръчителните дози.

Карциногенен потенциал

Не са провеждани продължителни проучвания върху животни по отношение на карциногенния потенциал, тъй като лекарственият продукт е предназначен за краткосрочно приложение и няма данни, които да показват карциногенен потенциал.

Мутагенен потенциал

Няма данни за генетични или хромозомни мутации в условия in vitro и в опити при бозайници, предизвикани от азитромицин.

Репродуктивна токсичност



При проучвания върху животни по отношение на ембриотоксичен ефект на азитромицин, не са установени тератогенни ефекти при мишки и плъхове. При плъхове, дневни дозировки от 100 и 200 mg/kg телесно тегло водят до леко забавяне на осификацията при плода и повишаване на теглото на майката. При пери и постнатални проучвания при плъхове е наблюдавано леко забавяне при прилагане на азитромицин 50 mg/kg дневно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Захароза
Манитол
Натриев карбонат, безводен
Ксантанова гума
Силициев диоксид, колоиден безводен
Аромат ягода
Аромат банан
Захарин натрий

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

Прах за перорална суспензия - 2 години.
Приготвена суспензия - 5 дни.

6.4. Специални условия на съхранение

Прах за перорална суспензия: при температура под 25°C.
Приготвена суспензия: при температура под 25°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

ЗЕТРУМ 200 mg/5 ml прах за перорална суспензия се опакова в кафява стъклена бутилка от 30 ml с полиетиленова капачка на винт, със защитен пръстен.

1 бутилка, заедно с листовка за пациента и спринцовка за перорално дозиране се поставят в единична сгъваема картонена кутия.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

1 бутилка ЗЕТРУМ 100 mg/ 5 ml, 20 ml прах за перорална суспензия съдържа 400 mg азитромицин във вид на прах за перорална суспензия (16 g), достатъчни за получаването на 20 ml суспензия при добавянето на 12 ml вода.

Продуктът се прилага единствено след приготвяне на пероралната суспензия. Преди употреба е необходимо бутилката с приготвената суспензия да се разклати енергично.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ХИМАКС ФАРМА ЕООД
ул. "Горица" № 8А
1618, София
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20130034

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

Дата на първо разрешаване: 11.01.2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли 2018 г.

