

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Азибиот 20 mg/ml прах за перорална суспензия
Азибиот 40 mg/ml прах за перорална суспензия

Azibiot 20 mg/ml powder for oral suspension
Azibiot 40 mg /ml powder for oral suspension

2017011/22

BG/MH/Mb-92007-J

05-08-2019

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Азибиот 20 mg/ml прах за перорална суспензия

1 ml от пероралната суспензия съдържа 20 mg азитромицин (*azithromycin*) (като азитромицин дихидрат (*azithromycin dihydrate*)).

Азибиот 40 mg/ml прах за перорална суспензия

1 ml от пероралната суспензия съдържа 40 mg азитромицин (*azithromycin*) (като азитромицин дихидрат (*azithromycin dihydrate*)).

Помощни вещества с известен ефект

1 ml от пероралната суспензия съдържа 773,24 mg захароза и 1,47 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорална суспензия

Бял до почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Азибиот е показан за лечение на следните инфекции, причинени от чувствителни на азитромицин микроорганизми (вж. точки 4.4 и 5.1):

- остър бактериален синусит (адекватно диагностициран)
- остър бактериален отит на средното ухо (адекватно диагностициран)
- фарингит, тонзилит
- остра екзацербация на хроничен бронхит (адекватно диагностициран)
- лека до тежка форма на пневмония, придобита в обществото
- леки до средно тежки инфекции на кожата и меките тъкани например: фоликулит, целулит, еризипел
- неусложнени инфекции на уретрата и шийката на матката, причинени от *Chlamydia trachomatis*.

Трябва да се имат предвид официалните ръководства за правилна употреба на антибактериалните лекарства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Азибиот трябва да се дава като еднократна дневна доза. Продължителността на лечението при различните инфекциозни заболявания е дадена по-долу.



Деца и юноши с телесно тегло 45 kg или повече, възрастни и пациенти в напреднала възраст:
Общата доза е 1500 mg, приложена като 500 mg веднъж дневно в продължение на 3 дни.
Алтернативно, същата доза (1500 mg) може да се прилага в продължение на 5 дни, 500 mg като
еднократна доза първия ден и 250 mg веднъж дневно в дни от 2 до 5.

В случай на неусложнени уретрит и цервицит, причинени от *Chlamydia trachomatis*, дозата е 1000 mg като еднократна перорална доза.

Възрастни и юноши с телесно тегло под 45kg:

Общата доза при деца е 30 mg/kg приложени като 10 mg/kg веднъж дневно в продължение на три дни, или в продължение на пет дни, като се започне с еднократна доза от 10 mg/kg през първия ден, последвано от дози от 5 mg/kg на ден в продължение на следващите 4 дни, съгласно таблиците по-долу показват.

Азибиот 20 mg/ml прах за перорална суспензия

Тегло (kg)	3-дневна терапия	5-дневна терапия		Съдържание на бутилката
	Ден 1-3 10 mg/kg/ден	Ден 1 10 mg/kg/ден	Ден 2-5 5 mg/kg/ден	
5 kg	2.5 ml	2.5 ml	1.25 ml	20 ml
6 kg	3 ml	3 ml	1,5 ml	20 ml
7 kg	3,5 ml	3,5 ml	1,75 ml	20 ml
8 kg	4 ml	4 ml	2 ml	20 ml
9 kg	4,5 ml	4,5 ml	2,25 ml	20 ml
10 kg	5 ml	5 ml	2.5 ml	20 ml
12 kg	6 ml	6 ml	3 ml	20 ml

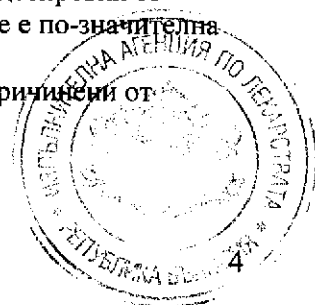
Азибиот 40 mg/ml прах за перорална суспензия

Тегло (kg)	3-дневна терапия	5-дневна терапия		Съдържание на бутилката
	Ден 1-3 10 mg/kg/ден	Ден 1 10 mg/kg/ден	Ден 2-5 5 mg/kg/ден	
10 kg	2,5 ml	2,5 ml	1,25 ml	15 ml
12 kg	3 ml	3 ml	1,5 ml	15 ml
14 kg	3,5 ml	3,5 ml	1,75 ml	15 ml
16 kg	4 ml	4 ml	2 ml	15 ml
17 – 25 kg	5 ml	5 ml	2,5 ml	15 ml
26 – 35 kg	7,5 ml	7,5 ml	3,75 ml	22,5 ml
36 – 45 kg	10 ml	10 ml	5 ml	30 ml
> 45 kg	12,5 ml	12,5 ml	6,25 ml	37,5 ml

Дозирането при лечение на фарингит, предизвикан от *Streptococcus pyogenes* е изключение: при лечение на фарингит, предизвикан от *Streptococcus pyogenes* азитромицин е доказал, че е ефективен, когато се приема от деца като еднократна доза от 10 mg/kg или 20 mg/kg в продължение на 3 дни с максимална дневна дозировка 500 mg. При тези две дозировки се наблюдава сравним клиничен ефект, дори когато ерадикацията на бактериите е по-значителна при дневна доза от 20 mg/kg.

Пеницилинът обаче е лекарството на пръв избор при лечение на фарингит, причинен от *Streptococcus pyogenes* и предотвратяване на последваща ревматична треска.

Пациенти в старческа възраст:



При пациентите в напреднала възраст се прилага същата доза както при възрастни пациенти. Тъй като пациентите в напреднала възраст могат да бъдат пациенти с проаритмични състояния препоръчва се особено внимание поради риска от развитие на сърдечна аритмия и torsades de pointes. (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с леко увредена бъбречна функция (GFR 10-80 ml/min) не е необходима корекция на дозировката. (вж. точка 4.4).

Препоръчва се повишено внимание при употреба на азитромицин от пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR < 10 ml/min) (вж. точка 4.4 и 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане:

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена степен на чернодробна дисфункция. (Child-Pugh клас A или B).

Тъй като азитромицин се метаболизира в черния дроб и се екскретира чрез жлъчката, азитромицин не трябва да се приема от пациенти, страдащи от тежко чернодробно заболяване. Не са провеждани проучвания, свързани с лечение с азитромицин при тези пациенти (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Преди употреба, прахът за перорална суспензия трябва да се разтвори с вода до хомогенна суспензия, вижте точка 6.6. След разтваряне, лекарството може да се прилага с помощта на градуирана спринцовка за перорално приложение. Азитромицин прах за перорална суспензия трябва да се прилага като еднократна дневна доза. Суспензията може да се приема с или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към азитромицин, еритромицин, други макролиди или кетолидни антибиотици или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност

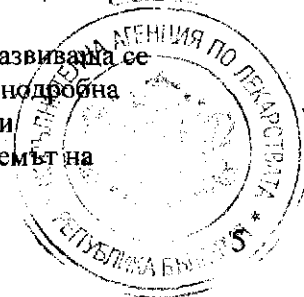
Както при еритромицин и други макролиди, се съобщава за редки сериозни алергични реакции, включително ангионевротичен едем и анафилаксия (рядко с летален изход), дерматологични реакции, включително остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), синдром на Stevens Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) (рядко с летален изход) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS). Някои от тези реакции при Азибиот водят до рецидивиращи симптоми и изискват по-дълъг период 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.

Хепатотоксичност

Тъй като черният дроб е основния път на елиминиране на азитромицин, употребата на азитромицин трябва да бъде с повишено внимание при пациенти с чернодробни заболявания. Случаи на остър хепатит, потенциално водещи до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност са докладвани при употребата на азитромицин (вж. точка 4.8). Някои пациенти може да са имали предшестващо чернодробно заболяване или може да се окаже, че приемат други хепатотоксични лекарствени продукти.

В случаи на признаци и симптоми на чернодробна дисфункция, като бързо развиваща се астения, свързана с жълтеница, тъмна урина, склонност към кървене или чернодробна енцефалопатия, трябва да се извършат незабавно чернодробни функционални тестове/изследвания. Ако се появи нарушение на чернодробна функция, приемът на азитромицин трябва да бъде спрян.



Хипертрофична пилорна стеноза при деца (HPS)

След употребата на азитромицин при новородени (лечение до 42 дни от живота), се съобщава за хипертрофична пилорна стеноза при деца (HPS). Родителите и болногледачите, които се грижат за тях трябва да бъдат информирани, за да се свържат с техния лекар, ако се появи повръщане или раздразнителност с храненето.

Ерго производни

При пациенти, получаващи ерго-производни е наблюдаван ерготизъм при едновременното прилагане с някои макролидни антибиотици. Няма данни, отнасящи се до възможността за взаимодействие между алкалоидите на моравото рогче и азитромицин. Въпреки това, поради теоретичната възможност за ерготизъм, азитромицин и производни на моравото рогче не трябва да се прилагат едновременно.

Суперинфекции

Както при всеки антибиотик, препоръчително е наблюдение за прояви на суперинфекция с нечувствителни микроорганизми, включително гъби.

Диария, причинена от *Clostridium difficile*

Съобщава се за свързана с *Clostridium difficile* диария (CDAD) при използване на почти всички антибактериални продукти, включително азитромицин, като тежестта може да варира от лека диария до фатален колит. Лечението с антибактериални продукти променя нормалната флора на дебелото черво, което води до свръхрастеж на *C. difficile*.

CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти с диария след антибиотично лечение. Необходимо е снемането на анамнеза, тъй като има съобщения, че CDAD се развива повече от два месеца след прием на антибактериален продукт.

C. difficile продуцира токсини А и В, които допринасят за развитието на CDAD. Хипертоксин продуциращи щамове на *C. difficile* причиняват повишена заболяемост и смъртност, тъй като тези инфекции могат да нарушат антимикробната терапия и да се наложи колектомия. CDAD трябва да бъде предвидена при всички пациенти с признаци на диария след употребата на антибиотици. Необходимо е внимателно снемане на анамнеза, тъй като е докладвана поява на CDAD повече от два месеца след приема на антимикробни агенти.

Увреждане на бъбречната функция

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (гломерулна филтрация [GFR] 10–80 ml/min). При пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR <10 ml/min) се наблюдава увеличение на системната експозиция на азитромицин с 33% (вж. точка 5.2).

Удължаване на QT интервала

При лечение с други макролиди, включително азитромицин, е наблюдавана удължена сърдечна реполяризация и QT интервал, създавайки риск от развитие на сърдечна аритмия и torsades de pointes (вж. точка 4.8).

Поради това следните ситуации могат да доведат до повишен риск от вентрикуларна аритмия (включително torsade de pointes), което може доведе до сърдечен арест, поради което азитромицин трябва да бъде прилаган внимателно при пациенти с текущи проаритмични състояния (особено жени и пациенти в старческа възраст), като при пациенти:

- С вродено или доказано удължаване на QT
- Получаващи едновременно лечение с други активни субстанции, за които е известно, че удължават QT интервала, като антиаритмици от клас IA (хинидин и прокаинамид) и клас III (дофетилид, амидафон и соталол), цизаприд и терфенадин, антипсихотични агенти, като пимозид, антидепресанти като циталопрам и флуорхинолони като моксифлоксацин и левофлоксацин
- С електролитен дисбаланс, особено в случаи на хипокалиемия и хипомагнезиемия
- С клинично значима брадикардия, сърдечна аритмия или тежка сърдечна недостатъчност.



Миастения гравис

Екзацербация на симптомите на миастения гравис и повторна поява на синдрома миастения са докладвани при пациенти, получаващи терапия с азитромицин (вж. точка 4.8).

Стрептококови инфекции:

Обикновено пеницилин е първо средство на избор при лечение на фарингит/тонзилит поради *Streptococcus pyogenes* и също така за профилактика на остра ревматична треска. Като цяло азитромицин е ефективен срещу *Streptococcus* в орофаринкса, но няма данни, които да демонстрират ефикасността на азитромицин за предотвратяване на остра ревматична треска.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността за предотвратяване или лечение на *Mycobacterium Avium Complex* (MAC) при деца не са установени.

Азитромицин не е подходящ за лечение на тежки инфекции, когато е необходимо бързо висока концентрация на антибиотика в кръвта.

Следната информация трябва да се обмисли, преди да се предписва азитромицин:

При избора на азитромицин за лечение на отделен пациент трябва да се вземе предвид целесъобразността от използването на макролидните антибактериални агенти на базата на адекватна диагноза, която да установи етиологията на бактериалната инфекция в одобрените показания и разпространението на резистентността към азитромицин или други макролиди.

В райони с висока честота на резистентност спрямо еритромицин А, особено важно е да се вземе предвид промяната на модела на чувствителност към азитромицин и други антибиотици. Както и при другите макролиди, високи нива на резистентност на *Streptococcus pneumoniae* са били докладвани за азитромицин в някои европейски страни (вж. точка 5.1). Това трябва да се има предвид при лечение на инфекции, причинени от *Streptococcus pneumoniae*.

При бактериален фарингит използването на азитромицин се препоръчва само в случаите, когато не е възможно бета-лактами да се използват за лечение като първо средство на избор.

Нарушения на кожата и инфекции на меките тъкани:

Основният причинител на инфекции на меките тъкани, *Staphylococcus Aureus*, често е устойчив на азитромицин. Ето защо е необходимо провеждане на тест за чувствителност преди началото на лечение на инфекции на меките тъкани с азитромицин.

Инфектирани рани от изгаряне:

Азитромицин не е показан за лечение на инфектирани рани от изгаряне.

Полово предавани болести:

При случай на полово предавани болести, трябва да се изключи едновременната инфекция с *T. pallidum*.

Неврологични или психични заболявания:

Азитромицин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с неврологични или психични разстройства.

Захароза

6,5 ml от суспензията съдържа 5 g захароза. Това трябва да бъде взето под внимание при пациенти със захарен диабет. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.



Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 12,5 ml от суспензията т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антиациди: при фармакокинетични изследвания, проучващи ефекта на едновременен прием на антиациди с азитромицин, не е бил наблюдаван ефект върху цялостната бионаличност, въпреки че върховата серумна концентрация е била намалена с приблизително 25%. Пациенти, получаващи двете лекарства, азитромицин и антиациди, не бива да приемат лекарствата си едновременно. Едновременният прием на азитромицин гранули с удължено действие за орална суспензия с еднократна доза от 20 ml ко-магалдрокс (алуминиев хидроксид и магнезиев хидроксид) не е повлиял степента и обхвата на абсорбция на азитромицин.

Азитромицин трябва да се приема поне 1 час преди или 2 часа след антиацидите.

Цетиризин: При здрави доброволци, едновременният прием при 5 дневен режим на азитромицин и цетиризин 20 mg няма за резултат равновесни нива на фармакокинетично взаимодействие и значителни промени в QT интервала.

Диданозин (Дидеоксинозин): Едновременното приложение на дневна доза от 1200 mg азитромицин и 400 mg/ден диданозин при 6 ХИВ позитивни субекта не показва наличие на равновесни нива на фармакокинетични взаимодействия с диданозин в сравнение с плацебо.

Дигоксин и колхицин: Дигоксин и колхицин: има съобщения, че едновременното приложение на макролидни антибиотици, включително азитромицин, със субстрати на Р-гликопротеин, като дигоксин и колхицин, води до повишаване на серумните нива на субстрата на Р-гликопротеин. Поради това, ако азитромицин и субстрати на Р-гликопротеин, като дигоксин, се прилагат едновременно, трябва да се вземе предвид възможността за повишаване на серумните 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: Еднократна доза от 1000 mg и многократни дози от 1200 mg или 600 mg на азитромицин е имала слабо влияние върху плазмената фармакокинетика или бъбречната екскреция на зидовудина или на неговия глюкорониден метаболит. Обаче, приемането на азитромицин повишава концентрацията на фосфорил зидовудина, клинично активния метаболит в мононуклеарните клетки на периферната кръв. Клиничната значимост на това откритие не е изяснена, но може да бъде от полза за пациента.

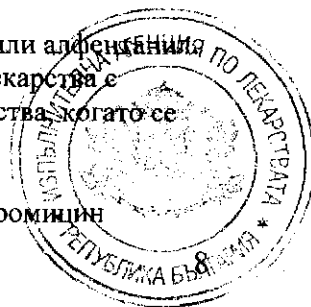
Азитромицин не взаимодейства значително с чернодробната цитохром P450 система. Не е вероятно да повлиява фармакокинетичните лекарствени взаимодействия, както се наблюдава при еритромицин и други макролиди. Чернодробната цитохром P450 индукция или инактивация чрез цитохром-метаболитен комплекс не се проявява при азитромицин.

Ергоалкалоиди: поради теоретичната вероятност от ерготизъм, азитромицин и ерготаминовите производни не трябва да се предписват едновременно (вж. точка 4.4).

Фармакокинетични проучвания са провеждани между азитромицин и следните лекарства, за които е известно, че притежават значителен цитохром P450 медиран метаболизъм.

Астемизол, алфентанил: Не са известни данни за взаимодействия с астемизол или алфентанил. Препоръчва се повишено внимание при едновременното приложение на тези лекарства с азитромицин, поради това, че е наблюдавано засилване на ефекта на тези лекарства, когато се използват едновременно с макролидния антибиотик еритромицин.

Аторвастатин: Едновременният прием на аторвастатин (10 mg дневно) и азитромицин



(500 mg дневно) не е повлиял на плазмената концентрация на аторвастатин (базирано на HMG CoA-редуктазно инхибиторен анализ). Въпреки това, са докладвани пост маркетингови случаи на рабдомиолиза при пациенти, получаващи азитромицин и статини.

Карбамазепин: Във фармакокинетично проучване на взаимодействията при здрави доброволци не са открити значителни ефекти върху плазмените нива на карбамазепина или неговите активни метаболити, при пациенти, получаващи едновременно азитромицин.

Цизаприд: Цизаприд се метаболизира в черния дроб чрез ензима CYP 3A4. Тъй като макролидите инхибират този ензим, едновременното приложение на цизаприд може да доведе до увеличение на QT интервала, камерни аритмии и torsades de pointes.

Циметидин: В проучване, целящо да оцени ефектите на еднократна доза циметидин, предписана 2 часа преди азитромицин, върху фармакокинетиката на азитромицин, не са установени взаимодействия с азитромицин.

Перорални антикоагуланти от кумаринов тип: Във фармакокинетично проучване на взаимодействията, азитромицин не променя антикоагулантния ефект на варфарина в дози от 15 mg, приемани от здрави доброволци. Докладвани са случаи от повишаване на антикоагулантния ефект след едновременно приемане на азитромицин и орални антикоагуланти от кумаринов тип. Въпреки, че причинна връзка не е доказана, препоръчва се често проследяване на протромбиновото време, когато азитромицин се използва при пациенти, получаващи перорални антикоагуланти от кумаринов тип.

Циклоспорин: при фармакокинетични проучвания със здрави доброволци, които са приемали по 500 mg/ден перорална доза азитромицин за 3 дни, а след това са приемали еднократна перорална доза от 10 mg/kg циклоспорин, има за резултат значително повишаване на C_{max} и AUC₀₋₅ на циклоспорин. Следователно, едновременното приложение на тези два лекарствени продукта трябва да става внимателно. Ако се налага едновременно приложение, трябва да се контролират плазмените нива на циклоспорина и дозата съответно да се коригира.

Ефавиренц: Едновременният прием на единична доза от 600 mg азитромицин и 400 mg ефавиренц дневно за 7 дни не е довело до клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

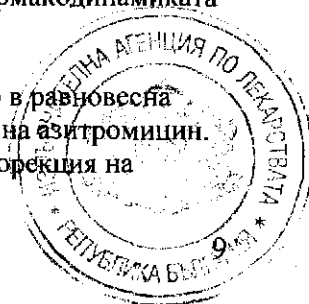
Флуконазол: Едновременният прием на еднократна доза от 1200 mg азитромицин не е повлияло фармакокинетиката на еднократна доза 800 mg флуконазол. Общата експозиция и полуживот на азитромицин не са променени от едновременният прием на флуконазол, но въпреки това е наблюдавано клинично значимо намаляване на C_{max} (18%) на азитромицин.

Индинавир: Едновременният прием на еднократна доза от 1200 mg азитромицин не е имал статистически значим ефект върху фармакокинетиката на индинавир при прием от 800 mg три пъти дневно за 5 дни.

Метилпреднизолон: Във фармакокинетично проучване на взаимодействията при здрави доброволци, азитромицин не проявява значителни ефекти върху фармакокинетиката на метилпреднизолон.

Мидазолам: При здрави доброволци, едновременният прием на азитромицин 500 mg/ден за 3 дни не е предизвикал клинично значими промени във фармакокинетикаа и фармакодинамиката на еднократна доза 15 mg мидазолам.

Нелфинавир: Едновременният прием на азитромицин (1200 mg) и нелфинавир в равновесна доза (750 mg три пъти на ден) има за резултат повишаване на концентрацията на азитромицин. Не са наблюдавани клинично значими нежелани реакции и не е необходима корекция на дозата.



Рифабутин: Едновременният прием на азитромицин и рифабутин не е повлиял серумната концентрация на нито едно от лекарствата.

Наблюдавани са случаи на неутропения при пациенти, приемали едновременно азитромицин и рифабутин. Неутропенията е била свързана с приложението на рифабутин, но причинна връзка с азитромицин не е била установена (вж. точка 4.8).

Силденафил: При нормални здрави мъже доброволци, не са получени доказателства за ефекта на азитромицин (500mg дневно за 3 дни) върху AUC и Стах на силденафил или неговия главен циркулиращ метаболит.

Терфенадин: Във фармакокинетичните проучвания не са открити доказателства за взаимодействия между азитромицин и терфенадин. Има няколко съобщения при които възможността от подобни взаимодействия не може да бъде напълно изключена; все пак, няма специални доказателства, които да посочват подобни взаимодействия.

Теофилин: Няма доказателства за фармакокинетични взаимодействия между азитромицин и теофилин, когато се предписват едновременно при здрави доброволци. Едновременният прием, обаче, на макролиди и теофилин се свързва с повишаване на серумната концентрация на теофилина. Затова, ако е възможно се препоръчва мониториране на плазмените нива на теофилина.

Триазолам: При 14 здрави доброволци, едновременният прием на азитромицин 500 mg на Ден 1ви и 250 mg на Ден 2ри с 0,125 mg триазолам на Ден 2-ри не е имало значителен ефект върху никоя от фармакокинетичните особености на триазолам, в сравнение с триазолам и плацебо.

Триметоприм/сулфаметоксазол: Едновременният прием на триметоприм/сулфаметоксазол, еднократна доза (160 mg/800 mg) за 7 дни с азитромицин 1200 mg на Ден 7-ми не е имало значителен ефект върху пиковата концентрация, тоталната експозиция или уринарна екскреция на триметоприм и сулфаметоксазол. Серумната концентрация на азитромицин е била близка до тази, наблюдавана при други проучвания.

Субстанции, които удължават QTинтервала: Азитромицин не трябва да се използва едновременно с други активни вещества, които удължават интервала QT (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

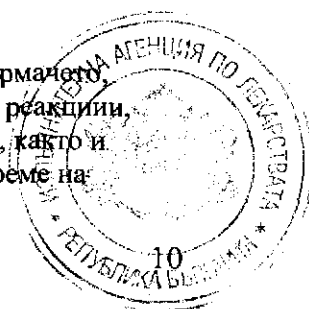
Бременност:

Няма достатъчно данни от използването на азитромицин при бременни жени. При репродуктивни токсични проучвания при животни, азитромицин е показал, че преминава през плацентата, но не са наблюдавани тератогенни ефекти. Безопасността на азитромицин не е била потвърдена по отношение на употребата на активната субстанция по време на бременността. Поради това азитромицин може да се използва по време на бременност само, ако ползата от това надвишава риска.

Кърмене:

Няма съобщения за секреция на азитромицин в кърмата, но няма достатъчно данни и добре контролирани клинични проучвания при кърмещи жени, които могат да характеризират фармакокинетиката на азитромициновата екскреция с човешката кърма.

Тъй като не е известно дали азитромицин може да има нежелани ефекти върху кърмачето, кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с азитромицин. Другите реакции, които са наблюдавани при кърмачета са диария, гъбична инфекция на лигавицата, както и повишаване на чувствителността. Препоръчително е да се изхвърля кърмата по време на



лечение и до изтичане на 2 дни след прекратяване на лечението. Кърменето може да се възобнови след това.

Фертилитет

При проучвания за фертилитет проведени при плъхове, са наблюдавани редуцирани нива на бременност след приема на азитромицин. Значението на това откритие при хората не е известно.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма доказателства, които да предполагат, че азитромицин може да има ефект върху способността на пациента за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Таблицата по долу показва нежеланите реакции, идентифицирани при клинични опити и постмаркетингови проучвания по системно органен клас и честота. Нежеланите реакции открити при постмаркетингови проучвания за показани с фонт „Italic”. Групирането по честота се определя чрез следната класификация:

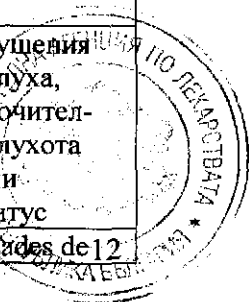
- Много чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)
- Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)
- Много редки ($< 1/10\ 000$)
- С неизвестна честота (не може да се предвиди от наличните данни)

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нежеланите реакции, възможно или вероятно свързани с азитромицин въз основа на опита на клинични изпитвания и пост-маркетингово проучване:



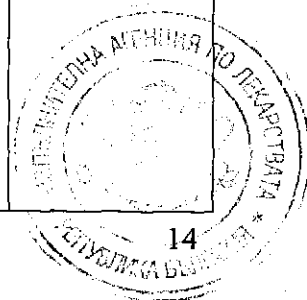
	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации			Кандидоза, вагинална инфекция, пневмония, гъбична инфекция, бактериална инфекция, фарингит, гастроентерит, респираторни нарушения, ринит, орална кандидоза			Псевдомембранозен колит (вж. точка 4.4)
Нарушения на кръвта и лимфната система			Левкопения, неутропения, еозинофилия			Тромбоцитопения, хемолитична анемия
Нарушения на имунната система			Ангиоедем свръхчувствителност			Анафилактични реакции (вж. точка 4.4)
Метаболитни и хранителни нарушения			Анорексия			
Психични нарушения			Нервност, безсъние	Възбуда		Агресия, безпокойство, делириум халюцинации
Нарушения на нервната система		Главоболие	Замаяност, сомнолентност, нарушения на вкуса, парестезия			Синкоп, конвулсии, хипоестезия психомоторна хиперактивност, аносмия, агезия, парасмия, миастения гравис (вж. точка 4.4)
Нарушения на очите			Нарушение на зрението			
Нарушения на ухото и лабиринта			Нарушения на ухото, вертиго			Нарушения на слуха, включително глухота и/или тинитус
Сърдечни			Палпитации			



нарушения						pointes (вж. точка 4.4), аритмия (вж. точка 4.4), включително камерна тахикардия, QT-удължаване при електрокардиограма (вж. точка 4.4)
Съдови нарушения			Топли вълни			Хипотония
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения			Диспнея, епистаксис			
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Повръщане, коремни болки, гадене	Запек, флатуленция, диспепсия, гастрит, дисфагия, подуване на корема, сухота в устата, оригване, язви в устата, слюнчена хиперсекреция			Панкреатит, промяна на цвета на езика
Хепато-билиарни нарушения				Нарушена чернодробна функция, холестаична жълтеница		Чернодробна недостатъчност (рядко водеща до смърт) (вж. точка 4.4), флуминантен хепатит, некротичен хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Обрив, сърбеж, уртикария, дерматит, суха кожа, хиперхидроза	Реакции на фоточувствителност, остра генерализирана екзантема тозна пустулоза (AGEP)	DRESS	Синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе



Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите			Остеоартрит, миалгия, болки в гърба, болки във врата			Артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Дизурия, бъбречна болка			Остра бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит
Нарушения на репродуктивната система и гърдата			Метрорагия, тестикуларни нарушения			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Оток, астения, неразположение, умора, оток на лицето, болка в гърдите, пирексия, болка, периферен оток			
Изследвания		Намален брой на лимфоцитите, повишен брой на еозинофиците намалено количество на бикарбонатите в кръвта, увеличаване броя на базофилите, увеличаване броя на моноцитите, увеличаване броя на неурофилите	Повишаване на ASAT и ALAT, повишаване на билирубин в кръвта, повишаване на урея в кръвта, повишаване на креатинин в кръвта, абнормно ниво на калий в кръвта, повишаване на алкална фосфатаза в кръвта, повишени хлориди, повишена глюкоза, повишени тромбоцити, намален хематокрит, повишени бикарбонати,			



			абнормни нива на натрий			
Травми и отравяне			Пост-процедурни усложнения			

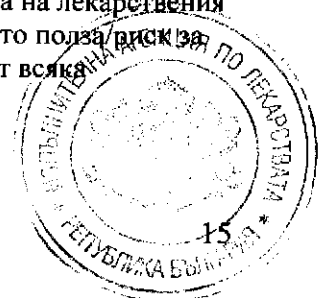
Нежелани реакции, възможно или вероятно свързани с профилактиката или лечението на *Mycobacterium Avium Complex*, базирано на клинични опити и пост-маркетингови проучвания. Тези нежелани реакции са различни от тези докладвани с незабавно или удължено освобождаване за мутации, по вид или по честота:

	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)
Метаболитни и хранителни нарушения		Анорексия	
Нарушения на нервната система		Замаяност, главоболие, парестезия, дизгеузия	Хипоестезия
Нарушения на очите		Нарушения на зрението	
Нарушения на ухото и лабиринта		Глухота	Нарушения на слуха, тинитус
Сърдечни нарушения			Палпитации
Гастроинтестинални нарушения	Диария, абдоминална болка, гадене, флатуленция, абдоминален дискомфорт, диарични изпражнения		
Хепатобилиарни нарушения			Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, пруритус	Синдром на Stevens-Johnson, реакции на фоточувствителност
Нарушения на мускулноскелетната система, съединителната тъкан и костите		Артралгия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора	Астения, безпокойство

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.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Нежеланите лекарствени реакции, които се наблюдават при по-високи дози от препоръчителните, са подобни на тези, които се наблюдават при стандартните дози. Типичните симптоми на предозиране с макролидни антибиотици включват обратима загуба на слуха, тежко изразено гадене, повръщане и диария.

Поведение при предозиране

В случаите на предозиране са показани най-общо симптоматични и поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична : антибактериални средства за системна употреба, макролиди, АТС код: J01FA10

Механизъм на действие

Азибиот е азалиден антибиотик, подгрупа на макролидните антибиотици. Молекулата е получена чрез прибавяне на азотен атом към лактонния пръстен на еритромицин А. Механизмът на действие на азитромицин се базира на потискане синтезата на протеини в бактериите чрез свързване с рибозомната 50s субединица и инхибиране на пептидната транслокация.

Фармакокинетична/фармакодинамична връзка:

За азитромицин на AUC/MIC е основен ФК/ФД параметър, който корелира най-добре с ефикасността на азитромицин.

Механизъм на резистентност:

Резистентността на грам-положителните микроорганизми към макролидите обикновено включва промяна на мястото на свързване на антимикробното средство. Резистентността от тип mISB (вж. по-долу), която може да бъде присъща/свойствена/конститутивна при стафилококите или индуцирана при стафилококите и стрептококите от експозиция на някои макролиди, се медира от широк спектър придобити гени (семейство *erm*), кодиращи метилази, насочени към пептидил трансферазния център на 23S на рибозомната РНК.

Метилирането възпрепятства свързването на антибактериалните средства към рибозомата и поражда кръстосана резистентност към макролиди (всички макролиди, когато резистентността е присъща/свойствена/ конститутивна), линкозамиди и стрептограмини от тип Б, но не и към стрептограмини от тип А. По-редките механизми на резистентност включват разграждане на антимикробното средство чрез инактивиране на ензими, напр. естерази и активно изтичане/ефлукс на антимикробното средство от бактериите.

Грам-отрицателните микроорганизми могат да бъдат по същността си резистентни към макролидите, поради невъзможността на макролида да проникне ефективно през външната клетъчна мембрана. Макролидите с по-добро проникване може да проявят активност срещу някои грам-отрицателни микроорганизми.

Грам-отрицателните микроорганизми могат да произвеждат и рибозомна метилаза или ензими, инактивиращи макролидите.



Граници на чувствителност

Граници на чувствителността към азитромицин при типичните бактериални патогени по EUCAST (Европейски Комитет за Определяне на Антимикробната Чувствителност)

Патогени	Видово-специфични граници (mg/L)	
	Чувствителни (mg/L)	Резистентни (mg/L)
<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

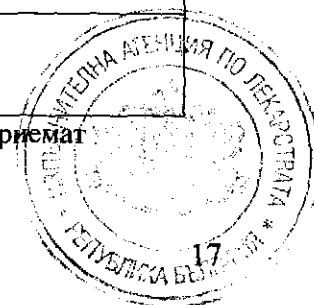
Разпространението на придобитата резистентност може да варира географски и във времето за съответните видове и е нужна местна информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост следва да се търси съвет от експерт, когато местното разпространение на резистентността е такава, че ползата от продукта, най-малкото при някои видове инфекции, е под въпрос.

Таблица за чувствителност

Чувствителни видове
Грам-положителни аеробни микроорганизми
<i>Mycobacterium avium</i> ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i> ¹
Аеробни грам-отрицателни микроорганизми
<i>Haemophilus influenzae</i> ^s
<i>Moraxella catarrhalis</i> ^o
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Други микроорганизми
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> ^o
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Legionella spp.</i> ^o
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем.
Аеробни грам-положителни микроорганизми
<i>Staphylococcus aureus</i> (метицилин-чувствително)
<i>Staphylococcus aureus</i> (метицилин-резистентни) ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
Микроорганизми с присъща резистентност
Аеробни грам-отрицателни микроорганизми
<i>Escherichia coli.</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

^oОт момента на публикуване до сега няма данни. В началната литература, се приемат стандартни дейности и насоки за лечение на чувствителност.

¹ Процент на резистентност в някои проучвания ≥ 10%.



^s Видове, които показват естествена средна чувствителност (при отсъствието на придобит механизъм на резистентност)

^tПроцент + Резистентност повече от 50% в поне една област в рамките на ЕС.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Бионаличността е приблизително 37%. Максималната плазмена концентрация се достига за 2-3 часа след приема на лекарствения продукт. Средната максимална концентрация се наблюдава (C_{max}) след еднократна доза от 500 mg е приблизително 0.4 $\mu\text{g/ml}$.

Разпределение

След перорално приложение, азитромицин значително се разпространява напълно в човешкия организъм.

Фармакокинетичните проучвания са демонстрирали тъканни нива на азитромицин много по-високи от плазмените нива (до 50 пъти максимална плазмена концентрация), което показва, че тъканното свързване на лекарствения продукт е значително. Високи концентрации на азитромицин в белите дробове, сливиците и простатата се поддържат дори и когато серумните или плазмените концентрации паднат под определено ниво. Концентрацията в таргетните тъкани, такива като бели дробове, сливици и простата, превишават MIC_{90} за типичните патогени след единична доза от 500 mg.

При изпитвания върху животни, високи концентрации на азитромицин са открити във фагоцитите. Също така е установено, че по време на активна фагоцитоза, по-високи концентрации на азитромицин са освободени от неактивните фагоцити. Следователно, при проучванията с животни, концентрациите на азитромицин, измерени във възпалителните огнища са високи.

Свързването със серумните протеини варира според концентрацията и варира от 12% на 0,5 $\mu\text{g/ml}$ до 52% при 0,05 $\mu\text{g/ml}$. Средният обем на разпределение в равновесно състояние (VV_{ss}) е изчислен на 31,1 l/kg.

Биотрансформация и елиминиране

Терминалният плазмен елиминационен полуживот точно рефлектира на тъканния елиминационен полуживот и е между 2 и 4 дни.

Приблизително 12% от интравенозно приложената доза азитромицин се екскретира непроменена в урината в рамките на следващите три дни. Особено високи концентрации на непроменен азитромицин са открити в човешката жлъчка. Десет метаболити са били открити в жлъчката, които са се образували чрез N-и O-деметиране, хидроксилиране на дезозамин и агликонови пръстени и деградацията на кладиноза конюгат. Сравнението на резултатите от течна хроматография и микробиологичен анализ показва, че метаболитите на азитромицин не са микробиологично активни.

Фармакокинетика при специални популации:

Бъбречно увреждане

След еднократна перорална доза азитромицин един грам, C_{max} и AUC_{0-120} се повишават с 5,1% и 4,2% съответно при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация 10-80 ml/min), в сравнение с нормална бъбречна функция ($GFR > 80 \text{ ml/min}$). При пациенти с тежко бъбречно увреждане, средната C_{max} и AUC_{0-120} се увеличават 61% и 35%, съответно, в сравнение с нормата.

Чернодробна недостатъчност

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, няма доказателства за значителна промяна в серумната фармакокинетика на азитромицин в сравнение с нормалната чернодробна функция. При тези пациенти, се наблюдава повишено отделяне на азитромицин в урината може би за да се компенсира редуцирания чернодробен клирънс.



Пациенти в напреднала възраст

Фармакокинетиката на азитромицин при пациентите в напреднала възраст е била сходна с тази на младите хора, но при по-възрастни жени, макар че се наблюдава по-високи пикови концентрации (повишени с 30-50%), не е настъпила значителна акумулация.

При доброволци в напреднала възраст (> 65 години), по-високи стойности (29%) на AUC са наблюдавани след 5-дневен курс, отколкото при по-млади доброволци (<40 години). Въпреки това, тези разлики не се считат за клинично значими, поради което не се препоръчва корекция на дозата.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката е проучвана при педиатрични пациенти на възраст 4 месеца - 15 години, като са примани капсули, гранули или суспензия. На 10 mg/kg на Ден 1, последвани от 5 mg/kg на Ден 2-5, достигнатата C_{max} е малко по-ниска, отколкото при възрастни с 224 microgram/l при кърмачета, малките деца и децата на възраст 0,6-5 години след 3 дни дозиране и 383 microgram/l при деца и юноши на възраст 6-15 години. $T_{1/2}$ от 36 час при по-големите деца и юноши е бил в рамките на очаквания диапазон за възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При изпитвания при животни с дозировка 40 пъти по-висока от клиничната терапевтична доза, азитромицин причинява обратима фосфолипидоза, но като правило не се наблюдават тиксикологични последиствия, свързани с това.

Електрофизиологични изследвания са показали, че азитромицин удължава QT интервала.

Карциногенен потенциал:

Дългосрочни изпитвания при животни за оценка на карциногенния потенциал не са провеждани, тъй като лекарството е предназначено само за краткосрочно лечение. Няма индикации за карциногенна активност при други изследвания.

Мутагенен потенциал:

Няма данни за генни и хромозомни мутации при *in vivo* и *in vitro* изследваните модели.

Репродуктивна токсичност:

При проучванията за ембриотоксичност на азитромицин при мишки и плъхове не се наблюдава тератогенен ефект. При плъхове, азитромицин в дози 100 и 200 mg/kg телесно тегло дневно 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/ден и по-високи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза

Хидроксипропилцелулоза

Триосновен натриев фосфат, безводен (E339)

Ксантанова гума

Силициев диоксид, колоиден безводен

Аромат на банан (захароза, малтодекстрин, гума арабика, ароматни вещества)

Аромат на дива череша (захароза, малтодекстрин, гума арабика, ароматни вещества)

Ванилов аромат (малтодекстрин, ароматизатор, естествени ароматни вещества)



6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Преди разреждане: 2 години

След разреждане:

Бутилки с 15 ml, 20 ml и 22,5 ml суспензия:

След разреждане, продуктът трябва да се използва в рамките на 5 дни. Да се съхранява под 25 °С.

Бутилки с 30 ml и 37,5 ml суспензия:

След разреждане, продуктът трябва да се използва в рамките на 10 дни. Да се съхранява под 25 °С.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

За условията на съхранение, след разтваряне на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка (кафяво стъкло), затворена със защитена от деца капачка, PP/PE, капачка на винт с подпорен пръстен

20 mg/ml:

- 16,38 g прах за приготвяне на 20 ml перорална суспензия (с 400 mg азитромицин), в кутия.

40 mg/ml:

- 12,6 g прах за приготвяне на 15 ml перорална суспензия (с 600 mg азитромицин), в кутия,

- 18,9 g прах за приготвяне на 22,5 ml перорална суспензия (с 900 mg азитромицин), в кутия,

- 25,2 g прах за приготвяне на 30 ml перорална суспензия (с 1200 mg азитромицин), в кутия,

- 31,5 g прах за приготвяне на 37,5 ml перорална суспензия (с 1500 mg азитромицин), в кутия.

Опаковките са снабдени с 10 ml PE/PP спринцовка за перорално приложение, градуирана с нарастване с 0,25 ml с адаптер.

Приготвената суспензия съдържа излишък от 5 ml, за да се гарантира предоставянето на пълна доза.

Не всички опаковки могат да са пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за унищожаване.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да бъдат унищожени в съответствие с местните изисквания.

Пероралната суспензия е хомогенна суспензия от бледо жълта до кафяво-жълта на цвят с характерен вкус на банан и дива череша.

Азибиот 20 mg/ml

Приготвяне на суспензията:



Разклатете добре контейнера с праха. С помощта на спринцовката (приложена в кутията) се добавят 11 ml преварена и охладена вода към праха. При добавяне на водата бутилката трябва да се държи наклонена, така че по-голямата част от праха да не е на дъното на бутилката, в противен случай той може да полепне по дъното. След добавяне на посоченото количество вода, затворете плътно бутилката, веднага обърнете няколко пъти, така че прахът да се смеси с водата и се разклатете енергично. Това спомага получаването на еднородна суспензия. Трябва да се провери дали прахът е напълно разтворен.

Поради загуби при приложението се приготвя по-голям обем суспензия.

Азибиот 40 mg/ml

Приготвяне на суспензията:

Разклатете добре контейнера с праха. С помощта на спринцовката (приложена в кутията) се добавя количеството вода, преварена и охладена, описано по-долу към праха.

След добавяне на посоченото количество вода, затворете опаковката, обърнете я, така че прахът се смесва с водата и се разклащайте енергично до получаване на еднородна суспензия.

Поради загуби при приложението се приготвя по-голям обем суспензия.

За 15 ml (600 mg) готова суспензия: добавете 9,0 ml вода.

За 22,5 ml (900 mg) готова суспензия: добавете 12,5 ml вода.

За 30 ml (1,200 mg) готова суспензия: добавете 16,0 ml вода.

За 37,5 ml (1,500 mg) готова суспензия: добавете 19,0 ml вода.

При добавяне на вода бутилката трябва да се държи наклонена, така че по-голямата част от праха да не е в долната част на бутилката, в противен случай прахът може да полепне по дъното.

След добавяне на посоченото количество вода, затворете плътно бутилката, веднага обърнете няколко пъти, така че прахът да се смеси с водата и разклатете енергично. Това спомага за получаването на еднородна суспензия..

Преди приложение бутилката трябва да се отвори и спринцовката да се постави в гърлото на бутилката.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Азибиот 20 mg/ml - Рег.№: 20170121

Азибиот 40 mg/ml - Рег.№: 20170122

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

Дата на първо разрешаване: 27.03.2017

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

