

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20120533

B6/171146-43051-3

12-12-2019

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Азатрил 500 mg филмирани таблетки
Azatril 500 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Азатрил 500 mg филмирани таблетки съдържат 500 mg азитромицин (*azithromycin*) (като дихидрат).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 120 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бели до почти бели, овални, 9,7 x 17,9 mm, двойноизпъкнали филмирани таблетки, маркирани с "500" от едната страна и гладки от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Азитромицин е показан за лечение на следните бактериални инфекции, предизвикани от микроорганизми, чувствителни спрямо азитромицин (вж. точка 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 умерено тежка придобита в обществото пневмония
- Леки до умерено тежки инфекции на кожата и меките тъкани напр. фоликулит, целулит, еризипел
- Неусложнен уретрит и цервицит, причинени от *Chlamidia trachomatis*

Трябва да се имат предвид официалните указания за правилна употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Азатрил трябва да се прилага като еднократна дневна доза. Продължителността на лечението на различни инфекциозни заболявания е дадена по-долу.



Възрастни, деца и юноши с телесно тегло 45 kg или повече:

Общата доза е 1 500 mg, като се прилагат по 500 mg веднъж дневно в продължение на 3 дни. Алтернативно, същата обща доза (1 500 mg) може да се прилага за период от 5 дни (500 mg на първия ден и 250 mg от ден 2 до 5).

При неусложнен уретрит и цервицит, причинени от *Chlamydia trachomatis*, дозировката е 1 000 mg, приета еднократно перорално.

Деца и юноши с телесно тегло под 45 kg:

Азатрил таблетки не са подходящи за пациенти с телесно тегло под 45 kg. Други дозови форми са на разположение за тази група пациенти.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст може да се приложи същата доза, както за възрастни. Тъй като пациентите в старческа възраст могат да бъдат с проаритмични състояния, необходимо е повишено внимание поради риска от развитие на сърдечни аритмии и torsades de pointes (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречно увреждане:

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (GFR 10 - 80 ml/min) (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане:

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена чернодробна дисфункция (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Таблетките могат да се приемат със или без храна.

Таблетките трябва да се приемат с ½ чаша вода.

4.3 Противопоказания

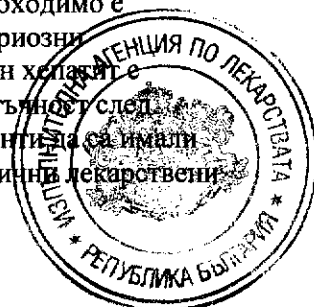
Свръхчувствителност към азитромицин, еритромицин, който и да е макролиден или кетолиден антибиотик или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Както с еритромицин и другите макролиди, така и след приложение на азитромицин, в редки случаи са докладвани сериозни алергични реакции, включващи ангионевротичен оток и анафилаксия (рядко фатална), тежки кожни нежелани реакции (SCAR), включително остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) (рядко фатална) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS). Някои от тези реакции, свързани с приложение на азитромицин, водят до рецидивирание на симптомите и се налага по-дълъг период на наблюдение и лечение.

Ако възникне алергична реакция, употребата на лекарството трябва да се преустанови и да се приложи подходяща терапия. Лекарите трябва да са наясно, че алергичните симптоми могат да се възобновят при прекратяване на симптоматичната терапия.

Тъй като черният дроб е основният път на елиминиране на азитромицин, необходимо е повишено внимание при неговото приложение при пациенти, страдащи от сериозни чернодробни заболявания. Съществуват съобщения за случаи на фулминантен хепатит и потенциален риск от развитие на животозастрашаваща чернодробна недостатъчност след приложение на азитромицин (вж. точка 4.8). Възможно е някои от тези пациенти да са имали съществуващо чернодробно увреждане или да са приемали други хепатотоксични лекарствени продукти.



В случай на признаци и симптоми на чернодробна дисфункция, като бързо развиваща се астения, придружена от жълтеница, потъмняване на урината, склонност към кървене или чернодробна енцефалопатия, незабавно трябва да се проведат тестове/изследвания на чернодробната функция. Ако се установи чернодробна дисфункция, приложението на азитромицин трябва да се преустанови.

При пациенти, получаващи ерго-производни, е наблюдаван ерготизъм при едновременно приложение на някои макролидни антибиотици. Няма данни относно вероятността за взаимодействие между ерготаминови производни и азитромицин. Въпреки това, поради теоретичната възможност за ерготизъм, азитромицин и ерго-производни не трябва да се прилагат едновременно (вж. точка 4.5).

Суперинфекции

Както при всички антибиотици, необходимо е внимателно наблюдение за признаци на суперинфекция с нечувствителни микроорганизми, включително гъбички. При суперинфекция може да се наложи преустановяване на лечението с азитромицин и предприемане на адекватни мерки.

Свързана с *Clostridium difficile* диария (CDAD) е съобщавана при употребата на почти всички видове антибактериални средства, включително азитромицин и тежестта и може да бъде от лека диария до фатален колит. Лечението с антибактериални средства променя нормалната флора на дебелото черво и довежда до свръхрастеж на *C. difficile*.

C. difficile произвежда токсините А и В, които допринасят за развитието на свързана с *Clostridium difficile* диария (CDAD). Щамове на *C. difficile*, със свръхпродукция на токсини повишават заболяемостта и смъртността тъй като тези инфекции могат да бъдат рефрактерни на антимикробната терапия и да изискват колектомия. CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти, при които се наблюдава диария след употреба на антибиотици. Изисква се внимателно събиране на анамнеза, тъй като в някои случаи CDAD се наблюдава след период, по-дълъг от два месеца след прекратяване на лечението с антибактериалния продукт.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR < 10 ml/min) се наблюдава повишаване на системната експозиция на азитромицин с 33 % (вж. точка 5.2).

При лечение с други макролиди, включително с азитромицин, са наблюдавани удължена сърдечна реполяризация и QT-интервал, свързани с риск от развитие на сърдечна аритмия и torsades de pointes (вж. точка 4.8). Затова, тъй като следните ситуации могат да доведат до повишен риск от камерни аритмии (включително и torsade de pointes), които могат да предизвикат сърдечен арест, азитромицин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с проаритмични състояния (особено жени и пациенти в старческа възраст), например пациенти:

- с вродено или установено придобито удължаване на QT-интервала;
- получаващи в момента лечение с други активни вещества, за които е известно, че удължават QT-интервала, като антиаритмичи клас Ia (хинидин и прокаинамид) и клас III (дофетилид, амиодарон и соталол), цизаприд и терфенадин; антипсихотици като пимозид; антидепресанти, напр. циталопрам; и флуорохинолони, напр. моксифлоксацин и левофлоксацин;
- с електролитни нарушения, особено в случаи на хипокалиемия и хипомагнезиемия;
- с клинично значима брадикардия, сърдечна аритмия или тежка сърдечна недостатъчност.

При пациенти на терапия с азитромицин е наблюдавана поява на миастения гравис или обостряне на симптомите ѝ (вж. точка 4.8).

Безопасността и ефикасността за профилактика и лечение на MAC (*Mycobacterium avium complex*) при деца не е установена.



Трябва да се имат предвид следните фактори, преди предписване на азитромицин:

Азатрил не е подходящ за лечение на тежки инфекции, където е необходимо бързо да се достигне висока концентрация на антибиотика в кръвта.

При избор на азитромицин за лечението на всеки отделен пациент трябва да се прецени дали е целесъобразно използването на макролиден антибактериален агент, въз основа на адекватна диагностика, с установена бактериална етиология на инфекцията при одобрените индикации и като се има предвид разпространението на резистентност към азитромицин или други макролиди.

В райони с висока честота на резистентност към еритромицин А е особено важно да се има предвид промяната на чувствителността към азитромицин и други антибиотици. Както за другите макролиди, така и при азитромицин в някои европейски страни се съобщава за висока степен на резистентност на *Streptococcus pneumoniae* към азитромицин (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 прилагането на бета-лактами като първа линия на лечение е невъзможно.

Инфекции на кожата и меките тъкани

Основният причинител на инфекциите на меките тъкани, *Staphylococcus aureus* е често резистентен към азитромицин. Ето защо определянето на чувствителността е предварително условие за лечение на инфекциите на меките тъкани с азитромицин.

Инфектирани рани, получени от изгаряне

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

Болести, предавани по полов път

В случай на болести, предавани по полов път, трябва да се изключи вероятността от съпътстваща инфекция с *T. pallidum*.

Неврологични или психични заболявания

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

Помощни вещества

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, 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 едновременно прилагане на антиациди и азитромицин във фармакокинетични проучвания, е установено че общата бионаличност не се повлиява, въпреки че максималните плазмени концентрации на азитромицин са понижени с приблизително 25%. Азитромицин трябва да се приема най-малко 1 час преди или 2 часа след прием на антиацидни лекарствени продукти.



Цетиризин

При здрави доброволци не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия и статистически значимо удължаване на QT интервала при едновременното приложение на азитромицин в продължение на 5 дни заедно с 20 mg цетиризин в равновесно състояние.

Диданозин (Дидеоксиинозин)

При 6 HIV-позитивни пациенти след едновременно приложение на азитромицин 1 200 mg дневно с диданозин 400 mg дневно не се наблюдава повлияване на фармакокинетиката в равновесно състояние на диданозин, в сравнение с плацебо.

Дигоксин и колхицин (P-гр субстрати)

Има съобщения, че едновременното приложение на макролидни антибиотици, включително азитромицин, с P-глюкопротеин субстрати като дигоксин и колхицин, води до повишени плазмени нива на P-глюкопротеиновия субстрат. Ето защо, трябва да се има предвид вероятността за повишаване плазмените концентрации на субстрата при едновременно приложение на азитромицин и P-гр субстрати, напр. дигоксин.

Зидовудин

Еднократни дози от 1 000 mg и многократни дози от 600 mg или 1 200 mg азитромицин имат слаб ефект върху плазмената фармакокинетика или екскрецията с урината на зидовудин или неговия глюкурониран метаболит. Приложението на азитромицин, обаче, повишава концентрацията на фосфорилирания зидовудин, клинично активния метаболит, в периферните мононуклеарни кръвни клетки. Клиничното значение на тази находка е неясно, но е възможно това да е в полза на пациентите.

Азитромицин не взаимодейства значимо с цитохром P-450 чернодробната система. При него не се наблюдават фармакокинетични взаимодействия, характерни за еритромицин и други макролиди. При азитромицин не се наблюдава чернодробна цитохром P-450 индукция или инактивация чрез цитохром-метаболитния комплекс.

Ерготаминови производни

Поради теоретична възможност за ерготизъм едновременното приложение на азитромицин с ерготаминови производни не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Проведени са фармакокинетични проучвания между азитромицин и следните лекарства, за които е известно, че подлежат на значителен цитохром P450 медиран метаболизъм.

Астемизол, алфентанил

Няма данни за взаимодействие с астемизол или алфентанил. Препоръчва се повишено внимание при едновременното приложение на тези лекарства с азитромицин, поради известно усилване на ефекта на тези лекарства, когато се прилагат едновременно с макролидния антибиотик еритромицин.

Аторвастатин

При едновременно приложение на аторвастатин (10 mg дневно) и азитромицин (500 mg дневно) не се повлиява плазмената концентрация на аторвастатин (определено чрез HMG CoA – редуктазно инхибиране). Съобщава се, обаче, за постмаркетингови случаи на рабдомиолиза при пациенти, лекувани с азитромицин и статини.

Карбамазепин

Във фармакокинетично изследване при здрави доброволци не са наблюдавани значими ефекти върху плазмените концентрации на карбамазепин или на неговия активен метаболит при пациенти, които приемат едновременно азитромицин.



Цизаприд

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

Циметидин

Във фармакокинетично проучване, изследващо ефектите на еднократна доза циметидин върху фармакокинетиката на азитромицин, не се наблюдава промяна на фармакокинетиката на азитромицин, когато циметидин се прилага 2 часа преди азитромицин.

Перорални антикоагуланти от кумаринов тип

В проучване за фармакокинетично взаимодействие, азитромицин не променя антикоагулантния ефект на еднократна доза варфарин 15 mg, приложена при здрави доброволци. През постмаркетинговия период са получени съобщения за засилена антикоагулация след едновременно приложение на азитромицин и антикоагуланти от кумаринов тип. Въпреки, че не е установена причинно-следствена връзка, необходимо е да се има предвид по-често мониториране на протромбиновото време, когато азитромицин се прилага при пациенти, получаващи антикоагуланти от кумаринов тип.

Циклоспорин

Във фармакокинетично проучване при здрави доброволци, при които е приложена перорална доза от 500 mg дневно азитромицин за 3 дни, последвана от еднократна перорална доза циклоспорин 10 mg/kg, е установено, че получените C_{max} и AUC_{0-5} на циклоспорин са значително повишени. Следователно е необходимо внимание преди да се предприеме съпътстващо приложение на тези лекарства. Ако е необходимо едновременно приложение на тези лекарства, стойностите на циклоспорин трябва да бъдат мониторирани и дозата трябва да се коригира по съответен начин.

Ефавиренц

При едновременно приложение на азитромицин в еднократна доза от 600 mg и ефавиренц 400 mg дневно в продължение на 7 дни не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

Флуконазол

Еднократна доза от 1 200 mg азитромицин не оказва влияние върху фармакокинетиката на еднократна доза флуконазол 800 mg. Общата експозиция и полуживотът на азитромицин остават непроменени при едновременно приложение с флуконазол, въпреки че се наблюдава несигнификантно понижаване на стойностите на C_{max} (18%) на азитромицин.

Индинавир

Едновременното приложение на еднократна доза от 1 200 mg азитромицин няма статистически значим ефект върху фармакокинетиката на индинавир, приложен в доза от 800 mg три пъти дневно в продължение на 5 дни.

Метилпреднизолон

В проучване за фармакокинетично взаимодействие при здрави доброволци, азитромицин няма сигнификантен ефект върху фармакокинетиката на метилпреднизолон.

Мидазолам

При здрави доброволци едновременно приложение на азитромицин 500 mg дневно в продължение на 3 дни не предизвиква клинично значими промени във фармакокинетиката и фармакодинамиката на еднократна доза от 15 mg мидазолам.



Нелфинавир

Едновременното приложение на азитромицин (1 200 mg) и нелфинавир при равновесно състояние (750 mg три пъти дневно) води до повишени концентрации на азитромицин. Не са наблюдавани клинично значими нежелани лекарствени реакции и не се изисква корекция на дозата.

Рифабутин

Едновременно приложение на азитромицин и рифабутин не повлиява серумните концентрации на нито едно от двете лекарства.

Наблюдавана е неутропения при лица, получаващи съпътстваща терапия с азитромицин и рифабутин. Въпреки, че неутропенията се асоциира с приложението на рифабутин, не е установена причинно-следствена връзка с комбинацията с азитромицин (вж. точка 4.8).

Силденафил

При здрави мъже доброволци няма данни за ефект на азитромицин (500 mg дневно за 3 дни) върху AUC и C_{max} на силденафил или неговия главен метаболит в кръвообращението.

Терфенадин

От фармакокинетични проучвания няма данни за взаимодействие между азитромицин и терфенадин. Съобщавани са редки случаи, при които вероятността за подобно взаимодействие не може да бъде напълно изключена; въпреки това, няма специфични данни, че подобни взаимодействия могат да се наблюдават.

Теофилин

Няма данни за клинично значимо фармакокинетично взаимодействие при едновременно приложение на азитромицин и теофилин при здрави доброволци. Тъй като се съобщава за взаимодействие на други макролиди с теофилин, се препоръчва наблюдаване за признаци, характерни за повишени концентрации на теофилин.

Триазолам

При 14 здрави доброволци, при едновременното прилагане на азитромицин 500 mg през първия ден и 250 mg през втория ден, заедно със 0,125 mg триазолам на ден втори, не са наблюдавани значими ефекти върху нито един от фармакокинетичните параметри на триазолам, сравнено с триазолам и плацебо.

Триметоприм/сулфаметоксазол

Едновременното приложение на триметоприм/сулфаметоксазол DS (160 mg/800 mg) в продължение на 7 дни с азитромицин 1 200 mg на ден 7 не повлиява значимо максималната плазмена концентрация, общата експозиция или уринната екскреция нито на триметоприм, нито на сулфаметоксазол. Плазмените концентрации на азитромицин са като тези, наблюдавани в други проучвания.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма адекватни данни за употребата на азитромицин при бременни жени. При проучванията за репродуктивна токсичност върху животни се наблюдава, че азитромицин преминава през плацентата, но не са наблюдавани тератогенни ефекти (вж. точка 5.3). Безопасността на азитромицин не е потвърдена при използване на активното вещество по време на бременност. Ето защо Азатрил трябва да се използва по време на бременност, само ако ползата надвишава риска.

Кърмене

Има данни, че азитромицин преминава в майчиното мляко, но липсват адекватни и контролирани клинични проучвания при кърмачки, които да определят фармакокинетиката на екскрецията на азитромицин в майчиното мляко. Тъй като не е известно дали азитромицин



може да има неблагоприятни ефекти за кърмачето, кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Азатрил. Едновременно с други неща, диария, гъбична инфекция на лигавицата, както и сензибилизация са възможни при кърмачето. Препоръчва се кърмата по време на лечението и до 2 дни след прекратяване на лечението да се изхвърли. Кърменето може да се възобнови след това.

Фертилитет

При изследвания за фертилитет, проведени с плъхове, се наблюдава понижена честота на бременност след приложение на азитромицин. Значимостта на тази находка не е известна.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма налични данни за влиянието на азитромицин върху способността на пациента да шофира или да работи с машини.

Въпреки това, възможността за нежелани ефекти като замаяване и конвулсии трябва да се вземат предвид при извършване на тези дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В таблицата по-долу са изброени нежеланите реакции, установени чрез клинични изпитвания и постмаркетинговото наблюдение, групирани по системо-органи класове и честота.

Нежеланите лекарствени реакции от постмаркетинговото наблюдение са дадени в курсив.

Нежеланите реакции са подредени по честота, според следната 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 ($< 1/10\,000$); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нежелани реакции, възможно или вероятно свързани с азитромицин, въз основа на опита от клиничните изпитвания и постмаркетингово наблюдение:

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 от наличните данни не може да бъде направена оценка
Инфекции и инфестации					
		кандидози кандидози на устната кухина вагинална инфекция пневмония гъбична инфекция, бактериална инфекция, фарингит, гастроентерит, респираторни нарушения, ринит			псевдомембранозен колит (вж. точка 4.4)
Нарушения на кръвта и лимфната система					
		левкопения, неутропения, еозинофилия			тромбоцитопения, хемолитична анемия
Нарушения на имунната система					
		ангиоедем, свръхчувствителност			анафилактична реакция (вж. точка 4.4)



Нарушения на метаболизма и храненето					
	анорексия				
Психични нарушения					
		нервност, безсъние	тревожност, деперсонализация		агресия, безпокойство, делириум, халюцинации
Нарушения на нервната система					
	замайване, главоболие, парестезия, дисгеузия	хипоестезия сънливост			синкоп, конвулсии, психомоторна хиперактивност, аносмия, агеузия, паросмия, миастения гравис (вж. точка 4.4)
Нарушения на очите					
	зрителни нарушения				
Нарушения на ухото и лабиринта					
	глухота	нарушения на ухото, световъртеж, увреден слух, шум в ушите			
Сърдечни нарушения					
		палпитации			torsades de pointes (вж. точка 4.4), аритмия (вж. точка 4.4) включително камерна тахикардия; удължен QT интервал на ЕКГ (вж. точка 4.4)
Съдови нарушения					
		горещи вълни			хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения					
		диспнея, епистаксис			
Стомашно-чревни нарушения					
диария, болка в областта на корема, гадене, метеоризъм	повръщане, диспепсия	гастрит, запек, дисфагия, абдоминална дистензия, сухота в устата, еруктация, язви в устата, хиперсаливация			панкреатит, промяна в цвета на езика и зъбите
Хепатобилиарни нарушения					
		хепатит	абнормална чернодробна функция, холестатична жълтеница		чернодробна недостатъчност (която рядко причинява смърт) (вж. точка 4.4), хепатит, чернодробна некроза



Нарушение на кожата и подкожната тъкан					
	обрив, пруритус	синдром на Стивънс-Джонсън, реакции на фоточувствителност, уртикария дерматит, суха кожа, хиперхидроза	алергични реакции включително ангионевротичен оток, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)		токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе DRESS (лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан					
	артралгия	остеоартрит, миалгия, болки в гърба, болки в шията			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища					
		дизурия, болки в бъбреците	остра бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдите					
		метрорагия, нарушения в тестикулите			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение					
	умора	болка в областта на гърдите, лицев оток, пирексия, периферен оток, оток, неразположение, астения			
Изследвания					
	понижен брой на левкоцитите , повишен брой на еозинофили те, понижени стойности на бикарбонати в кръвта, повишен брой на базофили, повишен брой на моноцити, повишен брой на неутрофили	повишени стойности на аспартат аминотрансфераза, повишени стойности на аланин аминотрансфераза, повишени стойности на билирубин в кръвта, повишени стойности на урея в кръвта, повишени стойности на креатинин, абнормни стойности на калий в кръвта, повишени стойности на алкална фосфатаза в кръвта, повишени нива на хлориди, повишени нива на глюкоза, повишен брой тромбоцити, понижени стойности на хематокрит, повишени стойности на бикарбонати, абнормни нива на			



		натрий			
Наранявания и отравяния					
		постпроцедурни усложнения			

Нежелани реакции, които вероятно са свързани с комплексна профилактика и лечение на *Mycobacterium Avium* въз основа на опита от клинични изпитвания и постмаркетингово наблюдение. Тези нежелани реакции се различават по вид и честота от нежеланите реакции, съобщавани при приложение на формули с незабавно освобождаване или с удължено освобождаване.

Системо-органични класове	Нежелани реакции	Честота
Нарушения на метаболизма и храненето	анорексия	чести
Нарушения на нервната система	замайване, главоболие, парестезия, дисгеузия	чести
	хипоестезия	нечести
Нарушения на очите	зрителни нарушения	чести
Нарушения на ухото и лабиринта	глухота	чести
	увреден слух, шум в ушите	нечести
Сърдечни нарушения	палпитации	нечести
Стомашно-чревни нарушения	диария, болки в коремната област, гадене, флатуленция, дискомфорт в коремната област, редки изпражнения	много чести
Хепатобилиарни нарушения	хепатит	нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив, пруритус	чести
	синдром на Стивънс-Джонсън, реакции на свръхчувствителност	нечести
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан	артралгия	чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	умора	чести
	астения, неразположение	нечести

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.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Нежеланите събития, получени при дози, по-високи от препоръчителните, са подобни на тези, които се наблюдават при нормални дози.

Симптоми

Типичните симптоми на предозиране с макролидни антибиотици включват: обратима загуба на слуха, тежко изразено гадене, повръщане и диария.



Лечение

В случай на предозиране се препоръчват общи симптоматични и поддържащи мерки според необходимостта.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системно приложение, макролиди.
ATC код: J01FA10.

Азитромицин е макролиден антибиотик от групата на азалидите. Химически се получава чрез прибавяне на азотен атом в лактонния пръстен на еритромицин А. Неговото химично име е 9-деокси-9а-аза-9а-метил-9а-хомоеритромицин А. Молекулната му маса е 749,0.

Механизъм на действие

Азитромицин е азалид-подклас на макролидните антибиотици. Като се свързва с рибозомните 50S субединици, азитромицин предотвратява транслокацията на пептидните вериги от едната страна на рибозомата до другата. Като следствие от това, РНК-зависимата синтеза на протеини при чувствителните микроорганизми се предотвратява.

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика

При азитромицин съотношението между AUC/MIC е главният фармакокинетичен/фармакодинамичен параметър, корелиращ най-добре с ефикасността на азитромицин.

Механизъм на резистентност

Резистентността към азитромицин може да бъде вродена или придобита. Има три основни механизма на резистентност при бактериите: увреждане на таргетната зона, увреждане на антибиотичния транспорт и модифициране на антибиотика.

Пълна кръстосана резистентност съществува между *Streptococcus pneumoniae*, бета хемолитични стрептококи от група А, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, включително метицилин резистентен *S. aureus* (MRSA) към еритромицин, азитромицин, други макролиди и линкозамиди.

Граници на чувствителност

Европейски комитет по изпитване на антимикробната чувствителност (EUCAST) (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Патогени	МИС норми (mg/l)	
	Чувствителни (mg/l)	Резистентни (mg/l)
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus spp.</i> (Група А, В, С, G)	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,125	> 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 с времето за определени видове, и е желателно да се знае местната информация за резистентност, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се потърси съвет от експерт, когато местната честота на резистентност е такава, че ползата от лекарството е поне ниска.



видове инфекции е под въпрос.

Патогени, при които резистентността може да бъде проблем: Разпространението на резистентността е равна или по-голяма от 10 % в най-малко една държава в Европейския съюз.

Таблица на чувствителността

Обичайно чувствителни видове
Аеробни грам-отрицателни микроорганизми
<i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> * Други микроорганизми <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Видове, при които придобитата резистентност може да бъде проблемна
Аеробни грам-положителни микроорганизми <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> * Други микроорганизми <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Вродена резистентност
Аеробни грам-положителни микроорганизми <i>Staphylococcus aureus</i> – метицилин резистентни и еритромицин резистентни щамове <i>Streptococcus pneumoniae</i> – пеницилин резистентни щамове Аеробни грам-отрицателни микроорганизми <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella spp.</i> Анаеробни грам-отрицателни микроорганизми Група на <i>Bacteroides fragilis</i>

*Клиничната ефективност е доказана за чувствителни изолирани микроорганизми за одобрените клинични показания.

Педиатрична популация

Въз основа на оценка на проучвания при деца не се препоръчва употреба на азитромицин за лечение на малария, както като монотерапия, така и в комбинация с хлороквин или артемизинин съдържащи лекарствени продукти, тъй като не е установена неинфериорност спрямо антималярийните лекарства, препоръчвани за лечение на неусложнена малария.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Бионаличността след перорален прием е около 37%. Максимални плазмени концентрации се постигат 2 - 3 часа след приема на продукта. Средната максимална концентрация (C_{max}), наблюдавана след прилагане на еднократна доза от 500 mg е около 0,4 µg/ml.

Разпределение

Перорално приложеният азитромицин се разпространява широко в целия организъм.

Във фармакокинетични проучвания е установено, че измерените концентрации на азитромицин



в тъканите са отчетливо по-високи (до 50 пъти) от тези измерени в плазмата. Това показва, че лекарството се свързва в значителна степен с тъканите (обемът на разпределение при равновесни концентрации е приблизително 31 l/kg 31 l/kg).

При препоръчителните дози не се наблюдава кумулиране в серума. Кумулиране се наблюдава в тъканите, където концентрациите са много по-високи в сравнение с тези в серума. Три дни след прилагането на еднократна доза от 500 mg или на частични дози се измерват концентрации от порядъка на 1,3 - 4,8 µg/g, 0,6 - 2,3 µg/g, 2,0 - 2,8 µg/g и 0 - 0,3 µg/ml съответно в белия дроб, простата, сливиците и серума.

При експериментални *in vitro* и *in vivo* проучвания азитромицин кумулира във фагоцитите. Освобождаването се стимулира чрез активна фагоцитоза. В животински модели това води до осигуряване на високи концентрации на азитромицин в тъканите. Свързването на азитромицин с плазмените протеини е променлива величина и варира от 52 % при 0,05 mg/l до 18% при 0,5 mg/l, в зависимост от плазмената концентрация.

Елиминиране

Терминалният плазмен полуживот е непосредствено свързан с елиминационния полуживот от тъканите от 2 - 4 дни.

Около 12 % от интравенозно приложения азитромицин се екскретира непроменен с урината в рамките на 3 дни, основно в първите 24 часа. Два дни след пет дневен курс на лечение, в жлъчката при хора се откриват концентрации до 237 µg/ml. В жлъчката са открити също така и десет метаболита, които са получени чрез N и O-деметиране, хидроксилиране на дезоксаминовите и агликоновите пръстени и разцепване на кладинозния конюгат. Изследванията показват, че метаболитите на азитромицин не са микробиологично активни.

Фармакокинетика при специални популации

Бъбречна недостатъчност:

След прием на единична перорална доза от 1 g азитромицин, средните C_{max} и AUC_{0-120} се повишават с 5,1 % и 4,2 % съответно, при пациенти с леки до умерени бъбречни нарушения (степен на гломерулна филтрация от 10 - 80 ml/min) в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция (ГФР > 80ml/min). При индивиди с тежки бъбречни нарушения средните C_{max} и AUC_{0-120} се повишават съответно с 61% и 35% в сравнение с нормата.

Чернодробна недостатъчност:

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане няма доказателства за изразена промяна в серумната фармакокинетиката на азитромицин в сравнение с нормалната чернодробна функция. При тези пациенти клирънсът на азитромицин с урината изглежда се увеличава, вероятно, за да се компенсира редуцирания чернодробен клирънс.

Пациенти в старческа възраст:

Фармакокинетиката на азитромицин при мъже в старческа възраст е подобна на тази при млади възрастни; въпреки че при жени в старческа възраст са установени по-високи максимални концентрации (увеличени с 30 – 50 %), не се наблюдава значително акумулиране на азитромицин.

При доброволци в старческа възраст (> 65 години) са установени по-високи стойности на AUC (29%) след лечение в продължение на 5 дни, в сравнение с млади доброволци (< 45 години). Тази разлика не се счита за клинично значима, поради което не се препоръчва корекция на дозата.

Кърмачета, малки деца, деца и юноши:

Фармакокинетиката е проучена при деца на възраст от 4 месеца до 15 години, които са приемали капсули, гранули или перорална суспензия. При 10 mg/kg в ден 1 последвани от 5 mg/kg в дните 2 - 5, достигнатата C_{max} е малко по-ниска от тази при възрастни (224 µg/l при



деца на възраст от 0,6 – 5 години след тридневно дозиране, и 383 µg/l при деца на възраст 6 – 15 години). Полуживотът от 36 часа при по-големите деца е в очаквания интервал за възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания върху животни, използващи експозиции 40 пъти над тези, които се постигат при клинични терапевтични дози, се установява, че азитромицин причинява обратима фосфолипидоза, която по правило не се свързва с токсикологични последствия. Значението на тази находка за хората, получаващи азитромицин в съответствие с препоръките е неизвестно.

Електрофизиологичните изследвания показват, че азитромицин удължава QT-интервала.

Карциногенен потенциал:

Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни за оценка на карциногенния потенциал.

Мутагенен потенциал:

Не са установени данни за потенциал за генетични и хромозомни мутации при *in vivo* и *in vitro* тестови модели.

Репродуктивна токсичност:

При проучвания за репродуктивна токсичност върху плъхове не са наблюдавани тератогенни ефекти. При плъхове прилагането на дневни дози от 100 и 200 mg/kg телесно тегло азитромицин води до леко забавяне на феталната осификация и наддаването на телесното тегло при майката. При пери- и постнатални проучвания върху плъхове след проведено лечение с прилагане на азитромицин в дневни дози от 50 mg/kg и повече се наблюдава леко забавяне във физическото развитие и рефлексите.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро:

кроскармелоза натрий (E468)
магнезиев стеарат (E 572)
микрористална целулоза (E460)
силициев диоксид (E551)
полоксамер
повидон (E1201)
талк
лактоза

Обвивка:

хипромелоза (E464)
хидроксипропилцелулоза
макрогол
титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо



6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

PVC/Alu блистери: Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

OPA-PVC-Alu/Alu блистери: Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/Alu блистер с 2 или 3 таблетки от 500 mg

OPA-PVC-Alu/Alu блистер с 2 или 3 таблетки от 500 mg

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неприложимо

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Алвоген Фарма Трейдинг Юрп ЕООД
Бул. България № 86, ет. 1,
София 1680
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20120533

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

Дата на първо разрешаване: 07. 11. 2012 г.

Дата на последно подновяване: 27.11.2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11.2019

