

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. №

20060273

Разрешение №

B6/MK/MP-52791

30. 11. 2020

Одобрение №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТЗимакс 2 g гранули с удължено освобождаване за перорална суспензия
Zmax 2 g prolonged-release granules for oral suspension**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Гранулите с удължено освобождаване за перорална суспензия Зимакс съдържат 2096,20 mg азитромицин дихидрат (azithromycin dihydrate), еквивалентен на 2,0 g азитромицин база.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Зимакс 2 g гранули с удължено освобождаване за перорална суспензия съдържа 19,36 g захароза и 148,2 mg натрий във всяка бутилка.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули с удължено освобождаване за перорална суспензия.

Бял до почти бял прах/гранули с черешов и бананов вкус.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

Зимакс гранули с удължено освобождаване за перорална суспензия е показан за лечение на:

Остри бактериални екзацербации на хронични бронхити, причинени от *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis* или *Streptococcus pneumoniae*;

Остри бактериални синусити, причинени от *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* или *Streptococcus pneumoniae*;

Пневмонии, придобити в обществото, причинени от *Chlamydophila pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae* или *Streptococcus pneumoniae*;

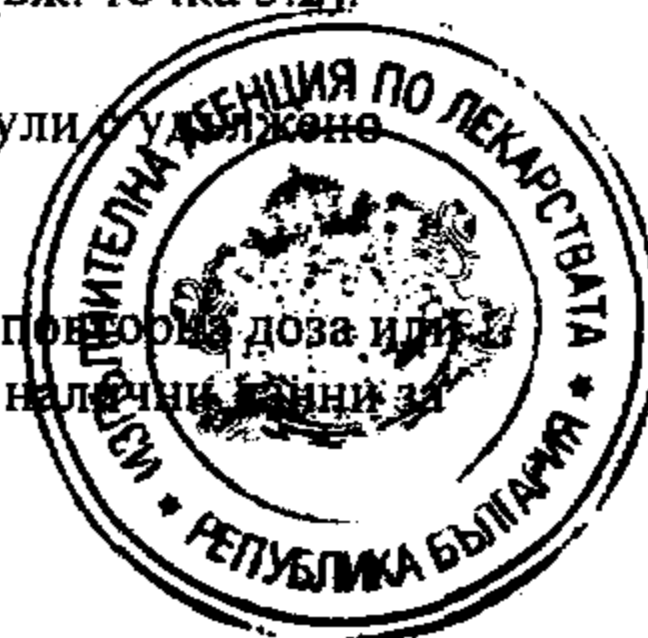
Фарингити/тонзилити, причинени от *Streptococcus pyogenes* при пациенти с непоносимост към бета-лактамни антибиотици.

4.2 Дозировка и начин на приложение**Дозировка**

Препоръчва се пациентите да приемат Зимакс гранули с удължено освобождаване за перорална суспензия на празен стомах (най-малко 1 час преди или 2 часа след хранене) (вж. точка 5.2).

Препоръчителната доза при възрастни е еднократна доза от 2,0 g Зимакс гранули с удължено освобождаване за перорална суспензия.

Ако пациентът повърне до 5 минути след приложението, трябва да се приеме повторна доза или да се назначи алтернативна антибиотична терапия. Тъй като няма достатъчно налични данни за



абсорбцията на азитромицин, ако пациентът повърне между 5 и 60 минути след приложение, трябва да се обмисли алтернативна терапия. Не се препоръчва втора доза Зимакс гранули с удължено освобождаване за перорална суспензия, ако има повръщане ≥ 60 минути след приема при пациенти с нормално изпразване на стомаха.

Специални популации:

Педиатрична популация:

Змакс гранули с удължено освобождаване за перорална суспензия не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 18 години поради недостатъчност на данните за безопасност и ефикасност.

Употреба при пациенти в старческа възраст

Същата дозировка като при възрастни се прилага при пациенти в старческа възраст. Тъй като пациентите в старческа възраст могат да имат съпътстващи проаритмогенни състояния, се препоръчва специално внимание поради риск от развитие на сърдечна аритмия и torsades de pointes (вж. точка 4.4).

Употреба при пациенти с бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (GFR 10-80 ml/min). Необходимо е повишено внимание, когато Зимакс гранули с удължено освобождаване за перорална суспензия се прилага при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR <10 ml/min) (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

Употреба при пациенти с чернодробно увреждане

Същата дозировка като при пациенти с нормална чернодробна функция може да се прилага и при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

Употребата на този лекарствен продукт е противопоказана при пациенти със свръхчувствителност към азитромицин, еритромицин или към който и да е друг макролиден или кетолиден антибиотик, или към 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, има съобщения за редки сериозни алергични реакции, включително ангиоедем и анафилаксия (рядко фатална), дерматологични реакции, 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 с азитромицин са довели до рецидивиращи симптоми и са изисквали по-дълъг период на наблюдение и лечение.

При поява на алергична реакция лекарството трябва да бъде прекратено и да бъде назначена подходяща терапия. Лекарите трябва да са информирани, че алергичните симптоми могат да се проявят отново при спиране на симптоматичното лечение.

Хепатотоксичност

Тъй като главният път на елиминиране на азитромицин е през черния дроб, необходимо е повишено внимание при употребата на азитромицин при пациенти със значително по-тежко чернодробно заболяване. Има съобщения за случаи на фулминантен хепатит, потенциално водещ до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност с азитромицин (вж. точка 4.8). При някои пациенти е възможно да има анамнеза за чернодробно заболяване или да са приемали други хепатотоксични лекарствени продукти.



В случай на признаци и симптоми на чернодробна дисфункция, като бързо развитие на астения, свързана с жълтеница, тъмна урина, склонност към кървене или чернодробна енцефалопатия, е необходимо незабавно провеждане на изследвания на чернодробните функционални показатели. Приложението на азитромицин трябва да бъде спряно в случай на установяване на чернодробна дисфункция.

Има съобщения за абнормна чернодробна функция, хепатит, холестатична жълтеница, чернодробна некроза и чернодробна недостатъчност, като някои от тях са завършили със смърт. Приемът на азитромицин трябва незабавно да се прекрати в случай на поява на признаци и симптоми на хепатит.

Хипертрофична пилорна стеноза при кърмачета

Съобщава се за хипертрофична пилорна стеноза при кърмачета (infantile hypertrophic pyloric stenosis, IHPS) след употреба на азитромицин при новородени (лечение до 42 дни след раждането). Родителите и тези, които полагат грижи за новороденото, трябва да бъдат информирани да се свържат със своя лекар, ако се появи повръщане или раздразнителност при хранене.

Производни на моравото рогче

При пациенти, получаващи производни на моравото рогче (ерго-производни), ерготизмът е бил ускорен при едновременно приложение на някои макролидни антибиотици. Няма данни относно вероятността за взаимодействие между ерго-производни и азитромицин. Въпреки това, поради теоретичната възможност за ерготизъм, азитромицин и ерго-производни не трябва да се прилагат едновременно.

Суперинфекция

Както при всички антибиотици, се препоръчва наблюдение за белези на суперинфекция с нечувствителни микроорганизми, включително гъбички.

Clostridium difficile-свързана диария

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

C. difficile произвежда токсини А и В, които допринасят за развитието на CDAD. Хипертоксин, произвеждан от щамове на *C. difficile*, причинява повишена заболяемост и смъртност, като тези инфекции могат да бъдат рефрактерни на антиминобно лечение и може да изискват колектомия. CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти с диария след антибиотична употреба. Необходима е щателна анамнеза, тъй като е съобщавано за поява на CDAD над 2 месеца след приложението на антибактериални средства.

Бъбречно нарушение

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR <10 ml/min) е наблюдавано 33%-но повишение на системната експозиция на азитромицин (вж. точка 5.2).

Удължаване на QT интервала

При лечение с други макролиди, включително азитромицин, са наблюдавани удължени сърдечна реполаризация и QT интервал, свързани с риск от развитие на сърдечна аритмия и torsades de pointes (вж. точка 4.8). Следните състояния могат да доведат до повишен риск от камерни аритмии (включително torsades de pointes), които е възможно да доведат до сърдечен арест (с възможен фатален изход). Азитромицин трябва да се прилага внимателно при пациенти с продължаващи проаритмогенни състояния (особено жени и пациенти в старческа възраст) и като например пациенти:

- С вродено или установено удължаване на QT интервала
- Лекувани понастоящем с други активни вещества, известни с това, че удължават QT интервала, като напр. антиаритмични средства от клас IA (хинидин и пропранолол) и



клас III (дофетилид, амиодарон и соталол), цизаприд и терфенадин; антипсихотични средства, като пимозид; антидепресанти, като циталопрам; и флуорохинолони, като моксифлоксацин и левофлоксацин.

- С електролитно нарушение, особено в случай на хипокалиемия и хипомагнезиемия
- С клинично значима брадикардия, сърдечна аритмия или тежка сърдечна недостатъчност
- Пациенти в напреднала възраст: пациенти в напреднала възраст могат да са по-податливи към лекарствено свързани ефекти върху QT интервала

Миастения Гравис

При пациенти, приемащи азитромицин, се съобщава за екзацербация на симптомите на миастения гравис и нова поява на миастенен синдром (вж. точка 4.8).

Диабет

Зимакс гранули с удължено освобождаване за перорална суспензия съдържа 19,36 g захароза във всяка бутилка. Пациенти с редки вродени наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит не трябва да приемат това лекарство.

Зимакс гранули с удължено освобождаване за перорална суспензия съдържа 148,2 mg натрий във всяка бутилка, които са еквивалентни на 7,4% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антиациди: При фармакокинетично проучване върху ефекта от едновременното приложение на антиациди и азитромицин не е наблюдавано влияние върху общата бионаличност, въпреки че пиковите серумни концентрации са понижени с около 25%. При пациенти, приемащи антиациди и азитромицин, тези лекарства не трябва да се вземат едновременно.

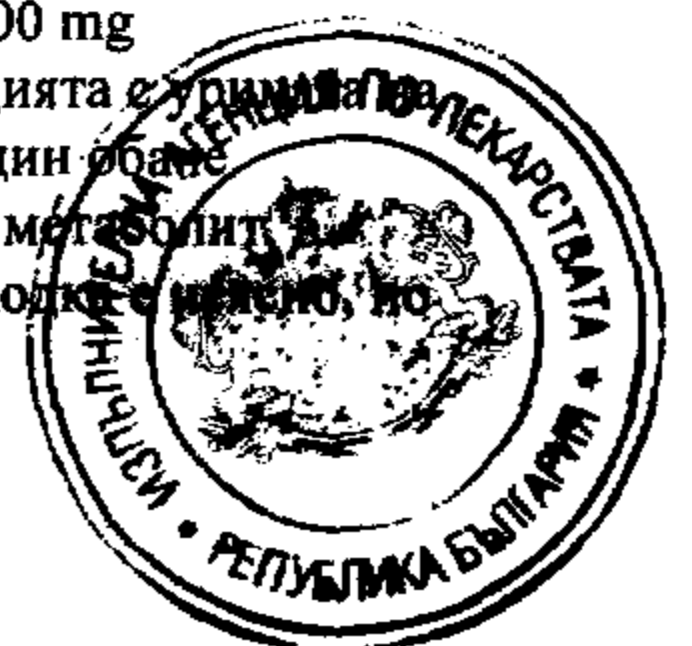
Едновременното приложение на азитромицин гранули с удължено освобождаване за перорална суспензия с еднократна доза от 20 ml со-magaldrox (алуминиев и магнезиев хидроксид), не променя скоростта и степента на абсорбцията на азитромицин.

Цетиризин: При здрави доброволци едновременното приложение на 5-дневен курс азитромицин и 20 mg цетиризин в условията на равновесни плазмени концентрации не предизвиква фармакокинетични взаимодействия и значими промени в QT интервала.

Диданозин (Дидеоксинозин): Едновременното приложение на 1200 mg дневно азитромицин с 400 mg дневно диданозин при шест HIV-позитивни лица не променя равновесната фармакокинетика на диданозин в сравнение с плацебо.

Дигоксин и колхицин (субстрати на Р-гликопротеина): 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: Еднократни дози от 1000 mg и многократни дози от 1200 mg или 600 mg азитромицин имат слаб ефект върху плазмената фармакокинетика или екскрецията на зидовудин или неговия глюкурониран метаболит. Приложението на азитромицин повишава концентрацията на фосфорилирания зидовудин, клинично активния метаболит, в периферните мононуклеарни кръвни клетки. Клиничното значение на тази находка е възможно това да е в полза за пациентите.



Азитромицин не взаимодейства значимо с чернодробната цитохром P450 система. Не се предполага да е подложен на фармакокинетичните лекарствени взаимодействия, наблюдавани при еритромицин и други макролиди. При азитромицин не се появява чернодробна цитохром P450 индукция или инактивация чрез цитохром-метаболитен комплекс.

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

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

Аторвастатин: Едновременното приложение на аторвастатин (10 mg дневно) и азитромицин (500 mg дневно) не променя плазмените концентрации на аторвастатин (базирано на тест за инхибиране на HMG CoA-редуктазата). Въпреки това има съобщения за пост-маркетингови случаи на рабдомиолиза при пациенти, приемащи азитромицин заедно със статини.

Карбамазепин: В проучване за фармакокинетично взаимодействие при здрави доброволци не е наблюдаван значим ефект върху плазмените нива на карбамазепин или неговия активен метаболит при пациенти на съпътстващо лечение с азитромицин.

Циметидин: При фармакокинетично проучване, изследващо ефектите на еднократна доза циметидин, приложена 2 часа преди азитромицин, върху фармакокинетиката на азитромицин, не е наблюдавана промяна на фармакокинетиката на азитромицин.

Перорални антикоагуланти от кумаринов тип: В проучване за фармакокинетично взаимодействие азитромицин не променя антикоагулантния ефект на еднократна доза от 15 mg варфарин, 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 значимо повишени. Следователно е необходимо внимание преди да се предприеме съпътстващо приложение на тези лекарства. Ако е необходимо едновременно приложение на тези лекарства, нивата на циклоспорин трябва да бъдат проследявани и дозата трябва да се коригира по съответен начин.

Ефавиренц: Едновременно приложение на еднократна доза от 600 mg азитромицин и 400 mg ефавиренц дневно за 7 дни не предизвика клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

Флуконазол: Едновременно приложение на еднократна доза от 1200 mg азитромицин не променя фармакокинетиката на еднократна доза от 800 mg флуконазол. Общата експозиция и полуживотът на азитромицин не са променени при едновременно приложение на флуконазол, въпреки че се наблюдава клинично незначимо намаляване на C_{max} (18%) на азитромицин

Индинавир: Едновременното приложение на еднократна доза от 1200 mg азитромицин няма статистически значим ефект върху фармакокинетиката на индинавир, приложен в доза от 800 mg три пъти дневно за 5 дни.

Метилпреднизолон: В проучване за фармакокинетичното взаимодействие при здрави доброволци азитромицин няма значим ефект върху фармакокинетиката на метилпреднизолон.



Мидазолам: При здрави доброволци едновременното приложение на 500 mg дневно азитромицин за 3 дни не предизвика клинично значими промени във фармакокинетиката и фармакодинамиката на еднократна доза от 15 mg мидазолам.

Нелфинавир: Едновременното приложение на азитромицин (1200 mg) и нелфинавир (750 mg три пъти дневно) при равновесно състояние води до повишени концентрации на азитромицин. Не са наблюдавани клинично значими нежелани реакции и не е необходима корекция на дозата.

Рифабутин: Едновременното 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 на комбинацията с азитромицин (вж. точка 4.8).

Силденафил: При нормални здрави доброволци от мъжки пол няма данни за ефект на азитромицин (500 mg дневно за 3 дни) върху AUC и C_{max} на силденафил или неговия главен циркулиращ метаболит.

Терфенадин: Фармакокинетичните проучвания не съобщават за данни за взаимодействие между азитромицин и терфенадин. Съобщавани са редки случаи, където вероятността за подобно взаимодействие не може да бъде напълно изключена; въпреки това няма конкретни данни, че подобни взаимодействия са се появили.

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

Триазолам: При 14 здрави доброволци едновременното приложение на 500 mg азитромицин в ден 1 и 250 mg в ден 2 и 0,125 mg триазолам в ден 2 не е имало значим ефект върху която и да е фармакокинетична променлива за триазолам в сравнение с триазолам и плацебо.

Триметоприм/сулфаметоксазол: Едновременното приложение на триметоприм/сулфаметоксазол (160 mg/800 mg) за 7 дни с 1200 mg азитромицин в 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 сходни с тези, наблюдавани в други проучвания.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма задоволителни данни за употребата на азитромицин при бременни жени. В проучвания на репродуктивната токсичност при животни се установява, че азитромицин преминава плацентата, но не са наблюдавани тератогенни ефекти. Безопасността на азитромицин не е потвърдена по отношение на употребата на активното вещество по време на бременност. Ето защо азитромицин трябва да бъде прилаган по време на бременност, само ако ползите превишават рисковете.

Кърмене

Наличната информация от литературни източници е ограничена и показва, че азитромицин се излъчва в човешката кърма при изчислена най-висока медианна дневна доза от 0,1 до 0,7 mg/kg/ден. Не са наблюдавани сериозни нежелани реакции от азитромицин върху кърмачетата.

Необходимо е да се направи избор дали да се преустанови кърменето или да се продължи лечението с азитромицин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за майката.



Фертилитет

При проучванията върху фертилитета, проведени при плъхове, е отбелязана понижена честота на бременностите след прилагане на азитромицин. Значението на тази находка при хора е неизвестно.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни, които да предполагат, че азитромицин може да повлияе способността на пациента да шофира или да работи с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Таблицата по-долу представя нежеланите реакции, идентифицирани въз основа на опита от клиничните изпитвания и пост-маркетинговото наблюдение, класифицирани по системно-органен клас и честота. Нежеланите реакции, идентифицирани през пост-маркетинговия период, са включени в курсив. Използвана е следната честота: 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). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите 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 пост-маркетинговото 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
Инфекции и инфестации			Кандидоза Вагинална инфекция Пневмония Гъбична инфекция Бактериална инфекция Фарингит Гастроентерит Респираторно увреждане Ринит Орална кандидоза			Псевдомембранозен колит (вж. точка 4.4)
Нарушения на кръвната и лимфната система			Левкопения Неутропения Еозинофилия			Тромбоцитопения Хемолитична анемия
Нарушения на имунната система			Ангиедем Свръхчувствителност			Анафилактична реакция (вж. точка 4.4)
Нарушения на метаболизма и храненето			Анорексия			
Психични нарушения			Нервност Безсъние	Възбуда		Агресивни прояви



	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	Много редки (<1/10 000)	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система		Главоболие	Замаяност Сомнолентност Дисгеузия Парестезия			Синкоп Гърчове Хипоестезия Психомоторна хиперактивност Аносмия Агеузия Паросмия Миастения гравис (вж. точка 4.4)
Очни нарушения			Зрителни увреждания			
Нарушения на ухото и лабиринта			Увреждания на ухото Вертиго			Слухови увреждания, включващи глухота и/или тинитус
Сърдечни нарушения			Палпитации			Torsades de pointes (вж. точка 4.4) Аритмия (вж. точка 4.4) включително камерна тахикардия Удължаване на QT интервала (вж. точка 4.4)
Съдови нарушения			Горещи вълни			Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Диспнея Епистаксис			
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Повръщане Коремна болка Гадене	Запек Флатуленция Диспепсия Гастрит Дисфагия, Раздуване на корема Сухота в устата Оригване Разязвяване на устата Хиперсаливация			Панкреатит Обезцветяване на езика
Хепатобилиарни нарушения				Нарушена чернодробна функция Холестатична жълтеница		Чернодробна недостатъчност (която в редки случаи е довела до смърт) (вж. точка 4.4) Фулминантен хепатит Чернодробна



	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
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Обрив Сърбеж Уртикария Дерматит Суша кожа Хиперхидроза	Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)* [§] (вж. точка 4.4) Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)* [§] (вж. точка 4.4) Реакция на фоточувстви- телност		Синдром на Stevens-Johnson (вж. точка 4.4) Токсична епидермална некролиза (вж. точка 4.4) Еритема мултиформе
Нарушения на мусколо- скелетната система и съединителна- та тъкан			Остеоартрит Миалгия Болка в гърба Болка във врата			Артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Дизурия Бъбречна болка			Остра бъбречна недостатъчност Интерстициален нефрит
Нарушения на възпроизводи- телната система и гърдата			Метрорагия Увреждане на тестисите			
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Оток Астения Неразположе- ние Умора Лицев оток Гръдна болка Пирексия Болка Периферен оток			



	Много чести (≥1/10)	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Редки (≥1/10 000 до <1/1 000)	Много редки (<1/10 000)	С неизвестна честота
Изследвания		Понижен брой на лимфоцитите Повишен брой на еозинофилиите Понижен серумен бикарбонат Повишени базофили Повишение на моноцитите Повишение на неутрофилиите	Повишен АСАТ Повишен АЛАТ Повишен билирубин в кръвта Повишена урея в кръвта Повишен серумен креатинин Промяна в серумния калий Повишение на алкалната фосфатаза в кръвта Повишени хлориди Повишена глюкоза Повишение на тромбоцитите Понижен хематокрит Повишен бикарбонат Промяна в натрия			
Наранявания и отравяния			Усложнение след приложение			
*Нежелана реакция, идентифицирана при постмаркетинговата употреба § Честотата на нежеланата реакция е изчислена с "Просто тройно правило"						

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 8903 417, 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. 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,
АТС код: J01FA10



Механизъм на действие

Азитромицин е първият от подклас макролидни антибиотици, известни като азалиди, и е химически различен от еритромицин. Химически се получава чрез прибавяне на азотен атом в лактонния пръстен на еритромицин А. Неговото химично име е 9-deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin А. Молекулната маса е 749,0.

Азитромицин се свързва с 23S rRNA от 50S рибозомната субединица. Той блокира протеиновия синтез чрез инхибиране на транспептидацията/ транслокацията от протеиновия синтез и чрез инхибиране на събирането на 50S рибозомната субединица.

Сърдечна електрофизиология

Удължаването на QT интервала е проучено в рандомизирано, плацебо-контролирано паралелно-групово проучване при 116 здрави доброволци, приемали или хлороквин (1000 mg) самостоятелно или в комбинация с азитромицин (500 mg, 1000 mg, и 1500 mg веднъж дневно). Съвместното приемане на азитромицин удължава QTc интервала по начин, зависим от дозата и от концентрацията. В сравнение със самостоятелното приложение на хлороквин, максималните средни (95% горна граница на доверителния интервал) увеличения на QTcF са 5 (10) ms, 7 (12) ms и 9 (14) ms при съвместния прием с азитромицин от съответно 500 mg, 1000 mg, и 1500 mg.

Механизъм на резистентност

Двата най-често срещани механизма на резистентност спрямо макролидите, включително азитромицин, са таргетна модификация (най-често чрез метилиране на 23S rRNA) и активен ефлукс. Появата на тези механизми за резистентност варира междувидово и вътревидово, а честотата на резистентност варира в зависимост от географското местоположение. Най-важната рибозомна модификация, която определя намалено свързване на макролидите, е посттранскрипционно (N₆)-диметилиране на аденина при нуклеотид A2058 (номериращата система на *E. scherichia coli*) на 23S rRNA чрез метилази, кодирани от *erm* (еритромицин рибозомна метилаза) гени. Рибозомните модификации често определят кръстосана резистентност (MLS_B фенотип) към други класове антибиотици, чиито места за рибозомно свързване се припокриват с тези на макролидите: линкозамиди (включително клиндамицин) и стрептограмини Б (които включват, напр. квинупрестин/далфопрестин). Различни *erm* гени присъстват при различните бактериални видове и по специално стрептококи и стафилококи. Чувствителността към макролиди може да бъде засегната и от по-рядко срещаните мутации на нуклеотидите A2058 и A2059, както и от някои други позиции на 23S rRNA или рибозомните протеини L4 и L22 на голямата подединица.

При редица видове се срещат ефлуксни помпи, включително грам-отрицателни, като напр. *Haemophilus influenzae* (където те могат да обусловят присъщи по-високи минимални инхибиращи концентрации [МИК]) и стафилококи. При стрептококи и ентерококи, ефлуксната помпа, която разпознава 14- и 15-членните макролиди (които включват съответно еритромицин и азитромицин), се кодира от *meff(A)* гените.

Методология за определяне на *in vitro* чувствителността на бактериите към азитромицин

Изследването на чувствителността трябва да се провежда чрез стандартизирани лабораторни методи, като тези описани от Института по клинични и лабораторни стандарти (Clinical and Laboratory Standards Institute). Те включват методи на разреждане (за определяне на МИК) и методи за определяне на чувствителност чрез дискове. CLSI и Европейският комитет за изпитване за чувствителност към антимикробни средства (EUCAST) предоставят интерпретиране на тези методи.

Въз основа на редица проучвания се препоръчва *in vitro* активността на азитромицин да се изпитва на атмосферен въздух, за да се осигури физиологично рН на растежната среда.



Повишеното налягане на CO₂, което често се използва при стрептококи и анаероби, и от време на време при други видове, води до понижаване на рН на средата. Това оказва по-голям неблагоприятен ефект върху явната мощност на азитромицин, отколкото на другите макролиди.

Гранични стойности

EUCAST е определил гранични стойности на чувствителност към азитромицин, въз основа на определянето на МИК. В таблицата по-долу са описани критериите за чувствителност на EUCAST.

Гранични стойности на чувствителност към азитромицин на EUCAST

	МИК (mg/l)	
	Чувствителни	Резистентни
<i>Staphylococcus species</i>	≤1	>2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,25	>0,5
β-хемолитични стрептококи ^a	≤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

^a Включва групи А, Б, В, Г

EUCAST = Европейския комитет по изпитване за чувствителност към антимикробни средства;
МИК = Минимална инхибираща концентрация.

Източник: уебсайт на EUCAST.

EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 2.0, valid from 2012-01-01

www.eucast.org/.../EUCAST.../Breakpoint_table_v_2.0_120221.pdf

Антибактериален спектър

Разпространението на придобита резистентност може да варира географски и с времето за определени видове и е желателно наличието на локална информация, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се потърси експертен съвет, когато локалната честота на резистентност е такава, че ползата от агента е под въпрос поне при някои типове инфекции.

Азитромицин показва кръстосана резистентност с еритромицин-резистентни грам-положителни изолати. Както е обсъдено по-горе, някои рибозомни модификации определят кръстосана резистентност с други класове антибиотици, чиито места за рибозомно свързване се припокриват с тези на макролидите: линкозамиди (включително клиндамицин) и стрептограмини Б (които включват напр. квинупристиновия компонент на квинупристин/далфопристин). Наблюдавано е понижаване на макролидната чувствителност с времето, по-специално при *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*, както и при вириданс стрептококи и *Streptococcus agalactiae*.

Организмите, които обикновено са чувствителни към азитромицин, включват:

Аеробни и факултативни грам-положителни бактерии (еритромицин-чувствителни изолати): *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae*^{*}, *S. pneumoniae*^{*}, *Streptococcus pyogenes*^{*}, други β-хемолитични стрептококи (групи С, F, G) и стрептококи от група вириданс. Макролид-резистентните изолати се срещат сравнително често сред аеробните и факултативни грам-положителни бактерии и в частност сред метицилин-резистентния *S. aureus* (MRSA) и пеницилин-резистентния *S. pneumoniae* (PRSP).

Аеробни и факултативни грам-отрицателни бактерии: *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus ducreyi*^{*}, *Haemophilus influenzae*^{*}, *Haemophilus parainfluenzae*^{*}, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*^{*} и *Neisseria gonorrhoeae*^{*}. *Pseudomonas spp.* и др.



Enterobacteriaceae са естествено резистентни към азитромицин, въпреки че азитромицин е прилаган за лечение на инфекции, причинени от *Salmonella enterica*.

Анаероби: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp. и *Prevotella bivia*.

Други бактериални видове: *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae**, *Mycoplasma pneumoniae**, *Treponema pallidum* и *Ureaplasma urealyticum*.

Опортюнистични патогени, свързани с HIV инфекции: микобактериум авиум комплекс (МАК)* и еукариотните микроорганизми *Pneumocystis jirovecii* и *Toxoplasma gondii*.

*Ефикасността на азитромицин към посочените видове е показана в клинични проучвания.

Педиатрична популация

След оценка на изпитванията, проведени при деца, употребата на азитромицин не се препоръчва за лечение на малария нито като монотерапия, нито в комбинация с лекарства на основата на хлорохин или артемизинин, тъй като не е установена неинфериорност спрямо антималярийните лекарства, препоръчвани за лечение на неусложнена малария.

5.2 Фармакокинетични свойства

Зимакс гранули с удължено освобождаване за перорална суспензия е лекарствена форма с изменено освобождаване, която осигурява пълен курс на антибактериално лечение чрез еднократна перорална доза. Данните от отделни фармакокинетични проучвания при здрави възрастни доброволци показват, че се достигат по-висока пикова серумна концентрация (C_{max}) и по-голяма системна експозиция (AUC) на азитромицин в деня на дозирането след прием на еднократна доза Зимакс гранули с удължено освобождаване за перорална суспензия в сравнение с дозирането на конвенционални лекарствени форми с незабавно освобождаване.

Абсорбция

Зимакс гранули с удължено освобождаване за перорална суспензия са формулирани така, че да освобождават бавно азитромицин в тънките черва.

Относителната бионаличност на Зимакс гранули с удължено освобождаване за перорална суспензия в сравнение с лекарствената форма Зимакс прах за перорална суспензия е 83%. Пиковите серумни концентрации се достигат след приблизително 2,5 часа.

Ефект на едновременния прием с храна

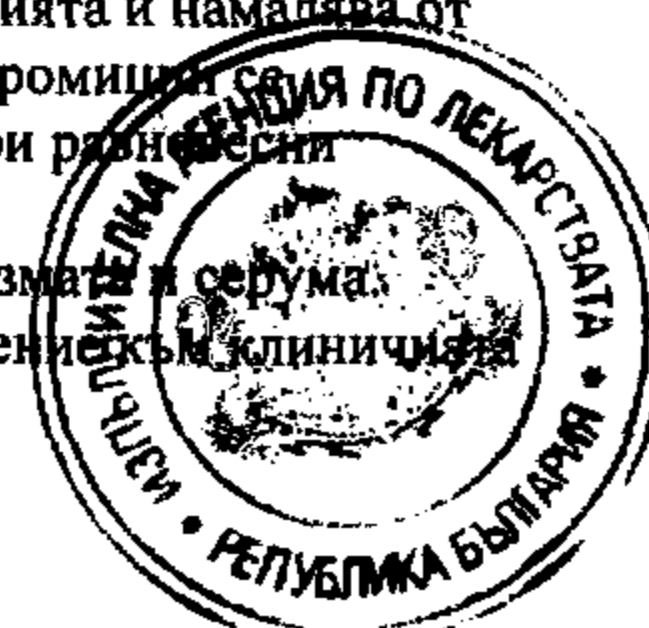
Когато доза от 2,0 g Зимакс гранули с удължено освобождаване за перорална суспензия е приложена при здрави доброволци след прием на храна с високо съдържание на мазнини, пиковата серумна концентрация и системната експозиция се повишават (съответно 115% и 23%). След прием на стандартна храна при здрави доброволци пиковата серумна концентрация се повишава със 119%, но системната експозиция не е повлияна.

Резултатите от клинични проучвания предполагат, че Зимакс гранули с удължено освобождаване за перорална суспензия е с по-добра поносимост, когато се прилага на гладно.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини на азитромицин зависи от концентрацията и намалява от 51% при 0,02 $\mu\text{g/ml}$ до 7% при 2,0 $\mu\text{g/ml}$. След перорално приложение азитромицин се разпределя значително в целия организъм с явен обем на разпределение при равновесни концентрации от 31,1 l/kg.

Концентрациите на азитромицин са по-високи в тъканите, отколкото в плазмата и серума. Екстензивното разпределение на лекарства в тъканите може да има отношение към клиничната



активност. Антимикробната активност на азитромицин е свързана с рН и изглежда намалява при понижаване на рН. Следователно, високите тъканни концентрации не трябва да се интерпретират като количествено свързани с клиничната ефикасност.

Биотрансформация

По-голямата част от системно наличния азитромицин се екскретира в непроменен вид чрез жлъчката. Не са провеждани *in vitro* и *in vivo* проучвания, за да се оцени метаболизма на азитромицин.

Елиминиране

Серумните концентрации на азитромицин след еднократна доза от 2,0 g Зимакс гранули с удължено освобождаване за перорална суспензия спадат полифазно с терминален полуживот от 59 часа. Предполага се, че удълженият терминален полуживот се дължи на увеличен явен обем на разпределение.

Жлъчната екскреция на азитромицин, предимно в непроменен вид, е главният път на елиминиране. В хода на едноседмичен курс приблизително 6% от приложената доза се открива в непроменен вид в урината.

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Старческа възраст

Доброволци в старческа възраст (>65 години) имат малко по-високи стойности на AUC, в сравнение с млади доброволци (<40 години) след 5-дневен режим, но това не е сметено за клинично значимо и поради това не се препоръчват корекции на дозата.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на азитромицин при лица с леко до умерено бъбречно увреждане (GFR 10-80 ml/min) не се е повлияла след приложение на еднократна доза от 1,0 g азитромицин с незабавно освобождаване. Статистически значими разлики в AUC₀₋₁₂₀ (8,8 µg·h/ml спрямо 11,7 µg·h/ml), C_{max} (1,0 µg/ml спрямо 1,6 µg/ml) и бъбречен клирънс (2,3 ml/min/kg спрямо 0,2 ml/min/kg) са наблюдавани между групата с тежко бъбречно увреждане (GFR <10 ml/min) и групата с нормална бъбречна функция.

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко (клас А) до умерено (клас В) чернодробно увреждане няма данни за подчертани промени в серумната фармакокинетика на азитромицин в сравнение с тези с нормална чернодробна функция. Клирънсът на азитромицин с урината изглежда се увеличава при тези пациенти, вероятно за да се компенсира редуцирания чернодробен клирънс.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Наблюдавана е фосфолипидоза (вътреклетъчно натрупване на фосфолипиди) в някои тъкани (напр. око, ганглии на задното коренче, черен дроб, жлъчен мехур, бъбрек, далак и/или панкреас) при мишки, плъхове и кучета, на които са прилагани многократни дози азитромицин. Фосфолипидоза е наблюдавана в подобен размер и в тъканите на новородени плъхове и кучета. Ефектът се е оказал обратим след прекратяване на лечението с азитромицин. Значението на тези находки за животните и хората е неизвестно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза



Глицеролов дибехенат
Титанов диоксид (E171)
Безводен тринатриев фосфат
Магнезиев хидроксид
Аромат на банан (№ 15223)
Полоксамери
Аромат на череша (№ 11929)
Колоиден, безводен силициев диоксид
Хидроксипропилцелулоза
Ксантанова гума

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години за сухите гранули и 12 часа след приготвяне на суспензията.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.
Контейнерът да се съхранява плътно затворен.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Зимакс гранули с удължено освобождаване за перорална суспензия за възрастни се предлага в бутилки, съдържащи 2,0 g азитромицин (като дихидрат), и се приготвя с 60 ml вода (до линията на напълване на етикета на бутилката).

Лекарственият продукт е опакован в бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) със защитена от деца запушалка, с линия на напълване на етикета на бутилката.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

За приготвяне добавете 60 ml вода и затворете капачката. Използвайте приготвената суспензия в рамките на 12 часа. Разклатете добре преди употреба. Изпийте цялото съдържание на бутилката.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20060293



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

Дата на първо разрешаване: 19 август 2006 г.

Дата на последно подновяване: 15 декември 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

PT/H/xxxxx/WS/21
CSP 28.02.2013; PRAC 10/2017; PRAC 01/2018

