

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20140194
Разрешение №	21904 / 08-05-2026
ВГ/МА/МР -	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Азитромицин АБР 500 mg капсули, твърди
Azithromycin ABR 500 mg capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество в 1 капсула: азитромицин дихидрат (azithromycin dihydrate), екв. на 500 mg азитромицин (azithromycin).

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат/царевично нишесте (85:15).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули, твърди.

Външен вид на капсулите: твърди желатинови капсули, тяло - бяло, капаче - розово.

Външен вид на съдържимото: бял или почти бял прах, допуска се наличие на конгломерати, които при натиск се разпадат.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Азитромицин АБР 500 mg капсули е показан за лечение на следните инфекции при възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg (вж. точка 4.4 и 5.1):

- Остър стрептококов тонзилит и фарингит
- Остър бактериален синусит
- Остър бактериален отит на средното ухо
- Пневмония, придобита в обществото (ППО)
- Остри бактериални инфекции на кожата и подкожната тъкан
- Еритема мигранс (ранен локализиран стадий на Лаймска болест)
- Пародонтален абсцес и пародонтит
- Уретрит и цервицит, предизвикан от *Chlamydia trachomatis*
- Уретрит и цервицит, предизвикани от *Neisseria gonorrhoeae*, в комбинация с друго подходящо антибактериално средство (напр. цефтриаксон)
- Хроничен простатит, предизвикан от *Chlamydia trachomatis*
- Мек шанкър
- Дисеминирана инфекция, предизвикана от *Mycobacterium avium* комплекс (Disseminated *Mycobacterium avium* complex, DMAC) при хора, живеещи с HIV инфекция в напреднал стадий, в комбинация с етамбутол

Азитромицин АБР 500 mg капсули е показан за лечение на възрастни пациенти с остра екзацербация на хроничен бронхит.

Трябва да се има предвид официалното ръководство за правилна употреба на антибактериални средства.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка



Възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg

Азитромицин трябва да се прилага като единична дневна доза.

Таблица 1: Препоръки за дозиране при възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg

Показание	Схема на прилагане на азитромицин
Остър стрептококов тонзилит и фарингит	500 mg/ден за 3 дни
Остър бактериален синусит	
Остър бактериален отит на средното ухо	
Остра екзацербация на хроничен бронхит*	
Пневмония, придобита в обществото [#]	
Остри бактериални инфекции на кожата и подкожната тъкан	
Пародонтален абсцес и пародонтит	
Еритема мигранс (ранен локализиран стадий на Лаймска болест)	1 000 mg в ден 1, последвано от 500 mg/ден в дни 2-10
Уретрит и цервицит, предизвикан от <i>Chlamydia trachomatis</i>	1 000 mg като единична доза
Уретрит и цервицит, предизвикани от <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , в комбинация с друго подходящо антибактериално средство (напр. цефтриаксон)	1 000 mg или 2 000 mg* като единична доза
Хроничен простатит, предизвикан от <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/ден в 3 последователни дни седмично, за 3 седмици (обща доза: 4 500 mg)
Мек шанкър	1 000 mg като единична доза
Лечение на дисеминирана инфекция, предизвикана от <i>Mycobacterium avium</i> комплекс (Disseminated <i>Mycobacterium avium</i> complex, DMAC) при хора, живеещи с HIV инфекция в напреднал стадий (в комбинация с етамбутол)	500 mg веднъж дневно

* за лечение само на възрастни

[#] при възрастни пероралното лечение може да бъде проведено и след интравенозно лечение, ако е клинично показано завършването на общо 7- до 10-дневен курс на лечение



подробности вижте Кратката характеристика на продукта на интравенозните форми на азитромицин)

Трябва да се обмислят схемите на лечение, дозите и продължителността на лечението, както се препоръчва в актуализираните ръководства за лечение при всяко показание.

Пропуснатата доза

Ако са изминали 12 часа или по-малко от пропуснатата доза, пациентът трябва да бъде посъветван да я приеме възможно най-скоро и след това да вземе следващата доза в обичайното време по график. Ако са изминали повече от 12 часа от обичайното време за прием на дозата, пациентът трябва да бъде посъветван да изчака до следващата доза по график.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с $GFR \geq 10$ ml/min. При пациенти с $GFR < 10$ ml/min азитромицин трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека (клас А по Child-Pugh) или умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) (вж. точка 5.2). Липсват данни при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh). Следователно азитромицин трябва да се прилага с повишено внимание при такива пациенти (вж. точка 4.4).

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2). Тъй като при пациентите в старческа възраст има по-голяма вероятност да възникнат проаритмични състояния, се препоръчва да се подхожда особено внимателно, поради риска от развитие на сърдечни аритмии и torsade de pointes (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на Азитромицин АБР 500 mg капсули за лечение на остри *екзацербации* на хроничен бронхит при педиатрични пациенти.

Безопасността и ефикасността на Азитромицин АБР 500 mg капсули при превенция или лечение на инфекции с *Mycobacterium avium* комплекс при педиатрични пациенти на възраст под 12 години не са установени.

Предлагат се други лекарствени форми, които може да са по-подходящи за лечение на пациенти, които не могат да поглъщат капсули, както и за педиатрични пациенти с тегло под 45 kg.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Капсулите трябва да се гълтат цели, като единична дневна доза, най-малко един час преди или два часа след хранене.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, еритромицин, макролидни или кетолидни антибиотици, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Потенциал за резистентност

Азитромицин може да благоприятства развитието на резистентност поради свързани дълготрайни и понижавачи се нива в плазмата и тъканите след края на лечението



5.2.) Лечение с азитромицин трябва да се започва само след внимателна оценка на ползата и рисковете, като се има предвид локалната преобладаваща резистентност и когато предпочитаните схеми на лечение не са показани.

Тежки кожни реакции и реакции на свръхчувствителност

Във връзка с лечение с азитромицин се съобщава за редки сериозни алергични реакции, включително ангиоедем и анафилаксия (рядко летална), тежки кожни нежелани реакции (severe cutaneous adverse reactions, SCAR), включително синдром на Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome, SJS), токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis, TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP), които могат да бъдат животозастрашаващи или летални (вж. точка 4.8). При предписването пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и внимателно проследявани за кожни реакции. Някои от тези реакции при лечение с азитромицин водят до рецидивиращи симптоми и налагат по-дълъг период на наблюдение и лечение. При възникване на алергична реакция лечението с азитромицин трябва да бъде преустановено и трябва да се назначи подходяща терапия. Лекарите трябва да знаят, че може да има повторна поява на алергичните симптоми при преустановяване на симптоматичната терапия.

Удължаване на QT интервала

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

- пациенти с вродено или документирано удължаване на QT интервала;
- пациенти на текущо лечение с други активни вещества, за които е известно, че удължават QT интервала (вж. точка 4.5);
- пациенти с електролитен дисбаланс, особено в случаи на хипокалиемия и хипомагниемия;
- пациенти с клинично значима брадикардия, сърдечна аритмия или тежка сърдечна недостатъчност;
- пациенти в старческа възраст: пациентите в старческа възраст може да са по-податливи на свързаните с лекарството ефекти върху QT интервала.

Хепатотоксичност

Тъй като черният дроб е основния път на елиминиране на азитромицин, азитромицин трябва да се прилага внимателно при пациенти със значимо чернодробно заболяване. Има съобщения за случаи на фулминантен хепатит, потенциално водещ до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност, при лечение с азитромицин. При лечение с азитромицин се съобщава също и за хепатит, холестатична жълтеница, чернодробна некроза и чернодробна недостатъчност, някои от които водят до настъпване на смърт (вж. точка 4.8). Някои пациенти може да са имали предшестващо чернодробно заболяване или да са приемали други хепатотоксични лекарствени продукти. Пациентите трябва да бъдат съветвани да спрат приложението на азитромицин и да се свържат с техния лекар при развитие на признаци и симптоми на чернодробна дисфункция, като бързо развитие на астения, свързана с жълтеница, тъмна урина, склонност към кървене или чернодробна енцефалопатия. В такива случаи веднага трябва да се извършат изследвания на чернодробните функционални показатели.

Диария, свързана с *Clostridioides difficile* (CDAD), псевдомембранозен колит

Има съобщения за CDAD и псевдомембранозен колит при лечение с азитромицин и тук ежестта им може да варира от лека диария до летален колит (вж. точка 4.8). CDAD и псевдомембранозен колит трябва да се имат предвид при пациенти, които имат диария по



време на или след приложението на азитромицин. Трябва да се обмисли преустановяване на терапията с азитромицин и предприемане на поддържащи мерки заедно с приложението на специфично лечение за *C. difficile*. Не трябва да се дават лекарствени продукти, които инхибират перисталтиката.

Инфекции, предавани по полов път

Много вероятно е *Neisseria gonorrhoeae* да е резистентна на макролиди, включително азалида азитромицин (вж. точка 5.1). Следователно азитромицин не се препоръчва за лечение на неусложнена гонорея и тазова възпалителна болест, освен ако лабораторните резултати не потвърждават чувствителността на микроорганизма към азитромицин. Ако остане нелекувано или е лекувано субоптимално, това заболяване може да доведе до поява на късни усложнения, като инфертилитет и ектопична бременност.

Освен това, ако се обмисля прилагане на единична доза азитромицин за лечение на уретрит и цервицит, предизвикани от *N. gonorrhoeae* или *C. trachomatis* (вж. точка 4.2), трябва да се изключи съпътстваща урогенитална инфекция с *Mycoplasma genitalium* поради високия риск от поява на резистентност в този микроорганизъм.

При това трябва да се изключи съпътстваща инфекция, предизвикана от *Treponema pallidum*, тъй като в инкубационния период симптомите на сифилис могат да бъдат маскирани и това да забави поставянето на диагноза.

При всички пациенти с урогенитални инфекции, предавани по полов път, трябва да се започне провеждането на подходяща антибактериална терапия и микробиологични изследвания за проследяване.

Миастения гравис

Има съобщения за обостряне на симптомите на миастения гравис и нова поява на миастенен синдром при пациенти, получаващи терапия с азитромицин (вж. точка 4.8).

Нечувствителни микроорганизми

Употребата на азитромицин може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми. При възникване на суперинфекция може да се наложат прекъсване на лечението или други подходящи мерки.

Ерготаминови производни

При пациенти, получаващи ерготаминови производни, е възникнал ерготизъм при едновременно приложение на някои макролидни антибиотици. Няма данни по отношение на възможността за взаимодействие между ерготаминовите производни и азитромицин. Въпреки това, поради теоретичната възможност за възникване на ерготизъм, азитромицин и ерготаминови производни не може да се прилагат едновременно.

Помощни вещества с известно действие

Пациенти с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт, тъй като той съдържа лактоза монохидрат като помощно вещество.

Желатиновата капсула съдържа оцветителя азорубин, кармоизин (E 122), който може да причини алергични реакции.

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

Въпреки че азитромицин е слаб инхибитор на CYP450 и не взаимодейства в значителна степен със субстрати на CYP450, инхибиране на CYP3A4 не може да бъде изключено напълно. Поради това се препоръчва повишено внимание при едновременно приложение със субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс.



Азитромицин е инхибитор на транспортера Р-гликопротеин (Р-рр). Едновременното приложение на азитромицин и субстрати на Р-рр, като дигоксин и колхицин, може да повиши експозицията им. При лекарства с тесен терапевтичен индекс се препоръчва повишено внимание и клинично проследяване и/или терапевтичен лекарствен мониторинг и коригиране на дозата, както е подходящо. Във връзка с това трябва да се има предвид относително дългият полуживот на азитромицин (вж. точка 5.2).

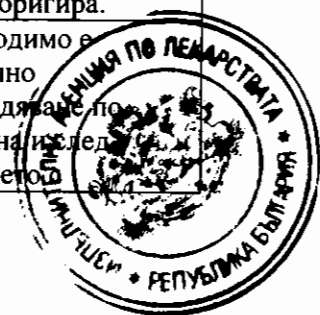
Лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала

Азитромицин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, получаващи лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала (вж. точка 4.4), като антиаритмични лекарства от клас IA (напр. хинидин и прокаинамид) и III (напр. дофетилид, амиодарон и соталол), антипсихотични средства (напр. пимозид), антидепресанти (напр. циталопрам), флуорохинолони (напр. моксифлоксацин и левофлоксацин), цизаприд, хлорохин и хидроксихлорохин.

Информацията за лекарствените взаимодействия на азитромицин с възможни съпътстващи лекарствени продукти е обобщена в таблицата и текста по-долу. Описаните лекарствени взаимодействия се основават на клиничните проучвания за взаимодействията от типа „лекарство-лекарство“, проведени с азитромицин, или, където е посочено, са възможни лекарствени реакции, които може да възникнат при лечение с азитромицин.

Таблица 2: Клинично значими лекарствени взаимодействия между азитромицин и други лекарствени продукти

Лекарствен продукт (терапевтична област)	Взаимодействие Ефект върху експозицията	Механизъм	Препоръка относно едновременното приложение
Аторвастатин (инхибитор на HMG CoA редуктазата) Азитромицин 500 mg перорално веднъж дневно за 3 дни. Аторвастатин 10 mg перорално веднъж дневно.	Азитромицин: ND Аторвастатин: ↔ AUC ↔ C _{max}	Аторвастатин е субстрат на CYP3A4 и Р-рр.	Трябва да се подхожда с повишено внимание, тъй като в постмаркетинговия период има съобщения за случаи на рабдомиолиза при пациенти, получаващи азитромицин съпътстващо със статини.
Циклоспорин (имуносупресор) Азитромицин 500 mg перорално веднъж дневно за 3 дни. Циклоспорици 10 mg/kg - перорална единична доза.	Азитромицин: ND Циклоспорин: ↔ AUC ↑C _{max} 24 %	Циклоспорин е субстрат на CYP3A4 и Р-рр с тесен терапевтичен индекс и/или се конкурира за жлъчна екскреция.	Клинично проследяване и терапевтичен лекарствен мониторинг, когато е подходящо, трябва да се извършват по време на и след лечението с азитромицин. Ако се налага, дозата на циклоспорин трябва да се коригира.
Колхицин (при подагра)	Азитромицин: ND Колхицин: ↑ 57 % AUC _{0-t} ↑ 22 % C _{max}	Колхицин е субстрат на Р-рр с тесен терапевтичен индекс.	Необходимо е клинично проследяване по време на и след лечението с



			азитромицин.
Дабигатран (перорален антикоагулант)	ND <i>Очаква се:</i> ↑ Дабигатран	Дабигатран е субстрат на P-гр с тесен терапевтичен индекс.	Трябва да се подхожда с повишено внимание, тъй като постмаркетинговите данни предполагат повишен риск от кръвоизливи при пациенти, получаващи азитромицин съпътстващо с дабигатран.
Дигоксин (сърдечни гликозиди)	ND <i>Очаква се:</i> ↑ Дигоксин	Дигоксин е субстрат на P-гр с тесен терапевтичен индекс.	Необходимо е клинично проследяване и евентуално проследяване на нивото на дигоксина по време на и след лечението с азитромицин.
Варфарин (перорален антикоагулант) Азитромицин 500 mg перорално веднъж дневно за 1 ден, а след това 250 mg перорално веднъж дневно за 4 дни. Варфарин 15 mg - перорална единична доза.	Азитромицин: ND Варфарин: ND Няма промяна в протромбиновото време при клиничните проучвания за лекарствените взаимодействия, но има постмаркетингови съобщения за засилено антикоагулантно действие на перорални антикоагуланти от кумаринов тип при едновременно приложение с азитромицин.	Не е известен.	Трябва да се обмисли по-голяма честота на проследяване на протромбиновото време по време на и след лечението с азитромицин.
Забележка: статистически значимите промени с повече от 10 % са обозначени като "↑" и "↓", без промяна - като "↔", неопределени - като "ND".			

Не се наблюдава клинично значима промяна в експозицията на азитромицин или едновременно прилаганите лекарствени продукти при клиничните проучвания за оценка на възможните взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ на азитромицин с перорални антиацидни средства (алуминиев хидроксид/магнезиев хидроксид), карбамазепин, цетиризин, циметидин, ефавиренц, флуконазол, метилпреднизолон, мидазолам, рифабутин, силденафил, теофилин, триазолам, триметоприм/сулфаметоксазол и зидовудин.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.



4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Репродуктивните проучвания при животни са проведени при дози до умерено токсичните за майката концентрации. При тези проучвания не се установява доказателство за тератогенни ефекти. Няма обаче достатъчни и добре контролирани проучвания при бременни жени.

Има голям обем данни от наблюдационни проучвания на експозицията на азитромицин по време на бременност (повече от 7 000 случая на бременност с експозиция на азитромицин). Повечето от тези проучвания не предполагат повишен риск от нежелани фетални ефекти, като големи вродени малформации или сърдечносъдови малформации.

Епидемиологичните данни, свързани с риска от спонтанен аборт след експозиция на азитромицин по време на ранна бременност, са неубедителни. Проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Азитромицин трябва да се използва по време на бременност само при клинична необходимост.

Кърмене

Азитромицин се екскретира в кърмата до значима степен. Не се наблюдават сериозни нежелани ефекти на азитромицин при кърмени кърмачета, но ефекти като диария, гъбична инфекция на лигавиците, както и свръхчувствителност могат да възникнат при кърмени новородени/кърмачета дори при субтерапевтични дози. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се приложи терапията с азитромицин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

При проучванията за ефектите върху фертилитета, проведени при плъхове, се забелязва намалена честота на бременност. Значимостта на тази находка за хората не е известна.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Азитромицин АБР 500 mg капсули повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Има съобщения за замаяност, сънливост и конвулсии при някои пациенти, приемащи азитромицин, а някои пациенти са получили зрително и/или слухово увреждане. Това трябва да се има предвид, когато се оценява способността на пациента за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най често съобщаваните нежелани реакции по време на лечение включват диария, главоболие, повръщане, коремна болка, гадене и отклонения в резултатите от лабораторните изследвания. Другите важни нежелани реакции включват анафилактични реакции, torsade de pointes, аритмии, включително вентрикуларна тахикардия, псевдомембранозен колит и чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4). Във връзка с лечение с азитромицин се съобщава за тежки кожни нежелани реакции (SCAR), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) (вж. точка 4.4).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, установени от опита при клиничните изпитвания и от постмаркетинговото наблюдение, са изброени по-долу по системо-органен клас и честота.

Според честотата на възникване нежеланите реакции се определят като: много често (≥ 1/10 до < 1/100), често (≥ 1/100 до < 1/1000), рядко (≥ 1/1000 до < 1/10000), изключително рядко (≥ 1/10000 до < 1/100000) и честота неизвестна (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група



честота нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3: Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Системо- органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфекстации			Кандидоза Пневмония Гъбична инфекция Бактериална инфекция Вагинална инфекция Фарингит Гастро- ентерит Ринит Орална кандидоза		
Нарушения на кръвта и лимфната система		Понижен брой лимфоцити Повишен брой еозинофили Повишен брой базофили Повишен брой моноцити Повишен брой неутрофили	Левкопения Неутропе- ния Еозинофи- лия Повишен брой тромбоцити Понижен хематокрит		Тромбо- цитопения Хемоли- тична анемия
Нарушения на имунната система			Ангиоедем Свръхчувст- вителност (вж. точка 4.4)		Анафилакти- чна реакция
Нарушения на метаболизма и храненето			Понижен апетит ^{#2}		
Психични нарушения			Нервност Безсъние	Ажитация	Тревожност Делириум Халюцина- ция Агресия
Нарушения на нервната система		Главоболие	Замаяност ^{#2} Дисгеузия ^{#2} Парестезия ^{#2} Сомно- лентност		Миастения гравис (вж. точка 4.4) Глобуларна миастения Глобуларна миастения



					Психомоторна хипер-активност Паросмия Синкоп
Нарушения на очите			Зрително увреждане ^{#2}		
Нарушения на ухото и лабиринта			Нарушение на ухото Вертиго		Глухота ^{#2} Хипоакузис ^{#3} Тинитус ^{#3}
Сърдечни нарушения			Палпитации		Torsades de pointes (вж. точка 4.4) Аритмии, вкл. вентрикуларна тахикардия (вж. точка 4.4). Удължен QT интервал на електрокардиограмата (вж. точка 4.4)
Съдови нарушения			Горещи вълни		Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Диспнея Респираторно нарушение Епистаксис		
Стомашно-чревни нарушения	Диария Коремна дискомфорт*	Повръщане Коремна болка ^{#1} Гадене ^{#1}	Гастрит Запек Диспепсия Дисфагия Подуване на корема Сухота в устата Язви в устата Хиперсаливация Еруктация Флатуленция ^{#1}		Панкреатит Псевдомембранозен колит (вж. точка 4.4) Промяна в цвета на езика
Хепато-билиарни нарушения			Хепатит* Повишена аспартат-амино-трансфераза Повишена аланин-амино-	Отклонения в чернодробната функция Холестатична жълтеница	Чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4) Фулминантен хепатит



			трансфераза Повишен билирубин в кръвта Повишена алкална фосфатаза в кръвта		Черно-дробна некроза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Обрив ^{#2} Пруритус ^{#2} Уртикария Дерматит Суха кожа Хиперхидроза	Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) Реакция на фоточувствителност ^{#3}	Токсична епидермална некролиза Синдром на Stevens-Johnson ^{#3} Еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Остеоартрит Миалгия Болка в гърба Болка във врата		Артралгия ^{#2}
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Дизурия Болка в бъбреците Повишена урея в кръвта Повишен креатинин в кръвта		Остро бъбречно увреждане Тубулоинтерстициален нефрит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата			Интерменструално кървене Нарушение на тестисите		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Оток Астения Неразположение Умора ^{#2} Оток на лицето Болка в областта на гърдите Пирексия Болка Периферен		



			оток		
Изследвания		Понижени бикарбонати в кръвта	Абнормно ниво на калий в кръвта Повишени хлориди в кръвта Повишена глюкоза в кръвта Повишени бикарбонати в кръвта Абнормно ниво на натрий в кръвта		
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			Усложнение, възникнало след интервенция		

* Тези НЛР се наблюдават само по време на приложение на азитромицин за профилактика и/или лечение на инфекции с МАС.

#1 При инфекции с МАС честотата на тези НЛР е „много чести“ (> 1/10).

#2 При инфекции с МАС честотата на тези НЛР е „чести“ (> 1/100 до < 1/10).

#3 При инфекции с МАС честотата на тези НЛР е „нечести“ (> 1/1 000 до < 1/100).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Симптоми

Нежеланите реакции, получени при по-високи от препоръчителните дози, са сходни с наблюдаваните при обичайните дози (вж. Точка 4.8). Типичните симптоми на предозиране на азитромицин включват стомашно-чревни симптоми, напр. повръщане, диария, коремна болка и гадене.

Лечение

В случай на предозиране са показани общо симптоматично лечение и поддържане на жизнените функции, и, ако се налага, приложение на медицински въглен или стомашна промивка.

Няма данни по отношение на ефектите от диализата върху елиминирането на азитромицин. Обаче поради механизма на елиминиране на азитромицин е малко вероятно диализата да доведе до значително отстраняването на активното вещество.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

Механизмът на действие на азитромицин се основава на инхибирането на бактериалния синтез на протеини чрез свързване с рибозомната субединица 50 S и инхибиране на транслокацията на пептидите.

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Ефикасността зависи главно от съотношението между AUC (площ под кривата концентрация-време) и МПК (минимална потискаща концентрация) за патогена.

Механизъм на резистентност

Резистентността към азитромицин може да се основава на следните механизми:

- Ефлукс: Резистентността може да бъде причинена от повишаване на броя на ефлуксните помпи в клетъчната мембрана. Това се отнася само за макролиди с 14- и 15-членни пръстени (така наречения М-фенотип).
- Промяна в таргетната структура: Афинитетът към рибозомните места на свързване намалява чрез метилиране на 23S рРНК, причиняващо резистентност към макролиди (М), линкозамиди (L) и стрептограмини от В-групата (SB) (така наречения MLSB-фенотип). Метилазите, придаващи резистентност, се кодират от *erm* гени. Афинитетът към рибозомните места на свързване намалява и чрез мутации в 23S рРНК таргетната структура или чрез мутации в рибозомните протеини на голямата субединица.
- Ензимната инактивация на макролидите е от малък клиничен интерес.

При М-фенотипа се наблюдава пълна кръстосана резистентност между азитромицин, кларитромицин, еритромицин и рокситромицин. MLSB-фенотипът показва допълнителна кръстосана резистентност с клиндамицин и стрептограмин В. С макролида спирамицин с 16-членен пръстен се проявява частична кръстосана резистентност.

Поради слабия пермиабилитет на външната мембрана повечето Грам-отрицателни видове са с присъща резистентност към макролиди.

Критерии за интерпретиране при изпитване на чувствителността

Критериите за интерпретиране на МПК (минимална потискаща концентрация) при изпитване на чувствителността са установени от *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) за азитромицин и са изброени тук:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Преобладаваща придобита резистентност

Преобладаващата придобита резистентност може да варира географски и във времето за избрани видове и е желателно да има локална информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се потърси експертен съвет, когато локалната преобладаваща резистентност е такава, че ползата от антимикробното средство при поне някои видове инфекции е съмнителна. Особено в случаите на тежки инфекции или неуспешно лечение, трябва да се поиска микробиологична диагноза с идентифициране на патогена и определяне на неговата чувствителност към азитромицин.



Таблица 4: Преобладаваща придобита резистентност

Обичайно чувствителни видове
Аеробни Грам-положителни микроорганизми
<i>Mycobacterium avium</i> комплекс ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Анаеробни микроорганизми
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Tannerella forsythia</i>
<i>Treponema denticola</i>
Други микроорганизми
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (в миналото <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>)
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
<i>Prevotella intermedia</i>
Видове, при които придобитата резистентност може да е проблем
Аеробни Грам-положителни микроорганизми
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺⁺
Стрептококи от групата Viridans
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Анаеробни микроорганизми
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Микроорганизми с присъща резистентност
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Анаеробни микроорганизми
<i>Bacteroides</i> spp.



°Липсват актуализирани данни при публикуването на таблиците. Основната литература, научната стандартна литература и терапевтичните препоръки предполагат чувствителност.

*Поне един регион показва честота на резистентност по-висока от 50 % за резистентен на метицилин *Staphylococcus aureus*.

**Чувствителните към пеницилин щамове на *Streptococcus pneumoniae* е по-вероятно да са чувствителни към азитромицин отколкото резистентните към пеницилин щамове на *Streptococcus pneumoniae*.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Пиковите серумни концентрации (C_{max}) на азитромицин след приложение на 500 mg перорална суспензия (40 mg/ml), 1 000 mg прах за перорална суспензия, 500 mg (2 x 250 mg) таблетки и 1 000 mg (4 x 250 mg) капсули при здрави доброволци на гладно са съответно 0,29; 0,75; 0,34 и 1,07 mg/l. Времето до достигане на пикови плазмени концентрации (T_{max}) на азитромицин след перорално приложение варира от 2 до 3 часа. Средната абсолютна бионаличност при здрави доброволци след прием на 500 mg перорална суспензия и 1 000 mg прах за перорална суспензия в саше е съответно 37 % и 44 % при прием на гладно.

Ефектът на храната върху относителната перорална бионаличност на азитромицин зависи от лекарствената форма. След приложението на 500 mg перорална суспензия (40 mg/ml), 1 000 mg под формата на прах за перорална суспензия и 500 mg перорална доза азитромицин под формата на таблетки (2 x 250 mg) се постига сходна експозиция при прием с богата на мазнини храна спрямо прием на гладно. След приложението на единична доза 500 mg (2 x 250 mg) под формата на капсули с богата на мазнини храна спрямо прием на гладно средното съотношение на C_{max} и AUC_{0-24} е 52 % и 43 % по-ниско.

Таблица 5 показва средната стойност (SD) на фармакокинетичните параметри при възрастни здрави доброволци след стандартни схеми на прилагане на таблетки и капсули.

Таблица 5: AUC_{0-24} и C_{max} на азитромицин при 3-дневната и 5-дневната схема на прилагане в последния ден от приложението

Схема на прилагане, лекарствена форма	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)
3-дневна схема (500 mg дневно), таблетка	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
5-дневна схема (500 mg Д1, 250 mg Д2 до Д5), таблетка	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)
5-дневна схема (500 mg Д1, 250 mg Д2 до Д5), капсула	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

Разпределение

Азитромицин се разпределя в голяма степен и бързо от плазмата в екстраваскуларния компартимент, включително в тъканите, като сливици, бял дроб и тъкани на половите органи, както и в интрацелуларния компартимент, по-специално в неутрофилите, макрофагите и моноцитите. Фармакокинетичните проучвания показват значително по-високи концентрации на азитромицин в тъканите (до 50 пъти по-високи от максималната концентрация, наблюдавана в плазмата). Това показва екстензивно свързване с тези тъкани, с обем на разпределение в стационарно състояние, вариращ от 23 до 31 l/kg Фазата на преразпределение от интрацелуларния в екстрацелуларния компартимент и в плазмата може да доведе до удължено наличие на ниски концентрации след спиране на лечението.



Азитромицин показва ниска степен на свързване с плазмените протеини, главно с алфа 1-кисел гликопротеин, и степента на свързване намалява с повишаване на концентрациите на антибиотика: 50 %, 23 % и 7 % свързване с протеини при концентрации съответно 0,05; 0,1 и 1 mg/l.

Биотрансформация

Азитромицин се метаболизира в минимална степен в черния дроб. Основният път на биотрансформация е N-деметиране на захарта дезозамин. Другите пътища включват O-деметиране, хидролиза на кладинозата (деконюгиране на кладинозата (дезоксизахар)), и хидроксилиране на дезозамина (аминозахар) и макролидния пръстен.

Няма доказателства за клинично значимо индуциране или инхибиране на чернодробния цитохром CYP 3A4 чрез образуването на цитохром-метаболически комплекс. Също така не се установява автоиндуциран метаболизъм на азитромицин по този път.

Елиминиране

Азитромицин се елиминира главно чрез (активна) жлъчна екскреция като непроменено лекарство, но се елиминира и под формата на метаболити, които не притежават антибактериално действие. Екскрецията в урината представлява второстепенен път на елиминиране, като по-малко от 6 % от перорална доза и около 20 % от лекарството, което достига до системното кръвообращение, се екскретират в урината. Повече от 50 % от екскрецията във фецеса и 12 % от екскрецията в урината са под формата на непроменено съединение.

След приложението на единична доза азитромицин 500 mg е изчислен плазмен клирънс 630 ml/min с терминален полуживот приблизително 68 часа. Бъбречният клирънс обикновено е в диапазона 100-189 ml/min, значително по-нисък от плазменния клирънс, както се очаква поради относително слабото участие на бъбречния път на елиминиране.

Линейност/нелинейност

След перорално приложение на лекарствена форма с незабавно освобождаване пропорционалност на дозата по отношение на AUC_{0-24} и C_{max} е доказана в диапазона от 250 mg до 1 000 mg.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на азитромицин е оценена при 43 възрастни (на възраст 21 до 85 години) след пероралното приложение на единична доза азитромицин 1,0 g (4 x 250 mg капсули) при участници с $GFR > 80$ ml/min (n = 12), участници с GFR между 10 и 80 ml/min (n = 12) и участници с $GFR < 10$ ml/min (n = 19).

Фармакокинетиката на азитромицин при участници с GFR между 10 и 80 ml/min не се повлиява (средните C_{max} и AUC_{0-120} се увеличават съответно с 5,1 % и 4,2%, в сравнение с участници с $GFR > 80$ ml/min). Средните C_{max} и AUC_{0-120} се увеличават съответно с 61 % и 35 % при участници с $GFR < 10$ ml в сравнение с участници с $GFR > 80$ ml/min.

Липсват данни за пациенти, подложени на диализа, но поради механизма на елиминиране на азитромицин е малко вероятно отстраняването на активното вещество при диализата да е значително.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на азитромицин е проучена при 22 възрастни след пероралното приложение на единична доза азитромицин 500 mg (2 x 250 mg капсули) при участници с нормална чернодробна функция (n = 6), клас А по Child-Pugh (n = 10) и клас В по Child-Pugh (n = 6). Фармакокинетичните параметри на азитромицин при участници с клас А и В по Child-Pugh



Рugh са съответно 3 % и 19 % по-ниски по отношение на AUC_{0-inf} и 34 % и 72 % по-високи по отношение на C_{max} , в сравнение с участници с нормална чернодробна функция.

Старческа възраст

При доброволци в старческа възраст (> 65 години), на които е даден азитромицин 500 mg (2 x 250 mg капсули) в ден 1, последвано от 250 mg в дни от 2 до 5, на гладно, AUC_{0-24} в Дни 1 и 5 е съответно 3,0 и 2,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. В ден 5 са наблюдавани 29 % по-висока стойност на AUC_{0-24} , 8 % по-висока стойност на C_{max} и 37,5 % по-висока стойност на T_{max} в сравнение с по-млади доброволци (< 40 години). Тъй като тези разлики не се считат за клинично значими, не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна и чернодробна функция.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на азитромицин перорална суспензия е охарактеризирана при 14 деца на възраст 6 до 15 години с фарингит и при 7 деца на възраст 1 до 5 години с възпаление на средното ухо. При тези две проучвания азитромицин перорална суспензия е прилагана при доза 10 mg/kg в ден 1, последвано от 5 mg/kg в дни 2 до 5. След 5-дневно лечение средните стойности на AUC_{0-24} са съответно 3,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ и 1,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Средната стойност на C_{max} е 0,38 $\mu\text{g}/\text{ml}$, а съответната стойност на T_{max} е 2,4 часа при децата на възраст 6 до 15 години и 0,22 $\mu\text{g}/\text{ml}$ и 1,9 часа при децата на възраст 1 до 5 години. Средните стойности на C_{max} и AUC_{0-24} са 1,7 пъти по-високи при децата на възраст 6 до 15 години в сравнение с децата на възраст 1 до 4 години.

ФК при 3-дневен курс с азитромицин перорална суспензия при доза 10 mg/kg дневно е оценена също и при 16 деца, на 6 месеца до 10 години, с бактериални инфекции. Средната AUC_{0-24} при 7 деца на възраст 2 до 4 години е 2,90 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, докато при 8-те деца на възраст 5 до 10 години стойността е 2,08 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Ниска стойност на AUC_{0-24} 0,74 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ е регистрирана само при едно дете във възрастовата група от 6-месеца до 2 години.

Фармакокинетиката на единична доза азитромицин при педиатрични пациенти, на които са приложени дози 30 mg/kg, не е проучена.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност не показват нежелани реакции, очевидно свързани с хората, които все още не са разгледани в други точки на КХП.

Наблюдавана е обаче фосфолипидоза (интрацелуларно натрупване на фосфолипиди) в някои тъкани на мишки, плъхове и кучета, на които са приложени многократно дози азитромицин. Фосфолипидоза е наблюдавана в сходна степен в тъкани на новородени плъхове и кучета. Доказано е, че ефектът е обратим след спиране на лечението с азитромицин. Значимостта на тази находка за хората като цяло е неизвестна.

При проучванията при животни за ембриотоксични ефекти, извършени до умерено токсични за майката дози (2 до 3 пъти по-високи от максималната препоръчителна дневна доза при възрастни (500 mg на базата на площта на телесната повърхност)) не се наблюдава тератогенен ефект при мишки и плъхове. Доказано е, че азитромицин преминава през плацентата. При плъхове дози азитромицин 100 и 200 mg/kg телесно тегло/ден (2 до 3 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза 500 mg на базата на площта на телесната повърхност) водят до леко забавяне на феталната осификация и наддаването на тегло на майката. При пери- и постнаталните проучвания при плъхове се наблюдава леко забавяне след лечение с дози азитромицин 200 mg/kg/ден (3 пъти по-високи от максималната препоръчителна дневна доза при възрастни на базата на площта на телесната повърхност).



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Натриев лаурилсулфат
Лактоза, монохидрат/Царевично нишесте (85:15)
Магнезиев стеарат

Състав на твърдата желатинова капсула:

Титанов диоксид (E171)
Желатин
Азорубин, кармоизин (E122)

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

3 (три) години от датата на производство.

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Твърди желатинови капсули по 3 (три) броя или по 6 (шест) броя в блистер от PVC/AL фолио.
1 (един) блистер с листовка/информация за потребителя в картонена кутия.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Антибиотик-Разград АД
Бул. "Априлско въстание", № 68, офис 201
7200 Разград, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

№ 20140197

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

Дата на първо разрешаване: 20.06.2014
Дата на последно подновяване: 17.05.2019

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2025

