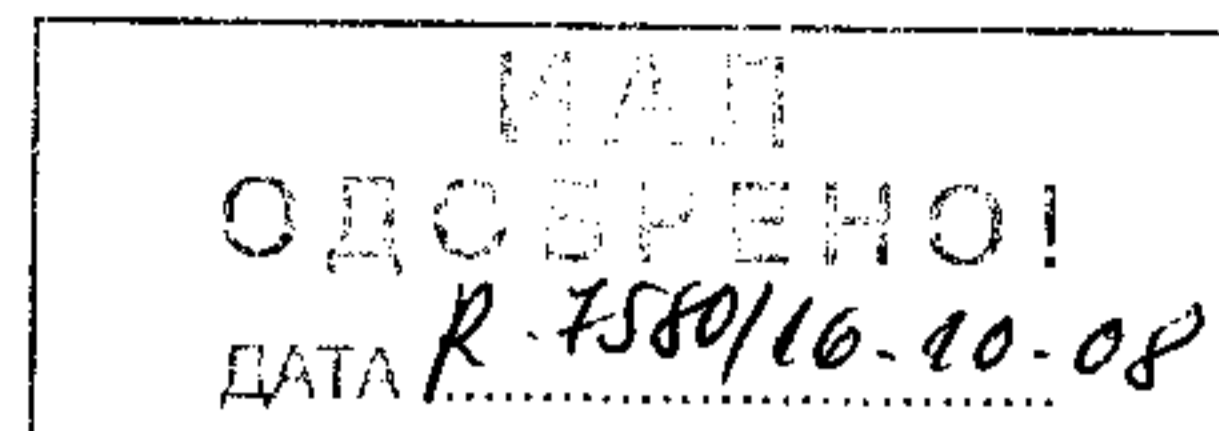


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VINOZYТ 200 mg/5 ml powder for oral suspension
БИНОЗИТ 200 mg/5 ml прах за перорална суспензия



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки 5 ml от приготвената суспензия съдържат 204,8 mg азитромицин монохидрат еквивалентен на 200 mg азитромицин.

Всеки 1 ml от приготвената суспензия съдържа 40,96 mg азитромицин монохидрат еквивалентен на 40 mg азитромицин.

Помощни вещества:

Захароза 3,70483 g/ 5 ml

Аспартам (E951) 0,030 g/ 5 ml

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорална суспензия.

Бял или сиво-белезникав кристален прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Азитромицин е показан за лечение на следните инфекции, когато са причинени от микроорганизми чувствителни спрямо азитромицин (виж точка 4.4 и 5.1):

- инфекции на горните дихателни пътища: синусити, фарингити, тонзилити
- остър среден отит
- инфекции на долните дихателни пътища: остър бронхит и лека до умерено тежка придобита в обществото пневмония
- инфекции на кожата и меките тъкани
- неусложнени уретрит и цервицит, причинени от *Chlamydia trachomatis*

Трябва да се вземе предвид официалното ръководство за правилно приложение на антибактериални средства.

Азитромицин не е средство на първи избор при емпирично лечение на инфекции в райони, където честотата на резистентните изолати е 10% или повече (виж точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни



При неусложнени уретрит и цервицит причинени от *Chlamydia trachomatis*, дозата е 1000 mg в еднократен перорален прием.

За всички други показания дозата е 1500 mg приложена под формата на 500 mg дневно в три последователни дни. Алтернативно същата обща доза (1500 mg) може да се приложи за период от 5 дни като се приемат 500 mg през първия ден и след това по 250 mg в дните от 2^{ри} до 5^{ти}.

Пациенти в напреднала възраст

При пациентите в напреднала възраст може да се прилага същата доза както при възрастни.

Деца и подрастващи (< 18 години)

Общата доза при деца на възраст 1 година и повече е 30 mg/kg, разделена на еднократни дневни дози от 10 mg/kg за три дни, или за период от пет дни, като се започва с еднократна доза от 10 mg/kg на първия ден, последвано от дози от 5 mg/kg дневно за следващите 4 дни в съответствие с представените по-долу таблици. Данните по отношение приложението при деца под 1 година са ограничени.

Телесно тегло (kg)	3-дневно лечение	5-дневно лечение		Обем на бутилката
	Ден 1-3 10 mg/kg/ден	Ден 1 10 mg/kg/ден	Ден 2-5 5 mg/kg/ден	
10 kg	2,5 ml	2,5 ml	1,25 ml	15 ml
12 kg	3 ml	3 ml	1,5 ml	15 ml
14 kg	3,5 ml	3,5 ml	1,75 ml	15 ml
16 kg	4 ml	4 ml	2 ml	15 ml
17 – 25 kg	5 ml	5 ml	2,5 ml	15 ml
26 – 35 kg	7,5 ml	7,5 ml	3,75 ml	22.5 ml
36 – 45 kg	10 ml	10 ml	5 ml	30 ml
> 45 kg	12,5 ml	12,5 ml	6,25 ml	22,5 ml + 15 ml

Дозата при лечение на фарингит, причинен от *Streptococcus pyogenes* представлява изключение: при лечение на фарингит, причинен от *Streptococcus pyogenes* азитромицин е доказал, че е ефективен, когато при деца се прилага като еднократна доза от 10 mg/kg или 20 mg/kg за 3 дни с максимална дневна доза от 500 mg. При тези две дозировки се наблюдава сравним клиничен ефект, дори когато ерадикацията на бактерия е по-значима при дневна доза от 20 mg/kg.

Пеницилинът, обаче, е препарат на първи избор при лечение на фарингит причинен от *Streptococcus pyogenes* и за профилактика на последващ ревматичен пристъп.

Пациенти с бъбречно увреждане:

При пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане (СГФ 10-80 ml/min) не е необходимо коригиране на дозите (вж. точка 4.4).

Пациенти с чернодробно увреждане:

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено увредена чернодробна функция (вж. точка 4.4).

Метод на приложение

Преди употреба прахът трябва да бъде разтворен с вода до получаване на бяла до белезникава хомогенна суспензия – вж точка 6.6. След разтваряне лекарството може да се приложи посредством РЕ/РР спринцовка за перорално приложение.



След приема на суспензията горчивият вкус може да се коригира чрез изпиване на плодов сок веднага след преглъщането. Азитромицин прах за перорална суспензия трябва да се прилага като еднократна дневна доза. Суспензията може да се приема едновременно с храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към азитромицин, към други макролидни антибиотици или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Както при еритромицин и другите макролидни антибиотици, рядко се съобщават сериозни алергични реакции, включително ангиоедем и анафилаксия (рядко фатални). Някои от тези реакции водят до рецидив на симптомите, поради което е необходим по-дълъг период на наблюдение и лечение.

Както при останалите антибиотици, препоръчително е да се следи за белези на суперинфекция с нечувствителни микроорганизми, включително гъбички.

При приложение на макролидни антибиотици са съобщавани случаи на псевдомембранозен колит. Тази диагноза също така трябва да се обсъди при пациенти, при които след започване на лечението с азитромицин се изяснява диария.

Няма опит по отношение безопасността и ефикасността на дългосрочното приложение на азитромицин при посочените по-горе индикации. В случай на бърз рецидив на инфекцията, както и при другите антибиотици, трябва да се обсъди лечение с друг антимикробен препарат.

Поради теоретичната възможност за ерготизъм азитромицин и ерготаминови деривати не трябва да бъдат прилагани едновременно (виж точка 4.5).

При лечение с други макролиди се наблюдават удължена реполяризация на сърдечния мускул и QT-интервал, водещи до риск от настъпване на сърдечна аритмия и torsades de pointes. Сходен ефект при азитромицин не може да бъде напълно изключен при пациенти с повишен риск от удължаване на реполяризацията на сърдечния мускул. Поради това азитромицин не трябва да се прилага:

- при пациенти с вродено или документирано придобито удължаване на QT-интервала.
- едновременно с други активни субстанции, които удължават QT – интервала, като антиаритмици от класове IA и III, цизаприд и терфенадин.
- при пациенти с електролитни нарушения, особено в случаите на хипокалиемия и хипомагнезиемия
- при пациенти с клинично значима брадикардия, аритмия или тежка сърдечна недостатъчност.

Следващата информация трябва да се вземе в предвид преди да се предприеме азитромицин

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



В районите с висока честота на резистентност спрямо еритромицин А е особено важно да се има предвид еволюцията в модела на чувствителността спрямо азитромицин и другите антибиотици.

Както и при другите макролиди в някои европейски държави се съобщава за висока честота на резистентност на *Streptococcus pneumoniae* (> 30 %) спрямо азитромицин (виж точка 5.1). Това трябва да се има предвид, когато се провежда лечение на инфекции, причинени от *Streptococcus pneumoniae*.

Фарингит/тонзилит

Азитромицин не е средство на първи избор при лечение на фарингит и тонзилит причинени от *Streptococcus pyogenes*. При тези индикации, както и за профилактика на остър ревматичен пристъп лечението на първи избор е пеницилин.

Синузит

Често азитромицин не е средство на първи избор при лечение на синузит.

Остър среден отит

Често азитромицин не е средство на първи избор при лечение на остър среден отит.

Инфектирани рани от изгаряне

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

Заболявания, предавани по полов път

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

Азитромицин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с неврологични или психични нарушения.

Приложение при бъбречно увреждане: Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (СГФ 10–80 ml/min). Препоръчва се повишено внимание при тежко бъбречно увреждане (СГФ < 10 ml/min), тъй като може да се повиши системната експозиция (виж точка 5.2).

Приложение при чернодробно увреждане: Тъй като азитромицин се метаболизира в черния дроб и се екскретира през жлъчката, лекарственият продукт не трябва да се прилага при пациенти страдащи от тежко чернодробно заболяване. Не са провеждани проучвания относно лечението на тези пациенти с азитромицин. При настъпване на тежко чернодробно увреждане лечението с азитромицин трябва да се преустанови.

Пациенти с редки наследствени проблеми, като непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство, тъй като то съдържа захароза.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Теофилин

Фармакокинетичните проучвания не показват взаимодействие между азитромицин и теофилин при едновременно приложение при здрави доброволци. Въпреки това поради съобщавани



взаимодействия на други макролиди с теофилин, се препоръчва повишено внимание за симптомите, насочващи към повишени теофилинови нива.

Перорални кумаринови антикоагуланти

Във фармакокинетични проучвания при здрави доброволци азитромицин не повлиява антикоагулантния ефект на 15 mg еднократна доза варфарин. Има съобщения за усилена антикоагулация при едновременното приложение на азитромицин с перорални кумаринови антикоагуланти. Въпреки че не е установена причинна връзка, трябва да се обърне внимание на честотата на измерването на протромбиновото време.

Карбамазепин

Във фармакокинетично проучване на взаимодействие при здрави доброволци не се наблюдава значим ефект върху фармакокинетиката на карбамазепин или неговия активен метаболит.

Ерготаминови производни

При пациенти, които провеждат лечение с ерготаминови производни може да се индуцира ерготизъм при едновременно приложение на някои макролидни антибиотици. Няма налични данни относно възможните взаимодействия между ерготаминови производни и азитромицин. Тъй като е налице теоретична възможност за ерготизъм, азитромицин не трябва да се комбинира с ерготаминови производни.

Циклоспорин

Поради ограничените фармакокинетични данни за взаимодействие между азитромицин и циклоспорин при здрави доброволци трябва да се обърне специално внимание при едновременно приложение на тези лекарствени продукти. В случай че е необходимо такава нивата на циклоспорин трябва да се проверяват и при необходимост дозата на циклоспорин трябва да се коригира.

Дигоксин

Известно е, че някои макролидни антибиотици ограничават метаболизма на дигоксин в червата. При пациенти, които получават едновременно лечение с азитромицин и дигоксин трябва да се обърне внимание на възможно повишение на дигоксиновите нива и тези нива трябва да се мониторират.

Антиациди

Във фармакокинетично проучване на ефекта от едновременното приложение на антиациди и азитромицин не се наблюдава повлияване на общата бионаличност, въпреки че максималната серумна концентрация намалява с 30%. Азитромицин трябва да се приема поне 1 час преди или 2 часа след приема на антиациди.

Циметидин

Еднократна доза циметидин приложена 2 часа преди азитромицин няма ефект върху фармакокинетиката на азитромицин.

Метилпреднизолон

Във фармакокинетично проучване на взаимодействието при здрави доброволци не се наблюдава значим ефект върху фармакокинетиката на метилпреднизолон.

Зидовудин

Еднократни дози от 1000 mg азитромицин и многократни дози от 600 mg или 1200 mg азитромицин нямат ефект върху плазмената фармакокинетика или бъбречната екскреция на



зидовудин или неговите глюкуронирани метаболити. При приложението на азитромицин, обаче, концентрацията на фосфорилирания зидовудин, който е клинично активния метаболит, се повишава в периферните кръвни мононуклеарни клетки. Клиничната значимост на тази находка все още е неясна, но вероятно може да бъде преимущество за пациентите.

Терфенадин

Азитромицин няма ефект върху фармакокинетиката на терфенадин приложен на всеки 12 часа в препоръчаната дозировка от 60 mg. Прибавянето на азитромицин не води до значима промяна на сърдечната реполяризация (QT-интервал), измерена при равновесна доза терфенадин.

Цизаприд

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

Диданозин

При сравняване с плацебо при 6 тестови лица, дневни дози от 1200 mg азитромицин с диданозин не са показали ефект върху фармакокинетиката на диданозин.

Рифабутин

Едновременното приложение на азитромицин и рифабутин няма ефект върху серумните концентрации на двата лекарствени продукта. Неутропения се наблюдава при пациенти, на които се прилага едновременна терапия с азитромицин и рифабутин. Въпреки факта, че неутропенията се свързва с приложението на рифабутин, не е установена причинна връзка с комбинацията с азитромицин.

Астемизол, триазолам, мидазолам, алфентанил

Няма известни данни по отношение на взаимодействия с астемизол, триазолам, мидазолам или алфентанил. Препоръчва се повишено внимание при едновременното приложение на тези лекарства с азитромицин, поради засилване на ефектите им.

Индинавир

Съпътстващото приложение на еднократна доза от 1200 mg азитромицин няма статистически значим ефект върху фармакокинетиката на индинавир прилаган в доза 800 mg три пъти дневно за 5 дни.

Нелфинавир

Приложението на 1200 mg азитромицин към поддържаща доза нелфинавир (750 mg 3 пъти дневно) води до средно 16% понижаване на AUC на нелфинавир, повишаване на AUC на азитромицин и C_{max} със съответно 113% и 136%. Не е необходимо коригиране на дозата, но пациентите трябва да се наблюдават за известните нежелани ефекти на азитромицин.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно и добре контролирани проучвания при бременни жени. Експериментални проучвания при животни показват преминаване през плацентата. Не се наблюдават тератогенни ефекти при репродуктивни проучвания при плъхове (виж точка 5.3). Безопасността на приложението на активното вещество азитромицин по време на бременност



не е потвърдена. Поради това азитромицин не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случаи на крайна необходимост, когато няма други адекватни алтернативи.

Кърмене

Азитромицин преминава в кърмата. По време на приема на азитромицин кърменето трябва да се прекрати, тъй като не е известно дали азитромицин има нежелани ефекти върху кърмачето. Възможно е да настъпят диария, гъбична инфекция на лигавиците и сенсibiliзиране. Препоръчва се по време на лечението и още два дни след преустановяването му кърмата да се изхвърля. След това кърменето може да бъде подновено.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма налични данни относно ефекта на азитромицин върху способността за шофиране и работа с машини. Необходимо е повишено внимание при поява на нежелани ефекти като замаяност и конвулсии.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции се дефинират, както следва:

Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (не може да се определи от наличните данни).

При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната тежест.

Сърдечни нарушения

Редки: Палпитации, аритмия (включително камерна тахикардия).

Налице е потенциален риск от удължаване на QT-интервала и поява на torsades при предразположени пациенти (виж точка 4.4).

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи

Редки: Тромбоцитопения, хемолитична анемия и преходни епизоди на лека неутропения се наблюдават в клинични проучвания. Не може да се установи причинна връзка с употребата на азитромицин.

Нарушения на нервната система

Нечести: Замаяност, конвулсии, главоболие, сомнолентност, промяна в обонянието и /или вкуса.

Редки: Парестезии, синкоп, безсъние, хиперактивност.

Нарушения на ухото и лабиринта

Редки: Загуба на слуха, включително глухота и/или тинитус са наблюдавани при дългосрочно приложение на високи дози азитромицин по време на клинични проучвания. Случаите, в които е имало данни от последващи съобщения са показали, че по-голямата част от тези нежелани лекарствени реакции са обратими.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Гадене, повръщане, диария, стомашно-чревни симптоми (болка/кράмпи).

Нечести: Много воднисти изпражнения (вследствие на нечесто дехидратиране на системата), флатуленция, храносмилателни нарушения.



Редки: Запек, промяна в цвета на езика, панкреатит. Съобщени са случаи на промяна в цвета на зъбите и случаи на псевдомембранозен колит.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки: Интерстициален нефрит, остра бъбречна недостатъчност.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: Алергични реакции, включително кожен обрив и сърбеж.

Редки: Алергични реакции, включително ангиоедем, уртикария, фоточувствителност. Сериозни кожни реакции като еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: Артралгии.

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: Анорексия.

Инфекции и паразитози

Нечести: Вагинит.

Редки: Кандидиаза.

Съдови нарушения

Редки: Хипотония.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Редки: Астения, умора, неразположение.

Нарушения на имунната система

Редки: Анафилаксия, включително едем (рядко фатален) (виж точка 4.4).

Хепатобилиарни нарушения

Редки: Променена чернодробна функция, включително хепатит и холестатична жълтеница са съобщавани, също така редки случаи на чернодробна некроза и недостатъчност, които в редки случаи водят до фатален изход.

Психични нарушения

Редки: Агресивни реакции, безпокойство, тревожност, нервност, деперсонализация, при по-възрастни пациенти може да настъпи делир.

4.9 Предозиране

Симптомите, които настъпват при по-високи от препоръчаните дози са еднакви с известните нежелани лекарствени реакции на нормалната доза. Характерните симптоми на предозиране с макролидни антибиотици са: обратима загуба на слуха, изразено гадене, повръщане и диария. В случаите на предозиране са показани стомашна промивка и общи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА



5.1 Фармакодинамични свойства

Общи свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериални средства за системно приложение; макролиди; азитромицин, АТС код: J01FA10

Механизъм на действие

Азитромицин е азалид, подклас на макролидните антибиотици. Посредством свързване с 50S-субединицата на рибозомите, азитромицин предотвратява транслокацията на пептидни вериги от едната страна на рибозомата към другата. В резултат се предотвратява РНК-зависимата протеинова синтеза при чувствителните организми.

Връзка ФК/ФД

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

Механизъм на резистентност:

Резистентността към азитромицин може да бъде унаследена или придобита. Налице са три главни механизма на резистентност при бактериите: промяна на прицелното място, промяна на антибиотичния транспорт и модифициране на антибиотика.

Пълна кръстосана резистентност съществува при *Streptococcus pneumoniae*, бета-хемолитичен стрептокок от група А, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, включително метицилин резистентни *S. aureus* (MRSA) спрямо еритромицин, азитромицин, други макролиди и линкозамини.

Граници на чувствителност

Съгласно CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) са дефинирани следните граници на чувствителност за азитромицин:

- чувствителен $\leq 2 \mu\text{g/ml}$; резистентен $\geq 8 \mu\text{g/ml}$
- *Haemophilus* spp.: чувствителен $\leq 4 \mu\text{g/ml}$
- *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*: чувствителен $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$; резистентен $\geq 2 \mu\text{g/ml}$.

Чувствителност

Честотата на придобитата резистентност може да варира географски и във времето при избрани видове и е желателно да се получи местна информация за чувствителността, особено в случаите на лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се потърси съвет от експерт, когато местната честота на резистентност е такава, че ползата от препарата, при поне част от инфекциите е под въпрос.

Патогени, при които резистентността може да бъде проблем: честотата на резистентността е равна или по-голяма от 10% в поне една държава от Европейската общност.

Таблица за чувствителност

Обичайно чувствителни видове
Аеробни Грам-негативни микроорганизми
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Moraxella catarrhalis</i> *



<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Други микроорганизми
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycoplasma pneumonia*</i>
Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем
Аеробни Грам-позитивни микроорганизми
<i>Staphylococcus aureus*</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae*</i>
<i>Streptococcus pyogenes*</i>
Други микроорганизми
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
Микроорганизми с унаследена резистентност
<i>Staphylococcus aureus</i> – метицилин резистентни и еритромицин резистентни щамове
<i>Streptococcus pneumoniae</i> – пеницилин резистентни щамове
<i>Escherichia coli</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Klebsiella spp.</i>

* Клиничната ефективност се демонстрира посредством чувствителни изолирани микроорганизми при одобрени клинични показания.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Бионаличността на азитромицин след перорално приложение е приблизително 37%. Максимални плазмени нива се достигат 2-3 часа след приема на лекарствения продукт.

Разпределение

След перорално приложение азитромицин се разпределя в цялото тяло. Фармакокинетичните проучвания ясно показват по-високи нива на азитромицин в тъканите в сравнение с плазмата (до 50 пъти над максималните концентрации в плазмата). Това показва, че веществото се свързва в тъканите в значителни количества.

Концентрациите в инфектирани тъкани като бели дробове, сливици и простата са по-високи от MRC90 на най-често наблюдаваните патогени след еднократна доза от 500 mg.

Свързването със серумните протеини на азитромицин е вариабилно и варира в зависимост от серумната концентрация от 52% при 0,05 mg/l до 12% при 0,5 mg/l. Равновесният обем на разпределение е 31,1 l/kg.

Елиминиране

Крайният плазмен полуживот на елиминиране следва полуживота на тъканно изчерпване от 2 до 4 дни.

Приблизително 12% от интравенозно приложената доза азитромицин за период от 3 дни се екскретира непроменен с урината. Високи концентрации непроменен азитромицин се установяват в жлъчката при хора. В нея също така се откриват десет метаболита (получени при N- и O- дезметилиране, при хидроксилиране на дезозамин и агликоновите диверсификации и при



разцепване на кладинозните конюгати). Сравнение на течна хроматография и методи за микробиологична оценка показва, че тези метаболити са микробиологично неактивни. В животински модел високи концентрации азитромицин се установяват във фагоцитите. Също така е показано, че при активна фагоцитоза се освобождават по-високи концентрации азитромицин в сравнение с неактивната фагоцитоза. В животински модел е представено, че този процес допринася за акумулирането на азитромицин в инфектираната тъкан.

Фармакокинетика при специални популации

Бъбречна недостатъчност

След еднократна доза азитромицин от 1 g, средните C_{max} и AUC_{0-120} се повишават със съответно 5,1% и 4,2%, при лица с леко до умерено бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация 10-80 ml/min) в сравнение нормалната бъбречна функция (СГФ > 80 ml/min). При лица с тежко бъбречно увреждане, средните C_{max} и AUC_{0-120} се повишават със съответно 61% и 35% в сравнение с нормата.

Чернодробна недостатъчност

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане няма данни за изразено изменение на серумната фармакокинетика на азитромицин в сравнение с нормалната чернодробна функция. При тези пациенти изглежда се увеличава уринната екскреция на азитромицин с цел да се компенсира редуцирания чернодробен клирънс.

Пациенти в напреднала възраст

Фармакокинетиката на азитромицин при мъже в напреднала възраст е сходна с тази при млади възрастни; при жени в напреднала възраст, обаче, въпреки че се наблюдават по-високи максимални плазмени концентрации (повишени с 30-50%), не настъпва значимо кумулиране.

Новородени, малки деца, деца и подрастващи

Фармакокинетиката е проучена при деца на възраст 4 месеца – 15 години, които приемат капсули, гранули или суспензия. При 10 mg/kg на първия ден последвани от 5 mg/kg в дните от втори до пети, достигнатата C_{max} е малко по-ниска от тази при възрастните с 224 ug/l при деца на възраст 0,6-5 години и след 3 дневно дозиране и 383 ug/l при тези на възраст 6-15 години. $t_{1/2}$ от 36 h при по-големите деца е в очаквания диапазон за възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При изпитвания с животни, в които прилаганите дози достигат до 40 пъти клиничните терапевтични дози е установено, че азитромицин причинява обратима фосфолипидоза, но по правило не се наблюдават истински токсикологични последствия, които да се асоциират с това. Значимостта на тези данни за хората, получаващи азитромицин в съответствие с препоръките, не е известна.

Електрофизиологични изследвания показват, че азитромицин удължава QT-интервала.

Мутагенен потенциал:

Няма данни за потенциал за генетични и хромозомни мутации в *in vivo* и *in vitro* тестовите модели.

Репродуктивна токсичност:

В проучвания за ембриотоксичност при мишки и плъхове не се наблюдават тератогенни ефекти. При плъхове дози на азитромицин от 100 и 200 mg/kg телесно тегло/дневно водят до



леко изразена ретардация на осификацията на фетуса и на майчиното наддаване на тегло. При пери-/постнатални проучвания при плъхове, се наблюдава леко изразена ретардация във физическото развитие и забавяне в развитието на рефлексите след лечение с 50 mg/kg/дневно и по-висока доза азитромицин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Ксантанова гума
Хидроксипропилцелулоза
Тринатриев фосфат, безводен
Силициев диоксид, колоиден безводен
Аспартам (E951)
Аромат на крем карамел
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Прах за перорална суспензия: 36 месеца.
Готова суспензия: 5 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Прах за перорална суспензия: Да се съхранява при температура под 30°C.
Готова суспензия: Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5 Данни за опаковката

HDPE бутилки с PP/ PE капачка, защитена от отваряне от деца, със задържащ пръстен.
PE/PP-дозираща спринцовка (10 ml), градуирана през деления от 0,25 ml.

Съдържание на бутилката след разтваряне: 15 ml (600 mg), 20 ml (800 mg), 22,5 ml (900 mg), 30 ml (1 200 mg) и 37,5 ml (1 500 mg).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне на суспензията:
Леко разклатете сухият прах. Прибавете посоченото по-долу количество вода към праха.

За бутилка от 15 ml (600 mg): прибавете 7,5 ml вода.
За бутилка от 20 ml (800 mg): прибавете 10,0 ml вода.
За бутилка от 22,5 ml (900 mg): прибавете 11,0 ml вода.



За бутилка от 30 ml (1 200 mg): прибавете 15,0 ml вода.
За бутилка от 37,5 ml (1 500 mg): прибавете 18,5 ml вода.

Разклатете добре, докато се получи бяла до белезникава хомогенна суспензия. При приложение, адаптера на спринцовката трябва да бъде поставен на гърлото на бутилката и капачката трябва да се отвори.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovskova 57, 1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20080260

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

03.12.2008

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври 2008

