

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АЗИМЕД Авиум 600 mg филмирани таблетки
AZIMED Avium 600 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 628,85 mg азитромицин дихидрат (*azithromycin dihydrate*), съответстващ на 600 mg азитромицин.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Бели до почти бели овални, двойноизпъкнали таблетки с делителна черта.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

АЗИМЕД Авиум филмирани таблетки 600 mg е показан самостоятелно или в комбинация с рифабутин за профилактика срещу инфекции, причинени от групата на *Mycobacterium avium-intracellulare* комплекс (MAC). Тези инфекции обикновено се срещат при пациенти с HIV инфекция, които са в крайните стадии на болестта.

При лечение с антибиотици трябва да се има предвид официалното ръководство за правилната употреба на антибактериални лекарства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни:

АЗИМЕД Авиум филмирани таблетки 600 mg трябва да се прилагат един път седмично и препоръчаната доза е 1 200 mg.

Бъбречна недостатъчност

При пациенти с леко до умерено увредена бъбречна функция (креатининов клирънс 10 – 80 ml/min) не е необходима корекция на дозировката. Не са провеждани проучвания при пациенти със стойности на креатининовия клирънс <40 ml/min, поради което антибиотикът трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане ($Cl_{CR} < 10$ ml/min).

Чернодробна недостатъчност

Азитромицин се метаболизира в черния дроб и се екскретира чрез жлъчката. Антибиотикът не трябва да се прилага при пациенти, страдащи от тежка чернодробна недостатъчност. Не са провеждани проучвания, свързани с прилагане на азитромицин при тази група пациенти.

Деца:

Не е установена ефикасността и безопасността на Азимед за профилактика на MAC-инфекции

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20100584
Разрешение №	1 - 10268 / 16. 09. 2010
Одобрение №/.....

при деца.

Пол

Няма значителни различия в чувствителността към азитромицин между двата пола. Не е необходимо коригиране на дозировката въз основа на пола.

Дозировка в старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата във връзка с възрастта. При проучване на здрави възрастни лица между 65 и 85 години, фармакокинетичните параметри на азитромицин при възрастните мъже са подобни на тези при по-младите възрастни хора. При по-възрастните жени са наблюдавани по-високи пикови концентрации (повишени от 30 до 50%), но не е установено значително кумулиране. Азитромицин може да се прилага без възрастови ограничения. Началните клинични проучвания с азитромицин са показали по-ниска честота на нежелани реакции на включените в проучването възрастни лица (9%) в сравнение с общата популация (12%).

Начин на приложение:

АЗИМЕД Авиум 600 mg филмирани таблетки трябва да се поглъщат цели, един път дневно, 1 час преди или 2 часа след хранене.

4.3 Противопоказания

Азитромицин е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към азитромицин, макролиди или някое от помощните вещества.

Поради теоретичната възможност от поява на ерготизъм, азитромицин не бива да се прилага заедно с лекарствени продукти, съдържащи ерготаминови производни.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

В редки случаи се съобщават сериозни алергични (рядко фатални) реакции, като ангиоедем, анафилаксия и дерматологични реакции, включващи синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза. Въпреки първоначалното успешно симптоматично лечение на алергичните симптоми, при прекъсване на симптоматичното лечение алергичните симптоми могат да се появят отново при някои пациенти без допълнителна експозиция на азитромицин. Тези пациенти се нуждаят от продължително наблюдение и симптоматично лечение. По настоящем не е известна връзката на тези епизоди с продължителния тъканен полуживот на азитромицин и последващата продължителна експозиция към антигена.

Доказано, че азитромицин е безопасен и ефективен при лечение на пневмония, придобита в обществото, дължаща се на *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* или *Streptococcus pneumoniae* при пациенти, подходящи за перорална терапия. Азитромицин не трябва да се използва при пациенти с пневмония, за които е доказано, че не са подходящи за перорална терапия поради умерено до тежко заболяване или наличие на някои рискови фактори, като: пациенти с муковисцидоза, пациенти с придобити нозокомиални инфекции, пациенти с известна или подозирана бактериемия, пациенти, които се нуждаят от хоспитализация, пациенти в старческа възраст или деменция, или пациенти със значителни здравни проблеми, които могат да компрометират тяхната способност да се повлияят от лечението (включително имунодефицит или функционална аспления).

Както при всички антибиотици е докладван псевдомембранозен колит, чиято тежест варира от лек до животозастрашаващ. Тази диагноза трябва да се има предвид при пациенти с диария след приложение на антибактериални средства.

При лечение с други макролиди са наблюдавани удължаване на сърдечната реполаризация и QT интервал, които са свързани с риск от развитие на сърдечна аритмия и torsades de pointes. Подобен ефект при азитромицин не може да бъде изключен напълно при пациенти с повишен риск за удължена сърдечна реполаризация (вж. точка 4.8).

Обикновено пеницилин е терапия първа линия при лечение на фарингити и тонзилити, причинени от *Streptococcus pyogenes*, както и за профилактика на остра ревматична треска. В повечето случаи азитромицин е ефективен срещу стрептококи, причиняващи инфекции на назофаринкса, но няма данни за неговата ефикасност при предотвратяване на остра ревматична треска.

Както и при други антибактериални лекарствени продукти, съществува вероятност от поява на суперинфекции (напр. гъбични инфекции).

Тъй като основният път на елиминиране на азитромицин е през черния дроб, необходимо е повишено внимание при приложението на азитромицин при пациенти с тежко чернодробно заболяване (вж. точка 5.2).

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <10 ml/min) е наблюдавано 33-процентно повишение на системната експозиция на азитромицин.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Необходимо е повишено внимание, когато азитромицин се използва при пациенти, приемащи други лекарствени продукти, които могат да удължават QT интервала (вж. точка 4.4).

Антиациди: При проучване на ефекта върху фармакокинетиката на азитромицин при едновременната употреба с антиацидни лекарствени продукти не са наблюдавани промени в неговата бионаличност, въпреки че измерените плазмени концентрации се понижават до 30%. Азитромицин трябва да се вземе най-малко 1 час преди и 2 часа след прием на антиациден продукт.

Карбамазетин: При проучване на фармакокинетичните взаимодействия, проведено при здрави доброволци, е установено, че азитромицин не повлиява значимо плазмените нива на карбамазепин или на активните му метаболити.

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

Циклоспорин: Във фармакокинетично проучване при здрави доброволци, при които е приложена перорална доза азитромицин от 500 mg дневно за 3 дни, последвана от еднократна перорална доза циклоспорин 10mg/kg е установено, че получените C_{max} и AUC_{0-5} на циклоспорин са значително повишени (съответно 24% и 21%), без да се наблюдават значими промени в $AUC_{0-\infty}$. Следователно е необходимо внимание преди да се приложат едновременно тези лекарства. Ако е необходимо едновременното приложение на двете лекарства, нивата на циклоспорин трябва да се мониторира и дозата да бъде коригирана съответно.

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

Дигоксин: Има съобщения, че някои макролидни антибиотици нарушават чревния метаболизъм на

дигоксин при някои пациенти. Този факт трябва да се има предвид при пациенти, едновременно приемащи азитромицин и дигоксин. Възможно е повишаване на концентрацията на дигоксин и се препоръчва мониториране на стойностите му в плазмата.

Ерготаминови производни: Поради теоретичната възможност от поява на ерготизъм не се препоръчва едновременното им прилагане с азитромицин (вж. точка 4.3).

Метилпреднизолон: При проучване на фармакокинетичните взаимодействия при здрави доброволци е установено, че азитромицин не повлиява значимо фармакокинетиката на метилпреднизолон.

Нелфинавир: Проучвания, проведени с азитрамицин с незабавно освобождаване показват, че едновременното приложение на нелфинавир при равновесни плазмени концентрации предизвиква повишени плазмени концентрации на азитромицин. Въпреки, че не се препоръчва корекция на дозата на азитромицин при комбинирано приложение с нелфинавир има основание за внимателно проследяване за известни нежелани лекарствени реакции на азитромицин.

Терфенадин: Появата на сериозни ритъмни нарушения, след приемане на други анти-инфекциозни продукти в комбинация с терфенадин, при пациенти с удължен QT интервал, е довело до провеждане на проучвания върху възможните взаимодействия. Фармакокинетичните проучвания не съобщават данни за взаимодействия между азитромицин и терфенадин. Съобщени са редки случаи, където вероятността за подобно взаимодействие не може напълно да се изключи, но няма конкретни доказателства за тяхната проява. Както и при другите макролиди, азитромицин трябва да се прилага с повишено внимание при комбиниране с терфенадин.

Теофилин: Няма данни за клинично значимо фармакокинетично взаимодействие при едновременното приложение на азитромицин и теофилин при здрави доброволци. Комбинирането на теофилин с други макролидни антибиотици може да доведе до повишаване на плазмените теофилинови нива.

Зидовудин: Еднократни дози от 1 000 mg и приложени многократно дози от 1 200 mg или 600 mg азитромицин, имат слаб ефект върху показателите на плазмената фармакокинетика или екскрецията на зидовудин и на неговия глюкурониран метаболит чрез урината. Приемането на азитромицин повишава концентрациите на клинично активния метаболит фосфорилиран зидовудин в мононуклеарните клетки на периферното кръвообръщение. Клиничното значение на тези данни не е напълно изяснено, но те могат да са от полза за пациентите.

Диданозин: Едновременното прилагане на 1 200 mg азитромицин дневно с 400 mg дневно диданозин при 6 пациенти не променя равновесната фармакокинетика на диданозин в сравнение с плацебо.

Рифабутин: Едновременното прилагане на рифабутин и азитромицин не повлиява серумните концентрации и на двете лекарства. Установена е неутропения при комбинираното им приложение. Тя се свързва с прилагането на рифабутин и не е установена причинно-следствена връзка с употребата на азитромицин.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност: Репродуктивните проучвания при животни са проведени в дози, чиито концентрации са умерено токсични за майката. При тези проучвания не са установени данни за увреждане на плода, дължащи се на азитромицин. Няма обаче адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Тъй като репродуктивните проучвания при животни не винаги са показателни за повлияването при хора, азитромицин трябва да се използва по време на бременност само при липса на друга алтернатива.

Кърмене: Няма данни за това дали азитромицин се екскретира в кърмата, по тази причина азитромицин да се използва при кърмещи жени само, ако няма друга алтернатива и след внимателна оценка на отношението полза/риск.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за влияние на азитромицин върху способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Азитромицин се понася добре с ниска честота на нежелани реакции.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Тромбоцитопения

По време на клиничните проучвания рядко се съобщава за поява на лека и преходна неутропения. Не е потвърдена причинно-следствената връзка с лечението с азитромицин.

Психични нарушения

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Агресивност, безпокойство, тревожност и нервност.

Нарушения на нервната система

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Замаяност/световъртеж, сънливост, главоболие, гърчове (установени след употреба и на други макролиди), промяна на вкуса, синкоп

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Парестезии и астения

Безсъние и хиперактивност

Нарушения на ухото и лабиринта

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Установено е, че макролидите предизвикват увреждания на слуха. При някои пациенти се съобщава за слухови нарушения, глухота, шум в ушите. Много от тези случаи са свързани с експериментални проучвания, при които азитромицин е използван във високи дози и за продължителен период от време. Според наличните данни от проследяване на пациентите голямата част от тези нарушения са с преходен характер.

Сърдечни нарушения

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Сърцебиене, аритмия, свързана с камерна тахикардия (наблюдавани и след употреба на други макролиди). Има редки съобщения за удължаване на QT и torsades de pointes (вж. точка 4.4).

Съдови нарушения

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Хипотония

Стомашно-чревни нарушения

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Гадене, повръщане, диария, стомашен дискомфорт (болка/спазми)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Кашави изпражнения, газове, нарушено храносмилане, анорексия, диспепсия.

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Запек, промяна в цвета на езика, панкреатит, псевдомембранозен колит.

Хепато-билиарни нарушения

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Наблюдавани са хепатит и холестатичен иктер, включително нарушения в стойностите на

чернодробните ензими. В редки случаи се съобщава и за чернодробна некроза и чернодробна недостатъчност с фатален изход.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Алергични реакции, включително сърбеж и обрив

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Алергични реакции, включително ангионевротичен оток, уртикария, фоточувствителност; сериозни кожни нарушения като мултиформен еритем, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Артралгия

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Интерстициален нефрит и остра бъбречна недостатъчност

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

Вагинит

Инфекции и инфестации

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Кандидоза

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)

Анафилактични реакции, включително оток (в редки случаи с фатален изход); умора, отпадналост.

4.9 Предозиране

Нежеланите ефекти, наблюдавани след използване на дози, по-високи от препоръчаните, са подобни на тези, които се наблюдават при прием на терапевтични дози.

Типичните симптоми на предозиране на макролидните антибиотици включват обратима загуба на слуха, тежко изразено гадене, повръщане и диария. В такива случаи е необходимо да се включат симптоматично повлияващи лекарства, както и да бъдат взети мерки за поддържане на жизнените функции при необходимост.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства, макролиди

АТС код: J01F A10

Механизъм на действие:

Азитромицин е азалид, подклас на макролидните антибиотици. Молекулата е получена чрез прибавяне на азотен атом към лактонния пръстен на еритромицин А. Химическото име на азитромицин е 9-deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin А. Молекулната маса е 749,0.

Механизмът на действие на азитромицин се основава на потискане синтезата на протеини в бактериите, чрез свързване с 50S рибозомна субединица и инхибиране на пептидната транслокация.

Механизъм за възникване на резистентност:

Резистентността към азитромицин може да е вродена или придобита. Основните механизми за възникване на резистентност при бактериите са три: промяна в мястото на действие, промяна в транспортните механизми на антибиотика, модифициране на антибиотика.

Пълна кръстосана резистентност е установена при *Streptococcus pneumoniae*, β -хемолитични стрептококи от група А, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, включително метицилин резистентните щамове на *S. aureus* (MRSA) към еритромицин, азитромицин, други макролиди и линкозамиди.

Гранични стойности:

Чувствителност на типични патогени към азитромицин:

NCCLS:

- чувствителен ≤ 2 mg/l; резистентен ≥ 8 mg/l
- *Haemophilus spp.*: чувствителен ≤ 4 mg/l
- *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*:
чувствителен $\leq 0,5$ mg/l; резистентен ≥ 2 mg/l

Чувствителност

Честотата на придобитата резистентност може да варира в зависимост от географското положение и с времето за определени видове. По тази причина е препоръчително наличие на информация, относно резистентността в конкретната страна, особено при лечение на тежки инфекции. Необходимо е експертно мнение, в случай че особеностите на резистентността подлагат под въпрос ефективността от прилагането на азитромицин.

Антибактериален спектър на азитромицин

Чувствителни микроорганизми

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Staphylococcus aureus – метицилин чувствителни
Streptococcus pneumoniae – пеницилин чувствителни
Streptococcus pyogenes (група А)

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Legionella pneumophila
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida

Анаеробни микроорганизми

Clostridium perfringens
Fusobacterium spp.
Prevotella spp.
Porphyromonas spp.

Други микроорганизми

Chlamydia trachomatis

Азитромицин демонстрира ефективност спрямо опортюнистични патогени, свързани с

HIV-инфекция – Mycobacterium avium – intracellulare, Pneumocystis carinii и Toxoplasma gondii.

Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Streptococcus pneumoniae

Пеницилин - средно чувствителни

Пеницилин – резистентни

Микроорганизми с вродена резистентност

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Enterococcus faecalis

Staphylococci MRSA, MRSE*

Анаеробни микроорганизми

Групата на Bacteroides fragilis

* Метицилин - резистентните стафилококи се отличават с много широко разпространена придобита резистентност към макролиди. Поставени са в тази група, тъй като рядко проявяват чувствителност към азитромицин.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Бионаличността на азитромицин след перорално приложение е приблизително 37%, а максимална плазмена концентрация се достига 2-3 часа след приемане на лекарството.

Разпределение

След перорално приложение азитромицин се разпределя значително в организма. Фармакокинетичните проучвания доказват, че концентрацията на азитромицин, измерена в тъканите е значително по-висока (до 50 пъти) от измерената в плазмата. Това показва, че азитромицин се свързва в значителна степен с тъканите.

Свързването със серумните протеини варира в съответствие с плазмената концентрация в интервал от 12% при 0,5 µg/ml до 52% при 0,05 µg/ml серум. Реалният стационарен обем на разпределение (VV_{ss}) е 31,1 l/kg.

Елиминиране

Терминалният плазмен елиминационен полуживот отразява в голяма степен елиминационния полуживот от тъканите, който е от 2 до 4 дни.

Приблизително 12% от интравенозно приложената доза азитромицин се екскретира непроменена в урината в продължение на следващите три дни. Особено високи концентрации от непроменен азитромицин са установени в човешката жлъчка. В жлъчката са открити още десет метаболита, които са образувани чрез N- и O-деметиране, хидроксилиране на дезозамини и агликонови пръстени, и чрез разграждане на кладинозни съединения. Сравнението на резултатите, получени от течна хроматография и микробиологичните анализи показват, че метаболитите на азитромицин не са микробиологично активни.

При изпитвания при животни са установени високи концентрации азитромицин във фагоцитите. Установено е, че по време на активна фагоцитоза се освобождават по-високи концентрации азитромицин в сравнение с количеството, освободено от неактивните фагоцити. Следователно при изпитвания при животни измерените концентрации азитромицин в инфектираният тъкан са високи, в сравнение с неинфектираният.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При изпитвания на животни с дозировка 40 пъти по-висока от клиничната терапевтична доза, азитромицин причинява обратима фосфолипидоза, но като правило не се наблюдават токсикологични последици, свързани с това. Не е установено азитромицин да причинява токсични реакции при пациенти, приемащи препоръчителните дози.

Канцерогенен потенциал:

Дългосрочни изпитвания при животни за оценка на канцерогенния потенциал не са провеждани, тъй като лекарството е предназначено само за краткосрочно лечение и няма данни за канцерогенна активност.

Мутагенен потенциал:

Азитромицин не показва потенциал за генни и хромозомни мутации при *in vitro* и *in vivo* изследвания.

Репродуктивна токсичност:

Ембриотоксичността е изследвана върху животни. При мишки и плъхове не се наблюдава тератогенен ефект. При плъхове, получаването на азитромицин в дози от 100 и 200 mg/kg телесно тегло еднократно дневно, води до леко изоставане на осификацията на плода и до повишаване на телесното тегло на майката. При перинатални и постнатални изследвания на плъхове се наблюдава леко забавяне на развитието, вследствие на лечение с азитромицин в дози 50 mg/kg дневно и по-високи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро

Калциев хидрогенфосфат, безводен
Кроскармелоза натрий
Царевично нишесте, прежелатинизирано
Натриев лаурилсулфат
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза
Лактоза монохидрат
Титанов диоксид (E 171)
Триацетин

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °C.

6.5 Данни за опаковката

2 филмирани таблетки в блистер (PVC/PVdC/PE/Al фолио). Един блистер в картонена кутия.
8 филмирани таблетки в блистер (PVC/PVdC/PE/Al фолио). Един блистер в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

АЛАПИС България ЕООД
ул. „Атанас Дуков” № 29
София 1407, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

26 юни 2010 г.