КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

20050504
BG/MA/MP-56189
21-06-2019

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Азитрокс 500 mg филмирани таблетки
Azitrox 500 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа азитромицин дихидрат (*azithromycin dihydrate*) 524 mg съответстващ на 500 mg азитромицин (*azithromycin*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.
Описание на продукта:
Азитрокс 500: бели до почти бели кръгли филмирани таблетки с овална форма.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Азитрокс е показан за лечение на инфекции, причинени от един или повече от един чувствителни на азитромицин микроорганизми (вж. точка 5.1):

- Инфекции на горните дихателни пътища: фарингит/тонзилит, синузит, възпаление на средното ухо
- Инфекции на долните дихателни пътища: бронхит и пневмонии, придобити в обществото
- Инфекции на кожата и меките тъкани: средно изразена форма на acne vulgaris, еритема мигранс (първи стадий на Лаймска болест), еризипел, импетиго и вторична пиодермия.
- Полово предавани заболявания: неусложнени генитални инфекции причинени от *Chlamydia trachomatis*.

Трябва да се вземат предвид официалните ръководства за правилната употреба на антибактериалните лекарства

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни, включително пациенти в напреднала възраст и деца с телесно тегло над 45kg.
За лечение на инфекции на горните и долните дихателни пътища, на кожата и меките тъкани (с изключение на еритема мигранс) общата доза азитромицин е 1500 mg, която се приема в продължение на 3 дни (по една филмирана таблетка от 500 mg веднъж на ден).

За средно изразена форма на acne vulgaris, общата доза е 6 g и се препоръчва в следния дозов режим: Една таблетка от 500 mg веднъж на ден в продължение на 3 дни, последвано от 500 mg веднъж седмично за 9 седмици. Дозата за втората седмица трябва да се вземе 7 дни след първата приета таблетка. Следващите 8 седмици трябва да се вземат по 1 таблетка веднъж на ден през 7 дневни интервали.

За еритема мигранс общата доза азитромицин е 3 g, която се приема, както е посочено: 1000 mg (2 филмирани таблетки от 500 mg наведнъж) през първия ден последвани от 500 mg (една филмирана таблетка от 500 mg) от втория до петия ден като еднократен дневен прием..

За лечение на неусложнени генитални инфекции причинени от *Chlamydia trachomatis* дозата е 1000 mg (две филмирани таблетки от 500 mg) приети наведнъж, еднократно.

Деца с телесно тегло под 45 kg
Азитрокс таблетки може да бъде прилаган само на деца с тегло по-голямо от 45 kg, при които да се използва обичайна доза за възрастни. За деца с тегло под 45 kg могат да се използват други лекарствени форми азитромицин, напр. суспензии.

По-възрастни хора:
При по-възрастни хора се използва същата дозировка, както при възрастни пациенти. Тъй като по-възрастните хора, могат да бъдат пациенти със съпътстващи проаритмии, се препоръчва повишено внимание, поради риск от сърдечна аритмия и torsades de pointes (виж точка 4.4).

Бъбречна недостатъчност
При пациенти с леко увредена бъбречна функция (Креатининов клирънс >40 ml/min) не е необходима корекция на дозировката. При пациенти със стойности на креатининовия клирънс < 40 ml/min е препоръчително да се подхожда с повишено внимание.

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

В случай на пропусната доза
Пропуснатата доза, трябва да бъде взета колкото е възможно по-скоро и следващите дози трябва да бъдат приемани в 24 часов интервал.

Начин на приложение:
Азитрокс филмирани таблетки трябва да се поглъщат цели. Те могат да се приемат с или без храна.

4.3 Противопоказания

Азитрокс е противопоказан при пациенти, които са свръхчувствителни към азитромицин, еритромицин, макролидни и кетолидни антибиотици или към някое от помощните вещества, посочени в точка 6.1.

Поради теоретичната възможност от поява на ерготизъм, азитромицин не бива да се прилага заедно с лекарствени продукти, съдържащи ерготаминови производни (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Алергични реакции: Както при еритромицин и други макролиди, в редки случаи се съобщава за сериозни алергични реакции, включително ангиоедем и анафилаксия (рядко фатални), дерматологични реакции, включително остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP),токсична епидермална некролиза (TEN) (рядко с летален изход) . Някои от тези реакции имат като резултат рецидивиране на симптомите, което води до удължаване на периода за наблюдение и лечение.
Ако възникне алергична реакция, лекарството трябва да бъде спряно и да се започне подходяща терапия. Лекарите трябва да знаят, че е възможна повторна поява на алергичните симптоми при спиране на симптоматичната терапия.

Увреждане на чернодробната функция: Тъй като чернодробният път е основният път за елиминиране на азитромицин, лечението на пациенти със сериозно чернодробно заболяване трябва да се провежда с особено внимание. При приложението на азитромицин са докладвани случаи на заплашващ хепатит, потенциално водещ до живото-застрашаваща чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.8). Някои пациенти може да са имали предхождащо чернодробно заболяване или може да са приемали друг хепатотоксичен лекарствен продукт.

В случай, че възникнат признаци и симптоми на чернодробна дисфункция, като бързо развиваща се астения, асоциирана с жълтеница, потъмняване на урината, склонност към кървене или чернодробна енцефалопатия, незабавно трябва да се назначат тестове за изследване на чернодробната функция. Прилагането на азитромицин трябва да се спре, ако се появи чернодробна дисфункция.

Ерготамин: При пациенти приемащи ерготаминови продукти, ерготизмът се ускорява при едновременното им прилагане с някои макролидни антибиотици. Няма данни за възможно взаимодействие между ерготамин и азитромицин. Въпреки това, поради теоретичната възможност от поява на ерготизъм не се препоръчва едновременното прилагане на азитромицин и ерготамин.

Суперинфекции: Както и при други антибиотични продукти, се препоръчва следене за признаци на суперинфекции, причинени от нечувствителни микроорганизми (напр. гъбични инфекции).

Случаи на диария, причинена от *Clostridium difficile* (CDAD) са докладвани при приложението на почти всички антибактериални лекарства, включително азитромицин, и нейната острота може да варира от лека диария до фатален колит. Приложението на антибактериални лекарства променя нормалната флора на дебелото черво, което води до свръхрастеж на *C. difficile*. *C.difficile* произвежда токсини А и В, които допринасят за появата на CDAD. Веригите на *C.difficile* продуциращи хипертоксин, увеличават заболеваемостта и смъртността, тъй като тези инфекции могат да са рефрактерни на антимикробната терапия и могат да доведат до колектомия. CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти, при които употребата на антибиотици е съпроводена с диария. Необходимо е внимателно медицинско проследяване, тъй като CDAD може да се появява повече от два месеца след приложението на антибактериалните агенти.

Увреждане на бъбречната функция: При пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция (скорост на гломерулна филтрация < 10 ml/min) се наблюдава 33% увеличение на системната експозиция към азитромицин (вж. точка 5.2)

Удължени сърдечна реполяризация и QT-интервал:
Удължени сърдечна реполяризация и QT-интервал, съобщаващи за риск от настъпване на сърдечна аритмия и torsades de pointes, са наблюдавани по време на лечението с други макролиди. При пациенти с повишен риск от удължена сърдечна реполяризация подобен ефект ефект на, азитромицин не може напълно да бъде изключен (вж. точка 4.8), следователно е необходимо внимание при пациенти:

- с вроден или документиран удължен QT интервал.
- на лечение с други активни вещества, за които се знае, че удължават QT-интервала като антиаритмици от клас IA (хинидин и прокаинамид) и клас III (дофетилид, амиодарон и соталол), цизаприд и терфенадин
- с електролитно нарушение, особено в случаи на хипокалиемия и хипомагнезиемия
- с клинично значима брадикардия, сърдечна аритмия или тежка сърдечна недостатъчност.

Myasthenia gravis: Докладвани са случаи на екзацербация на симптомите на миастения гравис и ново начало на синдром на миастения при пациенти на лечение с азитромицин (вж. точка 4.8).

Стрептококови инфекции: Обикновено пеницилин е първият избор за 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 мезофаринкс, но няма данни за неговата ефикасност при предотвратяване на остра ревматична треска.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Прилагането на азитромицин на пациенти, приемащи други лекарства, които могат да удължат QT-интервала, трябва да става много внимателно (вж. точка 4.4)

Антиациди: По време на фармакокинетично проучване на ефектите на едновременното прилагане на азитромицин с антиацидни лекарствени продукти не са наблюдавани промени в общата бионаличност, въпреки че измерените плазмени концентрации се понижават с около 25%. При пациенти, приемащи и азитромицин и антиациди, двете лекарства не трябва да се приемат едновременно. Азитромицин трябва да се приема най-малко 1 час преди или 2 часа след приема на антиациден продукт.

Цетиризин: При здрави доброволци едновременното прилагане за 5 дни на азитромицин и 20 mg цетиризин при steady-state не показва фармакокинетично взаимодействие и значителни промени в QT-интервала.

Диданозин (дидеоксиинозин): Едновременното прилагане на диданозин и дневни дози от 1200 mg азитромицин при 6 пациенти не е оказало влияние върху фармакокинетиката на диданозин в сравнение с плацебо.

Дигоксин и колхицин(субстрати на Р-гликопротеин):
В резултат на едновременно приложение на макролидни антибиотици, включително азитромицин, със субстрати на Р- гликопротеин като дигоксин и колхицин, се съобщава за повишаване на серумните нива на субстрата на Р- гликопротеина. Поради това, ако азитромицин и субстратите на Р-гликопротеин като дигоксин се прилагат едновременно, трябва да се има предвид възможността за повишени серумни концентрации на дигоксин. Необходимо е клинично проследяване и евентуално изследване на серумните нива на дигоксин по време и след прекратяване на лечението с азитромицин.

Зидовудин: Еднократни дози от 1000 mg, както и приложени многократни дози от 1200 mg или 600 mg азитромицин, не оказва влияние върху фармакокинетичните показатели в плазмата или екскрецията на зидовудин чрез урината, както и на неговия глюкуронидиран метаболит. 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.

Азитромицин не взаимодейства значително с чернодробната цитохром Р450 система. Не се предполага, че е подложен на фармакокинетичните лекарствени взаимодействия, наблюдавани при еритромицин и другите макролиди. При азитромицин не се наблюдава индукция или инактивация на цитохром Р450 посредством комплекса цитохром-метаболит.

Ерготамин: Поради теоретичната възможност от поява на ерготизъм не се препоръчва едновременното му прилагане с азитромицин (вж. точка 4.4).

Провеждани са фармакокинетични изследвания върху азитромицин и следните лекарства, за които се знае, че претърпяват значителен цитохром Р450 медииран метаболизъм.

Аторвастатин: Едновременното приемане на аторвастатин (10 mg дневно) и азитромицин (500 mg дневно) не променя плазмената концентрация на аторвастатин (определена на базата на инхибирането на HMG CoA-редуктазата).

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

Циметидин: По време на фармакокинетично проучване на ефектите на еднократна доза циметидин, приета 2 часа преди азитромицин, не е наблюдавана промяна във фармакокинетиката на азитромицин.

Кумаринови антикоагуланти: По време на проучване на фармакокинетичните взаимодействия, азитромицин не е повлиял антикоагулантния ефект на еднократна доза варфарин 15 mg, приложена на здрави доброволци. По време на пост-маркетинговия период са докладвани случаи на потенциране на антикоагулантния ефект като резултат от едновременното приложение на азитромицин и орални антикоагуланти от кумаринов тип. Въпреки че не е установена причинно-следствена връзка, трябва да се мисли за честотата на проследяване на протромбиновото време, когато азитромицин се предписва на пациенти, приемащи орални антикоагуланти от кумаринов тип.

Циклоспорин: По време на фармакокинетично проучване при здрави доброволци, на които в продължение на 3 дни е прилагана 500 mg дневна доза азитромицин и след това еднократна доза 10 mg/kg циклоспорин перорално, отчетените C_{max} и AUC_{0-5} на циклоспорин са били значително повишени. Следователно, едновременното приложение на тези лекарства трябва предварително внимателно да се обмисли. В случай, че едновременното им прилагане е оправдано и наложително, следва да се мониторират стойностите на циклоспорин и при необходимост да се коригира дозировката му.

Ефавиренц: Едновременното приложение на 600 mg еднократна доза азитромицин и 400 mg дневна доза ефавиренц в продължение на 7 дни не води до някакви клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

Флуконазол: Едновременното приложение на 1200 mg еднократна доза азотромицин не променя фармакокинетиката на 800 mg еднократна доза флуконазол. Общата експозиция и времето на полуживот на азитромицин остават непроменени при едновременното му приложение с флуконазол, въпреки това се наблюдава клинично незначимо намаляване на Cmax (18%) на азитромицин.

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

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

Мидазолам: Едновременното приложение на 500 mg азитромицин дневно за 3 дни не води до клинично значими промени във фармакокинетиката и фармакадинамиката на еднократна доза от 15 mg мидазолам при здрави доброволци.

Нелфинавир: Едновременното приложение на 1200 mg еднократна доза азитромицин и нелфинавир при steady-state (750 mg три пъти дневно) води до увеличаване на концентрацията на азитромицин. Не се наблюдават кинично значими нежелани реакции и не се налага корекция на дозата.

Рифабутин: Едновременното приложение на рифабутин и азитромицин не повлиява серумните концентрации на нито едно от лекарствата. 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 (вж. точка 4.8).

Силденафил: При здрави доброволци мъже, няма данни за влияние на азитромицин (500 mg дневно за 3 дни) върху AUC и Cmax, на силденафил или неговия главен метаболит.

Терфенадин: По време на фармакокинетичните проучвания няма данни за настъпили взаимодействия между азитромицин и терфенадин. В някои от случаите не е било възможно да се изключи напълно вероятността от взаимодействия, но няма конкретни доказателства за тяхната проява.

Теофилин: Няма данни за клинично значимо фармакокинетично взаимодействие при едновременното пиложение на азитромицин и теофилин.

Триазолам: При 14 здрави доброволци едновременното приложение на азитромицин 500 mg на ден I-ви и 250 mg на ден II-ри със 125 mg триазолам на ден II-ри нямат значим ефект върху някои от фармакокинетичните променливи за триазолам в сравнение с триазолам и плацебо.

Триметоприм/сулфаметоксазол: едновременното приложение на триметоприм/ сулфаметоксазол DS (160mg/800mg) за 7 дни с азитромицин 1200 mg на ден 7 няма значим ефект върху пиковите концентрации, общата експозиция или екскрецията с урината както на триметоприм, така и на сулфаметоксазол. Серумните концентрации на азотромицин са подобни на тези, наблюдавани при останалите проучвания.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Проучвания върху животни са направени с дози достигащи средните токсични дозови концентрации. При тези проучвания не са намерени данни за увреждане на фетуса, дължащо се на азитромицин.Липсват достатъчни и добре контролирани изследвания на бременни жени. Тъй като изследванията при животни не винаги са показателни за повлияването при хора по време на бременност азитромицин трябва да се прилага само при липса на друга алтернатива.

Кърмене
Няма данни за това дали азитромицин се екскретира в кърмата. Тъй като много лекарства преминават в кърмата, азитромицин трябва да се прилага при кърмещи жени само, ако лекуващият лекар е преценил, че потенциалните ползи превишават потенциалните рискове за плода.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са известни данни за влияние на азитромицин върху способността за шофиране и при работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Таблицата по-долу обобщава нежеланите реакции от азитромицин, установени при клинични проучвания и след пускане на пазара.
Групирането по честота е направено чрез използване на следната конвенция: Много чести (≥1/10); Чести (≥1/100 до <1/10); Нечести (1/1000 до <1/100); Редки (1/10000 до <1/1000); Много редки (<1/100000) и С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нежелани реакции възможно или вероятно свързани с азитромицин, наблюдавани по време на клиничните проучвания и пост-маркетинговия опит:

Системо-оганни класове	**Честота**	**Нежелани лекарствени реакции**
Инфекции и инфестации	Нечести	Кандидози, орални кандидози, вагинални инфекции
	С неизвестна честота	Псевдомембранозен колит (вж.

		точка 4.4)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Левкопения, неутропения
	С неизвестна честота	Тромбоцитопения, хемолитична анемия
Нарушения на имунната система	Нечести	Ангиоедем, свръхчувствителност
	С неизвестна честота	Анафилактична реакция (вж. точка 4.4)
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Анорексия
Психични нарушения	Нечести	Нервност
	Редки	Възбуда
	С неизвестна честота	Агресия, безпокойство,
Нарушения на нервната система	Чести	Замаяност, главоболие, парестезия, дисгеузия
	Нечести	Хипоестезия, сомнолентност, инсомния
	С неизвестна честота	синкоп, конвулсия, психомоторна хиперактивност, аносмия, агеузия, паросмия, Миастения гравис (вж. точка 4.4)
Нарушения на очите	Чести	Нарушено виждане
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Глухота
	Нечести	Нарушен слух, тинитус,
	Редки	Вертиго
Сърдечни нарушения	Нечести	Палпитации
	С неизвестна честота	Torsades de pointes (вж. точка 4.4), аритмия (вж. точка 4.4) вкл. вентрикуларна тахикардия
Съдови нарушения	С неизвестна честота	Хипотензия
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария, коремна болка, гадене, метеоризъм
	Чести	Повръщане, диспепсия
	Нечести	Гастрит, констипация
	С неизвестна честота	Панкреатит, обезцветяване на езика
Хепато-билиарни нарушения	Нечести	Хепатит
	Редки	Увреждане на чернодробната функция
	С неизвестна честота	Чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4)*, заплашващ хепатит, чернодробна некроза, холестатична жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив, пруритус,
	Нечести	Синдром на Стивън-Джонсън, реакция на фоточувствителност, уртикария,
	Редки	Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)
	С неизвестна честота	Токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	С неизвестна честота	Остра бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора
	Нечести	Болка в областта на гърдите, оток, неразположение, астения
Изследвания	Чести	Намален брой лимфоцити, намален брой еузинофили, намалено ниво на бикарбонат в кръвта
	Нечести	Увеличени нива на аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, билирубин в кръвта, урея в кръвта, креатинин в кръвта, променено ниво на калий в кръвта
	С неизвестна честота	Удължен QT-интервал (вж. точка 4.4)

* която рядко води до смърт

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.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Нежеланите ефекти, наблюдавани след прилагане на дози, превишаващи препоръчаните, са подобни на тези, проявени 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 СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални лекарства за системна употреба. Макролиди.
ATC код: J01FA10

Механизъм на действие:
Азитромицин е макролиден антибиотик от групата на азалидите. Молекулата е получена чрез прибавяне на азотен атом към лактонния пръстен на erythromycin A. Химическото име на азитромицин 9-deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin A. Молекулната маса е 749,0.

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

Механизми 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 стретококи от група А, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, включително метицилин резистентните щамове на S. aureus (MRSA) към еритромицин, азитромицин, други макролиди и линкозамиди.

Граници
Граници на МИК по EUCAST (EUCAST -Европейски Комитет за Определяне на Антимикробната Чувствителност) (версия 1.4, 2009)

Патоген	**Видово-специфични граници (S ≤ /R >)[1]**	
	Чувствителни	**Резистентни**
Staphylococcus	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
Streptococcus A, B, C, G	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Haemophilus influenzae[2]	≤ 0,12 mg/l	> 4 mg/l
Moraxella catarrhalis	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
Neisseria gonorrhoeae	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

[1]Еритромицин може да се използва за определяне на чувствителността на посочените микроорганизми към другите макролиди (азитромицин, кларитромицин и рокситромицин). Макролидите приложени интравенозно са активни срещу *Legionella pneumophila* (еритромицин МИК:≤ 1 mg/l за изолирани диви видове). Макролидите са били използвани за лечение на инфекции, причинени от *Campylobacter jejuni* (еритромицин МИК ≤ 4mg/l за изолирани диви видове). Азитромицин е бил използван за лечение на инфекции, причинени от *S.typhi* (МИК ≤ 1 mg/l за изолирани диви видове) и *Shigella spp*.

[2]Взаимовръзката между МИК на макролидите по отношение на *H. influenzae* и клиничния отговор е слаба. Следователно, границите на макролидите и подобните антибиотици са фиксирани при определяне на дивия тип *H. influenzae* като среден.

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.

Таблица: Антибактериален спектър на азитромицин

Чувствителни микроорганизми
Аеробни Грам-положителни микроорганизми
Staphylococcus aureus Метицилин - чувствителни
Streptococcus pneumoniae Пеницилин - чувствителни
Streptococcus pyogenes
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми
Haemophilus influenzae *Haemophilus parainfluenzae*
Legionella pneumophila
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Анаеробни микроорганизми
Clostridium perfringens
Fusobacterium spp.
Prevotella spp.
Porphyromonas spp.
Други микроорганизми
Chlamydia trachomatis
Видове, при които проблем може да бъде придобитата резистентност
Аеробни Грам-положителни микроорганизми
Streptococcus pneumoniae Пеницилин – средно чувствителни Пеницилин – резистентни
Микроорганизми с вродена резистентност
Аеробни Грам-положителни микроорганизми
Enterococcus faecalis
Стафилококи **MRSA, MRSE***
Анаеробни микроорганизми
Групата 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.

След оценката на проучванията, проведени при деца, употребата на азитромицин не се препоръчва за лечение на малария, нито като монотерапия, нито в комбинация с лекарства на основата на хлороквин или артемизинин, тъй като не е установено, че е не по-малко ефективен от антималарийните лекарства, препоръчани при лечение на неусложнена малария.

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 широко 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 в голяма степен се свързва 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. Средният обем на разпределение при steady state нива (VV ss) достига 31,1 l/kg.

Елиминиране:
Крайният плазмен елиминационен полуживот отразява в голяма степен елиминационния полу живот от тъканите, който е от 2 до 4 дни.
Приблизително 12% от интравенозно приетата доза азитромицин се екскретира непроменена в урината в продължение на следващите три дни. В действителност високи концентрации от непроменен азитромицин са открити в човешката жлъчка.
В жлъчката се откриват още десет метаболита, които са образувани чрез N- и O-деметилиране, хидроксилиране на дезозамини и агликонови пръстени, и чрез разпадане на кладинозни съединения. Сравнението на резултатите, получени от течно хроматаграфски и

микробиологичен анализ показва, че метаболитите на азитромицин не са микробиологично активни.
При изпитвания на животни са намерени 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 на животни измерените концентрации азитромицин в инфектираната тъкан са високи, в сравнение с неинфектираната.

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 последствия, свързани с това. Не е установено азитромицин да причинява токсични реакции при пациенти, приемащи препоръчителните дози.

Карциногенен потенциал
Дългосрочни изпитвания при животни за оценка на карциногенния потенциал не са провеждани, тъй като лекарството е предназначено само за краткосрочно лечение и няма индикации за карциногенна 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 тератагенен ефект. При плъхове, получаващи азитромицин в дози от 100 и 200 mg/kg телесно тегло дневно, води до леко изоставане на осификацията на плода и до нарастване 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прежелатинизирано царевично нишесте
натриева кроскармелоза
калциев хидрогенфосфат
магнезиев стеарат
натриев лаурилсулфат
хипромелоза 2910/5
титанов диоксид
макрогол 6000
талк
симетикон емулсия SE 4
полисорбат 80

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригинална вътрешна опаковка.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/Al блистер, листовка за пациента, картонена кутия.

Количества в една опаковка:
Азитрокс 500: 3 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.,
U kabelovny 130
102 37 Prague 10,
Чешка република

8. НОМЕР (А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20040404

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

19.08.2004 / 18.12.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
08.03.2018