

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20190192
Разрешение №	BG/MK/Mp-55139
Особени №	01.07.2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

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

Твърди капсули.

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 е показан за лечение на инфекции при възрастни и деца с тегло над 45 kg, когато е известно или се подозира, че са предизвикани от един или повече, чувствителни към действието на азитромицин микроорганизми:

- Горни дихателни пътища – фарингит/тонзилит, синусит и среден отит;
- Долни дихателни пътища – бактериален бронхит и пневмония, придобита в обществото;
- Кожа и подкожни тъкани – *acne vulgaris*, средно изразена форма, еритема хроника мигранс (първи стадий на Лаймска болест), еризипел, импетиго и вторична пиодермия;
- Полово предавани болести – неусложнени уретрити и цервицити, предизвикани от *Chlamydia trachomatis*.

Приложението на продукта следва да бъде съобразено с националните и локални ръководства и насоки за провеждане на антибактериална терапия.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни, включително лица в напреднала възраст и деца с телесно тегло над 45 kg

- Инфекции на горните и долни дихателни пътища, на кожата и меките тъкани (с изключение на еритема мигранс)

Обща курсова доза 1500 mg, която трябва да бъде приета в продължение на 3 дни (еднократно дневно).

- Средно изразена форма на *acne vulgaris*

Обща курсова доза 6 g, при следния препоръчителен дозов режим: 500 mg еднократно дневно в продължение на 3 последователни дни, последвано от 500 mg веднъж седмично в следващите 7 седмици веднъж седмично 500 mg. Дозата за втората седмица трябва да бъде приета 7 дни след приема на първата доза, а дозата за трета-осма седмица се приема през 7 дневни интервали.



- Еритема хроника мигранс (първи стадий на Лаймска болест)
Обща курсова доза азитромицин 3 g при следния дозов режим - 1 g еднократно през първия ден, втори - пети ден 500 mg като еднократен дневен прием.

- При неусложнени полово предавани болести, причинени от *Chlamidia trachomatis*
Терапевтичната доза е 1000 mg, приета еднократно.

Деца с телесно тегло под 45 kg

Азитромицин АБР капсули 500 mg не са подходящи за деца с тегло под 45 kg, поради невъзможност за точно дозиране.

Бъбречна недостатъчност

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с леки до умерени бъбречни нарушения (креатининов клирънс > 40 ml/min).

При пациенти с тежки бъбречни нарушения (креатининов клирънс < 40 ml/min) е необходимо повишено внимание (вж. точка 4.4).

Чернодробна недостатъчност

Поради това, че азитромицин се метаболизира в черния дроб и се екскретира с жлъчката, продуктът не трябва да се прилага при пациенти с тежки чернодробни заболявания.

Не са провеждани изследвания, свързани с прилагане на азитромицин при тази група пациенти.

Начин на приложение

Капсулите Азитромицин АБР се приемат цели, като еднократна дневна доза. Както редица други антибиотици продуктът трябва да се приема най-малко един час преди или два часа след прием на храна.

4.3. Противопоказания

- известна свръхчувствителност към азитромицин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- известна свръхчувствителност към еритромицин, макролидни или кетолидни антибиотици.
- поради съществуваща теоретична възможност от развитие на ерготизъм, продуктът не трябва да се прилага едновременно с лекарства, съдържащи ерготаминови производни (вж. точка 4.4)

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

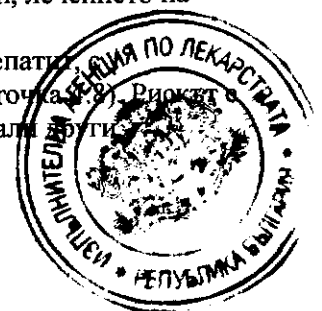
Свръхчувствителност

Подобно на еритромицин и други макролидни антибиотици, след прием на азитромицин макар и рядко са съобщени сериозни алергични реакции, вкл. ангионевротичен оток и анафилаксия (в редки случаи с фатален изход), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS). Някои от тези реакции имат възобновяваща се симптоматика, което изисква удължаване на периода за наблюдение и лечение.

Хепатотоксичност

Тъй като чернодробният път е основният път за елиминиране на азитромицин, лечението на пациенти със сериозно чернодробно заболяване изискват особено внимание.

При приложението на азитромицин са докладвани случаи на fulminantен хепатит с потенциален изход живото-застрашаваща чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4). Рискът е по-висок при пациенти с предхождащи чернодробни заболявания или приемали хепатотоксични лекарства.



При поява на признаци и симптоми на чернодробна дисфункция, като бързо развиваща се астения, придружавана от жълтеница, потъмняване на урината, склонност към кървене или симптоми на чернодробна енцефалопатия, необходимо е своевременно провеждане на тестове за изследване на чернодробната функция. Прилагането на азитромицин трябва да се прекрати, ако се появи чернодробна дисфункция.

Лечение с ерготаминови деривати

При пациентите, приемащи лекарства, съдържащи ерготаминови производни, едновременното приложение с някои макролидни антибиотици ускорява развитието на ерготизъм.

Не са известни данни за такова взаимодействие с азитромицин, но поради съществуването на макар и теоретичен риск от подобно взаимодействие, едновременното приложение на азитромицин и ерготамин е нежелателно.

Суперинфекции

Както и при други антибиотични продукти, препоръчва се наблюдение за поява на симптоми на суперинфекции, причинени от нечувствителни микроорганизми, вкл. гъбички.

Диария, причинена от *Clostridium difficile*

Случаи на диария, причинена от *Clostridium difficile* (CDAD) са докладвани при приложението на почти всички антибактериални средства, вкл. азитромицин, като нейната тежест може да варира от лека диария до фатален колит. *Clostridium difficile* произвежда токсини А и В, които допринасят за появата на CDAD. Щамове на *Clostridium difficile*, продуциращи хипертоксин, причиняват увеличена заболяемост и смъртност, тъй като тези инфекции могат да са рефрактерни на антимикробната терапия и могат да доведат до необходимост от колектомия. CDAD трябва винаги да влиза в съображение при пациенти, при които антибиотичното лечение е съпроводено с поява на диария. Необходимо е внимателно медицинско наблюдение, тъй като CDAD може да се появи повече от два месеца след прекратяване на антибиотичното приложение.

Бъбречни нарушения

При пациенти с тежко увредена бъбречна функция (GFR < 10 ml/min) е наблюдавано повишаване с 33% на системната експозиция на азитромицин (вж. точка 5.2).

Удължаване на QT интервал

Удължена сърдечна реполаризация и удължен QT интервал, повишаващи риска от развитие на сърдечна аритмия и ритъмни нарушения от тип „torsades de pointes”, са били наблюдавани при лечение с други макролидни антибиотици.

Подобен ефект не може да бъде напълно изключен при лечение с азитромицин при пациенти с повишен риск от удължена сърдечна реполаризация (вж. т. 4.8), поради което азитромицин следва да се прилага с повишено внимание при пациенти с:

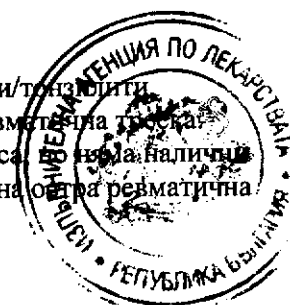
- вродено или придобито, клинично документирано и потвърдено удължаване на QT-интервала;
- едновременен прием на лекарствени продукти, за които е известно, че водят до удължаване на QT-интервала, като антиаритмици клас IA и III, цизаприд и терфенадин;
- електролитни нарушения, особено хипокалиемия и хипомагнезиемия;
- клинично значима брадикардия, сърдечна аритмия или тежка сърдечна недостатъчност.

Миастения гравис

Съобщени са случаи на обостряне на заболяването или поява на миастения при пациенти, при които се провежда лечение с азитромицин (вж. точка 4.8).

Стрептококови инфекции

Обикновено пеницилин е средство на първи избор за лечение на фарингити/тонзилити, причинени от *Streptococcus pyogenes*, както и за профилактика на остра ревматична треска. Азитромицин обикновено е ефективен спрямо стрептококите в орофаринкса. Няма налични данни, които да доказват неговата ефикасност по отношение превенцията на остра ревматична треска.



Други

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

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 приемане на азитромицин с антиацидни лекарствени продукти не са наблюдавани промени в общата бионаличност, въпреки че измерените плазмени концентрации се понижават с около 25%. Предвид тези данни, азитромицин не трябва да се прилага едновременно с антиацидни продукти. Неговият прием трябва да бъде поне 2 часа преди или след приложението на антиацидни продукти.

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: Едновременното приложение на дневна доза от 1200 mg азитромицин с диданозин при 6 лица не е довело до ефект върху фармакокинетиката на диданозин в сравнение с плацебо.

Дигоксин и колхицин: При някои пациенти е установено, че едновременното приложение на антибиотици от групата на макролидите, включително азитромицин, със субстрати на Р-гликопротеин, като дигоксин и колхицин, води до повишаване на серумните нива на субстрата на Р-гликопротеин. При пациенти, едновременно приемащи азитромицин, подобен азалиден антибиотик и субстрати на Р-гликопротеин, като дигоксин, трябва да се има предвид, че е възможно покачване на дигоксиновите нива. Необходимо е клинично проследяване и евентуално изследване на серумните нива на дигоксин по време на и след прекратяване на лечението с азитромицин.

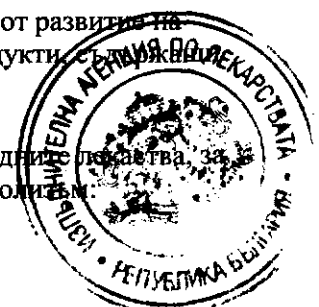
Зидовудин: Единична доза от 1000 mg и многократни дози азитромицин от порядъка на 1200 mg и 600 mg не повлияват плазмената фармакокинетика или уринната екскреция на зидовудин или неговия глюкурониран метаболит.

Освен това приложението на азитромицин повишава концентрацията на фосфорилирания зидовудин (клинично активен метаболит) в мононуклеарните клетки на периферната кръв. 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.

Ерготаминови деривати: Поради съществуваща теоретична възможност от развитие на ерготизъм, азитромицин не трябва да бъде прилаган едновременно с продукти, съдържащи ерготаминови деривати (вж. точка 4.4.).

Провеждани са фармакокинетични изследвания върху азитромицин и следните лекарства, за които се знае, че претърпяват значителен цитохром Р450 медиран метаболитизъм:



Аторвастатин: Едновременното приложение на дневна доза от 500 mg азитромицин с аторвастатин (10 mg дневно) не е довело до промени в плазмената концентрация на последния (определена на базата на инхибирането на HMG CoA-редуктазата).

Карбамазепин: В клинично изпитване при здрави доброволци за определяне на потенциални фармакокинетични взаимодействия при едновременно приложение на азитромицин и карбамазепин, не е наблюдаван сигнификантен ефект по отношение на плазмените концентрации на карбамазепин или неговите активни метаболити.

Циметидин: По време на фармакокинетично проучване на ефектите на еднократна доза циметидин, приложен 2 часа преди приема на азитромицин, не е наблюдавано неблагоприятно повлияване на неговото фармакокинетично поведение.

Кумаринови антикоагуланти: При фармакокинетично изследване е установено, че азитромицин не нарушава антикоагулантния ефект на единична доза от 15 mg варфарин при здрави доброволци.

Има съобщения от постмаркетингови изпитвания за потенциране на антикоагулантното действие при едновременно приложение на азитромицин с орални антикоагуланти от кумаринов тип. Въпреки, че причинната връзка не е установена, се препоръчва често мониториране на протромбиновото време, когато азитромицин се прилага при пациенти получаващи орални антикоагуланти от кумаринов тип.

Циклоспорин: Във фармакокинетично клинично изпитване при здрави доброволци, приемали в продължение на 3 дни азитромицин в доза 500 mg, след което е приложена единична перорална доза 10 mg/kg циклоспорин, е установено сигнификантно повишаване стойностите на C_{max} и AUC_{0-5} за циклоспорин.

Тези данни изискват внимателна преценка относно целесъобразността от едновременно приложение на двата продукта. Ако едновременното им приложение е необходимо, нивата на циклоспорин трябва да бъдат мониторираны и дозата коригирана съответно.

Ефавиренц: Едновременното приложение на 600 mg азитромицин еднократно дневно и 400 mg ефавиренц еднократно дневно в продължение на 7 дни не води до никакви клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

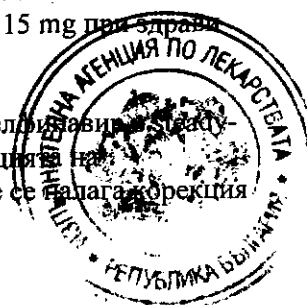
Флуконазол: Едновременното приложение на 1200 mg еднократна доза азитромицин не променя фармакокинетиката на флуконазол, приложен в доза 800 mg. Общата експозиция и време на полуживот на азитромицин остават непроменени при едновременното му приложение с флуконазол, въпреки това се наблюдава клинически незначимо намаляване на C_{max} (18%) на азитромицин.

Индинавир: Едновременното приложение на азитромицин като еднократна дневна доза от порядъка на 1200 mg не променя фармакокинетиката на индинавир, прилаган в дневна доза 800 mg три пъти дневно в продължение на 5 дни.

Метилпреднизолон: В клинично изпитване за изследване на фармакокинетиката при здрави доброволци азитромицин не е показал сигнификантен ефект върху фармакокинетичното поведение на метилпреднизолон.

Мидазолам: Азитромицин, приложен в обичайната курсова доза (500 mg еднократно дневно в продължение на 3 последователни дни) не води до неблагоприятни промени във фармакодинамиката и фармакокинетиката на мидазолам, приложен в доза 15 mg при здрави доброволци.

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



Рифабутин: При едновременно приложение на азитромицин и рифабутин серумните концентрации на двете лекарства не се повлияват. Установена е неутропения при лица, лекувани едновременно с азитромицин и рифабутин. Неутропенията по-скоро се свързва с приема на рифабутин, като не е установена причинна връзка с комбинацията му с азитромицин (вж. точка 4.8.).

Силденафил: Приложен при здрави доброволци мъже като еднократна дневна доза от 500 mg в продължение на 3 дни, азитромицин не повлиява основните фармакокинетични показатели (AUC и C_{max}) на силденафил или неговия основен метаболит.

Терфенадин: В хода на фармакокинетични изследвания не са намерени доказателства за взаимодействия между азитромицин и терфенадин. В някои случаи не е било възможно да се изключи напълно вероятността от такива, но не са установени конкретни доказателства за тяхната проява.

Теофилин: При едновременно приложение няма данни за неблагоприятни лекарствени взаимодействия на фармакокинетично ниво.

Триазолам: При 14 здрави доброволци едновременното приложение (азитромицин 500 mg в първия ден, 250 mg във втория ден и 125 mg триазолам в ден II-ри) няма значим ефект върху някой от фармакокинетичните променливи за триазолам в сравнение с триазолам и плацебо.

Триметоприм/сулфаметоксазол: При едновременно приложение с азитромицин (триметоприм/сулфаметоксазол, съответно 160 mg/800 mg + азитромицин 1200 mg в продължение на 7 дни) няма данни за значим ефект върху пиковите концентрации, общата експозиция или екскрецията с урината както на триметоприм, така и на сулфаметоксазол. Серумните концентрации на азитромицин са подобни на тези, наблюдавани при останалите проучвания.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Репродуктивни 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 при бременни жени. Тъй като изследванията върху 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

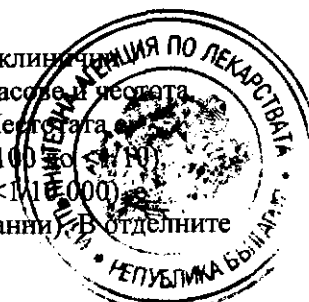
Няма данни за това дали азитромицин се екскретира в кърмата. Тъй като много лекарства преминават в кърмата, азитромицин трябва да се прилага при кърмещи жени само, ако лекуващият лекар е преценил, че потенциалните ползи превишават потенциалните рискове за плода.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за никакви ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Таблицата по-долу описва нежеланите реакции, наблюдавани по време на клинични изследвания и пост-маркетинговия опит, подредени по системо-органи класове и честота. Нежеланите реакции от пост-маркетинговия опит са представени с *italic*. Честотата е представена съгласно следната конвенция: 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 ($< 1/10,000$). Честотата е неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни). В отделните



органични класове нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение тяхната сериозност.

Системно-органични класове	Нежелани лекарствени реакции	Честота
Инфекции и инфестации	Кандидози, орални кандидози, вагинални инфекции	Нечести
	<i>Псевдомембранозен колит (вж. точка 4.4)</i>	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкопения, неутропения	Нечести
	<i>Тромбоцитопения, хемолитична анемия</i>	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Ангиедем, свръхчувствителност	Нечести
	<i>Анафилактична реакция (вж. точка 4.4)</i>	С неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	Чести
Психични нарушения	Нервност	Нечести
	Възбуда	Редки
	<i>Агресия, безпокойство</i>	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Замаяност, главоболие, парестезия, дисгеузия	Чести
	Хипоестезия, сомнолентност, инсомния	Нечести
	<i>Синкоп, конвулсии, психомоторна хиперактивност, аносмия, агеузия, паросмия, Миастения гравис (вж. точка 4.4)</i>	С неизвестна честота
Нарушения на очите	Нарушено зрение	Чести
Нарушения на ухото и лабиринта	Глухота	Чести
	Нарушен слух, тинитус	Нечести
	Вертиго	Редки
Сърдечни нарушения	Палпитации	Нечести
	<i>Torsades de pointes (вж. точка 4.4), аритмия (вж. точка 4.4), вкл. вентрикуларна тахикардия</i>	С неизвестна честота
Съдови нарушения	<i>Хипотензия</i>	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Диария, коремна болка, гадене, метеоризъм	Много чести
	Повръщане, диспепсия	Чести
	Гастрит, констипация	Нечести
	<i>Панкреатит, обезвetyаване на езика</i>	С неизвестна честота
Хепато-билиарни нарушения	Хепатит	Нечести
	Увреждане на чернодробната функция	Редки
	<i>Чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4), която рядко може да е с фатален изход, фулминантен хепатит, чернодробна некроза, холестатична жълтеница</i>	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив, пруритус	Чести
	Синдром на Стивънс-Джонсън, фоточувствителност, уртикария	Нечести
	Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)	С неизвестна честота
	<i>Токсична епидермална некролиза, еритема</i>	С неизвестна честота



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

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

Нежеланите явления, наблюдавани при прием на дози, значително надвишаващи препоръчаните терапевтични, са подобни на тези при лечение с обичайните терапевтични дози. Типичните клинични прояви при предозиране с макролидни антибиотици включват обратима загуба на слуха, тежко изразено гадене и повръщане, диария. В случай на предозиране се изисква приложение на медицински въглен, общо симптоматично лечение. В съображение трябва да влязат и допълнителни поддържащи мероприятия по отношение на жизнените функции.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиинфекциозни средства за системно приложение, Макролиди.
АТС код: J01FA10

Механизъм на действие

Азитромицин е макролиден антибиотик, принадлежащ към групата на азалидите. Молекулата му е получена чрез добавяне на азотен атом към лактонния пръстен на еритромицина. Химическото име на азитромицин е 9-deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin A. Молекулната маса е 749,0. Механизмът на действие на азитромицин основно е дължащ се на потискане на бактериалния протеинов синтез в резултат на свързване с рибозомната субединица и инхибиране на пептидната транслокация.



Механизъм на възникване на резистентност

Резистентността към азитромицин може да бъде вродена или придобита. Съществуват три основни механизма на развитие на резистентност при бактериите: промяна в мястото на действие, промяна в транспортните механизми на антибиотика и 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 и други макролидни антибиотици и линкозамиди.

Граници на чувствителност

Границите на чувствителност към азитромицин за типични бактериални патогени, публикувани от EUCAST (2017) са:

Патоген	MIC breakpoints (mg/L) ¹	
	Чувствителни (S \leq)	Резистентни (R $>$)
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	2
<i>Streptococcus</i> groups A, B, C and G	0.25	0.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.25	0.5
<i>Haemophilus influenzae</i> ²	0.125	4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0.25	0.5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.25	0.5

¹Еритромицин 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 MIC \leq 1 mg/l за изолирани диви видове). Макролидите са били използвани за лечение на инфекции, причинени от *Campylobacter jejuni* (еритромицин MIC \leq 4 mg/l за изолирани диви видове). Азитромицин е бил използван за лечение на инфекции, причинени от *S. typhi* (MIC \leq 16 mg/l за изолирани диви видове) *Shigella spp.*

²Взаимовръзката между MIC 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 географски и времево за определени видове, като по тази причина информация за конкретната страна или регион относно резистентността трябва да влиза в съображение особено при лечението на тежки инфекции. Необходимо е да се потърси експертен съвет, в случай, че преобладаващата локална резистентност поставя под въпрос ефективността от използването на азитромицин.

Антибактериален спектър на Азитромицин

Чувствителни микроорганизми

Аеробни Gram+ микроорганизми

Staphylococcus aureus
Methicillin-susceptible
Streptococcus pneumoniae
Penicillin-susceptible
Streptococcus pyogenes (Група А)

Аеробни Gram- микроорганизми

Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Legionella pneumophila
Moraxella catarrhalis
Pasteurella multocida

Анаеробни микроорганизми

Clostridium perfringens
Fusobacterium spp.
Prevotella spp.

Други микроорганизми

Chlamydia trachomatis



Porphyriomonas spp.

Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем

Аеробни Gram+ микроорганизми

Streptococcus pneumoniae

Penicillin-intermediate

Penicillin-resistant

Микроорганизми с вродена резистентност

Аеробни Gram+ микроорганизми - *Enterococcus faecalis*, Staphylococci MRSA, MRSE*

Анаеробни микроорганизми – група на *Bacteroides fragilis*

* метицилин-резистентните staphylococci имат много широко разпространена придобита резистентност към макролиди и са поставени в тази група, защото те са много рядко чувствителни към азитромицин.

Педиатрична популация

Въз основа на оценка на проучвания при деца, употребата на азитромицин за лечение на малария, както като монотерапия, така и в комбинация с хлорохин или артемизин съдържащи лекарствени продукти, не се препоръчва, тъй като не е установена неинфериорност спрямо антималярийните лекарства, препоръчвани за лечение на неусложнена малария.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Бионаличността след перорално приложение е приблизително 37%. Максимални плазмени концентрации се достигат 2-3 часа след приема.

Разпределение

Перорално приложеният азитромицин се разпределя интензивно и в значителна степен в организма. Във фармакокинетични изследвания е установено, че тъканните концентрации на азитромицин са значимо по-високи (около 50 пъти) от тези измерени в плазмата, което показва, че активното вещество се свързва в значителна степен с тъканите.

Свързването с плазмените протеини варира в зависимост от плазмената концентрация и е в границите на 12% при плазмена концентрация от 0,5 mcg/ml до 52% при концентрация от 0,05 mcg азитромицин/ml серум.

Средният обем на разпределение в steady state (V_{Vss}) е бил изчислен на 31,1 l/kg.

Елиминиране

Терминалният плазмен полуживот в значителна степен рефлектира върху полуживота на елиминиране от тъканите, който е от 2 до 4 дни.

Приблизително 12% от интравенозно приложената доза азитромицин се екскретира в непроменен вид с урината в продължение на 3 дни. Особено високи концентрации на непроменен азитромицин са били намерени в човешката жлъчка. Освен това в жлъчката са били идентифицирани десет метаболита, които са образувани по пътя на N- и O-деметилянето, хидроксилиране на дезозамини и агликонови пръстени и чрез разпадане на кладинозни конюгати.

Сравнението на резултатите от течната хроматография и микробиологичния анализ е показал, че метаболитите на азитромицин не притежават антимикробна активност.

При изпитвания върху животни, високи концентрации на азитромицин са били установени във фагоцитите. Установено е също така, че по време на активната фагоцитоза се освобождават по-високи концентрации азитромицин в сравнение с тези, освободени от неактивни фаропини. В животински модели това води до създаване на по-високи концентрации азитромицин в клетките на инфекцията.

5.3. Предклинични данни за безопасност



Фосфолипидоза (натрупване на вътреклетъчни фосфолипиди) е наблюдавана в няколко тъкани (например око, ганглии на гръбначния стълб, черен дроб, жлъчен мехур, бъбрец, далак и/или панкреас) на мишки, плъхове и кучета, приемали многократни дози азитромицин. Фосфолипидозата е наблюдавана в подобна степен в тъканите на новородени плъхове и кучета. Установено е, че ефектът е обратим след прекратяване на лечението с азитромицин. Значението на откритието за животни и хора е неизвестно.

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 тератогенен ефект. При плъхове, получаващи азитромицин в дози от 100 и 200 mg/kg телесно тегло дневно, се наблюдава леко изоставане в осификацията на плода и до нарастване на телесното тегло на майката. При перинатални и постнатални изследвания на плъхове се наблюдава леко забавяне на развитието, като следствие на лечение с азитромицин в дози 50 mg/kg дневно.

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 6 (шест) броя в блистер от PVC/Al-фолие
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

06/2021

