

ДОПОЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20010799
ПРОДУКТА B61HMHK-59020
Разрешение № 26-05-2022
Субстанция №

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сумамед 500 mg прах за инфузионен разтвор
Sumamed 500 mg powder for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 500 mg азитромицин (*azithromycin*) (като цитрат). От него след разтваряне се получава концентрат 100 mg/ml, който трябва да бъде допълнително разреден до 1 mg/ml или 2 mg/ml.

Помощни вещества с известно действие: съдържа натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор

Бяла до почти бяла, изсушена чрез лиофилизация субстанция.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Сумамед 500 mg прах за инфузионен разтвор е показан за лечение на възрастни пациенти със следните инфекции, които се нуждаят от първоначална интравенозна терапия (вж. точка 4.4 и 5.1):

- Пневмония придобита в обществото
- Тазово-възпалителна болест

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Да не се прилага като интравенозен болус или интрамускулна инжекция (вж. точка 4.4).

Пневмония придобита в обществото: 500 mg като интравенозна инфузия веднъж дневно в продължение на най-малко 2 дни, последвана от 500 mg азитромицин перорално веднъж дневно до завършване на курса на терапия от 7 до 10 дни.

Тазово-възпалителна болест, включително урогенитални инфекции като ендометрит и салпингит: 500 mg като интравенозна инфузия веднъж дневно, последвана от 250 mg азитромицин перорално веднъж дневно до завършване на 7-дневен курс терапия.

При преминаването от интравенозна към перорална терапия трябва да се следва добрата клинична практика (вж. точка 4.4 и 5.1).



Специални популации

Употреба при хора в старческа възраст

При хора в старческа възраст се използва същата дозировка както при възрастни пациенти. Тъй като пациентите в старческа възраст могат да бъдат пациенти с настоящи проаритмични състояния, препоръчва се специално внимание, поради риск от развитие на сърдечна аритмия и torsades de pointes (вж. точка 4.4).

Бъбречна недостатъчност

При пациенти с леко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс >40 ml/min) не е необходима корекция на дозировката.

Чернодробна недостатъчност

При пациенти с леко до средно увредена чернодробна функция не е необходима корекция на дозировката (вж. точка 4.4).

Деца

Безопасността и ефикасността на интравенозно приложение азитромицин за лечение на инфекции при деца не е била установена.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт се прилага като интравенозна инфузия в продължение на 3 часа при концентрация 1 mg/ml или в продължение на 1 час при концентрация 2 mg/ml. По-високи концентрации трябва да се избягват, тъй като всички пациенти, на които са били прилагани концентрации по-високи от 2 mg/ml са получили локални нежелани реакции на мястото на инфузия.

Времето за инфузия на азитромицин не трябва да е по-кратко от 60 минути.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към азитромицин, еритромицин, някои макролидни или кетолидни антибиотици или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Както при еритромицин и други макролиди, в редки случаи се съобщава за сериозни алергични реакции, включващи ангиоедем и анафилаксия (рядко фатални), тежки кожни нежелани реакции (SCAR), включително остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP). Някои от тези реакции с азитромицин могат да доведат до рецидивирание на симптомите и изискват удължаване на периода за наблюдение и лечение.

Тъй като чернодробният път е основният път за елиминиране на азитромицин, използването му трябва да бъде взето под внимание при пациенти със сериозно чернодробно заболяване. Случаи на fulminant хепатит, потенциално водещ до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност са били докладвани при употребата на азитромицин (вж. точка 4.8 „Нежелани лекарствени реакции“). Някои пациенти може да са имали предхождащо чернодробно заболяване или може да приемали друг хепатотоксичен лекарствен продукт.

В случай на признаци и симптоми на чернодробна дисфункция, като бързо развиваща се астения, асоциирана с иктер, 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.

При пациенти, приемащи ерготаминови продукти, ерготизмът се ускорява от едновременното им прилагане с някои макролидни антибиотици. Няма данни, свързани с възможността за взаимодействие между ерготамин и азитромицин. Въпреки това, поради теоретичната възможност от поява на ерготизъм, не трябва да се прилагат едновременно азитромицин и ерготамин.

Както и при други антибиотични продукти, се препоръчва проследяване за признаци на суперинфекции, причинени от нечувствителни микроорганизми, включващи гъбички.

Случаи на диария, причинена от *Clostridium difficile* (CDAD) са докладвани при използването на почти всички антибактериални лекарствени продукти, включително азитромицин, и нейната тежест може да варира от лека диария до фатален колит. Лечението с антибактериални лекарствени продукти променя нормалната флора на дебелото черво и води до свърхрастеж на *C. difficile*.

C. difficile произвежда токсини А и В, които допринасят за появата на CDAD. Хипертоксин продуциращите видове *C. difficile*, увеличават заболяемостта и смъртността, тъй като тези инфекции могат да са рефрактерни към антимикробната терапия и могат да доведат до колектомия. CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти, с наличието на диария след използването на антибиотици. Необходимо е внимателно медицинско проследяване, тъй като CDAD може да се появява повече от два месеца след приложението на антибактериалните лекарствени продукти.

При пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция ($GFR < 10 \text{ ml/min}$) се наблюдава 33% увеличение на системната експозиция на азитромицин (вж. точка 5.2).

Удължени сърдечна реполяризация и QT интервал, увеличаващи риска от развитие на сърдечна аритмия и torsades de pointes, са наблюдавани при лечение с други макролиди, включително азитромицин (вж. точка 4.8). Тъй като такива случаи могат да доведат до увеличен риск от вентрикуларни аритмии (включващи torsades de pointes), водещи до сърдечен арест, азитромицин трябва да се използва с внимание при пациенти с настоящи проаритмични състояния (особено жени и пациенти в старческа възраст). При пациенти с повишен риск от удължена сърдечна реполяризация подобен ефект на азитромицин не може напълно да бъде изключен (вж. точка 4.8), следователно е необходимо внимание при лечение на пациенти:

- с вродено или документирано удължаване на QT-интервала
- наскоро получили лечение с други активни вещества, за които се знае, че удължават QT интервала като антиаритмични лекарствени продукти от клас IA (хинидин и прокаинамид) и клас III (дофетилид, амиодарон и соталол), цизаприд и терфенадин, антипсихотици като пимозид, антидепресанти като циталопрам и флуорирани хинолони като моксифлоксацин и левофлоксацин.
- с електролитно нарушение, особено в случаи на хилокалиемия и хипомагнезиемия
- с клинично значима брадикардия, сърдечна аритмия или тежка сърдечна недостатъчност.

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).

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 мезофаринкса, но няма данни за неговата ефикасност при предотвратяване на остра ревматична треска.

Безопасността и ефикасността на интравенозно приложения азитромицин за лечение на инфекции при деца не е била установена.



Безопасността и ефикасността за превенция или лечение на *Mycobacterium Avium Complex* при деца не е била установена.

Безопасността на интравенозно приложение азитромицин не е била оценявана извън рамките на клиничните изпитвания за употреба при пациенти с пневмония придобита в обществото и тазово-възпалителна болест (вж. точка 5.1).

Интравенозно приложение

Азитромицин трябва да бъде разтворен и разреден, както е указано и трябва да се приложи като интравенозна инфузия за не по-малко от 60 минути. **Не прилагайте като интравенозен болус или като интрамускулна инжекция (вж. точка 4.2 „Дозировка и начин на приложение“ и точка 6.6 „Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа“).**

Специфична информация, свързана с лекарствения продукт:

Този лекарствен продукт съдържа приблизително 108 mg натрий във всеки флакон, които са еквивалентни на 5,4% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Прилагането на азитромицин на пациенти, приемащи други лекарствени продукти, които могат да удължат QT-интервала, трябва да се извършва много внимателно (вж. точка 4.4).

Антиациди

По време на фармакокинетично проучване, изучаващо 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, използващи едновременно азитромицин и антиацидни лекарствени продукти, двата лекарствени продукта не трябва да се приемат едновременно. Едновременното приложение на азитромицин гранули с удължено освобождаване за перорална суспензия с единична доза от 20 ml комагалдрокс (алуминиев хидроксид и магнезиев хидроксид) не повлияват нивото и степента на абсорбция на азитромицин.

Цетиризин

При здрави доброволци едновременното прилагане при 5 дневен курс на азитромицин с 20 mg цетиризин при steady-state не показва фармакокинетично взаимодействие и значителни промени в QT интервала.

Диданозин

Едновременното прилагане на 1200 mg/на ден азитромицин с 400 mg/на ден диданозин при 6 HIV-позитивни пациенти не е оказало влияние върху фармакокинетиката на диданозин в сравнение с плацебо.

Дигоксин и колхицин (P-гр субстрати)

Едновременното прилагане на макролидни антибиотици, включващи азитромицин с P-гликопротеинови субстрати като дигоксин и колхицин, водещо до увеличени серумни нива на P-гликопротеин субстрат са били докладвани. Поради това, ако азитромицин и P-гликопротеинови субстрати са били прилагани едновременно, възможността от повишени серумни концентрации на P-гр субстрата трябва да се вземе предвид.

Зидовудин

Еднократни дози от 1000 mg и многократни дози от 1200 mg или 600 mg азитромицин са имали малък ефект върху плазмената фармакокинетика или върху екскрецията чрез урината на зидовудин или на неговия глюкурониден метаболит. Приемането на азитромицин повишава



концентрациите на фосфорилирания зидовудин, клинично активният метаболит, в мононуклеарните клетки на периферното кръвообращение. 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 проучвания върху азитромицин и следните лекарствени продукти, за които се знае, че претърпяват значителен цитохром Р450 медиран 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). Въпреки това, са били докладвани постмаркетингови случаи на рабдомиолиза при пациенти, получаващи азитромицин и статини.

Карбамазепин

По време на проучване на фармакокинетичните взаимодействия при здрави доброволци, не са наблюдавани значителни ефекти върху плазмените нива на карбамазепин или неговите активни метаболити при пациенти, получаващи азитромицин.

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 15 mg варфарин, 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 обмисли честотата на проследяване на протромбиновото време, когато азитромицин се използва от пациенти, приемащи перорални 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 наложително, нивата на циклоспорин трябва да се мониторира и дозата съответно да се коригира.

Ефавиренц

Едновременното приложение на 600 mg еднократна доза азитромицин и 400 mg дневна доза ефавиренц 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 800 mg еднократна доза флуконазол. Общата експозиция и времето на полуживот на азитромицин остават непроменени при едновременното му приложение



флуконазол, въпреки това се наблюдава клинично незначимо намаляване на C_{max} (18%) на азитромицин.

Индинавир

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

Метилпреднизолон

Азитромицин няма значим ефект върху фармакокинетиката на метилпреднизолон при проучване на фармакокинетичните взаимодействия при здрави доброволци.

Мидазолам

При здрави доброволци, едновременното приложение на 500 mg азитромицин дневно за 3 дни не води до клинично значими промени във фармакокинетиката и фармакодинамиката на еднократна доза от 15 mg мидазолам.

Нелфинавир

Едновременното приложение на 1200 mg еднократна доза и нелфинавир при steady-state (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

Едновременното прилагане на рифабутин и азитромицин не повлиява серумните концентрации на нито едно от лекарствата. Установена е неутропения при пациенти, получаващи едновременно лечение с азитромицин и рифабутин. Въпреки че неутропенията е била свързана с използването на рифабутин, не е установена причинно-следствена връзка с употребата на азитромицин (вж. точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Силденафил

При здрави доброволци мъже, няма данни за влияние на азитромицин (500 mg дневно за 3 дни) върху AUC и C_{max} , на силденафил или неговия главен метаболит.

Терфенадин

По време на фармакокинетичните проучвания няма данни за настъпили взаимодействия между азитромицин и терфенадин. Докладвани са редки случаи, където възможността от такива взаимодействия не може да бъде напълно изключена; въпреки това няма специфични доказателства, че такова взаимодействие може да настъпи.

Теофилин

Няма данни за клинично значимо фармакокинетично взаимодействие при едновременното приложение 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 някой 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 максималните 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.



Хидроксихлорохин

Азитромицин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, получаващи лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала с риск да предизвикат камерна аритмия, напр. хидроксихлорохин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Не съществуват достатъчно данни за използването на азитромицин при бременни жени. В проучванията за репродуктивна токсичност при животни азитромицин е показал преминаване през плацентата, но тератогенни ефекти не са наблюдавани. Безопасността на азитромицин не е била потвърдена по отношение на използването на активното вещество по време на бременност. Поради това, азитромицин трябва да бъде използван по време на бременност само след преценка на полза/риск.

Кърмене

Докладвано е, че азитромицин се секретира в кърмата, но не съществуват достатъчни и добре контролирани клинични проучвания при кърмещи жени, които охарактеризират фармакокинетиките на екскрецията на азитромицин в кърмата.

Фертилитет

При проучвания на фертилитета, проведени при плъхове, са установени случаи на намалена честота на забременяване след приложението на азитромицин. Релевантността на тези открития при хора е неизвестна.

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 описва нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания и пост-маркетинговия опит, подредени по системно-органи класове и честота. Нежеланите реакции от пост-маркетинговия опит са представени с *курсив*.

Честотата е определена съгласно установената конвенция като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В групите нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органи класове	Нежелани лекарствени реакции	Честота
Инфекции и инфестации	Кандидоза, вагинална инфекция, пневмония, гъбична инфекция, бактериална инфекция, фарингит, гастроентерит, респираторни нарушения, ринит, орална кандидоза.	Нечести
	<i>Псевдомембранозен колит (вж. точка 4.4)</i>	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкопения, неутропения, еозинофилия	Нечести
	<i>Тромбоцитопения, хемолитична анемия</i>	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система	Ангиоедем, свръхчувствителност	Нечести
	<i>Анафилактична реакция (вж. точка 4.4)</i>	С неизвестна честота



Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	Нечести
Психична нарушения	Нервност, безсъние	Нечести
	Възбуда	Редки
	Агресия, безпокойство, делириум, халюцинации	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система	Главоболне	Чести
	Замаяност, сънливост, дисгеузия, парестезия	Нечести
	Синкоп, конвулсия, хипоестезия, психомоторна хиперактивност, аносмия, агеузия, паросмия, миастения гравис (вж. точка 4.4)	С неизвестна честота
Нарушения на очите	Нарушено виждане	Нечести
Нарушения на ухото и лабиринта	Нарушен слух, вертиго	Нечести
	Нарушения на слуха, включващи глухота и/или тинитус	С неизвестна честота
Сърдечни нарушения	Палпитации	Нечести
	Torsades de pointes и аритмия (вж. точка 4.4), включващи вентрикуларна тахикардия, удължен QT интервал на електрокардиограмата (вж. точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“)	С неизвестна честота
Съдови нарушения	Горещи вълни	Нечести
	Хипотония	С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Диспнея, епистаксис	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Много чести
	Повръщане, абдоминална болка, гадене	Чести
	Запек, метеоризъм, диспепсия, гастрит, дисфагия, абдоминална дистензия, сухота в устата, афти, слюнчена хиперсекреция	Нечести
	Панкреатит, промяна в цвета на езика	С неизвестна честота
Хепатобилиарни нарушения	Увреждане на чернодробната функция, холестатична жълтеница	Редки
	Чернодробна недостатъчност (която рядко води до смърт)(вж. точка 4.4), фулминантен хепатит, чернодробна некроза.	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив, пруритус, уртикария, дерматит, сухота на кожата, хиперхидроза	Нечести
	Реакция на фоточувствителност	Редки
	Синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Остеоартрит, миалгия, болки в гърба и врата	Нечести
	Артралгия	С неизвестна честота
	Дизурия, бъбречна болка	Нечести



Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<i>Остра бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит</i>	С неизвестна честота
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Метрорагия, нарушения на тестисите	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка на мястото на приложение, възпаление на мястото на приложение	Чести
	Едем, астения, физическо неразположение, умора, едем на лицето, болка в областта на гърдите, пирексия, болка, периферен едем	Нечести
Изследвания	Намален брой лимфоцити, увеличен брой еозинофили, намалено ниво на бикарбонат в кръвта, увеличен брой базофили, увеличени моноцити, увеличени неутрофили	Чести
	Увеличени нива на: аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, билирубин в кръвта, урея в кръвта, креатинин в кръвта, променено ниво на калий в кръвта, увеличено ниво на алкална фосфатаза в кръвта, увеличено ниво на хлорид, увеличено ниво на глюкоза, увеличено ниво на тромбоцити, намален хематокрит, увеличено ниво на бикарбонат, променено ниво на натрий.	Нечести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Пост-процедурни усложнения	Нечести

Нежелани лекарствени реакции, възможно или вероятно свързани с *Mycobacterium Avium Complex* профилактика и лечение, основани на опита от клинични проучвания и постмаркетингово наблюдение. Тези нежелани лекарствени реакции са различни от тези, докладвани за формите с незабавно или удължено освобождаване или по вид или по честота:

Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия	Чести
Нарушения на нервната система	Замаяност, главоболие, парестезия, дисгеузия	Чести
	Хипоестезия	Нечести
Нарушения на очите	Визуални нарушения	Чести
Нарушения на ухото и лабиринта	Глухота	Чести
	Нарушения на слуха, тинитус	Нечести
Сърдечни нарушения	Палпитации	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Диария, абдоминална болка, гадене, метеоризъм, абдоминален дискомфорт, диарични изпражнения	Много чести
Хепатобилиарни нарушения	Хепатит	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив, пруритус	Чести
	Синдром на Стивън-Джонсън, реакции на фоточувствителност	Нечести



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Чести
	Астения, физическо неразположение	Нечести

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.

4.8 Предозиране

Нежеланите реакции, наблюдавани след прилагане на дози, превишаващи препоръчителните, са подобни на тези, проявени при прием на терапевтични дози.

Типичните симптоми на предозиране на макролидните антибиотици включват гадене, повръщане, диария, коремна болка и обратима загуба на слуха. 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 лекарствени продукти за системна употреба. Макролиди.

АТС код: J 01FA 10

Механизъм на действие

Азитромицин е макролиден антибиотик от групата на азалидите. Молекулата е получена чрез прибавяне на азотен атом към лактонния пръстен на еритромицин А. Химичното име на азитромицин е 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 стрептококи от група А, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, вкл. 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
<i>Staphylococcus</i>	$\leq 1 \text{ mg/l}$	$> 2 \text{ mg/l}$
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	$\leq 0,25 \text{ mg/l}$	$> 0,5 \text{ mg/l}$



<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤0,25 mg/l	>0,5mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> ²	≤0,12 mg/l	>4mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0,5 mg/l	>0,5mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,25 mg/l	>0,5mg/l

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 МИК≤1mg/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≤16mg/l за изолирани диви видове) и *Shigella* spp.

²Взаимовръзката 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.

Антибактериален спектър на азитромицин

Чувствителни микроорганизми
Аеробни Грам- положителни микроорганизми
<i>Staphylococcus aureus</i> Метицилин - чувствителни
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Пеницилин - чувствителни
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Аеробни Грам- отрицателни микроорганизми
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Анаеробни микроорганизми
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
Други микроорганизми
<i>Chlamydia trachomatis</i>
Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем
Аеробни Грам -положителни микроорганизми
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Пеницилин - средно чувствителни Пеницилин - резистентни
Микроорганизми с вродена резистентност
Аеробни Грам- положителни микроорганизми
<i>Enterococcus faecalis</i>
Staphylococci MRSA, MRSE*
Анаеробни микроорганизми
Групата на <i>Bacteroides fragilis</i>



* Метицилин-резистентните стафилококи се отличават с много висока честота на придобита резистентност към макролиди и са поставени в тази група, тъй като рядко са чувствителни към азитромицин.

Лечение на пневмония придобита в обществото

В отворено несравнително клинично проучване пациентите са получавали азитромицин като IV инфузия (за 2-5 дена), последвана от азитромицин перорално (за завършване на 7-10 дневното лечение) на пневмония придобита в обществото. Степента на клиничния успех (излекувани и подобрени) сред пациентите е била 88% 10-14 дни след лечението и 86% след 4-6 седмици.

В открито, рандомизирано, сравнително проучване не се наблюдават съществени различия по отношение на крайния резултат между азитромицин (IV инфузия последвана от перорален прием) и цефуросим (IV инфузия последвана от перорален прием и еритромицин при нужда) при лечение на пневмония придобита в обществото.

В открито, несравнително клинично проучване пациенти с пневмония придобита в обществото, диагностицирани като позитивни на *Legionella pneumophila* (серотип 1), са лекувани с азитромицин IV инфузия, последвана от перорален прием. След 10-14 дни 16 от 17 пациента са класифицирани като клинично излекувани, а след 4-6 седмици 20 от 20 пациента са класифицирани като клинично излекувани.

Лечение на тазово-възпалителна болест, включително урогенитални инфекции като ендометрит и салпингит

Резултатите от открито клинично проучване показват, че три различни схеми на лечение (азитромицин срещу азитромицин/метронидазол срещу доксициклин, метронидазол, цефокситин и пробенецид, съответно) са сравними по отношение на ефикасност и безопасност при пациенти с остра тазово-възпалителна болест.

В друго открито, сравнително клинично проучване при пациенти с остра тазово-възпалителна болест (салпингит, ендометрит и др.) пациентите са лекувани с азитромицин перорално/IV инфузия, с азитромицин IV инфузия и метронидазол IV инфузия/перорално или с доксициклин перорално и ко-амоксиклав IV инфузия/перорално. Тези схеми на лечение са също сравними по отношение на ефикасност и безопасност. Данните от тези проучвания показват степен на общ клиничен успех (излекувани и подобрени) $\geq 97\%$ във всички групи в края на лечението с $\geq 96\%$ унищожаване на патогените. На следващ етап се постига $\geq 90\%$ унищожаване на патогените.

Пациентите в клиничните изпитвания на тазово-възпалителна болест са получавали 500 mg азитромицин дневно като IV инфузия (за максимум 3 дни) последвана от 250 mg азитромицин дневно перорално за обща продължителност на лечението до 7 дни.

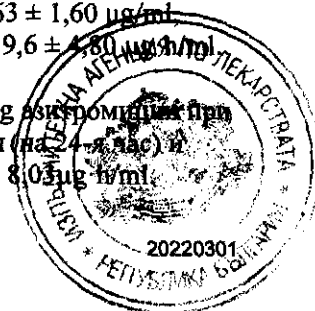
Педиатрична популация

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

5.2 Фармакокинетични свойства

При хоспитализирани пациенти, с пневмония придобита в обществото, които приемат дневна доза от 500 mg азитромицин като едночасова интравенозна инфузия в продължение от 2 до 5 дни в концентрация 2 mg/ml, средната достигната стойност на $C_{max} \pm SD$ е $3,63 \pm 1,60 \mu\text{g/ml}$, докато най-ниската концентрация (след 24 часа) е $0,2 \pm 0,15 \mu\text{g/ml}$ и AUC_{24} е $9,6 \pm 4,80 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

При здрави доброволци, приемащи 3-часова интравенозна инфузия от 500 mg азитромицин при концентрация 1 mg/ml, средната стойност на C_{max} , най-ниската концентрация (на 24 часа) и стойността на AUC_{24} са били съответно $1,14 \pm 0,14 \mu\text{g/ml}$, $0,18 \pm 0,02 \mu\text{g/ml}$ и $8,03 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.



След перорален прием се наблюдават значително по-високи нива на азитромицин в различни тъкани, напр. бели дробове, сливици или простата, където концентрацията на азитромицин е до 50 пъти по-висока отколкото в плазмата. Високи концентрации на азитромицин са отчетени в гинекологичните тъкани 96 часа след 500 mg перорална еднократна доза азитромицин.

Средният обем на разпределение достига 30 l/kg. Елиминационният полуживот е 2-4 дни както в плазмата, така и в тъканите.

Метаболизмът се осъществява главно чрез деметилиране, хидроксилиране и хидролиза. Плазменият клирънс е около 600 ml/min. Основният път на елиминиране е през черния дроб. Високи концентрации непроменен азитромицин се откриват в жлъчката заедно с множество микробиологично неактивни метаболити. Приблизително 12% от интравенозно приетата доза азитромицин се екскретира непроменена в урината в продължение на следващите три дни, главно през първите 24 часа.

Нищо не показва промяна във фармакокинетиката на азитромицин при пациенти с лека степен на бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс > 40 ml/min) в сравнение с пациентите с нормална функция. Няма фармакокинетични данни за употребата на азитромицин при пациенти с по-висока степен на бъбречна недостатъчност.

Не се наблюдава различна фармакокинетика при лека до средна степен на увреждане на чернодробната функция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При изпитвания върху животни, фосфолипидоза се наблюдава след интравенозно приложение на дози еквивалентни на AUC-нива, които са до 4-пъти по-високи от очакваните клинични нива.

При изпитвания върху животни с перорална дозировка 40 пъти по-висока от клиничната терапевтична доза, азитромицин причинява обратима фосфолипидоза. Не е известно тези данни да са от значение при пациенти, приемащи препоръчителните дози. Други предклинични изпитвания на безопасността, общата токсичност и репродуктивната токсичност не показват никакви увреждащи ефекти от значение за хората, които да не са описани в други точки на кратката характеристика на продукта. Тестовите за генотоксичен потенциал на азитромицин са отрицателни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лимонена киселина
Натриев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Флакони: 2 години

Разтвори:

Полученият след разтваряне концентрат за инфузионен разтвор е стабилен 24 часа при температура под 25°C.



Полученият след разреждане инфузионен разтвор е стабилен 24 часа при температура под 25°C или 7 дни при температура 5°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Сътеклен флакон, 5 флакона в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Сумамед 500 mg прах за инфузионен разтвор се предлага във флакони за еднократно използване, съдържащи 500 mg азитромицин.

Инструкции за приготвяне на инфузионния разтвор:

Стъпка 1:

Пригответе концентрат за инфузионен разтвор чрез прибавяне на 4,8 ml стерилна вода за инжекции към флакона Сумамед 500 mg прах за инфузионен разтвор и разклащайте докато лекарството се разтвори напълно. Получава се бистър безцветен разтвор. Всеки ml от приготвения разтвор съдържа 100 mg азитромицин.

Полученият концентрат за инфузионен разтвор е стабилен 24 часа при температура под 25°C.

Стъпка 2:

Разредете получените 5 ml концентрат за инфузионен разтвор със съвместим инфузионен разтвор, за да получите готов разтвор за инфузия с концентрация на азитромицин 1 mg/ml или 2 mg/ml (вж. Таблица 1)

Таблица 1: Приготвяне на инфузионния разтвор

Концентрация на азитромицин в инфузионния разтвор	Количество разредител
1,0 mg/ml	500 ml
2,0 mg/ml	250 ml

Концентратът за инфузионен разтвор може да бъде разреден с:

- физиологичен разтвор (0,9% натриев хлорид)
- 5% глюкоза
- разтвор на Рингер

Полученият инфузионен разтвор е стабилен 24 часа при температура под 25°C или 7 дни при температура 5°C.

Преди приложение разтворените и разредени разтвори трябва да бъдат проверени визуално за наличие на видими частици. Трябва да се прилагат само бистри разтвори без видими частици. Ако разтворът съдържа видими частици, трябва да се унищожи.

Този продукт е само за еднократно използване. Неизползваното количество трябва да се унищожи.

Остатъчни количества от лекарствения продукт, както и всички материали, които са били използвани трябва да се унищожават в съответствие със съществуващите наредби.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20010799

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение: 23.07.2001 г.
Дата на последно подновяване: 23.02.2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

