

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Azibiot/Азибиот 40 mg/ml прашок за перорална суспензија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 ml перорална суспензија содржи 40 mg азитромицин (во форма на азитромицин дихидрат).

Експципиенси со познато дејство

1 ml перорална суспензија содржи 773,24 mg сахароза и 1,47 mg натриум.

За целосна листа на експципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок за перорална суспензија.

Бел до приближно бел прашок.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекот Азибиот е индициран за терапија на следните бактериски инфекции за кои е познато или се смета дека се предизвикани од еден или повеќе осетливи микроорганизми (погледнете во точка 5.1):

- бронхитис
- вон болнички стекната пневмонија
- синуситис
- фарингитис / тонзилитис (погледнете во точка 4.4 во однос на стрептококни инфекции)
- воспаление на средното уво
- инфекции на кожата и меките ткива
- некомплицирани генитални инфекции како резултат на *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*.

Потребно е да се земат во предвид официјалните водичи за соодветна употреба на антибиотици.

4.2 Дозирање и начин на употреба

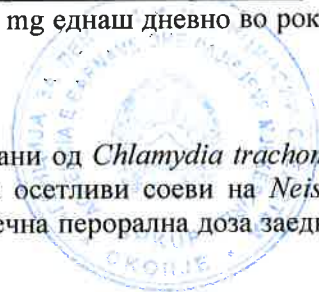
Дозирање

Лекот Азибиот треба да се даде како единечна дневна доза.
Азибиот суспензијата може да се зема независно од храната.

Деца и адолесценти со телесна тежина од 45 kg или повеќе, возрасни и постари лица:

Вкупната доза изнесува 1500 mg, администрирана во дози од 500 mg еднаш дневно во рок од 3 дена (500 mg еднаш дневно).

Во случај на некомплицирани уретритис и цервицитис предизвикани од *Chlamydia trachomatis*, се користи доза од 1000 mg како единечна перорална доза. За осетливи соеви на *Neisseria gonorrhoeae* препорачана доза е 2000 mg азитромицин како единечна перорална доза заедно со



500 mg цефтриаксон интравенски како единична доза според локалните водичи за клиничка терапија. За пациенти кои се алергични на пеницилин и/или цефалоспорино, лекарите кои го препишуваат лекот треба да се консултираат со локалните водичи за терапија.

Постари:

Кај постарите пациенти се користи истата доза како и кај возрасните. Поради тоа што кај постарите пациенти може да постојат тековни проаритмички состојби, се препорачува особена претпазливост поради ризикот од развој на срцева аритмија и torsades de pointes. (погледнете во точка 4.4).

Педијатриска популација

Деца и адолесценти со телесна тежина под 45 kg:

Азибиот суспензијата треба да се употребува за деца под 45 kg. Нема достапни информации за деца помали од 6 месечна возраст. Дозата кај деца е 10 mg/kg како единична доза во период од 3 дена.

До 15 kg: Измерете ја дозата колку што можете попрецизно со употреба на 10 ml перорален шприц за дозирање кој што е во состав на лекот. Шприцот е градуиран на делови од 0,25 ml кои овозможуваат да се даде 10 mg азитромицин за секој дел од градуацијата.

За деца кои се потешки од 15 kg, Азибиот суспензијата треба да се администрира со употреба на обезбедениот шприц во согласност со следниот водич:

15-25 kg: 5 ml (200 mg) дадени како 1 x 5 ml, еднаш дневно во период од 3 дена.
(3-7 години)

26-35 kg: 7,5 ml (300 mg) дадени како 1 x 7,5 ml, еднаш дневно во период од 3 дена.
(8-11 години)

36-45 kg: 10 ml (400 mg) дадени како 1 x 10 ml, еднаш дневно во период од 3 дена.
(12-14 години)

Над 45 kg: Дозирање како за возрасни.

Специјално обезбедената мерица треба да се употребува за администрација на Азибиот суспензија кај деца.

Ренално нарушување:

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со блага до умерена ренална инсуфициенција (GFR 10-80 ml/min) (погледнете во точка 4.4).

Треба да се биде внимателен кога азитромицин им се дава на пациенти со тешко ренално нарушување (GFR <10 ml/min) (погледнете во точките 4.4 и 5.2).

Хепатално нарушување:

Поради тоа што азитромицин се метаболизира во црниот дроб и се излачува во жолчката, треба да се биде претпазлив при употребата на азитромицин кај пациенти со сериозно заболување на црниот дроб. Не се спроведени студии во однос на терапијата на овие пациенти со азитромицин (погледнете во точка 4.4).

Начин на употреба

Азибиот суспензијата е само за перорална администрација.



4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на азитромицин, еритромицин, некој макролиден или кетолиден антибиотик или на некој од ексципиентите (наведени во точка 6.1.)

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Хиперсензитивност

Како и со еритромицин и другите макролиди, била пријавена појава на ретки сериозни алергиски реакции, вклучувајќи ангиоедем и анафилакса (ретко со фатален исход), дерматолошки реакции, вклучувајќи акутна генерализирана егзантематозна пустилоза (AGEP), Stevens-Johnson-ов синдром (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) (ретко со фатален исход) и реакција поради користењето на лекот со појава на еозинофилија и системски симптоми (DRESS). Некои од овие реакции со азитромицин резултирале со појава на рекурентни симптоми и бил потребен подолг период на следење и лекување.

Доколку се појави алергиска реакција, терапијата со лекот треба да се прекине и треба да се иницира соодветна терапија. Лекарите треба да бидат свесни дека може да дојде до повторно појавување на алергиски симптоми и по прекинувањето на симптоматската терапија.

Хепатотоксичност

Поради фактот што главниот пат на елиминација на азитромицин се одвива преку црниот дроб, азитромицин треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со сериозно заболување на црниот дроб. При употребата на азитромицин биле пријавени случаи на фулминантен хепатитис со потенцијал да доведе до хепатално оштетување кое е опасно по животот (погледнете во точка 4.8). Некои од овие пациенти можеби имале и претходно постоечко заболување на црниот дроб или пак земале и други хепатотоксични лекови.

Пријавени се случаи на: неправилна функција на црниот дроб, хепатитис, холестатска жолтица, хепатална некроза, и хепатална слабост, некои дури и резултираа со смрт. Веднаш прекинете ја терапијата со азитромицин доколку се појават знаци и симптоми на хепатитис.

Во случај на појава на знаци и симптоми на дисфункција на црниот дроб, како што се брзиот развој на астенија поврзана со жолтица, темна урина, тенденција за крвање или хепатална енцефалопатија, треба веднаш да се извршат тестови/испитувања на функцијата на црниот дроб. Администрацијата на азитромицин треба да се прекине доколку се појави дисфункција на црниот дроб.

Инфантилна хипертрофична стеноза на пилорис (IHPS)

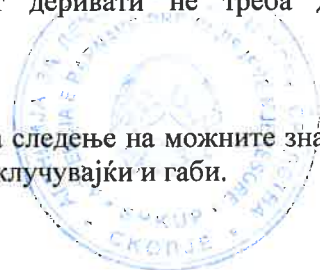
При употребата на азитромицин кај новороденчиња (терапија до 42-от ден од животот), била пријавена појава на инфантилна хипертрофична стеноза на пилорис (IHPS). Родителите и старателите треба да бидат информирани за оваа појава и да се јават кај нивниот лекар доколку се појави повраќање или раздразливост при хранењето.

Ергот деривати

Кај пациенти кои примаат ергот деривати, била предизвикана појава на ерготизам преку истовремената употреба на некои макролидни антибиотици. Не постојат податоци поврзани со можноста за интеракција помеѓу ергот и азитромицин. Сепак, поради постоењето на теоретска можност за појава на ерготизам, азитромицинот и ергот деривати не треба да се коадминистрираат.

Суперинфекција

Како и со сите останати антибиотски препарати, се препорачува следење на можните знаци на суперинфекција предизвикана од неосетливи микроорганизми, вклучувајќи и габи.



Дијареја поврзана со *Clostridium difficile*

Дијареја поврзана со *Clostridium difficile* (CDAD) била пријавени при употребата на речиси сите антибиотици, вклучувајќи го и азитромицин, и таа може да варира во тежината, од блага дијареја до фатален колитис. Терапијата со антибактериски лекови ја менува нормалната флора на дебелото црево, што доведува до прекумерен раст на *C. difficile*.

C. difficile произведува А и Б токсини кои придонесуваат за развој на CDAD. Соевите на *C. difficile* што произведуваат хипертоксин причинуваат зголемен морбидитет и морталитет, поради тоа што овие инфекции можат да бидат отпорни на антимикробната терапија и за нив може да биде потребна колектомија. CDAD мора да се земе во предвид кај сите пациенти кај кои се појавила дијареја по употребата на антибиотици. Потребна е внимателна анамнеза, бидејќи случаи на CDAD биле пријавени во текот на два месеци по администрацијата на антибактериските агенси.

Ренално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо до умерено ренално нарушување (стапка на гломеруларна филтрација [GFR] 10-80 ml/min). Кај пациенти со тешко ренално нарушување (GFR <10 ml/min) било забележано зголемување на системската изложеност на азитромицин од 33% (погледнете во точка 5.2).

Продолжување на QT интервалот

При лекувањето со други макролиди вклучувајќи го и азитромицин била забележана појава на продолжена срцева реполаризација и QT интервал, што претставува ризик за развој на срцева аритмија и torsades de pointes (погледнете во точка 4.8). Поради тоа што следниве ситуации може да доведат до зголемен ризик од појава на вентрикуларни аритмии (вклучувајќи и torsade de pointes), кои може да резултираат со срцев удар (можеби и фатален).

Азитромицин треба да се користи со претпазливост кај пациенти со тековни проаритмички состојби (особено кај жени и постари пациенти), како што се пациентите:

- Со вродено или документирано пролонгиран QT интервал
- Тековно земаат терапија со други активни супстанции, за кои се знае дека го продолжуваат QT интервалот, како што се антиаритмиците од класата IA (кинидин и прокаинамид) и класата III (дофетилид, амиодарон и соталол), цисаприд и терфенадин, антипсихотичните лекови, како што е пимозид, антидепресивите како што е циталопрам, и флуорокинолоните, како што се моксифлоксацин и левофлоксацин и хидроксихлорокин;
- Со електролитни нарушувања, особено во случаи на хипокалемија и хипомагнезијемија
- Со клинички значајна брадикардија, срцева аритмија или тешка срцева инсуфициенција
- Постари пациенти може да бидат повеќе осетливи на дејствата на лекот поврзани со пролонгација на QT интервалот.

Мијастенија гравис

Кај пациенти кои примаат терапија со азитромицин било пријавено влошување на симптомите на мијастенија гравис и нова појава на мијастеничен синдром (погледнете во точка 4.8).

Стрептококни инфекции

Пеницилинот вообичаено е лек од прв избор за терапија на фарингитис/тонзилитис предизвикани од *Streptococcus pyogenes* и за профилакса на акутна ревматска треска. Азитромицин генерално гледано е ефикасен против стрептококите во орофарингсот, но не се достапни податоци кои ја докажуваат ефикасноста на азитромицин за спречувањето на акутната ревматска треска.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на лекот за превенција или терапија на *Mycobacterium Avium Complex* (MAC) кај децата не е утврдена.



Сахароза

6,5 ml од суспензијата содржи 5 g сахароза. Тоа треба да се земе во предвид кај пациенти со дијабетес мелитус. Пациентите со ретки наследни проблеми на нетолеранција на фруктоза, глюкозо-галактозна малапсорпција или инсуфициенција на сахароза-изомалтаза не треба да го земаат овој лек.

Натриум

15,6 ml од суспензијата содржи 1 mmol (или 23 mg) натриум. Тоа треба да се земе во предвид кај пациенти на диета со контролирано внесување на натриум.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Антациди

Во една фармакокинетска студија за испитување на ефектите на истовремената администрација на антациди со азитромицин, не било забележано влијание на вкупната биорасположивост, иако максималните серумски концентрации се намалиле за приближно 24%. Кај пациентите кои примаат и азитромицин и антациди, лековите не треба да се земаат истовремено. Кoadминистрација на азитромицин гранули со продолжено ослободување за перорална суспензија со единечна доза на co-magaldrox од 20 ml (алуминиум хидроксид и магнезиум хидроксид) не влијае на стапката и степенот на апсорпција на азитромицин.

Цетиризин

Кај здрави волонтери, при 5-дневна терапија истовремената употреба на азитромицин со 20 mg цетиризин во стабилна состојба не довела до фармакокинетски интеракции и не довела до значителни промени на QT интервалот.

Диданозин

Кoadминистрацијата на азитромицин во доза од 1200 mg на ден и диданозин, во доза од 400 mg на ден кај 6 ХИВ позитивни пациенти не покажала влијание врз фармакокинетиката во стабилна состојба на диданозин во споредба со плацебо групата.

Дигоксин и колхицин (*P-гlikопротеински супстрати*) За истовремената употреба на макролидни антибиотици, вклучувајќи го и азитромицин, со P-гlikопротеински супстрати како што е дигоксин и колхицин, било пријавени дека резултира со зголемување на серумските нивоа на P-гlikопротеинскиот супстрат. Поради тоа, ако се администрираат истовремено азитромицин и P-гlikопротеинскиот супстрат од типот на дигоксин, треба да се има во предвид можноста за покачени серумски концентрации на дигоксин. Неопходно е клиничко следење, исто така и на нивоата на дигоксин во серумот, за време на терапијата со азитромицин и по негово прекинување.

Зидовудин

Азитромицин во поединечни дози од 1000 mg и во повеќекратни дози од 1200 mg или 600 mg, немал влијание врз плазматската фармакокинетика на зидовудин и врз уринарната елиминација на зидовудин и неговиот глукуронски метаболит. Азитромицин ја зголемува концентрацијата на фосфорилиран зидовудин, клинички активниот метаболит, во периферните крвни мононуклеарни клетки. Клиничката релевантност на овие податоци не е позната, но може да им биде корисна на пациентите.

Азитромицин нема значителна интеракција со хепаталниот цитохром систем P450. Не се смета дека подлежи на фармакокинетски интеракции какви што се забележани со еритромицин и останатите макролиди. Азитромицинот не доведува до хепатална индукција или дезактивирање на цитохром P450 преку комплексот цитохром-метаболит.

Деривати на Ергот

Поради теоретската можност за појава на ерготизам, истовремената употреба на азитромицин



со ергот деривати не се препорачува (погледнете во точка 4.4).

Биле спроведени фармакокинетски студии помеѓу азитромицин и следните лекови за кои е познато дека се метаболизираат во значителна мера со посредство на цитохром P450.

Аторвастатин

Кoadминистрацијата на аторвастатин (10 mg дневно) и азитромицин (500 mg дневно) не ги менува плазматските концентрации на аторвастатин (врз основа на анализата на инхибицијата на HMG CoA-редуктаза). Сепак, пост-маркетиншки биле пријавени случаи на рабдомиолиза кај пациенти кои примале азитромицин со статини.

Карбамазепин

Во една студија на фармакокинетски интеракции кај здрави волонтери, не било забележано значителен ефект на плазматските нивоа на карбамазепин или на неговиот активен метаболит, кај пациентите кои истовремено примале азитромицин.

Циметидин

Во една фармакокинетска студија на ефектот на фармакокинетиката на азитромицин на единечна доза на циметидин, даден 2 часа пред азитромицин, не била забележана промена на фармакокинетиката на азитромицин.

Перорални антикоагуланси од Кумарински Тип

Во една фармакокинетска студија на интеракции, азитромицин не го изменил антикоагулантното дејство на единечна доза варфарин од 15 mg, администриран кај здрави волонтери. Постојат пост-маркетиншки извештаи за потенцирана антикоагулација по истовремена употреба на азитромицин и перорални антикоагуланси од кумарински тип. Иако не била утврдена причинско-последична поврзаност, треба да се земе во предвид почесто мониторирање на протромбинското време, кога азитромицин се користи кај пациенти кои примаат перорални антикоагуланси од кумарински тип.

Циклоспорин

Во една фармакокинетска студија кај здрави волонтери на кои им била администрирана доза азитромицин од 500 mg/ден во период од 3 дена и потоа им била администрирана единечна перорална доза циклоспорин од 10 mg/kg, било забележано значително зголемување на C_{max} и AUC₀₋₅ на циклоспорин (за 24% и 21% соодветно), сепак не се забележани значителни промени на AUC_{0-∞}. Поради тоа, треба претпазливо да се разгледа истовремената администрација на овие лекови. Доколку истовремената администрација на овие лекови е неопходна, треба да се следат нивоата на циклоспорин и дозата соодветно да се приспособи.

Ефавиренц

Истовремена администрација на единечна доза азитромицин од 600 mg и ефавиренц од 400 mg дневно во период од 7 дена не резултирала со некакви клинички значајни фармакокинетски интеракции.

Флуконазол

Истовремена администрација на единечна доза азитромицин од 1200 mg не ја менува фармакокинетиката на единечна доза флуконазол од 800 mg. Вкупната изложеност и полуживотот на азитромицин не биле променети при истовремена употреба со флуконазол, меѓутоа, забележано е клинички незначително намалување на C_{max} (18%) на азитромицин.

Индинавир

Истовремената администрација на единечна доза азитромицин од 1200 mg нема статистички значајно дејство врз фармакокинетиката на индинавир, администриран во доза од 800 mg три



пати на ден во период од 5 дена.

Метилпреднизолон

Во една фармакокинетска студија на интеракции кај здрави волонтери, азитромицин не покажал значително влијание врз фармакокинетиката на метилпреднизолон.

Мидазолам

Кај здрави волонтери, коадминистрацијата на азитромицин 500 mg/ден во период од 3 дена, не предизвикала клинички значајни промени на фармакокинетиката и фармакодинамиката на единечна доза мидазолам од 15 mg.

Нелфинавир

Истовремената администрација на азитромицин (1200 mg) и нелфинавир во стабилна состојба (750 mg три пати дневно), резултирала со зголемување на концентрациите на азитромицин. Не биле забележани клинички значајни несакани дејства и не е потребно прилагодување на дозата.

Рифабутин

Истовремена администрација на азитромицин и рифабутин немала влијание на серумските концентрации на ниеден лек.

Неутропенија била забележана кај испитаниците кои примале истовремена терапија со азитромицин и рифабутин. Иако појавата на неутропенија била поврзана со употребата на рифабутин, не е утврдена причинска врска со комбинацијата со азитромицин (погледнете во точка 4.8).

Силденафил

Кај здрави волонтери од машкиот пол, нема докази за дејство на азитромицин (500 mg дневно во период од 3 дена) на AUC и C_{max} на силденафил или на неговиот главен циркулирачки метаболит.

Терфенадин

Во фармакокинетските студии не постојат докази за интеракција помеѓу азитромицин и терфенадин. Пријавени се ретки случаи каде што можноста за таква интеракција не може да биде целосно исклучена, но сепак нема конкретни докази дека таквата интеракција се појавила.

Теофилин

Нема докази за клинички значајни фармакокинетски интеракции при истовремената употреба на азитромицин и теофилин кај здрави волонтери.

Триазолам

Кај 14 здрави волонтери, истовремената употреба на азитромицин во доза од 500 mg првиот ден и 250 mg вториот ден, со триазолам во доза од 0,125 mg вториот ден, немала значајно влијание на фармакокинетските променливи на триазолам во споредба со истовремената употреба на триазолам и плацебо.

Триметоприм/сулфаметоксазол

Истовремена употреба на триметоприм/сулфаметоксазол ДС (160 mg/800 mg) во период од 7 дена, со азитромицин 1200 mg, на седмиот ден немале значително дејство врз максималните концентрации, вкупната изложеност или уринарната екскреција на триметоприм или сулфаметоксазол. Серумската концентрација на азитромицин била слична со забележаните во останатите студии.

Супстанции кои го продолжуваат QT интервалот

Азитромицин не треба да се користи истовремено со други активни супстанции кои го продолжуваат QT интервалот (погледнете во точка 4.4).



4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Не постојат адекватни податоци за употребата на азитромицин кај бремени жени. Во студиите за репродуктивна токсичност кај животни, забележано е дека азитромицин ја преминува плацентата, но не биле забележани тератогени дејства. Безбедноста на азитромицин во однос на употребата за време на бременоста не е потврдена. Поради тоа, азитромицин за време на бременоста треба да се применува само доколку користа од терапијата го надминува ризикот.

Доење

Достапни се ограничени податоци објавени во литературата кои индицираат дека азитромицин е присутен во мајчиното млеко и се проценува дека највисоката средна дневна доза е од 0,1 до 0,7 mg/kg/на ден. Не беа забележани сериозни несакани дејства на азитромицин кај доенчињата. Мора да се донесе одлука дали да се прекине доењето или да се прекине/воздржи со терапијата со азитромицин имајќи го во обзир бенефитот од доење за доенчето и бенефитот од терапијата за мајката.

Плодност

Во студиите за плодност спроведени кај стаорци, биле забележани намалени стапки на бременост по администрацијата на азитромицин. Значењето на ова откритие за луѓето не е познато.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Не постојат докази кои укажуваат на фактот дека азитромицин може да има влијание врз способноста на пациентот за возење или за ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Лекот Азибиот добро се толерира со ниско ниво на инциденца на несакани дејства.

Во долниот дел се наведени несаканите дејства кои се идентификувани преку искуствата од клиничките испитувања и пост-маркетиншкото следење, дадени според класата на системи на органи и фреквенцијата. Несаканите дејства идентификувани во пост-маркетиншкото искуство се дадени со закосени букви. Класифицирањето на фреквенцијата е дефинирано на следниот начин:

- Многу чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$)
- Помалку чести ($\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$)
- Ретки ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$)
- Многу ретки ($< 1/10\ 000$)
- Непознато (честотата не може да се утврди од достапните податоци)

Во рамки на секоја група, несаканите дејства се дадени почнувајќи од најсериозното.

Несакани дејства кои би можеле да бидат или се веројатно поврзани со азитромицин врз основа на искуствата од клиничките испитувања и пост-маркетиншкото следење:

	Многу чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$)	Помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Ретки ($\geq 1/10,000$ до $<1/1,000$)	Многу ретки ($< 1/10,000$)	Непознато
Инфекции и инфестации			кандидијаза, вагинална инфекција,			псевдомемб ранозен колитис

			пневмонија, габична инфекција, бактериска инфекција, фарингитис, гастроентерит ис, респираторно нарушување, ринитис, орална кандидијаза			(погледнете во точка 4.4)
Нарушувања на крвта и лимфниот систем			леукопенија, неутропенија, еозинофилија			тромбоцитопенија, хемолитичка анемија
Нарушувања на имунолошки от систем			ангиоедем, хиперсензитивност			анафилактична реакција (погледнете во точка 4.4)
Нарушувања на метаболизмот и исхраната			анорексија			
Психијатриски и нарушувања			нервоза, инсомнија	агитација		агресија, анксиозност делириум, халуцинации
Нарушувања на нервниот систем		главоболка	вртоглавица, поспаност, дисгезија, парестезија			синкопа, конвулзии, хипоестезија, психомоторна хиперактивност, аносмија, агуезија, паросмија, мијастенија гравис (погледнете во точка 4.4).
Нарушувања на очите			визуелни нарушувања			
Нарушувања на ушите и лабиринтот			нарушување на ушите, вертиго			нарушен слух, вклучувајќи глувост и/или

						тинитус
Срцеви нарушувања			палпитации			Torsades de pointes (погледнете во точка 4.4), аритмија (погледнете во точка 4.4), вклучувајќи и вентрикула рна тахикардија продолжен QT интервал на електрокард иограм (погледнете во точка 4.4)
Васкуларни нарушувања			напливи на топлина			хипотензија
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања			диспнеа, епистакса			
Нарушувања на гастроинтестиналниот систем	дијареја	повраќање, болки во стомакот, гадење	констипација, флатулениција, диспепсија, гастритис, дисфагија, абдоминална подуеност, сува уста, подждригнување, улцерации во устата, саливарна хиперсекреција			панкреатитис, дисколорација на јазик
Хепатобилијарни нарушувања				абнормална функција на црниот дроб, холестатска жолтица		хепатална инсуфициенција (која ретко резултира со смрт) (погледнете во точка 4.4) фулминантен



						хепатитис, хепатална некроза
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво			исип, уртикарија, пруритус, дерматитис, сува кожа, хиперхидроза	акутна генерализиран а егзантематозн а пустулоза (AGEP),) * § , Реакции од лекот со еозинофилиј а и системски симптоми (погледнете во точка 4.4), Фотосензити вна реакција		Stevens- Johnson-ов синдром, токсична епидермалн а некролиза, еритема мултиформ е
Мускулно- скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво			остеоартритис , мијалгија, болки во грбот, болки во вратот			артралгија
Ренални и уринарни нарушувања			дизурија, бубрежна болка			акутна ренална инсуфициен ција, интерстициј ален нефритис
Нарушувања на репродуктив ниот систем и градите			метрорагија, нарушување на тестисите			
Општи нарушувања и состојби на местото на администрац ија			едем, астенија, слабост, замор, едем на лицето, болка во градите, пирексија, болка, периферен едем			
Испитувања		намален број на лимфоцит и, зголемен	зголемени нивоа на аспартат аминотрансфе раза,			



		број на еозинофил и, намалени нивоа на бикарбона ти во крвта, зголемен број на базофили, зголемен број на моноцити, зголемен број на неутрофил и	зголемени нивоа на аланин аминотрансфе раза, зголемени нивоа на билирубин во крвта, зголемени нивоа на уреа во крвта, зголемени нивоа на креатинин во крвта, абнормални нивоа на калиум во крвта, зголемени нивоа на алкална фосфатаза во крвта, зголемени нивоа на хлорид, зголемени нивоа на гликоза, зголемен број на тромбоцити, намалени нивоа на хематокрит, зголемени нивоа на бикарбонат, абнормални нивоа на натриум			
Повреди, труења и интоксикаци и			постоператив ни компликации			

*Несакани дејства идентификувани во пост-маркетиншкиот период

§Несакани дејства чија фреквенција е претставена со проценетата горна граница за 95% интервал на доверба пресметано со употреба на “Правило од 3”.

Несакани дејства кои можат да бидат или се веројатно поврзани со профилакса на *Mycobacterium avium* Complex и терапија врз основа на искуствата од клиничките испитувања и пост-маркетиншкото следење. Овие несакани дејства се разликуваат по природата или фреквенцијата од оние несакани дејства кои се пријавени со

формулациите со брзо ослободување или со продолжено ослободување:

	Многу чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)
Нарушувања на метаболизмот и исхраната		анорексија	
Нарушувања на нервниот систем		вртоглавица, главоболка, парестезија, дисгезија	хипоестезија
Нарушувања на очите		визуелни нарушувања	
Нарушувања на ушите и лавиринтот		глувост	нарушување на слухот, Тиниус
Срцеви нарушувања			палпитации
Нарушувања на гастроинтестинални систем	дијареја, стомачна болка, гадење, флатуленција, абдоминална подуеност, течни столица		
Хепатобилијарни нарушувања			хепатитис
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		исип, пруритус	Stevens-Johnson-ов синдром, фотосензитивни реакции
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво		артралгија	
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација		замор	астенија, слабост

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Несаканите дејства кои се појавуваат при повисоки дози од препорачаните, се слични на забележаните при нормалните дози.

Во случај на предозирање, треба да се применат општи симптоматски и супортивни мерки, во зависност од потребите.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ



5.1 Фармакодинамски својства

Општи својства

Фармакотерапевтска група: антибактериски лекови за системска употреба, макролиди, АТС код: J01FA10.

Механизам на дејство

Лекот Азибиот е макролиден антибиотик кој и припаѓа на азалидната група. Молекулата е изградена со додавање на азотен атом на лактонскиот прстен на еритромицин А. Хемиското име на азитромицин 9-deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin А. Молекуларната тежина е 749.0. Азитромицинот се врзува за 23S rRNA од 50S рибозомалната поединица. Ја блокира синтезата на протеини со инхибиција на чекорот на транспептидација / транслокација на синтезата на протеини и со инхибиција на соединувањето на 50S рибозомалната поединица.

Кардијална електрофизиологија:

QTc интервалот на пролонгација беше испитан во рандомизирана, плацебо контролирана паралелна студија кај 116 здрави субјекти кои примија само хлорокин (1000 mg) или во комбинација со азитромицин (500 mg, 1000 mg, и 1500 mg еднаш дневно). Ко-администрацијата на азитромицин го зголеми QTc интервалот во дозно и концентрационо зависна смисла. Во споредба само хлорокин, максималното средно зголемување (95% горна граница на доверба) на QTcF за 5 (10) ms, 7 (12) ms и 9 (14) ms со ко-администрација на 500 mg, 1000 mg и 1500 mg азитромицин соодветно.

Механизам на резистентност:

Два најчесто присутни механизми на резистенција на макролиди, вклучително азитромицин, се модификација на целта (најчесто со метилација на 23S rRNA) и активен ефлукс. Појавата на овие механизми на резистенција варира од вид до вид и во рамките на еден вид, фреквенцијата на резистентност варира во однос на географска локација.

Најважна модификација на рибозомите која го детерминира намаленото врзување на макролидите во пост-транскрипционата (N6) – диметилација на аденин на нуклеотид A2058 (*Escherichia coli* нумерички систем) за 23S rRNA од метилаза кодирани со *erm* гените (*erythromycin ribosome methylase*). Рибозомалната модификација често ја детерминира вкрстената резистентност (MLS_B фенотип) на други класи на антибиотици чии места на врзувања на рибозомите се препокриваат со оние за врзувања на макролидите: линкозамидите (вклучително клиндамицин), и стрептограмин В (кој вклучува, на пример, квинапристин соединение од квинапристин/далфопристин). Различни *erm* гени се присутни во различни бактериски видови, особено стрептококи и стафилококи. Осетливоста на макролиди може исто така да биде засегната од помалку често сретнати мутациски промени на нуклеотидите A2058 и A2059, и во некои други позиции на 23S rRNA, или во голема поединица на рибозомални протеини L4 и L22.

Ефлуксните пумпи се јавуваат кај голем број на видови, вклучително Грам-негативни, како што се *Haemophilus influenzae* (каде може да одредат суштински високи минимални концентрации на инхибиција [MICs]) и стафилококи. Кај стрептококи и ентерококи, ефлуксната пумпа која препознава 14- и 15-видови на макролиди (кои вклучуваат, соодветно, еритромицин и азитромицин) кои се кодирани преку *mef*(A) гени.

Методологија за детерминирање *in vitro* осетливост на бактерии на азитромицин

Тестирањето на осетливоста треба да се спроведе со употреба на стандардизирани лабораториски методи, како што се опишани во Институт за клинички и лабораториски стандарди (CLSI). Ове вклучуваат методи на разредување (MIC детерминација) и методи на осетливост на диск. И двата CLSI и Европски комитет за тестирање на антимикробна осетливост (EUCAST) обезбедуваат критериуми на интерпретација за овие методи.

Базирано врз одреден број на студии, препорачано е *in vitro* активноста на азитромицин да се тестира на амбиентален воздух, за да се обезбеди физиолошка pH вредност за медиумот на раст. Покачени CO₂ притисоци, често се користат за стрептококи и анаероби, и повремено за други видови, што резултира со намалување на pH вредноста на медиумот. Ова има поголемо несакано дејство на потенцијалот на азитромицин отколку на другите макролиди.

CLSI критичните точки на осетливост, базирани врз основа на микроразредувањето на течен медиум или тестирање на разредувањето на агарот, со инкубација на амбиентален воздух, се дадени во табелата подолу.

CLSI критериуми за интерпретација на осетливост при разредување

Патоген	Микроразредување на течен медиум MIC (mg/L)		
	Осетлив	Средна вредност	Резистентен
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,25	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 2	-	^b
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 2	4	≥ 8
Streptococci ^a	≤ 0,5	1	≥ 2

^a вклучително *Streptococcus pneumoniae*, β-хемолитични стрептококи и вириданс сптрептококи.

^b Моменталниот недостаток на податоци за резистентни соеви исклучува дефинирање на било која категорија освен осетлива. Ако соевите дадат MIC резултати различни од осетливи, тие треба да се поднесат во референтна лабораторија за понатамошно тестирање.

Инкубација на амбиентален воздух.

CLSI = Институт за клинички и лабораториски стандарди; MIC = минимална инхибиторна концентрација.

Извор: CLSI, 2012; CLSI, 2010

Осетливоста може исто така да се детерминира со методот на диск дифузија, мерејќи го дијаметарот на зоната на инхибиција по период на инкубација на амбиентален воздух. Диските за осетливост содржат 15 µg азитромицин. Интерпретативните критериуми за зони на инхибиција, усвоени од CLSI врз базана нивната корелација со MIC категоријата за осетливост, се наведени во табелата подолу.

CLSI Критериуми за интерпретација на зоната на инхибиција

Патоген	Дијаметар на зоната на инхибиција на диск (mm)		
	Осетлив	Средна вредност	Резистентен
<i>Haemophilus species</i>	≥ 12	-	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≥ 26	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	≥ 20	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	≥ 18	14 - 17	≤ 13
Streptococci	≥ 18	14 - 17	≤ 13

^a Вклучително *Streptococcus pneumoniae*, β -хемолитични стрептококи и вириданс стрептококи. Инкубациј на амбиентален воздух.
CLSI = Институт за клинички и лабораториски стандарди; mm = милиметри.
извор: CLSI, 2012; CLSI, 2010

Валидноста на двата метода на тестовите на разредување и на диск дифузија треба да се верифицираа со употреба на соеви за контрола на квалитет (QC), како што е индицирано од CLSI. Прифатливите лимити кога се тестира азитромицин против овие микроорганизми се наведени во табелата подолу.

Опсег на контрола на квалитет за тест на осетливост на Азитромицин (CLSI)

Микроразредување во течна подлога MIC	
Патоген	Опсег на контрола на квалитет (mg/L азитромицин)
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	1 - 4
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,5 - 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,06 – 0,25
Дијаметар на зона на инхибиција на диск (15 μ g диск)	
Патоген	Опсег на контрола на квалитет (mm)
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	13 - 21
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	21 - 26
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	19 – 25

Инкубација на амбиентален воздух.

CLSI = Институт за клинички и лабораториски стандарди; MIC = Минимална инхибиторна концентрација; mm = Милиметри.

извор: CLSI, 2012.

EUCAST исто така има воспоставено критични точки на осетливост за азитромицин базирано на MIC детерминација. EUCAST критериумите за осетливост се наведени во табелата подолу.

EUCAST критични точки на осетливост за Азитромицин

	MIC (mg/L)	
	Осетлив	Резистентен
<i>Staphylococcus species</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$
β -hemolytic streptococci ^a	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,12$	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,25$	$> 0,5$

--	--	--

Вклучително групи А, В, С, G. EUCAST = Европски комитет за тестирање на антимикробна осетливост; MIC = минимална инхибиторна концентрација. извор: EUCAST веб страна.

Антибактериски спектар

Преваленцата на здобиена резистентност за одредени видови може да варира географски и да се менува со тек на времето, и затоа е потребна локалната информација за резистентност, особено кога се лекуваат тешки инфекции. Неопходно е советување од страна на експерт кога локалната преваленца на резистентност е таква што користи од лекот е доведена во прашање кај некои типови на инфекции.

Азитромицин демонстрира вкрстена резистентност со еритромицин-резистентни Грам-позитивни изолати. Како што е наведено погоре, некои рибозомални модификации ја детерминираат вкрстената резистентност со други класи на антибиотици чие место на врзување со рибозомите се преклопува со овие макролиди: линкозамиди (вклучително и клиндамицин), и стрептограмини В (кои вклучуваат на пример квинипристин соединение во состав на квинипристин/далфопристин). Намалување на осетливоста на макролидите со тек на време е забележана особено кај *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*, и исто така е забележана кај вириданс стрептококи и *Streptococcus agalactiae*.

Микроорганизми кои се често осетливи на азитромицин вклучуваат:

Аеробни и факултативни Грам-позитивни бактерии (еритромицин-осетливи изолати): *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae**, *S. pneumoniae**, *Streptococcus pyogenes**, други β -хемолитични стрептококи (групи C, F, G), и вириданс стрептококи. Макролид-резистентни изолати се сретнуваат релативно често помеѓу аеробните и факултативните Грам-позитивни бактерии, особено помеѓу метицилин-резистентни *S. aureus* (MRSA) и пеницилин-резистентни *S. pneumoniae* (PRSP).

Аеробни и факултативно Грам-негативни бактерии: *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus ducreyi**, *Haemophilus influenzae**, *Haemophilus parainfluenzae**, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis**, и *Neisseria gonorrhoeae**. *Pseudomonas* spp. и повеќето *Enterobacteriaceae* се наследно резистентни на азитромицин, иако азитромицин се употребува за терапија на инфекции со *Salmonella enterica*.

Анаеробни бактерии: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp. и *Prevotella bivia*.

Други бактериски видови: *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae**, *Mycoplasma pneumoniae**, *Treponema pallidum*, и *Ureaplasma urealyticum*.

Опортунистички патогени асоцирани со ХИВ инфекции: MAC* и еукариотски микорорганзми *Pneumocystis jirovecii* и *Toxoplasma gondii*.

*Ефикасноста на азитромицин против индицираните видови е демонстрирана во клинички испитувања.

Педијатриска популација

По проценката на студиите спроведени кај деца, употребата на азитромицин не се препорачува за терапија на маларија, ниту како монотерапија ниту во комбинација со лекови базирани на хлорокин или артемисин, затоа што не е воспоставена не-инфериорност на лекови против маларија кои се препорачливи во терапијата на некомплицирани форма на маларија.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Биорасположивоста на азитромицин по перорална администрација изнесува приближно 37%.



Највисоките концентрации во плазмата се постигнуваат 2-3 часа по земањето на лекот.

Дистрибуција

По перорална администрација, азитромицин набрзина се распространува низ целото тело. Во фармакокинетските студии било докажано дека измерените концентрации на азитромицин во ткивата се значително повисоки (до 50 пати повисоки) од плазматските концентрации, што укажува на фактот дека лекот најмногу се врзува за ткивата. Врзувањето на азитромицин за серумските протеини варира во согласност со концентрацијата и се движи во опсег од 12% на 0,5 microgram/ml до 52% на 0,05 microgram/ml. Средниот волумен на дистрибуција при стабилна состојба (V_{Vss}) изнесува 31,1 l/kg

Елиминација

Терминалното полувреме на елиминација од плазмата е слично на полувремето на елиминација од ткивата, и изнесува 2 до 4 дена. Приближно 12% од интравенски администрираната доза се елиминира во непроменета форма преку урината во тек на 3 дена. Особено високи концентрации на непроменет азитромицин биле пронајдени во жолчката кај луѓето. Во жолчката исто така биле идентификувани десет метаболити, кои се формираат преку N- и O-деметилација, со хидроксилација на дезосамински и агликонски прстени и со деградација на кладинозни коњугати. Споредбата на резултатите од течната хроматографија и микробиолошките анализи покажува дека метаболитите на азитромицин не се микробиолошки активни.

При тестовите на животни, висока концентрација на азитромицин е пронајдена во фагоцитите. Исто така е утврдено дека за време на активна фагоцитоза повисоки концентрации на азитромицин се ослободуваат од неактивните фагоцити. Кај животните ова резултира со високи концентрации на азитромицин кој се ослободува на местото на инфекција.

5.3 Предклинички податоци за безбедност

Фосфолипидоза (интрацелуларна фосфолипидна акумулација) е забележана кај неколку ткива (на пример очите, дорзалните коренски ганглии, црниот дроб, жолчната кеса, бубрезите, слезината, и/или панкреасот) ај глувци, стаорци, и кучиња кај кои се дадени повеќе дози на азитромицин. Фосфолипидоза е забележана во сличен опсег и во ткивото кај неонатални стаорци и кучиња. Дејството се покажа дека е реверзибилно по прекин на терапијата со азитромицин. Значењето на овој наод за животни и луѓе е непознато.

Канцероген потенцијал

Не се спроведени долготрајни студии кај животни за проценување на канцерогениот потенцијал, поради тоа што лекот е индициран само за краткотрајна терапија и не постојат знаци кои укажуваат на канцерогена активност.

Мутаген потенцијал

Во тестираните модели *in-vivo* и *in-vitro*, не постојат докази за потенцијал за генетски и хромозомски мутации.

Репродуктивна токсичност

Во студиите на животни за испитување на ембриотоксични дејства на лекот кај стаорци и глувци не беа забележани тератогени дејства. Кај стаорци, дозите на азитромицин од 100 и 200 mg/kg телесна тежина/ден доведуваат до блага ретардација на феталната осификација и до зголемување на тежината на мајките. Во перинаталните и постнаталните студии кај стаорци, беа забележани благи ретардации во физичкиот и рефлексниот развој, по терапијата со азитромицин со дози од 50 mg/kg/ден и повисоки.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси



сахароза
хидроксипропилцелулоза
безводен трибазен натриум фосфат (E339)
гума ксантин
безводна колоидна силика
вкус на банана (сахароза, малтодекстрин, гума акација, арома)
вкус на дива цреша (сахароза, малтодекстрин, гума акација, арома)
вкус на ванила (малтодекстрин, арома, природна арома).

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на траење

Пред реконституција: 3 години

По реконституција

Шишенца со 30 ml од растворот:

По реконституцијата, лекот треба да се употреби во рок од 10 дена. Да се чува на температура до 25°C.

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.
Овој лек не бара посебни услови за чување во однос на температурата.

За условите на чување по реконституцијата на лекот, погледнете во точка 6.3.

6.5 Пакување

Шишенце (со кафено стакло), PP/PE капаче за заштита од деца со заштитен прстен:

Азибиот прашок за перорална суспензија 40 mg/ml

- 25,2 g прашок за подготовка на 30 ml перорална суспензија (со 1200 mg азитромицин) во пакување.

Пакувањата се снабдени со PE/PP перорален шприц од 10 ml градуиран на секои 0,25 ml со адаптер. Подготвениот раствор содржи вишок од 5 ml, со цел да се обезбеди администрација на целосната доза.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување и друго ракување

Азибиот прашокот за перорална суспензија е бел до приближно бел прашок кој се раствара во вода и станува светло жолта до кафеникаво жолта боја со карактеристичен вкус на банана и дива цреша.

Без посебни услови за отстранување.

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со законските регулативи.

Подготовка на суспензијата:

Протресете го добро садот со прашокот. Со користење на градуирана пипета/цилиндер/шприц (кој е испорачан во пакувањето), на прашокот додадете му ја долуопишаната количина на вода. Поради загубите при администрацијата, се подготвува поголем волумен на реконституиран раствор.

За 30 ml (1200 mg) реконституирана суспензија: се додаваат 16,0 ml вода



По додавањето на наведената количина на вода, затворете го пакувањето за единечна доза, превртете го наопаку, за да може прашокот да се измеша со водата, и добро протресете ја содржината (проверете дали е прашокот целосно растворен!).

За администрација, адаптерот на шприцот треба да се постави на отворот на шишенцето и треба да се отвори затвораот.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

11-5476/1

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

19.03.2018/08.06.2023

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Октомври 2024

