

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ИНТЕРНАЦИОНАЛНО НЕЗАШТИТЕНО ИМЕ НА ЛЕКОТ

AZINOCIN/АЗИНОЦИН

500 mg филм-обложена таблета

azithromycin

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета содржи 500 mg азитромицин (во форма на азитромицин дихидрат)

За комплетна листа на ексципенсиите, видете дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Бели, издолжени филм-обложени таблети.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Лекот **Азиноцин** е индициран за лекување на следните инфекции доколку се знае или е веројатно тие да се предизвикани од еден или повеќе микроорганизми осетливи на азитромицин (видете дел 5.1.):

- Инфекции на горните дишни патишта: фарингитис/тонзилитис; синуситис, otitis media
- Инфекции на долните дишни патишта: акутна егзацербација на хроничен бронхитис, пневмонија стекната надвор од болница
- Инфекции на кожата и поткожните ткива: умерена форма на acne vulgaris, erythema migrans (прв стадиум на лајмска болест), еризипел, импетиго и пиодермија.
- Полово преносливи болести: некомплицирани уретритис/цервицитис предизвикани од Chlamydia trachomatis
- Инфекции на желудникот и дуоденумот предизвикани од Helicobacter pylori
- Хроничен простатитис предизвикан од Chlamydia trachomatis

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

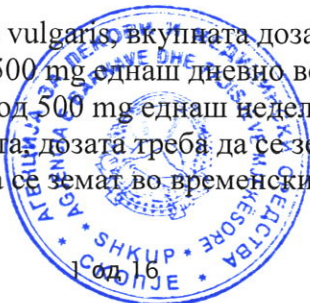
4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Возрасни, вклучително и постари пациенти и деца со телесна тежина поголема од 45 kg:

За лекување на инфекции на горните и долните дишни патишта и инфекции на кожата и меките ткива (освен erythema migrans) вкупната доза на азитромицин изнесува 1500 mg, а се дава во текот на 3 дена (500 mg еднаш дневно).

За лекување на умерена форма на acne vulgaris, вкупната доза од 6 g се препорачува да се земе на следниот начин на дозирање: 500 mg еднаш дневно во текот на 3 дена, а потоа лекувањето се продолжува со таблета од 500 mg еднаш неделно во текот на наредните 9 недели. Во втората недела на терапијата дозата треба да се земе 7 дена после првата земена таблета, а следните 8 дози исто така да се земат во временски интервали од 7 дена.



75

За лекување на erythema migrans вкупната доза на азитромицин изнесува 3 g, која треба да биде пропишана на следниот начин: 1g (2 таблети од 500 mg одеднаш) првиот ден, а потоа по 500 mg еднаш дневно од вториот до петиот ден на лекувањето.

Кај некомплицирани полово преносливи болести предизвикани од Chlamydia trachomatis, дозата е 1000 mg и се применува како една доза.

За лекување на инфекции на желудник и дуоденум предизвикани од Helicobacter pylori дозата изнесува 1 g на ден, во комбинација со антисекреторни лекови и други лекови по препорака од доктор.

За лекување на хроничен простатитис предизвикан од Chlamydia trachomatis, вкупната доза на азитромицин изнесува 4,5g и се употребува на следниот начин: една таблета од 500 mg еднаш дневно во текот на 3 последователни денови, што треба да се повтори во текот на 3 последователни недели (по 1,5 g неделно т.е. вкупно 4,5 g во текот на 3 недели).

Пациенти со оштетување на бубрезите:

Кај пациенти со благо до умерено оштетување на бубрежната функција (GFR 10 - 80 ml/min) не е потребно прилагодување на дозата. Претпазливост е потребна при употреба на азитромицин кај пациенти со сериозно оштетување на бубрежната функција (GFR < 10 ml/min) (видете во дел 4.4 и 5.2).

Пациенти со оштетување на црниот дроб

Бидејќи азитромицинот се метаболизира во црниот дроб и се излачува преку жолчката, лекот не смее да се дава на пациенти кои имаат сериозни оштетувања на функцијата на црниот дроб. Кај овие пациенти не се спроведени истражувања за лекување со азитромицин.

Постари пациенти

Кај постари пациенти може да се применува истиот опсег на дози како и кај возрасни. Бидејќи постарите пациенти може да имаат проаритмични состојби, се препорачува посебна претпазливост поради ризик од развој на срцеви аритмии и torsades de pointes (видете дел 4.4)

Педијатриска популација

Лекот **Азиноцин** филм-обложена таблета може да се применува само кај деца со телесна тежина поголема од 45 kg и тогаш треба да се употреби вообичаената доза за возрасни.

Начин на употреба

Перорална примена. Таблетите се земаат еднаш дневно. Таблетите треба да се проголтаат цели.

Лекот може да се применува независно од оброкот.

4.3. Контраиндикации

Азитромицинот е контраиндициран кај пациенти преосетливи на азитромицин, други макролидни или кетолидни антибиотици, еритромицин или на било која од помошните супстанции наведени во делот 6.1.

4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба на лекот



Преосетливост

Како и при употребата на еритромицин и другите макролиди, ретко се забележани сериозни алергиски реакции, вклучувајќи ангиоедем и анафилакса (ретко фатална), реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS – *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (AGEP), Stevens-Johnson синдром (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) (ретко со смртен исход). Некои од овие реакции со азитромицин довеле до рекурентни симптоми и барале подолг период на следење и лекување.

Хепатотоксичност

Поради тоа што црниот дроб е главниот пат на елиминација на азитромицин, истиот треба со претпазливост да се користи кај пациенти со тешко заболување на црниот дроб. При примена на азитромицин забележани се и случаи на фулминантен хепатитис кој би можел да доведе до инсуфициенција на црниот дроб опасно по живот (*погледнете во делот 4.8 Несакани дејства*). Можно е некои од овие пациенти да имале претходно хепатално заболување или земале некој друг хепатотоксичен лек.

Во случај на појава на знаци и симптоми на дисфункција на црниот дроб, како што се брз развој на астенија придружена со појава на жолтица, темна урина, склоност кон крварење или хепатална енцефалопатија, треба да се спроведат функционални испитувања/анализи на црниот дроб. Доколку се појават знаци на нарушување на функцијата на црниот дроб, примената на азитромицин треба да се прекине.

Деривати на ерготамин

Истовремена примена на деривати на ерготамин и макролидни антибиотици ја забрзува појавата на ерготизам. Нема познати податоци кои се однесуваат на можноста од интеракција помеѓу ергот деривати и азитромицин. Меѓутоа, поради теоретската можност за појава на ерготизам, азитромицин не смее да се применува истовремено со ергот деривати.

Суперинфекција

Како и во случај на примена на било кој друг антибактериски лек, неопходно е следење на појава на суперинфекција предизвикана од неосетливи микроорганизми вклучувајќи ги и габите.

Дијареја поврзана со *Clostridium difficile*

Како и при примената на сите други антибактериски средства, вклучувајќи го и азитромицин, пријавена е дијареа предизвикана од *Clostridium difficile* (CDAD), а по јачината може да се движи од блага дијареа до фатален колитис. Примената на антибактериски средства ја менува нормалната бактериска цревна флора и може да доведе до прекумерен раст на *C. difficile*.

C. difficile произведува токсини А и В кои придонесуваат за развојот на дијареа поврзана со CDAD. Соевите на *C. difficile* кои произведуваат хипертоксини се поврзани со зголемен морбидитет и морталитет бидејќи тие инфекции може да бидат резистентни на антимикробна терапија и може да биде потребна колектомија. Појавата на CDAD мора да се земе во предвид кај сите пациенти кај кои се јавува дијареа по примена на антибиотици. Треба внимателно да се земе анамнеза бидејќи појавата на CDAD е забележана и два месеци по примената на антибактериски средства.

Оштетена функција на бубрезите



Кај пациенти со тешки оштетувања на бубрежната функција (гломеруларна филтрација < 10 ml/min), забележана е 33% поголема системска расположивост на азитромицин.

Продолжен QT интервал

Продолжената реполаризација на срцето и QT интервалот, кои носат ризик од развој на срцеви аритмии и *torsades de pointes*, забележани се при терапија со макролиди, вклучувајќи го и азитромицин (*видете дел 4.8 Несакани дејства*).

Оваа појава го зголемува ризикот од вентрикуларни аритмии (вклучувајќи *torsades de pointes*), што може да доведе до срцев застој. Поради тоа, азитромицин треба да се применува со претпазливост кај лекувани пациенти со проаритмични состојби (особено кај жени и постари лица) како што се:

- конгенитален или докажано продолжен QT интервал
- истовремена терапија со други активни супстанции за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот, како што се антиаритмици од класа IA (хинидин и прокаинамид) и од класа III (дофетилид, амиодарон и соталол), цисаприд и терфенадин; антипсихотици (пимозид); антидепресиви (циталопрам); флуорохинолони (моксифлоксацин, левофлоксацин)
- електролитен дисбаланс, особено во случај на хипокалемија и хипомагнезимија
- Клинички значајна брадикардија, срцева аритмија или тешка срцева инсуфициенција.

Миастениа гравис

Вложување на симптомите на миастенија гравис и нов почеток на миастеничен синдром се забележани кај пациенти кои примаат азитромицин (*види дел 4.8*).

Стрептококни инфекции

Пеницилинот е обично лек од избор за лекување на фарингитис/тонзилитис предизвикан од *Streptococcus pyogenes*, како и во профилакса на акутна ревматска треска. Азитромицинот е генерално ефективен против стрептококни инфекции на фаринксот, но не постојат податоци кои би ја покажале неговата ефикасност во профилаксата на акутна ревматска треска.

Педијатриска популација

Ефикасноста и безбедноста на интравенска примена на азитромицин за лекување на инфекции кај деца не е утврдена.

Ефикасноста и безбедноста на примената на азитромицин за превенција или лекување на инфекции предизвикани од *Mycobacterium Avium Complex* кај деца не е утврдена.

Помошни супстанции

Натриум

Овој лек содржи помалку о 1 mmol (23 mg) натриум по таблета, т.е. занемерливи количини на натриум.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Антациди: Во фармакокинетска студија на ефектите на истовремената употреба на антациди и азитромицин не е забележано дејство на целокупната биорасположливост иако максималните концентрации во плазмата биле намалени за околу 25%. Кај пациенти на кои им е пропишана терапија со антациди и азитромицин, овие лекови не смеат да се применуваат истовремено.



Цетиризин: Кај здрави доброволци, истовремена 5-дневна употреба на азитромицин и цетиризин во доза од 20 mg во состојба на рамнотежа не довела до фармакокинетски интеракции ниту до значајни промени на QT интервалот.

Диданозин (Дидеооксинозин): Истовремената примена на 1200 mg азитромицин и 400 mg/ден диданозин кај шест ХИВ позитивни испитаници не влијаела на фармакокинетиката на диданозин во состојба на рамнотежа, во споредба со плацебо.

Дигоксин и колхицин (P-gp супстрат): Забележано е дека истовремена употреба на макролидни антибиотици како што е азитромицин, со супстрати на P-гликопротеин како што е дигоксин и колхицин, доведува до зголемување на нивото на P-гликопротеин во серумот. Треба да се има во предвид можното зголемување на концентрацијата на дигоксин кај пациенти кои се на истовремена терапија со азитромицин. За време на лекувањето со азитромицин и по прекинот на неговата употреба, потребно е клиничко следење, а доколку е можно, следење на концентрацијата на дигоксин во серумот.

Зидовудин: Единични дози од 1000 mg зидовудин и повеќекратна примена од 1200 mg или 600 mg азитромицин имале помали ефекти на фармакокинетиката во плазмата или на бубрежната елиминација на зидовудинот или неговиот метаболит глукуронид. Меѓутоа, примената на азитромицин ја зголемила концентрацијата на фосфорилираниот зидовудин, клинички активен метаболит, во моноклеарните клетки во периферниот крвоток. Клиничкото значење на овие наоди не е јасно, но може да биде корисно за пациентите. Азитромицинот нема значајни интеракции со хепаталниот систем на ензим P450. Не се смета дека влегува во фармакокинетски интеракции, за разлика од еритромицинот и другите макролиди. Индукција или инактивација на хепаталниот цитохром P450 преку цитохром-метаболниот комплекс не се случува со азитромицин.

Деривати на ерготамин: Заради теоретската можност од појава на ерготизам, не се препорачува истовремена употреба на азитромицин и деривати на ерготамин (видете во делот 4.4).

Спроведени се фармакокинетски студии на азитромицин и следните лекови за кои е познато дека се метаболизираат под дејство на цитохромот P450.

Аторвастатин: Со истовремена примена на аторвастатин (10 mg дневно) и азитромицин (500 mg дневно) не се забележани променети концентрации на аторвастатин во плазмата (врз основа на испитување на инхибиција на HMG CoA – редуктаза). Сепак, забележани се случаеви на рабдомиолиза кај пациенти кои истовремено примале азитромицин и статини.

Карбамазепин: Во студија на фармакокинетски интеракции кај здрави доброволци, не е забележан значителен ефект на вредностите на карбамазепин во плазмата или неговите метаболити кај пациенти кои примале истовремено азитромицин.

Циметидин: Во фармакокинетска студија која ги испитувала ефектите на примена на една доза на циметидин, употребена 2 часа пред азитромицин, врз фармакокинетиката на азитромицинот, не се забележани промени во фармакокинетиката на азитромицинот.

Орални кумарински антикоагуланси : Во испитување на фармакокинетски интеракции, азитромицинот не го променил антикоагулантското дејство на варфарин применет во вид на единечна доза од 15 mg кај здрави доброволци. Во постмаркетиншкиот период, добиени се извештаи за посилен антикоагулантски ефект по истовремена употреба на азитромицин и

орални кумарински антикоагуланси. Иако причинско - последична врска не е утврдена, треба да се обрне внимание на следење на протромбинското време кога азитромицин се применува кај пациенти кои примаат орални кумарински антикоагуланси.

Циклоспорин: Во фармакокинетски испитувања на здрави доброволци, кои примале 500 mg/ден азитромицин перорално во текот на 3 дена, а потоа една доза од 10 mg/kg/ден циклоспорин, забележано е значително покачување на C_{max} и AUC₀₋₅ на циклоспоринот. Затоа, овие лекови треба да се применат истовремено, со голема претпазливост. Доколку истовремената примена е неопходна, вредностите на циклоспоринот треба да се следат и дозата соодветно да се прилагоди.

Ефавиренз: Истовремената употреба на единечна доза од 600 mg азитромицин и 400 mg ефавиренз на ден, во текот на 7 дена не довела до клинички значајни фармакокинетски интеракции.

Флуконазол: Истовремената употреба на единечна доза од 1200 mg азитромицин не ја променила фармакокинетиката на единечна доза од 800 mg флуконазол. Вкупната изложеност и полувреме на елиминација на азитромицинот не се промениле со истовремената употреба на флуконазол, меѓутоа, забележано е клинички безначајно намалување на C_{max} (18%) на азитромицин.

Индинавир: Истовремената употреба на единечна доза од 1200 mg азитромицин немала статистички значаен ефект на фармакокинетиката на индинавиорот применет во доза од 800 mg 3 пати дневно во текот на 5 дена.

Метилпреднизолон: Во студија на фармакокинетски интеракции кај здрави доброволци, азитромицинот не влијаел значајно на фармакокинетиката на метилпреднизолонот.

Мидазолам: Кај здрави доброволци, истовремената употреба на азитромицин од 500 mg/ден во текот на три дена не предизвикала клинички значајни промени во фармакокинетиката и фармакодинамиката на мидазолам применет во единечна доза од 15 mg.

Нелфинавир: Истовремената употреба на азитромицин (1200 mg) и нелфинавир во состојба на рамнотежа (750 mg три пати дневно) резултирала со зголемување на концентрациите на азитромицин. Не се забележани клинички значајни несакани дејства и дозата не треба да се прилагодува.

Рифабутин: Истовремената употреба на азитромицин и рифабутин не влијаела на серумските концентрации на било кој од тие два лека. Неутропенија е забележана кај испитаници кои истовремено примале и азитромицин и рифабутин. Иако неутропенијата била поврзана со употребата на рифабутин, не е утврдена причинско - последична поврзаност во комбинација со азитромицин (видете дел 4.8 Несакани дејства)

Силденафил: Кај здрави машки доброволци немало докази за влијанието на азитромицин (500 mg/ден во текот на 3 дена) врз вредностите на AUC и C_{max} на силденафилот или неговиот главен метаболит во циркулацијата.

Терфенадин: Во фармакокинетските студии не се забележани докази за интеракција помеѓу азитромицин и терфенадин. Забележани се ретки случаи во кои можноста од такви интеракции не може комплетно да се исклучи, меѓутоа, не постојат специфични докази дека воопшто дошло до таква интеракција.



Теофилин: Не постојат докази за клинички значајни фармакокинетски интеракции при истовремена употреба на азитромицин и теофилин кај здрави доброволци.

Триазолам: Кај 14 здрави доброволци, истовремената употреба на азитромицин 500 mg првиот ден и 250 mg вториот ден со 0,125 mg триазолам вториот ден не влијаела значајно на било кој фармакокинетски параметар на триазолам во споредба со истовремената употреба на триазолам и плацебо.

Триметоприм/сулфаметоксазол: Истовремената употреба на триметоприм/сулфаметоксазол (160 mg/800 mg) во текот на 7 дена и азитромицин од 1200 mg седмиот ден, не влијаела значајно на максималните концентрации, вкупната изложеност или уринарната екскреција на триметоприм или сулфаметоксазол. Концентрациите на азитромицин во плазмата биле слични на оние видени во другите студии.

Хидроксихлорокин: Азитромицин треба да се употребува со претпазливост кај пациенти кои се лекуваат со лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот и потенцијално можат да предизвикаат срцева аритмија, на пр. хидроксихлорокин.

4.6. Плодност, бременост и доење

Бременост

Нема адекватни контролирани студии кај бремени жени. Студиите на репродуктивната токсичност кај животни покажале дека азитромицинот поминува низ плацентата, но не се воочени тератогени дејства. Со оглед на тоа што врз основа на репродуктивните студии кај животни не може да се процени ефектот врз луѓето, азитромицинот треба да се користи во текот на бременоста само доколку тоа е навистина неопходно.

Доење

Забележано е дека азитромицинот се излачува во млекото, но не се спроведени соодветни и добро контролирани клинички студии кои би ја процениле фармакокинетиката на азитромицин кај доилките.

Плодност

Во студиите на плодноста кај стаорци, била забележана помала зачестеност на бременост по употребата на азитромицин. Не е познато значењето на овие наоди кај луѓето.

4.7. Влијание на лекот врз способноста за возење или за ракување со машини

Можен е развој на несакани реакции како што се делириум, халуцинации, зашеметеност, сомноленција, синкопа и конвулзии кои можат да влијаат врз способноста за управување со возила и ракување со машини.

4.8. Несакани дејства

Во табелата подолу се наведени несаканите дејства забележани од искуството во текот на клиничките испитувања и постмаркетиншкиот надзор, според органски системи и честота. Процената на несаканите дејства се базира врз следните податоци за зачестеност: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); многу ретки ($< 1/10000$), непозната честота (не може да се процени врз основа на достапните податоци). Несаканите дејства во секоја група на зачестеност се наведени почнувајќи од најсериозните кон најблагите.

Несакани дејства кои можеби/веројатно се поврзани со азитромицин, податоци од клинички испитувања или постмаркетиншкиот надзор:



	Многу често	Често	Помалку често	Ретко	Непознато
Инфекции и инфестации			Кандидијаза, вагинална инфекција, пневмонија, габична инфекција, бактериска инфекција, фарингитис, гастроентеритис, респираторни нарушувања, ринитис, орална кандидијаза		Псевдомембранозен колитис (видете дел 4.4)
Нарушувања на крвта и лимфниот систем			Леукопенија, неутропенија, еозинофилија		Тромбоцитопенија, хемолитичка анемија
Нарушувања на имуниот систем			Ангиедем, хиперсензитивност		Анафилактична реакција (видете дел 4.4)
Нарушувања на метаболизмот и исхраната			Анорексија		
Психијатриски и нарушувања			Нервоза, несоница	Агитација	Агресија, анксиозност, делириум, халуцинации
Нарушувања на нервниот систем		Главоболка	Зашеметеност Сомноленција дисгеузија, парестезија		Синкопа, конвулзии, хипоестезија, психомоторна хиперактивност, аносмија, агеузија, паросомнија, мијастенија гравис (видете дел 4.4)
Нарушувања на очите			Оштетување на видот		
Нарушувања на увото и лабиринтот			Нарушувања на увото, вртоглавица		Оштетувања на слухот, вклучувајќи глувост и/или тинитус
Срцеви			Палпитации		<i>Torsades de pointes</i>



нарушувања					(видете дел 4.4), аритмија (видете дел 4.4), вклучувајќи и вентрикуларна тахикардија, продолжување на QT интервалот во електрокардиограм (видете дел 4.4)
Васкуларни нарушувања			Напади на топлина		Хипотензија
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања			Диспнеа, епистакса		
Нарушувања на гастроинтестиналниот систем	Дијареа	Повраќање, абдоминална болка, мачнина	Опстипација, флатуленција, диспепсија, гастритис, дисфагија, абдоминална дистензија, сува уста, подждригнување (еруктација), улцерации во устата, хиперсекреција на слунковите жлезди		Панкреатитис, дисколорација на јазикот
Хепатобилијарни нарушувања				Нарушување на функцијата на црниот дроб, холестатска жолтица	Инсуфициенција на црниот дроб (која ретко доведува до смрт) (видете дел 4.4) фулминантен хепатитис, хепатална некроза
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво			Исип, чешање, уртикарија, дерматитис, сува кожа,	Фотосензитивна реакција, акутна генерализирана	Stevens-Johnson синдром, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе,

			хиперхидроза	ана екзантематоз на пустулоза (АГЕР)	Реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)
Нарушувања на мускулно- скелетниот систем и сврзното ткиво			Остеоартрити с, мијалгија, болки во грбот, болка во вратот		Артралгија
Нарушувања на бубрезите и на уринарниот систем			Отежнато мокрење, болка во пределот на бубрезите		Акутно затајување на бубрезите „ интерстициски нефритис
Нарушувања на репродуктивн иот систем и дојките			Метрорагија, нарушувања на тестисите		
Општи нарушувања и реакции на местото на администраци ја			Едем, астенија, малаксалост, слабост, оток на лицето, болка во градите, покачена температура, болка, периферен едем		
Лабораториск и испитувања		Намалувањ е на бројот на лимфоцити , зголемува ње на еозинофил ите, намалувањ е на крвниот бикарбонат ,	Зголемување на AST и ALT, зголемување на билирубин во крвта, зголемена уреа и креатинин во крвта, нарушување на концентрациј ата на		



		зголемување на бројот на базофили, моноцити, неутрофил и	калиум, зголемување на алкалната фосфатаза, зголемување на хлорид, глукоза, зголемување на бројот на тромбоцити, намалување на хематокрит, зголемување на бикарбонат, нарушување на концентрацијата на натриум		
Повреди, труење и процедурални компликации			Пост-процедурални компликации		

Несакани дејства кои може да бидат или веројатно се поврзани со профилакса и терапија на *Mycobacterium Avium* комплексот (базирани врз податоците од клиничките студии и постмаркетиншкиот надзор). Овие несакани дејства се разликуваат според видот или според зачестеноста од оние забележани кај примена на формулации со моментално или продолжено ослободување:

Органски системи	Многу често	Често	Помалку често
Нарушувања на метаболизмот и исхраната		Анорексија	
Нарушувања на нервниот систем		Зашеметеност, главоболка, парестезија, дисгеузија,	Хипоестезија
Нарушувања на очите		Нарушување на видот	
Нарушувања на увото и лабиринтот		Глувост	Оштетување на слухот, тинитус
Срцеви нарушувања			Палпитации
Нарушувања на гастроинтестиналниот систем	Дијареа, абдоминална болка, мачнина, флатуленција,		

	непријатност во стомакот , мека столица		
Хепатобилијарни нарушувања			Хепатитис
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		Осип, чешање	Stevens-Johnson синдром, фотосензитивна реакција
Нарушувања на мускулно-скелетниот систем и сврзното ткиво		Артралгија	
Општи нарушувања и реакции на местото на администрација		Замор	Астенија, малаксалост

Пријавување на несакани реакции

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивање на одобрение за ставање 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 забележани при дози повисоки од препорачаните се слични на оние при примена на нормални дози. Вообичаените симптоми на предозирање со макролидни антибиотици вклучуваат реверзибилен губиток на слухот, силна мачнина, повраќање и дијареа. Во случај на предозирање, доколку е потребно индицирана е примена на медицински јаглен, општа симптоматска терапија, како и супортивни мерки.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: макролиди

АТС код: J01FA10

Механизам на дејство:

Азитромицин е антибиотик со широк спектар на дејство. Припаѓа на групата азалиди, подгрупа на макролидни антибиотици. Молекулата настанува со додавање на азот на лактонскиот прстен на еритромицин А. Хемиското име на азитромицин е 9-деокси-9а-аза-9а-метил-9а-хомо-еритромицин А. Молекуларната тежина е 749,0.

Со врзување на 50S-рибозомалната поединица, азитромицинот ја нарушува синтезата на бактериските протеини и ја инхибира транслокацијата на пептидниот ланец.

Механизам на резистенција:



Резистенцијата на азитромицин може да биде природна или стекната. Постојат три основни механизми на бактериска резистенција: промена на целното место, модификација на антибиотикот и промени во транспортот на антибиотици (ефлукс).

Целосна вкрстена резистенција постои помеѓу следниве микроорганизми: *Streptococcus pneumoniae*, бета-хемолитичен стрептокок група А, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, вклучувајќи и метицилин резистентен *S. aureus* (MRSA) на еритромицин, азитромицин, други макролиди и линкозамиди.

Антимикробниот спектар на азитромицин вклучува различни грам-позитивни и грам-негативни микроорганизми, анаероби, како и интрацелуларни и клинички атипични причинители.

Антимикробниот спектар на азитромицин вклучува различни грам-позитивни и грам-негативни микроорганизми анаероби, интрацелуларни и клинички атипични причинители.

$MIC_{90} \leq 0,01$ микрограм/ml

Mycoplasma pneumoniae

Haemophilus ducreyi

MIC_{90} 0,01 – 0,1 микрограм/ml

Moraxella catarrhalis

Gardnerella vaginalis

Bordetella pertussis

Mobiluncus species

Propionibacterium acnes

Actinomyces species

Borrelia burgdorferi

MIC_{90} 0,1 – 2,0 микрограм/ml

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Legionella pneumophila

Neisseria meningitidis

Neisseria gonorrhoeae

Helicobacter pylori

Campylobacter jejuni

Pasteurella multocida

Pasteurella haemolytica

Brucella melitensis

Bordetella parapertussis

Vibrio cholerae

Vibrio parahaemolyticus

Plesiomonas shigelloides

Staphylococcus epidermidis

*Staphylococcus aureus**

Streptococcus pyogenes

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus agalactiae

Streptococcus viridans

Streptococcus group C, F, G

Peptococcus species

Peptostreptococcus species

Fusobacterium necrophorum

Clostridium perfringens

Bacteroides bivius

Chlamydia trachomatis

Chlamydia pneumoniae

Ureaplasma urealyticum

Listeria monocytogenes

MIC_{90} 2,0 – 8,0 микрограм/ml

Escherichia coli

Salmonella enteritidis

Salmonella typhi

Shigella sonnei

Yersinia enterocolitica

Acinetobacter calcoaceticus

Bacteroides fragilis

Bacteroides oralis

Clostridium difficile

Eubacterium lentum

Fusobacterium nucleatum

Aeromonas hydrophila

* Еритромицин – осетлив сој



Осетливост:

Преваленцата на стекната резистенција може да варира географски, како и со текот на времето кај избрани соеви, па затоа е пожелно да се поседуваат локални информации за состојбата поврзана со резистенцијата, особено при лекување на тешки инфекции. Доколку е потребно, треба да се побара стручен совет кога локалната преваленца на резистенција е таква да ја доведува во прашање користа од употребата на лекот во лекувањето на некои форми на инфекција.

Антимикробен спектар на азитромицин

Причинители кои обично се осетливи**Аеробни Грам-позитивни микроорганизми**

Streptococcus aureus

Метицилин-осетливи

Streptococcus pneumoniae

Пеницилин-осетливи

Streptococcus pyogenes (група А)

Аеробни Грам-негативни микроорганизми

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Legionella pneumophila

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Анаеробни микроорганизми

Clostridium perfringens

Fusobacterium spp

Prevotella spp.

Porphyromonas spp.

Други микроорганизми

Chlamydia trachomatis

Соеви кај кои стекнатата резистенција може да биде проблем**Аеробни Грам-позитивни микроорганизми**

Streptococcus pneumoniae

Пеницилин интермедијарни соеви

Пеницилин резистентни соеви

Природно резистентни микроорганизми**Аеробни Грам-позитивни**

Enterococcus faecalis.

Staphylococci MRSA, MRSE*

Анаеробни микроорганизми

Bacteroides fragilis група



* Стафилококи резистентни на метицилин имаат висока преваленца на стекната резистенција кон макролиди и овде се наведени бидејќи се ретко осетливи на азитромицин. По евалуација на студиите спроведени кај деца, употребата на азитромицин не се препорачува во третманот на маларија, ниту како монотерапија, ниту во комбинација со лекови засновани на хлорокин или артемисинин, бидејќи не е утврдена подобра ефикасност во споредба со антimalарични лекови препорачани за третман на некомплицирана маларија.

5.2. Фармакокинетски својства

Апсорпција

Биорасположивоста после перорална употреба изнесува околу 37%. Максималните вредности во плазмата се постигнуваат за 2-3 часа.

Дистрибуција

Перорално земениот азитромицин брзо преминува од плазмата во ткивата и органите. Фармакокинетичките студии покажаа значително повисоко ниво на азитромицин во ткивата во однос на плазмата до 50 пати повисоки од максимално забележените концентрации во плазмата што укажува дека активната супстанција во голема мерка се врзува во ткивата. Врзувањето на азитромицинот за протеини во серумот варира зависно од серумската концентрација и се движи од 12% во 0,5 микрограм/ml до 52% во 0,05 микрограм/ml. Средна вредност на волуменот на дистрибуција на азитромицин во состојба на динамичка рамнотежа (V_{Vss}) изнесува 31 l/kg.

Елиминација

Терминалното полувреме на елиминација од плазмата го одразува полувремето на елиминација од ткивата и изнесува 2-4 дена.

Околу 12% од интравенски применета доза на азитромицин се излачува непроменета во урината во текот на 3 дена. Особено високи концентрации на непроменет азитромицин се присутни во жолчката кај човекот. Исто така во жолчката се детектирани 10 метаболити, формирани со N- и O-деметилација, хидроксилација на дезосамин и агликонскиот прстен како и со цепање на кладинозните конјугати. Испитувањата на HPLC и микробиолошките методи покажуваат дека метаболитите не се микробиолошки активни.

Во испитувањата на животни пронајдени се високи концентрации на азитромицин во фагоцитите. Исто така утврдено е дека повисоки концентрации на азитромицин се ослободуваат за време на активна фагоцитоза отколку за време на инактивна фагоцитоза. Поради тоа, во испитувањата извршени на животни, измерена е висока концентрација на азитромицин во воспалените фокуси.

5.3. Предклинички податоци за безбедноста

Во испитувањата изведени на животни, во кои се применети дози на азитромицин и до 40 пати повисоки од клиничките, азитромицинот предизвикал реверзибилна фосфолипидоза, генерално без видливи токсиколошки последици. Азитромицинот не предизвикал токсични реакции кај пациенти кога бил применет во согласност со препораките.

Канцероген потенцијал:

Канцерогеноста на азитромицинот не е испитувана, земајќи ја во предвид предвидената краткотрајна употреба кај луѓето и отсуството на знаци на канцероген потенцијал.

Мутаген потенцијал

Азитромицинот не покажал мутаген потенцијал во стандардни *in vitro* и *in vivo* испитувања на генетската и хромозомската мутагеност.



Репродуктивна токсичност

Не се забележани тератогени ефекти во студиите за ембриотоксичност кај глувци и стаорци. Кај гравидни женки стаорци дозите на азитромицин од 100 и 200 mg/kg телесна тежина дневно, довеле до намалено добивање на тежина и благо забавена фетална осификација. Во испитувањата на пери-/ постнаталните студии кај стаорци, при примена на дози ≥ 50 mg/kg/ден, забележана е блага ретардација на физичкиот развој.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата: калциум хидрогенфосфат, дихидрат; скроб, прежелатинизиран; повидон; кроскармелоза натриум; натриум лаурилсулфат; магензиум стеарат

Филм-обвивка на таблетата: хипромелоза;макрогол;титаниум диоксид (E171);

6.2. Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3. Рок на траење

2 години.

6.4. Посебни мерки на претпазливост при чување

Да се чува на температура до 30 °C во оригинално пакување, поради заштита од светлина и влага.

6.5. Природа и содржина на пакувањето

Внатрешното пакување е нетранспарентен PVC-Alu / PVC блистер.

Надворешното пакување на лекот е картонска кутија со 3 филм-обложени таблети (блистер 1 x 3) и упатство за пациентот.

6.6. Посебни мерки на претпазливост при отстранувањето на материјалите кои треба да се отстранат по употребата на лекот (и други упатства за ракување со лекот)

Сите неискористени количини на лекот или отпадниот материјал треба да се отстранат во согласност со важечките прописи.

7.НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

ГАЛЕНИКА ДООЕЛ Скопје, Бул.Кочо Рацин бр. 14, 1000 Скопје
Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ **Февруари 2023**

