

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

AZIMED / АЗИМЕД 500 mg филм-обложена таблета

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

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

Експииенси

За целосна листа на експииенси види точка 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета

Азимед таблетите се еднолични, долгнавести, биконвексни, бели филм-обложени таблети со разделна линија на едната страна.

4 КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Азитромицин е индициран кај следните бактериски инфекции предизвикани од микроорганизми кои се осетливи на азитромицин (видете дел 4.4 и 5.1):

- Акутен бактериски синуситис (соодветно дијагностициран).
- Акутен бактериски отитис медиа (соодветно дијагностициран).
- Фарингитис, тонзилитис.
- Акутна егзацербација на хроничен бронхитис (соодветно дијагностициран).
- Блага до умерено тешка вонболнички стекната пневмонија.
- Инфекции на кожата и меките ткива со блага до умерена сериозност на пример, фоликулитис, целулитис, еризипел.
- Некомплициран уретритис и цервицитис предизвикан од *Chlamydia trachomatis*.

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

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Азитромицин треба да се дава како единечна дневна доза. Времетраењето на третманот за различни инфективни заболувања е даден подолу.



24

Деца и адолесценти со телесна тежина над 45 kg, возрасни и постари лица:

Вкупна доза е 1500 mg, администрирана како 500 mg еднаш на ден во период од 3 дена. Алтернативно, истата вкупна доза (1500 mg) може да се администрира во период од 5 дена, и тоа 500 mg првиот ден и 250 mg од вториот до петиот ден.

Во случај на некомплицирани уретритисот и цервицитис предизвикани од *Chlamydia trachomatis*, дозирањето е 1000 mg дадени како единечна перорална доза.

Деца и адолесценти со телесна тежина под 45 kg:

Азитромицин таблети не се погодни за пациенти под 45 kg телесна тежина. Други дозажни форми се достапни за оваа група на пациенти.

Постари пациенти:

За постари пациенти може да се примени иста доза како кај возрасни. Бидејќи постарите пациенти може да бидат пациенти со проаритмични состојби, се препорачува посебна претпазливост поради ризикот од развој на срцева аритмија и torsades de pointes (видете дел 4.4).

Пациенти со бубрежно оштетување:

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо до умерено ренално оштетување (GFR 10-80 ml/min) (видете дел 4.4). Потребна е претпазливост кога азитромицин се администрира кај пациенти со сериозно ренално оштетување (GFR < 10 ml/min) (видете дел 4.4 и 5.2).

Пациенти со хепатално оштетување:

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со блага до умерена хепатална дисфункција (видете дел 4.4).

Начин на употреба

Азитромицин треба да се зема како единечна дневна доза. Таблетите може да се земаат со или без храна. Таблетите треба да се земаат со 1/2 чаша вода.

4.3. Контраиндикации

Преосетливост на азитромицин, еритромицин, било кои макролидни или кетолидни антибиотици, или на некој од експииенсите наведени во делот 6.1.

4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Преосетливост

Како и со еритромицин и другите макролиди, биле пријавени ретки сериозни алергиски реакции, вклучувајќи ангионевротски едем и анафилакса (ретко фатални), кожни реакции вклучувајќи акутна генерализирана егзантематозна пустулоза, Stevens-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза (ретко фатална) и реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS). Некои од овие реакции резултирале со рекурентни симптоми и бил потребен подолг временски период на набљудување и лекување.

Доколку се појави алергиска реакција, лекот треба да се прекине и да се започне соодветна терапија. Лекарите треба да бидат свесни дека може да дојде до појавување на алергиските симптоми кога ќе се прекине симптоматската терапија.



Хепатални нарушувања

Претпазливост е потребна при употреба на азитромицин кај пациенти со значително хепатално заболување, бидејќи главен пат на елиминација за азитромицин е хепарот. Случаи на фулминантен хепатитис што потенцијално води кон животозагрозувачко хепатално оштетување, биле пријавени со азитромицин (видете дел 4.8). Некои пациенти можеби имале претходно постоечко хепатално заболување или можеби земале други хепатотоксични лекови.

Во случај на знаци и симптоми на хепатална дисфункција, како што е брз развој на астенија поврзана со жолтица, темна урина, тенденција за крварење или хепатална енцефалопатија, тестови/испитувања за хепаталната функцијата треба да се спроведат веднаш. Администрацијата на азитромицин треба да се прекине ако се појави сериозна хепатална дисфункција.

Инфантилна хипертрофична пилорна стеноза

По администрација на азитромицин кај новороденчиња (третман до 42 дена од животот), пријавена е инфантилна хипертрофична пилорна стеноза. Родителите и старателите треба да бидат информирани да контактираат со својот лекар ако се појави повраќање или раздразливост при хранењето.

Ергот алкалоиди и азитромицин

Кај пациенти кои примаат ергот деривати, појавата на ерготизам може да се забрза при истовремена употреба на некои макролидни антибиотици. Нема податоци за можноста за интеракција помеѓу деривати на ерготамин и азитромицин. Меѓутоа, бидејќи постои теоретска можност за појава на ерготизам, азитромицин и ергот дериватите не треба да се даваат истовремено (видете дел 4.5).

Суперинфекции

Како и другите антибиотици, се препорачува да се обрне внимание на знаците на суперинфекција со не-осетливи микроорганизми како што се габите. Поради суперинфекција може да е потребно прекинување на терапијата со азитромицин и превземање соодветни мерки.

Clostridium difficile асоцирана дијареа (CDAD) е пријавена со употреба на речиси сите антибактериски лекови, вклучувајќи азитромицин, и може да варираат во тежината од умерена дијареа до фатален колитис. Третманот со антибактериски лекови ја менува нормалната флора на дебелото црево и доведува до прекумерен раст на *C. difficile*.

C. difficile произведува токсини А и Б кои придонесуваат за развој на CDAD. Видовите на *C. difficile* кои произведуваат хипертоксин се причина за зголемен морбидитет и морталитет, бидејќи овие инфекции може да бидат отпорни на антибактериска терапија и може да биде потребна колектомија. CDAD мора да се земе во предвид кај сите пациенти кај кои се јавила дијареа по употреба на антибиотик. Внимателно земање на медицинска историја е потребно бидејќи е пријавена појава на CDAD и по два месеци од администрацијата на антибактериски лекови. Во случај на CDAD, антиперисталтиците се контраиндицирани.

Ренални нарушувања

Кај пациенти со сериозно ренално оштетување (GFR <10 ml/min), забележано е 33% зголемување на системска изложеност на азитромицин (видете дел 5.2).



Кардиоваскуларни настани

Продолжена срцева реполаризација и QT интервал, откривајќи го ризикот од развој на срцева аритмија и torsades de pointes, биле забележани при терапија со други макролиди, вклучувајќи азитромицин (видете дел 4.8). Затоа, бидејќи следните ситуации може да доведат до зголемен ризик за вентрикуларни аритмии (вклучувајќи torsades de pointes) што може да доведе до срцев застој, азитромицин треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со проаритмични состојби (особено жени и постари пациенти), како што се пациентите:

- Со вродена или потврдена стекната QT пролонгација.
- Кои се на третман со други активни супстанции за кои е познато дека го пролонгираат QT интервалот, како антиаритмици од класа IA (кинидин и прокаинаид) и класа III (дофетилид, амиодарон и соталол), цисаприд и терфенадин; антипсихотици како пимозид; антидепресиви како циталопрам; и флуорохинолони како моксифлоксацин и левофлоксацин.
- Со електролитни нарушувања, особено во случаи на хипокалемија и хипомагнезијемија.
- Со клинички релевантна брадикардија, срцева аритмија или сериозна срцева инсуфициенција.

Епидемиолошките студии кои го истражувале ризикот од несакани кардиоваскуларни исходи со макролиди покажале променливи резултати. Некои опсервациски студии идентификувале редок краткотраен ризик од аритмија, миокарден инфаркт и кардиоваскуларна смртност поврзан со макролиди, вклучувајќи азитромицин. Разгледувањето на овие податоци треба да биде избалансирано со бенефитот од третманот кога се препишува азитромицин.

Мијастенија гравис

Егзацербација на симптомите на мијастенија гравис и нов почеток на мијастеничен синдром се пријавени кај пациенти на терапија со азитромицин (видете дел 4.8).

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста за превенција или лекување на *Mycobacterium avium complex* кај деца не е утврдена.

Пред пропишување на азитромицин, треба да се земе во предвид следното:

Азитромицин не е погоден за лекување на сериозни инфекции каде брзо е потребна висока концентрација на антибиотик во крвта.

При изборот на азитромицин за третман на одреден пациент, треба да се земе во предвид соодветноста на користење на макролиден антибактериски лек врз основа на соодветна дијагноза за утврдување на бактериската етиологија на инфекцијата во одобрените индикации и преваленцата на резистентност кон азитромицин или други макролиди.

Во областите со висока инциденца на резистенција кон еритромицин A, особено е важно да се земе предвид еволуцијата на моделот на сензитивност кон азитромицин и други антибиотици.

Како и за другите макролиди, во некои европски земји била пријавена висока стапка на резистентност на *Streptococcus pneumoniae* (30%) на азитромицин (видете дел 5.1). Овој податок треба да биде земен во предвид при лекување на инфекции предизвикани од *Streptococcus pneumoniae*.



Фарингитис/тонзилитис

Азитромицин не е прв избор за третман на фарингитис и тонзилитис предизвикани од *Streptococcus pyogenes*. За ова и за профилакса на акутна ревматска треска пеницилинот е прв избор за третман.

Синуситис

Често, азитромицин не е прв избор за третман на синуситис.

Акутен отитис медиа

Често, азитромицин не е прв избор за третман на акутен отитис медиа.

Инфекции на кожа и меки ткива

Главниот причинител на инфекции на меките ткива, *Staphylococcus aureus*, често е резистентен на азитромицин. Затоа, тест за осетливост на бактеријата на азитромицин, се смета за предуслов за третман на инфекции на меките ткива со азитромицин.

Инфицирани рани од изгореници

Азитромицин не е индициран за третман на инфицирани рани од изгореници.

Сексуално преносливи болести

Во случај на сексуално преносливи болести, треба да биде исклучена истовремена инфекција со *Treponema pallidum*.

Невролошки или психијатриски болести

Азитромицин треба да се користи со претпазливост кај пациенти со невролошки или психијатриски нарушувања.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Антациди:

Во фармакокинетска студија за ефектите од истовремена примена на антациди и азитромицин, не е забележан ефект врз вкупната биорасположивост, иако максималните серумски концентрации се намалени за околу 25%. Кај пациенти кои примаат и азитромицин и антациди, лековите не треба да се земаат истовремено. Азитромицин мора да се земе најмалку 1 час пред или 2 часа после земањето на антациди.

Истовремената администрација на азитромицин гранули со продолжено ослободување за перорална суспензија со единечна доза од 20 ml на ко-магалдрокс (алуминиум хидроксид и магнезиум хидроксид) не влијаела на брзината и степенот на апсорпција на азитромицин.

Истовремената администрација на 600 mg единечна доза на азитромицин и 400 mg ефавиренц дневно во тек на 7 дена не резултирала со клинички значајни фармакокинетски интеракции.

Цетиризин:

Кај здрави доброволци, истовремената примена на 1-дневна терапија со азитромицин со 20 mg цетиризин, во состојба на рамнотежа, не довела до фармакокинетички интеракции или значајни промени во QT интервалот.



Диданозини (Dideoxyinosine):

Истовремена примена на 1200 mg/ден азитромицин со 400 mg/ден диданозин кај 6 ХИВ-позитивни пациенти, немала влијание на рамнотежната состојба на фармакокинетиката на диданозин во споредба со плацебо.

Дигоксин и колхицин (P-гр супстрати):

Забележано е дека истовремената администрација на макролидни антибиотици, вклучувајќи азитромицин, со супстрати на Р-гликопротеин, како што се дигоксин и колхицин, резултирала со зголемени серумски нивоа на супстратот на Р-гликопротеинот. Затоа, ако азитромицин и Р-гр супстрати, како дигоксин, се администрираат истовремено, треба да се земе во предвид можноста за зголемување на серумските концентрации на супстратот.

Зидовудин:

Единечна доза од 1000 mg и повеќекратни дози од 600 mg или 1200 mg азитромицин, имале мал ефект врз плазматската фармакокинетика или реналната екскреција на зидовудин или неговиот метаболит, глукуронид. Сепак, администрацијата на азитромицин ги зголемува концентрациите на фосфорилираниот зидовудин, клинички активен метаболит, во периферните крвни мононуклеарни клетки. Клиничкото значење на овој наод е нејасен, но може да биде од корист за пациентите.

Азитромицин не стапува во значителни интеракции со хепаталниот цитохром P450 систем. Се верува дека не стапува во фармакокинетски интеракции со други лекови, како што е познато за еритромицин и други макролиди. При примена на азитромицин, не доаѓа до индукција на хепаталниот цитохром P450 или инактивација преку комплексот цитохром-метаболит.

Ерготамински деривати:

Поради теоретска можност за ерготизам, истовремена употреба на азитромицин со ергот деривати не се препорачува (видете дел 4.4).

Фармакокинетски студии биле спроведени меѓу азитромицин и следните лекови за кои е познато дека значително се метаболизираат преку посредство на цитохром P450.

Астемизоле, алфентанил:

Нема податоци за интеракции со астемизол или алфентанил. Претпазливост се препорачува при истовремена употреба на овие лекови со азитромицин, бидејќи е познато потенцирање на ефектот на овие лекови кога се користат истовремено со макролидниот антибиотик еритромицин.

Аторвастатин:

Истовремена употреба на аторвастатин (10 mg на ден) и азитромицин (500 mg на ден) не ги менуваат плазма концентрациите на аторвастатин (врз основа на анализата на инхибицијата на HMG CoA-редуктаза). Сепак, постмаркетиншки се пријавени случаи на рабдомиолиза кај пациенти кои примале азитромицин со статини.

Карбамазетин:



Во студија на фармакокинетски интеракции кај здрави волонтери, не е забележан значителен ефект на плазма нивоата на карбамазепин или неговиот активен метаболит, кај пациенти кои истовремено примале азитромицин.

Циметидин:

Во фармакокинетско испитување на ефектот на единечна доза на циметидин, даден 2 часа пред азитромицин, на фармакокинетиката на азитромицин, не била забележана промена на фармакокинетиката на азитромицин.

Перорални антикоагуланси од Кумарински Тип:

Во фармакокинетска студија за испитување на интеракции, азитромицин не го менува антикоагулантниот ефект на единечна доза од 15 mg варфарин, администриран кај здрави доброволци. Постојат извештаи од постмаркетиншки период за потенцирана антикоагулација после истовремена употреба на азитромицин и перорални антикоагуланси од кумарински тип. Иако причинска поврзаност не е утврдена, треба да земе во предвид фреквенцијата на мониторирањето на протромбинското време, кога азитромицин се користи кај пациенти кои примаат кумарински тип на перорални антикоагуланси.

Циклоспорин:

Во фармакокинетска студија со здрави доброволци на кои им била администрирана доза од 500 mg/ден азитромицин во период од 3 дена и потоа им била администрирана единечна орална доза од 10 mg/kg циклоспорин, било забележано значително зголемување на C_{max} и AUC_{0-5} на циклоспорин. Како резултат на тоа, потребна е претпазливост пред да се земе во предвид истовремена администрација на овие лекови. Ако истовремената администрација на овие лекови е неопходна, нивоата на циклоспорин треба да се следат и дозата соодветно да се прилагоди.

Ефавиренц:

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

Флуконазол:

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

Индинавир:

Истовремена администрација на единечна доза од 1200 mg азитромицин нема статистички сигнификантен ефект врз фармакокинетиката на индинавир, администриран во доза од 800 mg три пати на ден во период од 5 дена.

Метилпреднизолон:

Во фармакокинетска студија за испитување на интеракции кај здрави волонтери, азитромицин немал значително влијание врз фармакокинетиката на



метилпреднизолон.

Мидазолам:

Кај здрави доброволци, истовремена администрација на азитромицин 500 mg/ден во период од 3 дена, не предизвикува клинички значајни промени во фармакокинетиката и фармакодинамиката на единечна доза од 15 mg мидазолам.

Нелфинавир:

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

Рифабутин:

Истовремена администрација на азитромицин и рифабутин не влијае на серумските концентрации, ниту на азитромицин ниту на рифабутин.

Неутропенија е забележана кај испитаници кои примале истовремена терапија на азитромицин и рифабутин. Иако појавата на неутропенија е поврзана со употреба на рифабутин, причинската врска со комбинацијата со азитромицин не е утврдена (видете дел 4.8).

Силденафил:

Кај здрави машки доброволци, нема докази за ефектот на азитромицин (500 mg дневно во период од 3 дена) на AUC и C_{max} на силденафил или неговите главни циркулирачки метаболити.

Терфенадин:

Извештаите од фармакокинетски студии покажале дека нема 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 истовремена примена на азитромицин и теофилин кај здрави волонтери. Бидејќи биле пријавени интеракции на други макролиди со теофилин, препорачливо е да се обрне внимание на знаците кои укажуваат на пораст на нивоата на теофилин.

Триазолам:

Кај 14 здрави доброволци, 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, не влијаела значајно на фармакокинетските вариабли на триазолам во споредба со истовремена примена на триазолам и плацебо.

Триметоприм / сулфаметоксазол:

Истовремена употреба на триметоприм/сулфаметоксазол (160 mg/800 mg) во период од 7 дена, со азитромицин 1200 mg на седмиот ден, немало значителен ефект врз максималните концентрации, вкупната изложеност или уринарната екскреција на триметоприм или сулфаметоксазол. Серумските концентрации на азитромицин биле слични со оние видени во други студии.



Лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот:

Азитромицин треба да се користи со претпазливост кај пациенти кои примаат лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот со потенцијал да предизвикаат срцева аритмија, на пример хидроксихлорокин.

Цисаприд:

Цисаприд се метаболизира во хепарот преку ензимот CYP 3A4. Затоа што, макролидите го инхибираат овој ензим, истовремената администрација на цисаприд може да предизвика зголемување на продолжувањето на QT интервалот, вентрикуларни аритмии и torsades de pointes.

4.6. Употреба за време на бременост и доене

Бременост

Нема адекватни податоци за употребата на азитромицин кај бремени жени. Во студии на репродуктивна токсичност кај животни, забележано е дека азитромицин ја поминува плацентата, но не биле забележани тератогени ефекти (видете дел 5.3). Безбедноста на азитромицин не е потврдена во однос на употребата за време на бременост. Поради тоа, азитромицин во период на бременост треба да се применува само ако користи од употребата го надминува ризикот.

Доене

Азитромицин поминува во мајчиното млеко. Ограничените информации достапни од објавената литература покажуваат дека азитромицин е присутен во мајчиното млеко во максимална средна дневна доза од 0,1 до 0,7 mg/kg/ден. Не се забележани сериозни несакани дејства од азитромицин кај доенчињата.

Треба да се донесе одлука дали доењето ќе се прекине или третманот со азитромицин ќе се прекине/почне или не, земајќи ги предвид придобивките од доењето за детето и користи од третманот за мајката.

Фертилитет

Во студиите за фертилитет спроведени кај стаорци, забележана е намалена стапка на бременост по администрацијата на азитромицин. Релевантноста на овие податоци за луѓето е непозната.

4.7. Ефекти врз способноста за возење и за ракување со машини

Нема податоци за влијанието на азитромицин врз способноста на пациентот за возење или ракување со машини. Сепак, можноста од несакани дејства, како вртоглавица и конвулзии, треба да биде земена во предвид при вршењето на овие дејности. Оштетување на видот и заматување на видот може да имаат ефект врз способноста на пациентот да вози или да ракува со машини (видете дел 4.8).

4.8. Несакани дејства

Табелата подолу ги прикажува несаканите дејства утврдени преку искуствата од клинички испитувања и постмаркетиншко следење, наведени преку класификација на органски системи и фреквенција на појавување.



Фреквенцијата е дефинирана како: 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 ($< 1/10\,000$); и со непозната фреквенција (фреквенцијата не може да се процени од достапните податоци). Во рамките на секоја фреквенција, несаканите дејства се презентирани по редослед на намалување на сериозноста.

Несакани дејства за кои е можно или веројатно дека се поврзани со азитромицин, врз основа на искуства од клинички испитувања и постмаркетиншко следење:

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 $< 1/10\,000$	Непозната фреквенција фреквенцијата не може да се процени од достапните податоци
Инфекции и инфестации					
		Кандидијаза, Орална кандидијаза, Вагинална инфекција, Пневмонија, Бактериска инфекција, Фарингитис, Гастроентеритис, Респираторни нарушувања, Ринитис			Псеудомембранозен колитис (видете дел 4.4)
Нарушувања на крвта и лимфниот систем					
		Леукопенија, Неутропенија, Еозинофилија			Тромбоцитопенија, Хемолитичка анемија
Нарушувања на имунолошкиот систем					
		Ангиедем, Хиперсензитивност			Анафилактична реакција (видете дел 4.4.)
Нарушувања на метаболизмот и исхраната					
	Анорексија				
Психијатриски нарушувања					
		Нервоза, Инсомнија	Агитација		Агресија, Анксиозност, Делириум, Халуцинации
Нарушувања на нервниот систем					
	Главоболка, Вртоглавица, Дисгеузија, Парестезија	Хипоестезија, Сомноленција			Синкопа, Конвулзии, Психомоторна хиперактивност, Аносмија, Агеузија



					Паросмија, Миастенија гравис (видете дел 4.4)
Нарушувања на очите					
	Визуелни нарушување				Заматен вид
Нарушувања на увото и лабиринтот					
	Глувост	Нарушувања на увото, Вертиго, Оштетување на слухот, Тинитус			
Срцеви заболувања					
		Палпитации			Torsades de pointes (видете дел 4.4), Аритмија (видете дел 4.4) вклучувајќи вентрикуларна тахикардија, Пролонгиран QT на електрокардиограм (видете дел 4.4)
Васкуларни нарушувања					
		Напливи на жештина			Хипотензија
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања					
		Диспнеа, Епистакса			
Гастроинтестинални нарушувања					
Дијареа, Абдоминална болка, Гадење, Флатуленција	Повраќање, Диспепсија	Опстипација, Дисфагија, Гастритис, Дистензија на абдоменот, Сува уста, Еруктација, Улцерации во устата, Саливарна хиперсекреција			Панкреатитис, Дисколорација на јазик и заби
Хепатобилијарни нарушувања					
		Хепатитис	Абнормална хепатална функција, Холестатска жолтица		Хепатална инсуфициенција (која ретко резултира со смрт) (видете 4.4), Хепатитис фулминантен, Хепатална некроза
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво					

	Исип, Пруритис	Stevens- Johnson-ов синдром, Фотосензитивна реакција, Уртикарија, Дерматитис, Сува кожа, Хиперхидроза	Алергиски реакции вклучувајќи ангионеврот ски едем, Акутна генерализира на егзантематоз на пустулоза		Токсична епидермална некролиза, Еритема мултиформе, Реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)
Мускулоскелетни и нарушувања на сврзните ткива					
	Артралгија	Остеоартритис, Миалгија, Болка во грбот, Болка во вратот			
Ренални и уринарни нарушувања					
		Дизурија, Ренална болка	Акутна ренална инсуфициенци ја, Интерстицијал ен нефритис		
Нарушувања во репродуктивниот систем и дојките					
		Метрорагија, Нарушување на тестисите			
Општи нарушувања и нарушувања на местото на администрација					
	Замор	Едем, Астенија, Слабост, Оток на лицето, Градна болка, Пирексија, Периферна болка			
Ивестигации					
	Намален број на лимфоцити, Зголемен број на еозинофили, Намалени бикарбонати во крв, Зголемен број на базофили, Зголемен број на моноцити, Зголемен број на неутрофили	Зголемена аспартат аминотрансфераза , Зголемен билирубин во крв, Зголемена уреа во крв, Зголемен креатинин во крв, Абнормално ниво на калиум во крв, Зголемена алкална фосфатаза во крв, Зголемени хлориди, Зголемена			Пролонгиран QT на електрокардиограм (видете дел 4.4)

		глукоза, Зголемен број на тромбоцити, Намален хематокрит, Зголемени бикарбонати во крв, Абнормално ниво на натриум во крв			
Повреди и труење					
		Пост- процедурални компликации			

Несакани дејства за кои е можно или веројатно дека се поврзани со профилакса и третман на *Mycobacterium avium complex*, врз основа на искуства од клинички испитувања и постмаркетиншко следење. Овие несакани дејства се разликуваат според видот или фреквенцијата, од оние пријавени при употреба на формулации со брзо ослободување или формулации со продолжено ослободување:

Органски системи	Несакани дејства	Фреквенција
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Анорексија	Чести
Нарушувања на нервниот систем	Вртоглавица, Главоболка, Парестезија, Дисгеузија	Чести
	Хипоестезија	Помалку чести
Нарушувања на очите	Визуелни нарушувања	Чести
Нарушувања на увото и лабиринтот	Глувост	Чести
	Оштетување на слухот, Тинитус	Помалку чести
Срцеви нарушувања	Палпитации	Помалку чести
Гастроинтестинални нарушувања	Дијареа, Абдоминална болка, Гадење, Флатуленција, Абдоминален дискомфорт, Мека столица	Многу чести
Хепатобилијарни нарушувања	Хепатитис	Помалку чести
Нарушување на кожата и субкутаните ткива	Исип, Пруритус	Чести
	Stevens- Johnson-ов синдром,	Помалку чести

	Фотосензитивна реакција	
Нарушувања на мускуло-скелетниот систем и сврзните ткива	Артралгија	Чести
Општи нарушувања и нарушувања на местото на администрација	Замор	Чести
	Астенија, Слабост	Помалку чести

Пријавување на несакани дејства

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 кои се јавуваат при повисоки дози од препорачаните, се слични на оние видени кај нормалните дози.

Симптоми

Типичните симптоми на предозирање со макролидни антибиотици вклучуваат реверзибилно губење на слухот, гадење, повраќање и дијареа.

Третман

Во случај на предозирање, потребни се општи симптоматски и супортивни мерки.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Антибактериски лекови за системска употреба, макролиди

АТС код: J01FA10

Азитромицин е макролиден антибиотик кој припаѓа на азалидната група. Молекулата е изградена со додавање на азотен атом на лактонскиот прстен на еритромицин А. Хемиското име на азитромицин е 9-дезо-9а-аза-9а-метил-9а-хомоеритромицин А. Молекуларна тежина е 749.0.

Механизам на дејство:

Азитромицин е азалид, подкласа на макролидните антибиотици. Со врзување на 50S рибозомалната субединица, азитромицин ја забрзува транслукацијата на пептидни ланци од едната на другата страна на рибозомите. Како последица на ова, се спречува RNK-зависната протеинска синтеза кај осетливите организми.

Срцева електрофизиологија:

Продолжувањето на QTc интервалот било проучувано во рандомизирана, плацебо-контролирана паралелна студија кај 116 здрави доброволци, кои примиле хлорокин (1000 mg), сам или во комбинација со азитромицин (500 mg, 1000 mg и 1500 mg еднаш дневно). Истовремената администрација на азитромицин го зголемило QTc интервалот во зависност од дозата и концентрацијата. Во споредба со само хлорокин, максималните просечни (95% горна граница на доверба) зголемувања на QTcF биле 5 (10) ms, 7 (12) ms и 9 (14) ms со истовремена администрација на 500 mg, 1000 mg и 1500 mg азитромицин, соодветно.

ФК/ФД врска:

За азитромицин односот AUC/MIC е главен ФК/ФД параметар, кој е во најдобра корелација со ефикасноста на азитромицин.

Механизам на резистентност:

Двата најчести механизми на резистентност на макролиди, како што е азитромицин, се: модификација на целта (најчесто поради метилација на 23S rRNA) и активен ефлукс. Појавата на овие механизми на резистентност варира по вид и во рамките на еден вид варира фреквенцијата на резистентност на секоја географска локација.

Најважната рибозомална модификација која го одредува намаленото врзување на макролидите е пост-транскрипциската (N6)-диметилација на аденин кај нуклеотидот A2058 (систем за нумерирање на *Escherichia coli*) на 23S rRNA од метилази кодирани од гените erm (еритромицин рибозом метилаза).

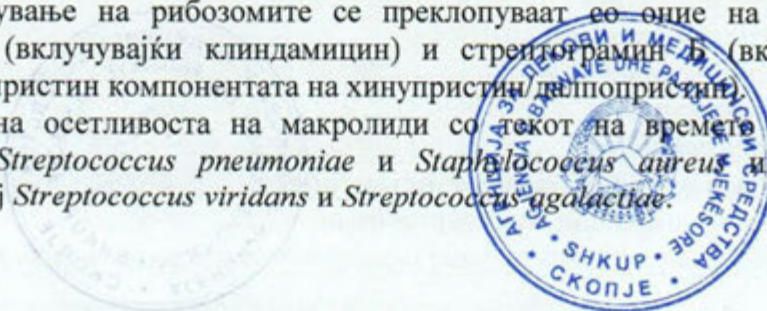
Рибозомалните модификации често одредуваат вкрстена резистенција (MLSB фенотип) на други класи на антибиотици чии места за врзување на рибозомите се преклопуваат со оние на макролидите: линкозамиди (вклучувајќи клиндамицин) и стрептограмин Б (вклучувајќи, на пример, хинупристин компонентата на хинупристин/далпопристин). Различни erm гени се присутни во различни бактериски видови, особено стрептококи и стафилококи. Осетливоста кон макролидите може исто така да биде засегната и од поретко сретнуваните мутациски промени во нуклеотидите A2058 и A2059, и на некои други позиции на 23S rRNA, или во протеини L4 и L22 во големата рибозомална подединица.

Ефлуксните пумпи се јавуваат кај голем број видови, вклучувајќи Грам-негативни, како *Haemophilus influenzae* (каде што тие можат да одредат суштински повисоки MIC) и стафилококи. Кај стрептококите и ентерококите, ефлуксната пумпа која препознава 14- и 15-члени макролиди (вклучувајќи еритромицин и азитромицин, соодветно) е кодирана со mef (A) гени.

Целосна вкрстена резистентност постои меѓу *Streptococcus pneumoniae*, бетахемолитичен стрептокок од групата A, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, вклучувајќи метицилин резистентен *S. aureus* (MRSA) на еритромицин, азитромицин, други макролиди и линкозамиди.

Азитромицин покажува вкрстена резистентност со Грам-позитивни изолати резистентни на еритромицин. Како што е кажано погоре, некои рибозомални модификации одредуваат вкрстена резистенција на други класи на антибиотици чии места за врзување на рибозомите се преклопуваат со оние на макролидите: линкозамиди (вклучувајќи клиндамицин) и стрептограмин Б (вклучувајќи, на пример, хинупристин компонентата на хинупристин/далпопристин).

Намалување на осетливоста на макролиди со текот на времето е забележано особено кај *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* и исто така е забележано кај *Streptococcus viridans* и *Streptococcus agalactiae*.



Гранични концентрации (breakpoints)

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

Патоген	MIC breakpoint (mg/L)	
	Осетливост (mg/L)	Резистентност (mg/L)
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus spp.</i> (Group A, B, C, G)	≤ 0.25	> 0.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.25	> 0.5
<i>Haemophilus influenza</i>	Забелешка ¹	Забелешка ¹
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0.25	> 0.5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0.25	> 0.5

Забелешка¹: Клиничките докази за ефикасноста на макролидите кај респираторни инфекции со *H. influenzae* се спротивставени поради високите стапки на спонтано излекување. Доколку има потреба да се тестира било кој макролид против овој вид, епидемиолошките cut-offs (ECOFFs) треба да се користат за откривање на видови со стекната отпорност

Осетливост:

Преваленцата на стекната резистенција може да варира географски и со текот на времето за поедини видови, и пожелни се локални информации за резистенцијата, особено при лекување на сериозни инфекции. Доколку е потребно, треба да се бара стручен совет кога локалната преваленца на резистентност е таква што полезноста на лекот кај некои видови на инфекции е под знак прашалник.

Патогени за кои резистентноста може да биде проблем: преваленцата на резистентност е еднаква или поголема од 10% во најмалку една земја во Европската унија.

Табела на осетливост

Вообичаено осетливи видови	
Аеробни Грам-негативни микроорганизми	
<i>Haemophilus influenzae</i> *	
<i>Moraxella catarrhalis</i> *	
Други микроорганизми	
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	
<i>Legionella pneumophila</i>	
<i>Mycobacterium avium</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *	
Видови за кои стекната резистентност може да биде проблем	
Аеробни Грам-позитивни микроорганизми	
<i>Staphylococcus aureus</i> *	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	
<i>Streptococcus pyogenes</i> *	
Други микроорганизми	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	
Микроорганизми со вродена резистентност	
Аеробни Грам-позитивни микроорганизми	
<i>Staphylococcus aureus</i> – метицилин резистентен и ванкомицин резистентни	



видови

Streptococcus pneumoniae – пеницилин резистентни видови

Аеробни Грам-негативни микроорганизми

Escherichia coli

Pseudomonas aeruginosa

Klebsiella spp.

Анаеробни Грам-негативни микроорганизми

Bacteroides fragilis-группа

* Клиничката ефикасност е докажана за наведените осетливи, изолирани организми во одобрените клинички индикации.

Педијатриска популација

По проценката на студиите спроведени кај деца, употребата на азитромицин не се препорачува за третман на маларија, ниту како монотерапија, ниту во комбинација со лекови базирани на хлорокин или артемисинин, бидејќи неинфериорноста во однос на лековите против маларија препорачани за третман на некомплицирана маларија не е утврдена.

5.2. Фармакокинетски својства

Апсорпција:

Биорасположивоста на азитромицин по перорална администрација изнесува приближно 37%. Пикот на плазма концентрациите се постигнува по 2-3 часа. Средната максимална концентрација која е забележана (C_{max}) по единечна доза од 500 mg е околу 0,4 $\mu\text{g/ml}$.

Дистрибуција:

По перорална администрација, азитромицин широко се распространува низ целиот организам.

Фармакокинетските студии покажуваат дека концентрациите на азитромицин измерени во ткивата се значително повисоки (до 50 пати од максималната концентрација во плазмата) од оние измерени во плазмата. Ова покажува дека лекот силно се врзува за ткивата (волумен на дистрибуција приближно 31 l/kg).

Азитромицин во препорачани дози не се акумулира во серумот. Акумулација се појавува во ткивата, каде нивоата се многу повисоки отколку во серумот. Три дена по администрација на 500 mg азитромицин како единечна доза или во поделени дози, измерени се концентрации од 1,3-4,8 $\mu\text{g/g}$, 0,6-2,3 $\mu\text{g/g}$, 2,0-2,8 $\mu\text{g/g}$ и 0-0,3 $\mu\text{g/ml}$ во белите дробови, простатата, тонзилите и серумот, соодветно.

Во експериментални *in vitro* и *in vivo* студии азитромицин се акумулира во фагоцитите. Ослободувањето е стимулирано од активна фагоцитоза. Во модели на животни, овој процес придонесува за акумулација на азитромицин во ткивата.

Врзувањето на азитромицин за серумските протеини е променливо и варира од 50% во 0,05 mg/l до 18% во 0,5 mg/l, во зависност од серумската концентрација.

Екскреција:

Терминалното полувреме на елиминација од плазмата е многу блиско на полувремето на елиминација од ткивата, и изнесува 2-4 дена.

Приближно 12% од интравенски администрираната доза се елиминира во непроменета форма преку урината во тек на период од 3 дена; поголемиот дел во првите 24 часа. Концентрации до 237 $\mu\text{g/ml}$ азитромицин, 2 дена после 5-дневен

третман, биле пронајдени во жолчката. Идентификувани се десет метаболити (формирани преку N- и O-деметилација, со хидроксилација на дезосамински и агликонски прстени, и со поделба на кладинозни коњугати). Испитувањата сугерираат дека метаболитите не играат улога во микробиолошката активност на азитромицин.

Фармакокинетика кај специјални популации:

Ренална инсуфициенција:

По единечна перорална доза на 1 g азитромицин, средната C_{max} и AUC_{0-120} се зголемуваат за 5,1% и 4,2%, соодветно, кај пациенти со благо до умерено ренално оштетување (гломеруларна филтрација од 10-80 ml/min) во споредба со нормална ренална функција ($GFR > 80$ ml/min). Кај пациенти со сериозно ренално оштетување, средната C_{max} и AUC_{0-120} се зголемуваат за 61% и 33%, соодветно во споредба со нормална ренална функција.

Хепатална инсуфициенција:

Кај пациенти со благо до умерено хепатално оштетување, не се докажани значајни промени во фармакокинетика на азитромицин во серумот во споредба со пациенти со нормална хепатална функција. Кај овие пациенти, уринарното излучување на азитромицин се зголемува, веројатно за да се компензира намалениот хепатален клиренс.

Постари пациенти:

Фармакокинетиката на азитромицин кај постари мажи е слична со онаа кај млади луѓе, меѓутоа, кај постари жени, иако бил забележан повисок пик на концентрации (зголемување од 30-50%), нема појава на значајна акумулација. Кај постари волонтери (>65 години) повисоки (29%) AUC вредности се измерени по третман од 5 дена, отколку кај помладите волонтери (<45 години). Овие разлики не се сметаат за клинички релевантни, и не се препорачува прилагодување на дозата.

Доенчиња, мали деца, деца и адолесценти:

Фармакокинетиката е проучувана кај деца на возраст од 4 месеци - 15 години кои земале капсули, гранули или суспензија. Со доза од 10 mg/kg дадена првиот ден и потоа доза од 5 mg/kg од вториот до петтиот ден, вредностите на C_{max} се незначително пониски отколку кај возрасните, со 224 µg/l кај деца на возраст 0,6-5 години и по 3 дена дозирање, и 383 µg/l кај оние на возраст од 6-15 години. Полуживотот од 36h кај постарите деца е во рамките на очекуваниот опсег за возрасни.

5.3. Предклинички податоци за безбедноста

Во студии на животни каде дозите се 40 пати повисоки од клиничките терапевтски дози, било забележано дека азитромицин предизвикува реверзибилна фосфолипидоза, но немало поврзани токсиколошки последици. Релевантноста на овој наод за луѓето кои примаат азитромицин во согласност со препораките, не е позната.

Електрофизиолошките испитувања покажале дека азитромицин го продолжува QT интервалот.



Канцероген потенцијал:

Не се спроведени долготрајни студии кај животни за да може да се процени канцерогениот потенцијал.

Мутаген потенцијал:

Нема докази за потенцијалот за генетски и хромозомски мутации во *in vivo* и *in vitro* тестираните модели.

Репродуктивна токсичност:

Во студиите за испитување на репродуктивна токсичност кај стаорци не биле забележани тератогени ефекти. Кај стаорци, азитромицин даден во дози од 100 и 200 mg/kg телесна тежина/ден доведува до блага ретардација на феталната осификација и до зголемување на тежината кај мајките. Во пери- и постнатални студии кај стаорци, биле забележани благи ретардации во физичкиот и рефлексниот развој по третман со азитромицин во дози од 50 mg/kg/ден и повисоки.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Прежелатинизиран скроб, коповидон, хидроксипропил целулоза, безводен калциум хидроген фосфат, кросповидон, талк, силициум диоксид колоиден безводен, магнезиум стеарат, натриум лаурил сулфат, хипромелоза, макрогол 6000, титан диоксид, диметикон.

6.2. Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3. Рок на траење

3 години во оригинално пакување.

Да не се употребува после истекот на рокот на употреба!

6.4. Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C, во оригинално пакување.

6.5. Природа и содржина на пакувањето

Кутија со 3 филм-обложени таблети од 500 mg (блистер 1 x 3)/кутија).

6.6. Посебни мерки на претпазливост за отстранување и друго ракување

Посебни мерки не се потребни.

Неискористениот лек или отпаден материјал треба да се отстранат во согласност со локалните барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

РЕПЛЕК ФАРМ ДООЕЛ Скопје, ул. Козле бр. 188, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ



15-2375/13

**9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО
ПРОМЕТ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО
ПРОМЕТ**

18.10.2003/18.06.2013

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Јуни 2023

