

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

HEMOMYCIN 500 mg, филм-обложени таблети/ХЕМОМИЦИН 500 mg, филм-обложени таблети

INN: азитромицин.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

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

За листа на помошни состојки, погледнете во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети. Округла, биконвексна филм-обложена таблета со светло сиво-сива боја.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Азитромицин е индициран за лекување на следниве инфекции ако се знае или е веројатно дека се предизвикани од осетливи микроорганизми (погледнете во делот 5.1):

- инфекции на горните дишни патишта вклучително воспаление на синусите, фарингитис/тонзилитис (како алтративна терапија од прв ред-видете дел 4.4);
- акутно воспаление на средното уво;
- инфекции на долните дишни патишта вклучително бактериски бронхитис и пневмонија стекната во околината, доколку е соодветно да се аплицира перорална терапија (видете дел 4.4);
- некомплицирани инфекции на кожата и меките ткива (вклучително и Erythema migrans);
- некомплицирани уретритис и цервицитис предизвикани од *Chlamydia trachomatis*;
- за третман на генитален улкус (шанкроид, улкус моле) кај мажи.

Треба да се земат во предвид и официјалните препораки за соодветна употреба на антибактериски агенси.

4.2 Дозирање и начин на употреба

HEMOMYCIN филм-обложени таблети се земаат еднаш на ден, независно од распоредот на оброци.

Возрасни пациенти и деца со телесна тежина над 45 kg

Вкупната доза на азитромицин изнесува 1500 mg, а се дава во период од 3 дена (500 mg еднаш на ден).

За лекување на некомплицирани генитални инфекции предизвикани од *Chlamydia trachomatis* и за третман на генитален улкус препорачаната доза е 1000 mg како единечна орална доза.



Таблетите НЕМОМУСИН 500 mg не се соодветни за употреба кај деца со телесна тежина под 45 kg (деца на возраст до 12 години); кај овие пациенти се препорачува примена на НЕМОМУСИН прашок за перорална суспензија.

Пациенти со ренална инсуфициенција

Кај пациенти со благо до умерено оштетување на бубрежната функција (брзина на гломеруларна филтрација 10-80 ml/мин) не е потребно прилагодување на дозата. Претпазливост е потребна при употреба на азитромицин кај пациенти со тешка ренална инсуфициенција (брзина на гломеруларна филтрација <10 ml/мин)(видете дел 4.4 и 5.2).

Пациенти со хепатална инсуфициенција

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациентите со благо до умерено оштетување на хепаталната функција. Бидејќи азитромицин се метаболизира во црниот дроб и се излучува преку жолчката, лекот не треба да се дава на пациенти кои имаат сериозно оштетување на функцијата на црниот дроб (видете дел 4.3).

4.3 Контраиндикации

Немомусин е контраиндициран кај пациенти преосетливи на азитромицин, на други макролидни антибиотици или на било која помошна состојка наброена во делот 6.1.

Немомусин е контраиндициран за употреба кај пациенти со тешка хепатална инсуфициенција.

Заради теоретската можност од ерготизам, Немомусин не смее да се дава истовремено со деривати на ерготамин.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Алергиски реакции: кај пациентите кои се на терапија со азитромицин многу ретко може да се јават сериозни алергиски реакции, вклучително ангиоедем и анафилакса, кожни алергиски реакции вклучително Stevens-Johnson-ов синдром и токсична епидермална некролиза. Во случај на појава на алергиска реакција треба да се прекине со употреба на лекот и да се почне со соодветна симптоматска терапија. По успешно спроведената симптоматрска терапија кај некои пациенти повторно може да се јават знаци на алергија и по прекин на терапијата со азитромицин. Кај овие пациенти потребен е подолг период на следење и лекување.

Азитромицин *per os* не е соодветен за третман на тешка форма на пневмонија ниту пак за третман на пневмонија кај пациенти со присутни фактори на ризик како: цистична фиброза, интрахоспитална инфекција, суспектна бактериемија, потреба за хоспитализација, постари пациенти, истоштен организам или кај пациенти со значајни здравствени нарушувања (вклучително имунокомпромитирани пациенти или оние со функционална аспленија).

Стрептококни инфекции: Пеницилинот е лек од избор за лекување на фарингитис/тонзилитис предизвикан од микроорганизмот *Streptococcus pyogenes* и се употребува за превенција на појава на акутна ревматска треска. Азитромицинот очигледно е делотворен против стрептококи на голтникот, но не постојат податоци кои би ја докажале неговата ефективност во спречување на акутна ревматска треска.

Секундарни инфекции: Како и во случај на другите антибиотски препарати, се препорачува следење на секундарните инфекции со неосетливи организми, вклучувајќи и габички.



Како и при при лекување со други макролиди при употреба на азитромицин може да дојде до *продолжената реполаризација на срцето и QT интервалот*, кои носат ризик од развој на срцеви аритмии и *torsades de pointes*. Сличен ефект може да се јави и при примена на азитромицин кај пациенти кај кои постои зголемен ризик од продолжен *QT интервал* (погледнете го делот 4.8 Несакани дејства)

Псевдомембранозен колитис е забележан при употреба на скоро сите антибактериски средства, вклучително и азитромицин, а по јачината може да се движи од блага дијареја до смртоносен колитис. Кај сите пациенти кои се лекуваат со антибиотик и се јавила дијареа од голема важност е да се земе во предвид можноста од појава на псевдомембранозен колитис. Лекувањето со антибактериски средства ја менува нормалната цревна флора и доведува до прекумерен раст на *C. difficile*. Се мисли дека примарна причина за појава на антибиотски асоциран колитис е токсинот кој го продуцира бактеријата *C. Difficile*.

Кај пациентите со дијагноза на псевдомембранозен колитис треба да се превземат соодветни терапевтски мерки. Благите форми на колитис обично добро реагираат на прекин на употребата на азитромицин. При умерена и тешка форма на псевдомембранозен колитис потребно е да се надомести загубата на течност, електролити и протеини и да се аплицира антибиотик со докажана клиничка ефикасност против *C. difficile*.

Ослабена бубрежна функција: азитромицин треба внимателно да се употребува кај пациенти со тешки оштетувања на бубрежната функција (GFR <10 ml/мин) бидејќи кај овие пациенти забележана е за 33% поголема системска изложеност на азитромицин.

Ослабена хепатална функција: нема потреба од прилагодување на дозата кај пациентите со слабо до умерено хепатално оштетување. Бидејќи црниот дроб е главниот пат на елиминација на азитромицинот, истиот треба со претпазливост да се користи кај пациенти со оштетена функција на црниот дроб или кај оние кои се на истовремена терапија со хепатотоксични супстанции. Азитромицин не треба да се употребува кај пациенти со тешка хепатална инсуфициенција (видете дел 4.3).

4.5 Интеракции со други лекови и останати форми на интеракција

Антациди: при истовремената употреба на антациди и азитромицин не е забележан ефект на целокупната биорасположивост иако максималните концентрациите во серумот се намалени за околу 25%. Кај пациентите кои се на конкомитантна терапија лекот Немотусин треба да се земе најмалку 1 час пред или 2 часа по антацидите.

Карбамазепин: Во фармакокинетичките испитувања спроведени кај здрави доброволци, азитромицинот не влијаел значително на нивоата на карбамазепин или неговите активни метаболити во плазмата.

Циметидин: Во фармакокинетичките испитувања на ефектите на еднократна доза на циметидин применета 2 часа пред азитромицин, не се забележани промени во фармакокинетиката на азитромицинот.

Циклоспорин: Во фармакокинетичките испитувања на здрави доброволци, кои добиле дневна перорална доза од 500 mg азитромицинот во период од 3 дена и кои потоа земале еднократна перорална доза од 10 mg/kg циклоспорин, бил забележан значителен пораст на *Stax* и AUC_{0-5} вредностите на циклоспорин (за 24% односно 21%), без значајни промени во $AUC_{0-\infty}$. Затоа, овие лекови треба да се применува истовремено со голема претпазливост. Доколку е потребно истовремено користење на овие лекови, нивоата на циклоспорин треба да се следат а дозата соодветно да се прилагоди.



Дигоксин: Забележано е дека некои макролидни антибиотици го оштетуваат метаболизмот на дигоксинот во цревата на некои пациенти. Кај пациентите кои истовремено употребуваат азитормицин и дигоксин, треба да се има во предвид можниот раст на нивоата на дигоксин и се препорачува нивото на дигоксин постојано да се следи.

Ергот алкалоиди: Заради теоретската можност, не се препорачува истовремена употреба на азитромицин и деривати на ергот.

Метилпреднизолон: При испитувањата за фармакокинетски интеракции спроведени на здрави доброволци, азитромицин не влијаел значително на фармакокинетиката на метилпреднизолон.

Нелфинавир: Истовремената употреба на азитромицин (1200 mg) и нелфинавир (750 mg три пати на ден) при состојба на рамнотежа резултирала со зголемување на ресорпцијата и биорасположивоста на азитромицин за 100%. Не е позната клиничката сигнификантност на оваа интеракција и заради тоа при истовремена употреба се препорачува да се превземат мерки на претпазливост.

Терфенадин: при истовремена употреба на други антибиотици и терфенадин доаѓа до продолжување на QTc интервалот и последователно, тешки нарушувања на ритамот. Заради тоа, биле спроведени соодветни фармакокинетски студии. Податоците од овие испитувања не укажуваат на постоење на интеракција помеѓу азитромицинот и терфенадинот. Забележени се ретки случаи во кои можноста од такви интеракции не можела комплетно да се исклучи. Како и со останатите макролиди, при истовремена употреба на азитромицин и терфенадин се препорачува зголемена внимателност.

Теофилин: при истовремена употреба на азитромицин и теофилин може да дојде до пораст на плазматската концентрација на теофилин.

Орални кумарински антикоагуланси: податоците од испитувањата за фармакокинетичките интеракции, покажале дека азитромицинот не го промененил антикоагулацискиот ефект на единечна доза на варфарин од 15 mg. По пуштањето на лекот во промет, забележан е посилен антикоагулантен ефект после истовремена употреба на азитромицин и перорален кумарински антикоагуланс. Иако не е утврдена причинско - последична поврзаност, кај пациентите кои истовремено употребуваат перорални кумарински антикоагуланси и азитромицин треба да се размисли за почеста проверка на протромбинското време.

Зидовудин: примената на еднократни дози од 1000 mg и повеќекратни дози од 1200 mg или 600 mg азитромицин немала ефект врз фармакокинетиката во плазма или врз уринарното излучување на зидовудинот или неговиот метаболит глукуронид. Меѓутоа, примената на азитромицин ги зголемила концентрациите на фосфорилиран зидовудин (клинички активен метаболит) во мононукелераните клетки во периферниот крвоток. Клиничкото значење на овие наоди не е јасно, но може да биде корисно за пациентите.

Диданозин: Истовремената примена на дневни дози од 1200 mg азитормицин со 400 mg диданозин кај шест ХИВ позитивни испитаници не влијаела на фармакокинетиката на диданозин во однос на плацебо.



Рифабутин: Истовремената употреба на азитромицинот и рифабутин не влијаела на серумските концентрации на било кој од овие два лека. Пријавени се случаи на неутропенија кај испитаници кои истовремено примале и азитромицин и рифабутин но не е утврдена причинско - последична поврзаност (види дел 4.8 Несакани ефекти)

Флуконазол: Истовремената употреба на единични дози од 1200 mg азитромицин не ја променила фармакокинетиката на еднократни дози од 800 mg флуконазол. При истовремена употреба со флуконазол не биле регистрирани промени во вкупната изложеност и полуживотот на елиминација но било забележано клинички сигнификантно намалување на Стах (18%) на азитромицин.

Индинавир: Истовремената употреба на еднократни дози од 1200 mg азитромицин немала статистички значајно влијание врз фармакокинетиката на индинавир применет во дози од 800 mg три пати на ден во период од 5 дена.

Триметоприм/сулфаметоксазол: Истовремената употреба на триметоприм /сулфаметоксазол (160 mg/800 mg) во период од 7 дена и азитромицин од 1200 mg на ден 7, не влијаела значително на максималната концентрација, вкупната биорасположивост или пак реналната елиминација било на триметопримот или сулфаметоксазолот. Концентрациите на азитромицин во серумот биле слични на оние во другите испитувања.

4.6 Бременост и доење

Бременост:

Нетомусин може да се применува во тек на бременост само доколку очекуваната корист за мајката е поголема од потенцијалниот ризик за плодот (Категорија Б).

Испитувањата извршени на животни не покажале штетни ефекти кај фетусот, но овие студии не можат да го предвидат ефектот на азитромицин кај луѓе. Не се изведени контролирани испитувања со примена на лекот кај бремени жени.

Доење:

Азитромицин се излучува во мајчиното млеко. Нетомусин може да се применува за време на доење само доколку не постои соодветна алтернативна терапија. За време на третманот со азитромицин како и два дена по прекин на третманот доењето треба да се прекине.

По овој период може да се размисли да се продолжи со доењето.

4.7 Влијание врз способноста за управување со моторни возила и ракување со машини

Нема податоци за влијание на азитромицинот врз способноста за управување со моторни возила и ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Азитромицин обично добро се поднесува а несаканите дејства се ретки, со слаб до умерен интензитет и најчесто се повлекуваат по прекин со терапијата.

Несакани дејства се класифицирани според зачестеноста како: 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 ($<1/10.000$), непозната фреквенција (фреквенцијата не може да се процени врз основа на достапните податоци). Несакани ефекти во секоја група на зачестеност се наведени почнувајќи од повеќе кон помалку сериозни.



Нарушувања на крвта и крвниот систем

Ретко: тромбоцитопенија, за време на клиничките испитувања биле забележани случаи на транзитрна, умерена неутропенија. Не е утврдена каузална поврзаност со третманот со азитромицин.

Нарушувања на имунолошкиот систем

Ретко: анафилакса (ретко фатална). Ако се јави алергиска реакција на лекот, треба да се прекине третманот со азитромицин и да се почне со симптоматска терапија. Најчесто ова води до повлекување на алергиската реакција но кај некои пациенти по завршувањето симптоматската терапија може повторно да се јават знаци на алергија (видете дел 4.4).

Психијатриски нарушувања

Ретко: агресивно однесување, агитација, анксиозност и нервоза.

Нарушувања на нервниот систем

Повремено: вртоглавица, сомнолентност, главоболка, конвулзии (кои се јавуваат и при примена на останатите макролиди), нарушено сетило за вкус, синкопа.

Ретко: парестезии, астенија, инсомнија, хипер-реактивност, замор и исцрпеност.

Нарушувања на слухот и центарот за рамнотежа

Ретко: оштетување на слухот, губиток на слухот и тинитус (воглавно по примена на високи дози во текот на подолг временски период). Овие несакани дејства најчесто се со реверзибилен карактер.

Нарушувања на кардиоваскуларниот систем

Ретко: хипотензија, палпитации и аритмии, вклучително вентрикуларна тахикардија (која се јавува и при примена на останатите макролиди). Во ретки случаи забележано е продолжување на QT интервалот и *torsades de pointes* ((видете дел 4.4).

Гастроинтестинални нарушувања

Често: гадење, повраќање, дијареа, абдоминален дискомфорт (болка и грчеви).

Повремено: течна столица, флатулентност, дигестивни тегоби, анорексија, диспепсија.

Ретко: опстипација, кандидијаза, дисколорација на јазикот, панкреатитис, псевдомембранозен колитис.

Нарушувања на хепатобилијарниот систем

Ретко: хепатитис, холестатска жолтица вклучително и зголемени вредности на функционалните тестови за хепар, некроза и дисфункција на црниот дроб кои во некои случаи може да имаат фатален исход.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Повремено: алергиски реакции како пруритус и исип.

Ретко: ангионевротски едем, уртикарија, фотосензитивност, *erythema multiforme*, *Stevens-Johnson*-ов синдром и токсична епидермална некролиза.

Нарушувања на мускулите, коските и сврзното ткиво

Повремено: артралгија.



Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем

Ретко: интерстицијски нефритис и акутна ренална инсуфициенција.

Нарушувања на репродуктивниот систем и дојките

Повремено: вагинитис.

Ретко: кандидијаза

Лабараториски анализи

За време на третманот со азитромицин моѓе да дојде до нарушување на резултатите од лабораториските анализи и тоа: зголемено серумско ниво на креатин фосфокиназа, калиум, аспартат аминотрансфераза, раст на аланин аминотрансфераза, кретаининот, LDH, билирубинот и алкалната фосфатаза. Овие нарушувања се реверзибилни и се нормализираат со прекин на терапијата.

4.9 Предозирање

Нема податоци за предозирање со азитромицин. Вообичаените симптоми на предозирање со макролидни антибиотици вклучуваат реверзибилен губиток на слухот, изразена наузеа, повраќање и пролив. Во случај на предозирање треба да се примени гастрична лаважа и општо симптоматско лекување.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамички својства

Фармакотерапевтска група: антибиотици; макролиди.

АТЦ класификација: J01FA10

Механизам на делување:

Азитромицинот е полу-синтетски антибиотик со широк спектар на дејство, кој припаѓа на подгрупата на макролидни антибиотици-азалиди. Механизмот на делување на азитромицинот се заснова потиснување на синтезата на бактериски протеини преку врзување за 50S под-единицата на рибозомот на осетливите микроорганизми на поголемиот број на бактерии делува бактериостатски.

Антимикробното дејство на азитромицин се намалува со пад на рН вредноста. Азитромицин се концентрира во фагоцитите (полиморфонуклеарни леукоцити, моноцити, макрофаги и фибробласти) кои мигрираат на местото на инфламација со што последователно се зголемува концентрацијата на лекот во инфламираните ткива. Интраклеточната акумулација на лекот е неопходна за негов ефект против интрацелуларните микроорганизми (*Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia trachomatis*, *Salmonella typhi*).

Азитромицин е антибиотик со широк спектар на дејство: делува врз различни Грам-позитивни, Грам-негативни, анаеробни, интрацелуларни и атипични микроорганизми.

Во *in vitro* испитувањата и за време на клиничките студии со азитромицин за перорална употреба лекот бил ефикасен против повеќето соеви ан следните специеси:

- Аеробни и факултативни Грам-позитивни микроорганизми: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*. Кај еритромицин-резистентните Грам-позитивни соеви докажана е вкрстена резистенција со азитромицин. Поголемиот број на соеви на *Enterococcus faecalis* и метицилин-резистентни стафилококи се резистентни на азитромицин.



- Аеробни и факултативни Грам-негативни микроорганизми: *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*.
- Останати микроорганизми: *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Против следните микроорганизми азитромицин бил ефикасен *in vitro*, но не е докажана неговата клиничка ефикасност:

- Аеробни и факултативни Грам-позитивни микроорганизми: *Streptococci* група *C, F, G*, *Streptococci* група *viridans*.
- Аеробни и факултативни Грам-негативни микроорганизми: *Bordetella pertussis*.
- Анаеробни микроорганизми: *Peptostreptococcus* species, *Prevotella bivia*.
- Останати микроорганизми: *Ureaplasma urealyticum*.

Продукцијата на бета-лактамази не влијае врз активноста на азитромицин.

Механизам на резистенција:

Резистенцијата на азитромициноот може да биде вродена или стекната. Постојат три основни механизми на резистенција на бактерии: промена на целното место на делување на антибиотикот, промена во антибиотскиот транспорт и модификација на антибиотикот. Целосна вкрстена резистенција кон еритромицин, азитромицин и други макролиди и линкозамиди постои помеѓу следниве микроорганизми: *Streptococcus pneumoniae*, бета-хемолитичен стрептокок од група *A*, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, вклучувајќи и метицилин резистентен *S. aureus* (MRSA).

Гранични концентрации

Граничните вредности за проценка на осетливоста на типичните бактерии кон азитромицин се:

- осетливи: ≤ 2 mg/l; резистентни: ≥ 8 mg/l
- *Haemophilus* spp: осетливи ≤ 4 mg/l
- *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*: осетливи $\leq 0,5$ mg/l; резистентни ≥ 2 mg/l.

Осетливост

Преваленцијата на стекната резистентност на одредени соеви може да се разликува на географско ниво и временски, па затоа пожелно е да се имаат локални информации за резистентност, особено при лекување на сериозни инфекции. По потреба, кога локалната преваленција на резистентност е таква што ефикасноста на лекот (против одредени причинители) е дискутабилна треба да се побара мислење од експерт.

5.2 Фармакокинетички својства

По перорална апликација азитромицин брзо се ресорбира од дигестивниот систем. Биорасположивоста после орална употреба е околу 37%. Максимална концентрација во плазма се достигнува за 2-3 часа по земање на лекот и по примена на доза од 500 mg изнесува 0.4 μ g/ml. Влијанието на присуството на храна врз ресорпцијата на лекот од дигестивниот систем ќе зависи од применетата фармацевтска форма за перорална употреба. При апликација на азитромицин капсули храната ги намалува *C_{max}* и *AUC* за



52%, односно 43%. При апликација на азитромицин филм-обложени таблети или суспензија храната нема значајно влијание врз обемот на ресорпција но може да ја зголеми брзината на ресорпцијата.

По перорална и интравенска апликација азитромицин брзо се дистрибуира во ткивата и органите. Податоците од ин витро испитувања покажале дека еден час по апликацијата односот помеѓу интра- и екстра-целуларниот азитромицин е 30 а 24 часа по апликацијата овој однос изнесува 200.

Врзувањето за протеини во плазмата варира во зависност од концентрациите во плазмата (се намалува со пораст на концентрацијата на лекот во крвта): при концентрација од 0,05 $\mu\text{g/ml}$ и 0,5 $\mu\text{g/ml}$ околу 52% и 12%, соодветно, азитромицин е врзан за плазматските протеини.

По перорална и интравенска апликација на доза од 500 mg плазматската концентрација на азитромицин полифазно се намалува; полувремето на елиминација изнесува 68 часа. Високите вредности за волуменот на дистрибуција при состојба на рамнотежа (31,3 - 33,3 l/kg) и клиренсот на лекот од плазмата 630 ml/мин укажуваат дека долгиот полуживот на елиминација се должи на екстензивно превземање и постепено ослободување на азитромицин од ткивата.

Главен пат на биотрансформација на азитромицин е преку N-деметилација. Докажани се околу 10 биолошки неактивни метаболити на азитромицин. За разлика од еритромицин и останатите макролиди, азитромицин не се метаболизира преку ензимите на цитохром P450. Лекот се излучува во жолчката и се елиминира преку фецесот во главно во непроменет облик. Мала количина на азитромицин се излучува во урината.

Фармакокинетика кај пациенти со ренална инсуфициенција

По перорална апликација на доза од 1000 mg азитромицин кај пациенти со блага до умерена ренална инсуфициенција (GFR=80 ml/min) биле регистрирани за 5.1% односно 4.2% повисоки вредности за C_{max} и PK_{0-120} споредено со пациентите со нормална функција на бубрезите.

Кај пациентите со тешко ренално оштетување (GFR<10 ml/min) вредностите за C_{max} и PK_{0-120} биле за 61% односно 35% повисоки во однос на вредностите кај пациентите со нормална функција на бубрезите.

Фармакокинетика кај пациенти со хепатална инсуфициенција

Нема податоци кои укажуваат на значајни промени во фармакокинетските параметри на азитромицин кај пациентите со блага до умерена хепатална инсуфициенција.

Кај овие пациенти била забележана поголема елиминација преку урината што најверојатно е компензација за намалениот хепатален клиренс на лекот.

Фармакокинетика кај постари пациенти

Фармакокинетските параметри на азитромицин се слични кај постарите и младите пациенти од машки пол, за разлика од постарите женски пациенти кај кои се измерени за 30-50% повисоки вредности за C_{max} . И покрај порастот на концентрацијата не била регистрирана значајна акумулација на лекот во плазмата..

Фармакокинетика кај деца и адолесценти

Биле извадени испитувања за проценка на фармакокинетиката на капсулите, филм-обложените таблети и прашокот за перорална суспензија кај деца на возраст од 4 месеци до 15 години. По примена на доза од 10 mg/kg на првиот ден и 5 mg/kg од вториот до петиот ден вредноста за C_{max} била незначително пониска во однос на возрасните пациенти



(по 3 дена терапија C_{\max} изнесувала 224 $\mu\text{g/l}$ кај децата на возраст од 0,6 – 5 години и 383 $\mu\text{g/l}$ кај децата на возраст од 6 – 15 години). Кај постарите деца полуживотот на елиминација бил 36 часа што е очекувана вредност и за возрасни пациенти.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста на лекот

Во испитувањата изведени на експериментални животни (мишки, стаорци и кучиња) со повеќекратна примена на азитромицин била забележана фосфолипидоза (интрацелуларна акумулација на фосфолипиди). Оваа појава била регистрирана во повеќето ткива (на пр. око, корен на дорзални ганглии, хепар, жолчна кеса, бубрег, слезина и панкреас) кај кучињата кои примиле дози слични на препорачаните дози за луѓе и кај стаорци кои примиле азитромицин во дози кои изнесувале 1/6 од дозите кои се применуваат кај луѓе. Фосфолипидозата била реверзибилна и се повлекла со прекин на третманот.

Канцероген потенцијал:

Азитромицин е наменет за краткотрајна употреба и не е регистриран канцероген ефект. Земајќи ја во предвид предвидената краткотрајна употреба не се изведени анимални студии за проценка на канцерогениот потенцијал на лекот.

Мутаген потенцијал:

Азитромицинот не покажал мутаген потенцијал во стандардните лабораториски испитувања за мутагеност.

Репродуктивна токсичност:

Во анималните студии за ембриотоксичност не биле забележани тератогени ефекти на азитромицин. При примена на азитромицин во дози од 100 и 200 mg/kg/ден кај стаорци, забележана е послаба фетална осификација и пораст на телесната тежина на мајката.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

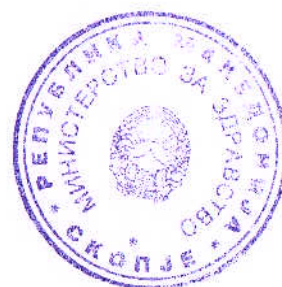
6.1. Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата

- Силикатна микрокристалина целулоза
- Микрокристалина целулоза
- Натриум скроб гликолат (тип А)
- Повидон
- Магнезиум стеарат
- Талк
- Колоиден, безводен силициум диоксид.

Филм-обложување

- Титаниум диоксид (E171)
- Талк
- Коповидон
- Етилцелулоза
- Макрогол 6000
- Indigotin Lack (E 132)
- Grin Lack 8% (indigotin E132 и Chinolin gelb E 104)



6.2. Инкомпатибилност

Не е позната.

6.3. Рок на употреба, рок на употреба по реконституција на лекот или по отварање на оригиналното пакување

3 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25 °C во оригиналното пакување заштитен од светлина и влага.

6.5. Пакување (природа и содржина на пакувањето)

PVC/A1 блистер; еден блистер со 3 филм-обложени таблети.

6.6. Упатство за употреба/ракување

Не постојат посебни упатства за употреба/ракување.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Носител на одобрението за промет

ХЕМОФАРМ А.Д. ФАРМАЦЕВТСКО – ХЕМИСКА ИНДУСТРИЈА ПРЕТСТАВНИШТВО
СКОПЈЕ, ул. Иво Лола Рибар 39/1-1, Скопје, Р.Македонија

Производител

HEMOFARM A.D., ул.Београдски пут бб, Вршац, Р.Србија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9.ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10.ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

