

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА
SUMAMED® /СУМАМЕД 500 mg прашок за раствор за инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ
1 вијала содржи 500 mg азитромицин во форма на азитромицин цитрат и по растворање се добива концентрација од 100 mg/ml. Концентратот треба да се разреди на 1 mg/ml или 2 mg/ml.

Ексципиенси со познато дејство:

Секоја вијала содржи 4,7 mmol (108,1 mg) натриум.
За комплетната листа на ексципиенси видете во делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Прашок за раствор за инфузија.
Бел до скоро бел прашок.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Сумамед прашок за раствор за инфузија е индициран за лекување на вонболнички пневмонии кај пациенти на кои им е потребна иницијална интравенска терапија, а особено кај пневмонии предизвикани од атипични агенси вклучително и *Legionella pneumophila*.

Сумамед им се дава на пациенти кои се преосетливи на пеницилин или доколку лекувањето со пеницилин не одговора заради други причини.

Урогенитални инфекции како што се ендометритис и салпингитис предизвикани од *Chlamydia trachomatis* или со *gonococci* кај пациенти кај кои е потребно иницијално интравенско лекување.

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

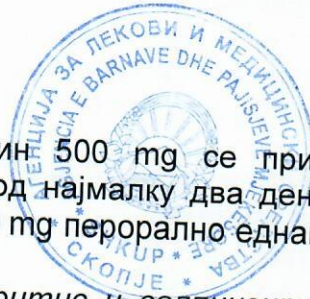
4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Вонболнички стекната пневмонија: азитромицин 500 mg се применува со интравенска инфузија еднаш на ден во период од најмалку два дена; по што лекувањето се продолжува со азитромицин од 500 mg перорално еднаш на ден, а вкупното траење на лекувањето е 7-10 дена.

Урогенитални инфекции како што се ендометритис и салпингитис: 500 mg азитромицин се применува со интравенска инфузија еднаш на ден, по што лекувањето се продолжува со азитромицин од 250 mg перорално еднаш на ден, а вкупното траење на лекувањето е 7 дена.

Времето на преоѓање на перорално лекување го одредува лекарот во согласност со клиничката состојба на пациентот.



Постари лица

Кај постарите пациенти се применува иста доза како и кај возрасните. Бидејќи постарите може да бидат пациенти со проаритмични состојби, се препорачува особена претпазливост поради ризикот од развој на срцеви аритмии и *torsades de pointes* (видете дел 4.4).

Затајување на бубрезите

Кај пациенти со благо до умерено оштетување на бубрежната функција (GFR 10-80 ml/мин) не е потребно прилагодување на дозата. Потребна е претпазливост при примена на азитромицин кај пациенти со тешки оштетувања на бубрежната функција (GFR<10ml/мин) (видете ги деловите 4.4 и 5.2).

Затајување на црниот дроб

Кај пациенти со благо до умерено оштетување на хепатална функција се користи иста доза како и кај пациенти со нормална хепатална функција (видете дел 4.4).

Деца

Нема искуства за ефикасноста и безбедноста на Сумамед прашок за раствор за инфузија во лекување на инфекции кај деца.

Начин на употреба

Се применува како интравенска инфузија во тек на 3 часа со концентрација од 1 mg/ml, или во тек на 1 час со концентрација од 2 mg/ml. Повисоки концентрации треба да се избегнуваат заради тоа што при испитувањата кај сите пациенти се појавиле локални реакции на местото на примена при концентрации повисоки од 2 mg/ml.

Траењето на инфузијата со азитромицин не смее да биде пократко од 60 минути.

Инјекциите Сумамед не смеат да се даваат во болус или со интрамускулно инјектирање!

Подготовка на растворот за инфузија (видете дел 6.6.)

4.3. Контраиндикации

Сумамед прашок за раствор за инфузија е контраиндициран кај пациенти преосетливи на азитромицин, еритромицин, макролидни и кетолидни антибиотици или било која друга помошна супстанција на лекот наведена во делот 6.1.

4.4. Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Пречувствителност

Како и во случајот со еритромицин и другите макролиди, пријавени се реткисериозни алергиски реакции, вклучително ангиоедем и анафилакса (ретко смртоносна), DRESS синдром (реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми), акутна генерализирана егзантематозна пустилоза (AGEP), Stevens-Johnson-ов синдром (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) (ретко смртоносна). Некои од овие реакции на азитромицин резултирале со рекурентни симптоми и било потребно подолг период на набљудување и лекување.

Хепатотоксичност

Бидејќи црниот дроб е главниот пат на елиминација на азитромицин, азитромицин треба со претпазливост да се користи кај пациенти со значајни болести на црниот дроб. При примена на азитромицин, забележани се случаи на фулминантен хепатитис кој би можел да доведе до опасно по живот затајување на црниот дроб (видете дел 4.8). Некои пациенти можно е да имаат предходни заболувања на црниот дроб или можат да земаат други хепатотоксични лекови.

Треба да се направат испитувања на црниот дроб во случај на појава на симптоми на дисфункција на црниот дроб, како што се брз развој на астенија поврзана со жолтица, темна урина, склоност кон крвање или хепатална енцефалопатија. Доколку се појават знаци на хепатална дисфункција, лекувањето со азитромицин мора да се прекине.

Деривати на ерготамин

Кај пациенти кои примаат деривати на ерготамин, се забрзува појавата на ерготизам при истовремена примена на некои макролидни антибиотици. Не постојат податоци кои се однесуваат на можноста од интеракција меѓу ергот и азитромицин. Меѓутоа, бидејќи постои теоретска можност за ерготизам, азитромицин не смее да се дава истовремено со деривати на ерготамин.

Суперинфекции

Како и во случај на другите антибиотици, се препорачува следење на знаци на секундарните инфекции со неосетливи организми, вклучувајќи и габички.

Дијареја поврзана со *Clostridium difficile*

Дијарејата поврзана со микроорганизмот *Clostridium difficile* забележана е при употреба на скоро сите антибактериски агенси, вклучувајќи го и азитромицин, а по јачината може да се движи од блага дијареја до смртоносен колитис. Лекувањето со антибактериски агенси ја менува нормалната цревна флора и доведува до прекумерен раст на организмот *Clostridium difficile*.

Clostridium difficile ги создава токсините А и В кои придонесуваат за развојот на дијареја поврзана со *Clostridium difficile*. Соевите на *Clostridium difficile* кои создаваат хипертоксини предизвикуваат зголемен морбидитет и морталитет бидејќи тие инфекции може да бидат отпорни на антимикробна терапија и бараат колектомија. Дијарејата поврзана со *Clostridium difficile* мора да се земе во предвид кај сите пациенти со дијареја по примена на антибиотици. Треба внимателно да се земе анамнезата бидејќи појавата на дијареја поврзана со *Clostridium difficile* е забележана дури и два месеци по примената на антибактериски агенси.

Ренално оштетување

Кај пациенти со тешки оштетувања на бубрежната функција (GFR <10 ml/мин) забележана е 33% поголема системска изложеност на азитромицин (видете дел 5.2).

Продолжување на QT-интервалот

Продолжена реполаризација на срцето и QT интервалот, кои носат ризик од развој на срцеви аритмии и *torsades de pointes*, се забележани при лекување со други макролиди, вклучувајќи го и азитромицин (видете дел 4.8.). Со оглед на тоа дека следните ситуации можат да доведат до зголемен ризик од развој на вентрикуларни аритмии (вклучувајќи и *torsade de pointes*), што може да доведе до срцев застој, азитромицин треба да се применува внимателно кај пациенти со постоечки проаритмички состојби (посебно кај жени и стари лица) како што се пациенти со:

- наследен или документиран продолжен QT интервал
- истовремена терапија со други активни супстанции за кои се знае дека го продолжуваат QT интервалот, на пример антиаритмици од класа IA (хинидин и прокаинамид) и класа III (дофетилид, амиодарон и соталол), цисаприд и терфенадин; антипсихотици како што е пимозид, антидепресиви како што е циталопрам; и флуорокинолони како што се моксифлоксацин и левофлоксацин.
- нарушување на електролитите, а особено во случај на хипокалемија и хипомагнезмија
- клинички значајна брадикардија, срцева аритмија или тешка срцева инсуфициенција.

Мијастенија гравис

Влошување на симптомите на мијастенија гравис и нов почеток на мијастеничен синдром забележани се кај пациенти кои примале азитромицин (видете дел 4.8).

Стрептококни инфекции:

Пеницилинот е обично лек од избор за лекување на фарингитис/тонзилитис предизвикан од организмот *Streptococcus pyogenes* и се употребува и како профилакса за акутна ревматска треска. Азитромицин генерално е делотворен против стрептококи на грлото, но не постојат податоци кои би ја покажале неговата ефикасност во спречување на акутна ревматска треска.

Педијатриска популација

Не е утврдена сигурноста на примена и делотворноста на интравенски азитромицин за лекување на инфекции кај деца.

Не е утврдена сигурноста на примена и делотворноста за превенција или лекување на инфекции предизвикани од *Mycobacterium Avium Complex* кај деца.

Ексципиенси

Натриум

Овој лек содржи 4,7 mmol (108,1 mg) натриум по единечна доза, што одговара на 5,4% од максималниот дневен внес од 2 g натриум според препораките на СЗО за возрасни лица.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Антациди: Во фармакинетските испитувања на ефектите на истовремена употреба на антациди и азитромицин не е забележан ефект на вкупната биорасположливост иако максималните серумски концентрации се намалени за околу 25%. Кај пациенти кои земаат и антациди и азитромицин, лековите не смеат да се земаат истовремено.

Цетиризин: Кај здрави доброволци, истовремена употреба на азитромицин во траење од 5 дена и цетиризин во дози од 20 mg во состојба на рамнотежа не довела до фармакокинетски интеракции или значителни промени на QT интервалот.

Диданозин (Дидеооксинозин): Истовремена примена на дневни дози од 1200 mg азитромицин и диданозин во доза од 400 mg дневно кај шест ХИВ позитивни испитаници не влијаела на фармакокинетиката на диданозин во однос на истовремената примена со плацебо.

Дигоксин и колхицин (супстрати P-gp): Забележано е дека истовремена примена на макролидни антибиотици, вклучувајќи го и азитромицин, со супстрати на P-гликопротеини како што се дигоксин и колхицин доведува до зголемување на нивото на P-гликопротеините во серумот. Затоа во случај на истовремена примена на азитромицин и супстрати на P-gp, како што е дигоксин потребно е да се разгледа можноста за зголемување на нивото на концентрациите на супстратите во серумот. Во тек на лекувањето со азитромицин и по престанок на неговата примена потребно е клиничко следење, и по можност и следење на нивото на дигоксин во серумот.

Зидовудин: Еднократни дози од 1000 mg и повеќекратни дози од 1200 mg или 600 mg азитромицин имале помал ефект на фармакокинетиката во плазма или на уринарното излучување на зидовудинот или неговиот метаболит глукуронид. Меѓутоа, примената на азитромицин ги зголемила концентрациите на фосфорилиран зидовудин, клинички активниот метаболит, во мононуклеарните клетки во периферниот крвоток. Клиничкото значење на овие наоди не е јасен, но може да биде корисен за пациентите.

Азитромицин нема значителни интеракции со хепаталниот цитохром P450. Не се смета дека влегува во фармакокинетски интеракции за разлика од еритромицинот и другите макролиди. При примена на азитромицин не доаѓа до индукција на хепаталниот цитохром P450 или инактивација по пат на комплекс на цитохроми и метаболити.

Деривати на ерготамин: Заради теоретската можност за ерготизам, не се препорачува истовремена употреба на азитромицин и деривати на ерготамин (видете дел 4.4).

Спроведени се испитувања на фармакокинетските интеракции помеѓу азитромицин и следниве лекови за кои е познато дека значително се метаболизираат со посредство на цитохромот P450.

Аторвастатин: Со истовремена примена на аторвастатин (10 mg на ден) и азитромицин (500 mg на ден) не биле променети концентрациите на аторвастатин во плазмата (врз основа на експерименти на инхибиција на HMG КоА редуктаза). Сепак во постмаркетиншкиот период забележани се случаи на рабдомиолиза кај пациенти кои земале азитромицин со статини.



Карбамазепин: Во испитувањата на фармакокинетските интеракции спроведени кај здрави доброволци, азитромицин не влијаел значително на нивоата на карбамазепин или неговиот активен метаболит во плазма.

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

Орални кумарински антикоагуланси: Во испитување на фармакокинетските интеракции, азитромицин не го променил антикоагулацискиот ефект на единечна доза на варфарин од 15 mg применет кај здрави доброволци. По пуштањето на лекот во промет, забележан е посилен антикоагулациски ефект после истовремена употреба на азитромицин и орални кумарински антикоагуланси. Иако причинско - последичната врска не е утврдена, треба да се разгледа можноста за зачестена проверка на протромбинското време кога азитромицин им се дава на пациентите кои земаат орални кумарински антикоагуланси.

Циклоспорин: Во фармакокинетски испитувања на здрави доброволци, кои примале дневна доза од 500 mg азитромицин перорално во период од 3 дена и кои потоа земале еднократна доза од 10 mg/kg циклоспорин перорално, AUC_{0-5} вредностите на циклоспорин биле значително покачени. Затоа, овие лекови треба да се применуваат истовремено со голема претпазливост. Доколку е потребно истовремено користење на овие лекови, нивоата на циклоспоринот треба да бидат следени и дозата треба соодветно да се прилагоди.

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

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

Индинавир: Истовремената употреба на еднократна доза од 1200 mg азитромицин не влијаела статистички значајно на фармакокинетиката на индинавирот применет во дози од 800 mg три пати на ден во период од 5 дена.

Метилпреднизолон: При испитувањето на фармакокинетските интеракции спроведени на здрави доброволци, азитромицин не влијаел значајно на фармакокинетиката на метилпреднизолонот.

Мидазолам: Кај здрави доброволци, истовремената употреба на азитромицин 500 mg дневно во период од 3 дена не предизвикал клинички значајни промени во фармакинетиката и фармакодинамиката на единечни дози од 15 mg мидазолам.

Нелфинавир: Истовремената употреба на азитромицин (1200 mg) и нелфинавир во состојба на рамнотежа (750 mg три пати на ден) довела до зголемување на

концентрациите на азитромицин во состојба на динамичка рамнотежа. 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 овие два лека. Неутропенија е забележана кај испитаници кои истовремено примале и азитромицин и рифабутин. Иако неутропенијата е поврзана со употреба на рифабутин, не е утврдена причинско - последична врска во комбинацијата со азитромицин (видете дел 4.8)

Силденафил: Кај здрави машки доброволци немало докази за делувањето на азитромицин (500 mg на ден во тек на 3 дена) врз AUC и C_{max} вредностите на силденафил и неговиот главен метаболит во крвотокот.

Терфенадин: При фармакокинетските испитувања не се забележани докази за интеракција помеѓу азитромицин и терфенадин. Забележени се ретки случаи во кои можноста од такви интеракции не можела комплетно да се исклучи. Меѓутоа, не постојат специфични докази дека воопшто дошло до такви интеракции.

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

Триазолам: Кај 14 здрави доброволци, истовремената употреба на азитромицин 500 mg на ден 1 и 250 mg на ден 2 со 0,125 mg триазолам на ден 2 значително не делувала на фармакокинетските параметри на триазолам во однос на истовремената употреба на триазолам и плацебо.

Триметоприм/сулфаметоксазол: Истовремената употреба на триметоприм /сулфаметоксазол DS (160 mg/800 mg) во период од 7 дена и азитромицин од 1200 mg на ден 7, не влијаела значително на максималните концентрации, вкупната изложеност или уринарното излучување на триметопримот/сулфаметоксазол. Серумските концентрации на азитромицин биле слични на оние забележани во другите испитувања.

Хидроксихлорохин: Азитромицин треба да се применува со поголема претпазливост кај пациенти кои применуваат лекови за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот, односно потенцијално може да предизвикаат срцева аритмија, како на пример хидроксихлорохин.

4.6. Плодност, бременост и доење

Бременост

Нема адекватни и контролирани испитувања на трудници. Испитувањата на репродуктивната токсичност на животни покажала дека азитромицин преминува преку плацентата, меѓутоа не се воочени тератогени ефекти. Не е потврдена сигурноста на примена на азитромицин во однос на примена на активната

супстанција за време на бременост. Затоа, азитромицин во текот на бременоста треба да се користи само доколку придобивките го надминуваат ризикот.

Доење

Забележано е дека азитромицин се излачува во мајчиното млеко, но не се спроведени погодни и добро контролирани клинички испитувања кај доилки чија цел би била карактеризација на фармакокинетиката на излачување на азитромицин во мајчиното млеко.

Бидејќи не е востановена безбедна примена во тек на бременост и доење, азитромицин смее да се користи само доколку лекарот процени дека потенцијалната придобивка за мајката го надминува потенцијалниот ризик по детето.

Плодност

При испитување на плодноста кај стаорци забележано е намалување на стапката на бременост после примена на азитромицин. Не е познато значењето на овие наоди кај луѓе.

4.7. Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Забележана појава на поспаност како помалку често несакано дејство при интервенска примена во клиничките испитувања. Можно е да се развијат и други несакани ефекти како делириум, халуцинации, вртоглавица, синкопа, конвулзии, кои можат на влијаат на способноста за управување со моторни возила и ракување со машини.

4.8. Несакани дејства

При примената на азитромицин интравенски или перорално, при лекување на вонболничка стекната пневмонија, најчесто пријавените несакани дејства биле дијареја/мека столица, гадење, болки во желудникот и повраќање. Воспаление/болка на местото на примената на инфузијата било забележано во случаи на интравенска примена на азитромицин. Фреквенцијата и интензитетот на овие несакани дејства биле исти во случај на примена на 500 mg на азитромицин интравенски во период од 1 час (2 mg/ml како 250 ml инфузија) или 3 часа (1 mg/ml, како 500 ml инфузија).

При интравенска и перорална употреба на азитромицин за лекување на пелвична инфламаторна болест кај возрасни жени, најчесто пријавените несакани дејства биле дијареја, мачнина, вагинитис, болки во желудникот, анорексија, осип и јадеж. За време на истовремена употреба на метронидазол и азитромицин, кај поголем број на жени биле евидентирани несакани дејства како што се мачнина, болка во желудникот, повраќање, иритација на местото на апликација, воспаление на желудникот, вртоглавица или диспнеја.

Табелата подолу ги покажува пријавените несакани дејства во текот на клиничките испитувања и по ставање на лекот во промет наведени по органски системи и зачестеност.

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), непознато (не може да се процени врз основа на достапните податоци). Несаканите дејства во секоја група на зачестеност се наведени почнувајќи од повеќе кон помалку сериозни.

Несакани дејства кои можат или најверојатно се поврзани со азитромицин врз основа на клинички испитувања или следење на лекот во промет:

Органски систем	Многу чести	Чести	Помалку чести	Ретки	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 имунолошкиот систем			Ангиедем, преосетливост		Анафилактички реакции (видете дел 4.4)
Нарушувања на метаболизмот и исхраната			Анорексија		
Психијатриски нарушувања			Нервоза, несоница	Агитација	Агресија, вознемиреност, делириум, халуцинации
Нарушувања на нервниот систем		Главоболка	Вртоглавица, поспаност, дисгезија, парестезија		Синкопа, конвулзии, хипоестезија, психомоторна хиперактивност, анозмија, агеузија, паросомнија, мијастенија гравис (видете дел 4.4)
Нарушувања на очите			Оштетување на видот		
Нарушувања на увото и лабиринтот			Оштетување на слухот, вртоглавица		Оштетување на слухот вклучително и глувост и/или тинитус
Срцеви нарушувања			Палпитации		Torsade de pointes (видете дел 4.4), аритмија (видете дел 4.4), вклучително и вентрикуларна тахикардија, продолжување на QT интервалот во електрокардиограмот (видете дел 4.4)

Нарушувања на крвотокот			Наплив на топлина		Хипотензија
Нарушувања на дишниот систем, граден кош и медијастинум			Диспнеја, епистакса		
Нарушувања на дигестивниот систем	Дијареја	Повраќање, абдоминални болки, мачнина	Констипација, гасови, диспепсија, гастритис, дисфагија, абдоминална дистензија, сува уста, подждригнување (еруктација), улцерации во устата, хиперсекреција на плунковите жлезди		Пакреатитис, дисколоризација на јазикот
Нарушувања на црниот дроб и жолчката				Абнормална функција на црниот дроб, холестатска жолтица	Затајување на црниот дроб (што ретко резултира со смрт) (видете дел 4.4), фулминантен хепатитис, хепатална некроза
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво			Осип, јадеж, уртикарија, дерматитис, сува кожа, хиперхидроза	Фотосензитивна реакција, акутна генерализирана егзантематозна пустилоза (AGEP)	Stevens-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза, мултиформен еритем, реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)
Нарушувања на мускулно – коскениот систем и сврзното ткиво			Остеоартритис, мијалгија, болка во грбот и болка во вратот		Артралгија
Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем			Дисурија, болка во бубрезите		Акутно затајување на бубрезите, интерстициски нефритис
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојки			Метрорагија, нарушувања на тестисите		
Општи нарушувања и реакции на местото на администрација		Болка на местото на примање на инјекцијата *воспаление на местото на примање	Едем, астенија, малаксаност, замор, едем на лицето, болка во градите, пирексија, болка, периферен едем		

Испитувања		Намален број на лимфоцити, зголемен број на еозинофили, намалени вредности на бикарбонати во крвта, зголем број на базофили, зголемен број на моноцити, зголемен број на неутрофили	Зголемени вредности на аспартат аминотрансфераза, зголемени вредности на аланин аминотрансфераза, зголемени вредности на билирубините во крвта, зголемени вредности на уреа во крвта, зголемени вредности на креатинин во крвта, абнормални вредности на калиумот во крвта, зголемени вредности на алкална фосфатаза, зголемени вредности на хлориди, зголемени вредности на глукоза, зголемени вредности на тромбоцити, намалени вредности на хематокрит, зголемени вредности на бикарбонати, абнормални вредности на натриум		
Повреди, труења процедурални компликации			Пост процедурални компликации		

*само за прашок за раствор за инјектирање

Несаканите дејства кои можат да бидат или се веројатно поврзани со профилакса и лекување на инфекции предизвикани од *Mycobacterium Avium Complex* се засноваат на податоци од клиничките испитувања и постмаркетиншко следење. Тие несакани дејства, било по вид или зачестеност, се разликуваат од оние кои се забележани која примена на формулација со моментално или продолжено ослободување:

Органски систем	Многу чести	Чести	Помалку чести
Нарушување на метаболизмот и исхраната		Анорексија	
Нарушувања на нервниот систем		Вртоглавица, главоболка, парестезија, дисгезија	Хипоестезија
Нарушување на окото		Оштетување на видот	
Нарушувања на		Глувост	Оштетување на слухот, тинитус

увото и лабиринтот			
Срцеви нарушувања			Палпитации
Нарушувања на дигестивниот систем	Дијареја, болка во абдоменот, гадење, гасови, непријатност во абдоменот, мека столица		
Нарушувања на црниот дроб и жолчката			Хепатитис
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		Осип, јадеж	Stevens-Johnson-ов синдром, реакција на фотоосетливост
Нарушувања на мускулно – коскениот систем и сврзното ткиво		Артралагија	
Општи нарушувања и реакции на местото на примена		Замор	Астенија, малаксаност

Пријавување на несаканите дејства

После добивањето на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано пратење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање на несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите 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 поголеми од препорачаните, биле слични со оние после примена на нормални дози. Вообичаените симптоми на предозирање со макролиди вклучува реверзибилно губење на слухот, силна мачнина, повраќање и дијареја. Во случај на предозирање доколку е потребно, индицирана е примена на медицински јаглен и општо симптоматско лекување, како и мерки за одржување на виталните функции.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ:

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: препарати за лекување на бактериски инфекции за системска употреба; Макролиди

АТС код : J01FA10

Механизам на делување

Сумамедот е антибиотик со широк спектар на делување, прв претставник на новата подгрупа на макролидни антибиотици наречени азалиди. Молекулот е



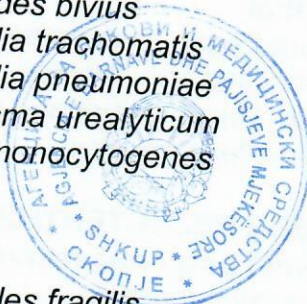
конструиран со додавање на атом на азот на лактонскиот прстен на еритромицин А. Хемиското име на азитромицин е 9-деокси-9а-аза-9а-метил-9а-хомоеритромицин А. Молекуларната тежина е 749,0.

Механизмот на делување на азитромицин е врзување за 50 S поединицата на рибозомите, со што се нарушува синтезата на бактериски белковини и транслокација на пептиди.

Механизам на резистенција

Резистенцијата на азитромицин може да биде вродена или стекната. Постојат три основни механизми на резистенција на бактерии: алтерација на таргетирана страна, алтерација во антибиотски транспорт и модификација на антибиотикот. Целосна вкрстена резистенција постои помеѓу следниве микроорганизми: *Streptococcus pneumoniae*, бета-хемолитички стрептокок група А, *Enterococcus faecalis* и *Stafilococcus aureus*, вклучувајќи 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, односно интрацелуларни и клинички атипични причинители.

<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	MIC ₉₀ ≤ 0.01 µg/ml	<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	MIC ₉₀ 0.01 - 0.1 µg/ml	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>		<i>Actinomyces species</i>
<i>Bordetella pertussis</i>		<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Mobiluncus species</i>		
<i>Haemophilus influenzae</i>	MIC ₉₀ 0.1 - 2.0 µg/ml	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>		<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>		<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>		<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		<i>Streptococcus group C, F, G</i>
<i>Helicobacter pylori</i>		<i>Peptococcus species</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>		<i>Peptostreptococcus species</i>
<i>Pasteurella multocida</i>		<i>Fusobacterium necrophorum</i>
<i>Pasteurella haemolytica</i>		<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Brucella melitensis</i>		<i>Bacteroides bivius</i>
<i>Bordetella parapertussis</i>		<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Vibrio cholerae</i>		<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>		<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Plesiomonas shigelloides</i>		<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		
<i>Staphylococcus aureus*</i>		
<i>Escherichia coli</i>	MIC ₉₀ 2.0 - 8.0 µg/ml	<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Salmonella enteritidis</i>		<i>Bacteroides oralis</i>
<i>Salmonella typhi</i>		<i>Clostridium difficile</i>
<i>Shigella sonnei</i>		<i>Eubacterium lentum</i>



Yersinia enterocolitica
Acinetobacter calcoaceticus
*Eritromicin – осетлив сој

Fusobacterium nucleatum
Aeromonas hydrophilia

Осетливост

Преваленција на стекната резистентност може да се варира географски и временски за одредени причинители и затоа се потребни локални информации во врска со резистентноста, особено кога инфекцијата потешко се лекува. Кога е неопходно, треба да се побара професионален совет од експерти, ако локалната преваленција на резистентност е таква, што корисноста на лекот за неколку видови на инфекции се доведува во прашање.

Вообичаено осетливи причинители

Аеробни Грам –позитивни микроорганизми

Staphylococcus aureus

Осетлив на methycillin

Streptococcus pneumoniae

Осетлив на penicillin

Streptococcus pyogenes (Group A)

Аеробни Грам - негативни микроорганизми

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Legionella pneumophila

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Анаеробни микроорганизми

Clostridium perfringens

Fusobacterium spp.

Prevotella spp.

Porphyriomonas spp.

Останати микроорганизми

Chlamydia trachomatis

ПРИЧИНИТЕЛИ ЧИЈА СТЕКНАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ МОЖЕ ДА БИДЕ ПРОБЛЕМ

Аеробни Грам - позитивни микроорганизми

Streptococcus pneumoniae

Penicillin- Интермедијарно резистентен

Penicillin- Резистентен

ВРОДЕНИ РЕЗИСТЕНТНИ МИКРООРГАНИЗМИ

Аеробни Грам - позитивни микроорганизми

Enterococcus faecalis

Staphylococci MRSA, MRSE*

Анаеробни микроорганизми

Bacteroides fragilis група



*Стафилококите резистентни на метицилин имаат висока преваленција на стекната резистентност на макролиди и овде се наведени бидејќи ретко се осетливи на азитромицин

Лекување на вонболнички стекната пневмонија

Во отворено некомпаративно испитување, пациентите примале азитромицин преку инфузија во вена (во период од 2 до 5 дена), по што примале азитромицин перорално (за завршување на терапијата, во период 7-10 дена) за лекување на вонболнички стекната пневмонија. Клиничката стапка на успешност (лекување и подобрување на состојбата) помеѓу проценетите пациенти била 88%, во период од 10-14 дена по терапијата, односно 86% во период од 4-6 недели. Во отворено рандомизирано и компаративно испитување не биле забележани статистички значајни разлики во исходот помеѓу азитромицин (после инфузија во вена и перорално) и цефуроксим (после инфузија во вена и перорално, како и еритромицин, по потреба) за лекување на вонболнички стекната пневмонија. Во едно отворено не-компаративно испитување, пациенти со вонболнички стекната пневмонија, кај која е утврдена и *Legionella pneumophila* (серо- група 1), биле третирани со инфузија од азитромицин а потоа примена на азитромицин перорално. По 10-14 дена, 16 од 17 испитувани пациенти се класифицирани како клинички излекувани, и по 4-6 недели, 20 од 20 проценети пациенти се класифицирани како клинички излекувани.

Лекување на пелвична инфламаторна болест, вклучувајќи и уrogenитални инфекции како ендометритис и салпингитис.

Резултатите од отворени студии покажале дека три различни терапевтски режими (азитромицин vs. азитромицин/метронидазол vs. доксициклин, метронидазол, цефокситин и пробеницид) биле споредливи од аспект на ефикасноста и безбедноста кај пациенти со акутна пелвична инфламаторна болест. Во едно друго отворено компаративно испитување во кое биле вклучени пациенти со акутна пелвична инфламаторна болест (салпингитис, ендометритис, итн), пациентите примале или азитромицин перорално/интравенски, или азитромицин интравенски и метронидазол интравенски/ перорално или доксициклин перорално со ко-амоксиклав перорално/интравенски. Овие терапевтски режими биле исто така споредливи во поглед на ефикасноста и безбедноста. Податоците од овие испитувања покажале целокупна стапка на клинички успех (излекувани и подобрена состојба) од $\geq 97\%$ кај сите групи на крајот од третманот, а процентот на ерадикација на причинителите бил $\geq 96\%$. Во следењето, $\geq 90\%$ од причинителите биле ерадицирани.

Пациенти вклучени во испитувањето на пелвична инфламаторна болест примале 500 mg азитромицин дневно преку интравенска инфузија (најмногу до 3 дена), по што следувал перорален азитромицин од 250 mg дневно, во вкупно времетраење на лекувањето до 7 дена.

По проценка на испитувањата спроведени кај деца, не се препорачува примена на азитромицин за лечење на маларија, ниту како монотерапија, ниту во комбинација со лекови кои содржат хлорохин или артемисин, така што корисноста во однос на примената на антимаалариските лекови кои се препорачани за лекување на некомплицирани пневмонија не е воспоставена.

5.2. Фармакокинетски својства;

Апсорпција

Кај пациенти хоспитализирани заради вонболнички стекната пневмонија кои примале 500 mg азитромицин на ден со интравенска инфузија во концентрација од 2 mg/ml, средна C_{max} вредност $\pm$ SD била $3,63 \pm 1,60 \mu\text{g/ml}$, додека најниската концентрација (24 часа) била $0,2 \pm 0,15 \mu\text{g/ml}$, а AUC24 вредноста била $9,6 \pm 4,80 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Кај нормални доброволци кои примале тричасовна венска инфузија од 500 mg азитромицин, во концентрација од 1 mg/ml, средната C_{max} вредност била $1,14 \pm 0,14 \mu\text{g/ml}$, најниската концентрација (24 часа) била $0,18 \pm 0,02 \mu\text{g/ml}$, а AUC24 вредноста била $8,03 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Дистрибуција

После перорална примена, значително повисоки вредности на азитромицин биле забележани во различни ткива, како што се белите дробови, крајниците, или простатата, во кои концентрацијата на азитромицин била до 50 пати повисока отколку во плазмата. Високи концентрации на азитромицин се забележани и во гинеколошките ткива, 96 часа по администрацијата на еднократни дози од 500 mg азитромицин перорално.

Средениот волумен на дистрибуција е околу 30 l/kg.

Биотрансформација и елиминација

Полуживотот на елиминација е 2-4 дена и во плазмата и во ткивата.

Активната состојка се метаболизира со деметилација, хидроксилација и хидролиза.

Плазматскиот клиренс е околу 600 ml/min. Главниот пат на елиминација на азитромицин е преку црниот дроб. Високи концентрации на непроменет лек се пронајдени во жолчката, заедно со голем број на микробиолошки неактивни метаболити. Околу 12% од дозата примена во вена се излачува непроменета во урината во рок од 3 дена по примената, а поголемиот дел во првите 24 часа.

Фармакокинетски/фармакодинамски односи

Ништо не укажува на промена во фармакокинетиката на азитромицин кај пациенти со умерена бубрежна инсуфициенција (креатинин клиренс $> 40 \text{ ml/мин}$) во споредба со пациенти со нормална бубрежна функција. Не постојат фармакокинетски податоци за употребата на азитромицин кај пациенти со тешка бубрежна инсуфициенција.

Нема разлики во фармакокинетиката помеѓу благо или умерено оштетување на функцијата на црниот дроб.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Во испитувањата изведени на животни, кај кои се применувани дози на азитромицин и до 40 пати повисоки од клиничките дози, азитромицин предизвикал реверзибилна фосфолипидоза, но по правило не се воочени токсиколошки последици во врска со тоа.

Азитромицин не предизвикал токсични реакции кај пациенти кога е даван во согласност со препораките.

Канцероген потенцијал

Канцерогеноста на азитромицин не е испитувана, со оглед на предвидената краткотрајна примена кај човек и отсуство на знаци на канцероген потенцијал.

Мутаген потенцијал

Азитромицин не покажал мутаген потенцијал во стандардни *in vitro* и *in vivo* испитувања на генетска и хромозомска мутагеност.

Репродуктивна токсичност

Ембриотоксичноста е испитувана на глувци и стаорци. Не се забележани тератогени својства на азитромицин. Кај бремени стаорци кои примале дози од 100 и 200mg/kg азитромицин дневно, забележано е намалено добивање на тежина и послаба фетална осификација. Во испитувања на перинатална и постнатална токсичност кај стаорци при доза ≥ 50 mg/kg/дневно забележана е блага ретардација во физичкиот развој.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ:

6.1. Листа на ексципиенси

Лимонска киселина, хидрат
Натриум хидроксид

6.2. Инкомпатибилност

Не се приметени инкомпатибилности со препорачаните раствори за разредување.

6.3. Рок на траење

24 месеци

Разредениот раствор е стабилен 24 часа на температура до 25°C или 7 дена на температура од 5°C. Од микробиолошка гледна точка, се препорачува растворот да се употреби веднаш, освен доколку разредувањето е направено во контролирани и валидирани асептички услови. Доколку растворот не се употреби веднаш, одговорен за складирањето е самиот корисник.

6.4. Начин на чување

Да се чува на температура до 25 °C.

Совети за чување на лекот по разредување видете во дел 6.3.

6.5. Природа и содржина на пакувањето

5 стаклени вијали со прашок за раствор за инфузија во кутија.

6.6. Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали

Упатство за подготовка на инфузија

Прв чекор:

Да се подготви почетниот концентрат за раствор за инфузија со додавање на 4,8 ml стерилна вода за инјекции во шишенцето. Се протресува шишенцето за да се раствори целиот прашок. Еден ml реконституиран концентрат за раствор за инфузија содржи 100 mg азитромицин. Се добива бистар и безбоен раствор.

Втор чекор

Добиените 5 ml концентрат за инфузија понатаму се разредуваат со компатибилен раствор за инфузија за да се добие завршен раствор за инфузија кој содржи азитромицин во концентрации од 1 mg/ml или 2 mg/ml (погледнете ја Табелата 1).

Табела 1. Подготовка на завршниот раствор за инфузија

Концентрации на завршниот раствор за инфузија (mg/ml)	Количина на растворувач
1 mg/ml	500 ml
2 mg/ml	250 ml

Концентратот за раствор за инфузија може да се разреда со:

- физиолошки раствор (0,9%-тен натриум хлорид)
- 5%-тна глюкоза
- Рингеров раствор

Пред употреба, реконструираниот и разредениот раствор треба визуелно да се прегледа за да се откријат евентуални честички во истиот. Треба да се користат само бистри раствори кои не содржат честички. Доколку растворот содржи честички истиот треба да се исфрли.

Овој производ е наменет само за еднократна употреба. Секој неупотребен производ или отпаден материјал треба да се исфрли според локалните барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ-СКОПЈЕ

Ул. Никола Парапунов бб 1000 Скопје

Р.Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

11-1336/6

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

08.2010/ 04.2016

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ



Август 2022 година