ПРЕДЛОГ ТЕКСТ НА ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

SUMAMED® /СУМАМЕД 250 mg капсули

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една капсула Сумамед содржи 250 mg азитромицин (во форма на азитромицин дихидрат).

За комплетната листа на ексципиенси видете во делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Капсула, тврда.
СУМАМЕД капсули 250 mg се тврди, желатински, непросирни капсули. Телото на капсулата е со светлосина, а капата е со сина боја. Големина на капсула бр.1. Содржината на капсулата е бел до жолтеникав кристален прашок, или грутчесто обликуван бел до жолтеникав кристален прашок.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Сумамед капсулите се индицирани за лекување на следниве инфекции доколку се знае или е веројатно дека тие се предизвикани од еден или повеќе микроорганизми осетливи на азитромицин (видете дел 5.1):

- Инфекции на горни дишни патишта: фарингитис/тонзилитис, синузитис, отитис медија.
- Инфекции на долни дишни патишта: акутна егзацербација на хроничен бронхитис и вонболнички стекната пневмонија.
- Инфекција на кожа и поткожно ткиво: *erythema migrans* (прв стадиум на лајмска болест), еризипел, импетиго и секундарна пиодермија.
- Полово преносливи болести: некомплицирани генитални инфекции предизвикани од *Chlamydia trachomatis*.
- Инфекции на желудник и дванаесетпалечно црево предизвикани од *Helicobacter pylori*.

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

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Возрасни, вклучувајќи постари пациенти и деца со телесна тежина > 45 kg.

За лекување на инфекции на горни и долни дишни патишта и инфекции на кожата и меките ткива (освен *Erythema migrans*) вкупната доза на азитромицин е 1500mg и се дава во тек на 3 дена (500 mg еднаш на ден).

За лекување на *Erythema migrans* вкупната доза на азитромицин е 3 g и треба да се даде на следниот начин: 1 g (4 капсули одеднаш) првиот ден, а потоа од вториот до петтиот ден еднаш на ден по 500 mg (две капсули).

За лекување на некомплицирани генитални инфекции предизвикани од *Chlamydia trachomatis* се дава еднократно 1g (четири капсули одеднаш).

За лекување на инфекции на желудник и дванаесетпалечно црево предизвикани од *Helicobacter pylori* дозата изнесува 1 g на ден, во комбинација со антисекреторен лек и останати лекови, според одлука на лекарот.

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
Бидејќи азитромицин се метаболизира во црниот дроб и се излачува преку жолчката, лекот не смее да се дава кај пациенти со тешки оштетувања на хепаталната функција. Кај овие пациенти не се спроведени испитувања за лекување со азитромицин.

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).

Начин на употреба
Сумамед капсулите се земаат еднаш на ден. Капсулите треба да се проголтаат цели. Сумамед капсулите треба да се земат еден час пред или два часа по оброк.

4.3. Контраиндикации
Сумамед 250 mg капсули се контраиндицирани кај пациенти кои се преосетливи на азитромицин, еритромицин, макролидни и кетолидни антибиотици или на било која друга состојка на лекот наведена во делот 6.1.

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

Пречувствителност
Како и кај еритромицин и другите макролиди, ретко забележани се сериозни алергиски реакции, вклучително ангиоедем и анафилакса (ретко смртоносна), DRESS синдром (реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми), акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (AGEP) , Stevens-Johnson-ов синдром (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) (ретко смртоносна).Некои од овие реакции на азитромицин довеле до рекурентни симптоми и барале подолг период на следење и лекување.

Хепатотоксичност
Бидејќи црниот дроб е главниот пат на елиминација на азитромицин, тој треба да се користи претпазливо кај пациенти со значајни болести на црниот дроб. При

примена на азитромицин, забележани се случаи на фулминантен хепатитис кој би можел да доведе до затајување на црниот дроб кое е опасно по живот (видете дел 4.8). Некои пациенти може да имаат предходни заболувања на црниот дроб или можеби 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 крвавење 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, ерготизмот се забрзува со 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.

Суперинфекција
Како и кај другите антибиотици, се препорачува следење на знаци на секундарни инфекции со неосетливи организми, вклучувајќи и габички.

Дијареја поврзана со *Clostridium difficile*
Дијареја поврзана со микроорганизмот *Clostridium difficile* е забележан при употреба на скоро сите антибактериски агенси, вклучувајќи го и азитромицин, а според јачината може да се движи од благ 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 развој 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 предвид кај сите пациенти со дијареја по примена на антибиотици. Анамнезата треба внимателно да се земе 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 реналната 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 за 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 за развој на вентрикуларни аритмии (вклучувајќи и *torsades de pointes),* што може да доведе до

срцев застој, азитромицин треба внимателно да се применува кај пациенти со постоечки проаритмички состојби (посебно кај жени и стари лица), како што се пациенти:

•со наследен или документиран продолжен QT интервал

•се на 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.

•со нарушување на електролитите, а особено во случај на хипокалемија и хипомагнеземија

•со клинички значајна брадикардија, срцева аритмија или тешка срцева инсуфициенција.

Мијастенија гравис

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

Стрептококни инфекции:

Пеницилинот обично е прв лек од избор за лекување на фарингитис/тонзилитис предизвикан од *Streptococcus pyogenes* и за профилакса за акутна ревматска треска. Азитромицин генерално е делотворен против стрептококи во орофаринкс, но не постојат податоци кои би ја покажале неговата ефикасност при превенција на акутна ревматска треска.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на употреба на интравенски азитромицин за лекување на инфекции кај деца не е утврдена.

Безбедноста и ефикасноста за превенција или лекување на инфекции предизвикани со Mycobacterium Avium Complex кај деца не е утврдена.

Ексципиенси

Натриум

Овој лек содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум по капсула, односно занемарлива количина на натриум.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Антациди: Во фармакинетските испитувања на ефектите на истовремената употреба на антациди и азитромицин, не е забележан ефект врз вкупната биорасположливост, иако максималните серумски концентрации се намалиле 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 значајни промени на QT интервалот.

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

Дигоксин и колхицин *(супстрати за P-gp)*: Забележано е дека истовремена примена на макролидни антибиотици, вклучувајќи го и азитромицин, со супстрати за P-гликопротеини, како што се дигоксин и колхицин, доведува до зголемување на нивото на супстрати за P-гликопротеини во серумот. Затоа, во случај на истовремена примена на азитромицин и супстрати за P-gp, како што е дигоксин, потребно е да се разгледа можноста за зголемување 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 излачување на зидовудинот или неговиот глукурониден метаболит. Меѓутоа, примената на азитромицин ги зголемила концентрациите на фосфорилиран зудовудин, клинички активниот метаболит, во мононуклеарните клетки во периферниот крвоток. Клиничкото значење на овие наоди не е јасно, но можат да бидат корисни за пациентите.

Азитромицин нема значајни 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 цитохромот на црниот дроб P450, ниту до 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 за фармакокинетските интеракции помеѓу азитромицин и следниве лекови за кои е познато дека значајно 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 (според експерименти на инхибиција на HMG KoA редуктаза). Сепак, по ставање на лекот во промет , забележани се случаи на рабдомиолиза кај пациенти кои земале азитромицин со статини.

Карбамазепин: Во испитувањата на фармакокинетските интеракции спроведени кај здрави доброволци, азитромицин немал значајно влијание врз нивоата на карбамазепин или неговиот активен метаболит во плазмата.

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

Перорални 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 перорални кумарински антикоагуланси. Иако причинско - последичната врска не е утврдена, треба да се размисли за зачестена проверка на протромбинското време кога на пациентите кои земаат и перорални кумарински антикоагуланси ќе им се даде и азитромицин.

Циклоспорин: Во фармакокинетски испитувања на здрави доброволци, кои перорално примале дневна доза од 500 mg азитромицин во период од 3 дена и кои потоа перорално земале еднократна доза од 10 mg/kg циклоспорин, Cmax и AUC_{0-5} вредностите на циклоспорин биле значајно 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 незначајно намалување на Cmax (18%) на азитромицин.

Индинавир: Истовремената употреба на еднократна доза од 1200 mg азитромицин немала статистички значајно влијание врз фармакокинетиката на индинавирот, применет во дози од 800 mg трипати 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 фармакокинетиката и фармакодинамиката на единечни дози од 15 mg мидазолам.

Нелфинавир: Истовремената употреба на азитромицин (1200 mg) и нелфинавир во состојба на рамнотежа (750 mg трипати на ден) довела до зголемување на концентрациите на азитромицин во состојба на динамична 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 за 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 Cmax 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 немала значајно дејство врз 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 значајно на максималните концентрации, вкупната изложеност ниту на уринарното излачување на триметоприм/сулфаметоксазол. Серумските концентрации на азитромицин биле слични со оние забележани во другите испитувања.

Хидроксихлорохин: Азитромицинот треба да се употребува со претпазливост кај пациенти кои употребуваат лекови кои го продолжуваат QT интервалот односно потенцијално можат да предизвикаат срцева аритмија, како на пример хидроксихлорохин.

4.6. Плодност, бременост и доење

Бременост

Нема соодветни и контролирани испитувања кај трудници. Испитувањата на репродуктивната токсичност кај животни покажале дека азитромицин преминува преку плацентата, меѓутоа не се воочени тератогени ефекти. Во поглед на употреба на активни супстанции за време на бременост, безбедна примена на азитромицин не е потврдена. Затоа, азитромицин треба да се користи во тек на бременоста 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.

Плодност

При испитување на плодноста кај стаорци, забележано е намалување на стапката на бременост по примена на азитромицин. Значењето на овие наоди за луѓето е непознато.

4.7. Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Може да се јават несакани дејства како што се: делириум, халуцинации, вртоглавица, сонливост, синкопа, конвулзии, кои може да влијаат врз способноста за управување со возила и ракување со машини.

4.8. Несакани дејства

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

Несаканите дејства се класифицирани според зачестеноста како: многу чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до <1/10), помалку чести (≥ 1/1000 до <1/100), ретки (≥ 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 наведни почнувајќи од повеќе кон помалку сериозни.

Несакани дејства кои можат или најверојатно се поврзани со азитромицин според 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, хемолитична анемија
Нарушувања на имунолошкиот систем			Ангиоедем, преосетливост		Анафилактични 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 респираторниот 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 пустулоза (AGEP)	*Stevens-Johnson-ов* синдром, токсична епидермална некролиза, мултиформен еритем, реакција на лек 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			Едем, астенија, малаксаност, замор, едем на лицето, болка во градите, пирексија, болка, периферен едем		
Испитувања		Намален број на лимфоцити, зголемен број на	Зголемени вредности на аспартат аминотрансфераза, зголемени вредности на аланин		

		еозинофили, намалени вредности на бикарбонати во крвта, зголем број на базофили, зголемен број на моноцити, зголемен број на неутрофили	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		

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 при 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, дисгеузија	Хипоестезија
Нарушувње на окото		Оштетување на видот	
Нарушувања на увото и лабиринтот		Глувост	Оштетување на слухот, тинитус
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

<u>Пријавување на несаканите дејства</u>

После добивањето на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење 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 подединицата на рибозомите, со што се нарушува синтезата на бактериски протеини 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 *A, 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 и интрацелуларни и клинички атипични причинители.

$MIC_{90} \leq 0,01$ µg/ml

Mycoplasma pneumoniae *Haemophilus ducreyi*

MIC_{90} 0,01 - 0,1 µg/ml

Moraxella catarrhalis *Propionibacterium acnes*

Gardnerella vaginalis
Bordetella pertussis
Mobiluncus species
Actinomyces species
Borrelia burgdorferi

MIC_{90} 0,1 - 2,0 µg/ml

Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Legionella pneumophila
Neisseria meningitidis
Neisseria gonorrhoeae
Helicobacter pylori
Campylobacter jejuni
Pasteurella multocida
Pasteurella haemolytica
Brucella melitensis
Bordetella parapertussis
Vibrio cholerae
Vibrio parahaemolyticus
Plesiomonas shigelloides
Staphylococcus epidermidis
*Staphylococcus aureus**
Streptococcus pyogenes
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus agalactiae
Streptococcus viridans
Streptococcus group C,F,G
Peptococcus species
Peptostreptococcus species
Fusobacterium necrophorum
Clostridium perfringens
Bacteroides bivius
Chlamydia trachomatis
Chlamydia pneumoniae
Ureaplasma urealyticum
Listeria monocytogenes

MIC_{90}2.0 - 8.0 µg/ml

Escherichia coli
Salmonella enteritidis
Salmonella typhi
Shigella sonnei
Yersinia enterocolitica
Acinetobacter calcoaceticus
Bacteroides fragilis
Bacteroides oralis
Clostridium difficile
Eubacterium lentum
Fusobacterium nucleatum
Aeromonas hydrophilia

*Eritromicin – осетлив сој

Осетливост

Преваленцијата на стекната резистентност за одредени причинители може да варира географски и временски и затоа се потребни локални информации во врска со резистентноста, особено кога инфекцијата потешко се лекува. По потреба, треба да се побара професионален совет од експерти кога локалната преваленција на резистентност е таква што користа од лекот кај неколку видови на инфекции е доведена во прашање.

Вообичаено осетливи причинители

Аеробни Грам –позитивни микроорганизми

Staphylococcus aureus
Methycillin-осетлив
Streptococcus pneumoniae
Penicillin-осетлив
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.
Porphyromonas spp.

Останати микроорганизми
Chlamydia trachomatis

ПРИЧИНИТЕЛИ ЧИЈА СТЕКНАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ МОЖЕ ДА БИДЕ ПРОБЛЕМ
Аеробни Грам - позитивни микроорганизми
Streptococcus pneumoniae
Penicillin- Интермедиерно 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.

После проценка на испитувања спроведени на деца, употреба на азитромицин не се препорачува за лекување на маларија, ниту како монотерапија, ниту во комбинација со лекови кои се основаат на хлорохин или артемисин. Ова е затоа што не е воспоставена подобра ефикасност во однос на препорачаните антималариски лекови за лекување на некомплицирана маларија.

5.2. Фармакокинетски својства;

Апсорпција
Биорасположивоста по перорална администрација е околу 37%. Максимални плазма концентрации се постигнуваат за 2-3 часа по земање на лекот.

Дистрибуција
Перорално применет азитромицин брзо преминува од плазмата во ткивата и органите. Фармакокинетските студии покажале дека азитромицин во ткивата постигнува концентрација и до 50 пати повеќе отколку во плазмата, што укажува дека лекот е цврсто врзан за ткивата.
Врзувањето за серумските протеини варира зависно од концентрацијата во плазмата и во опсег е од 12% при 0,5 микрограми / mL до 52% при 0,05 микрограми / ml серум.

Средната вредност на волуменот на дистрибуција на азитромицин во состојба на динамична рамнотежа е (VVss) е 31 l / kg.

Елиминација
Завршниот полуживот на елиминација од плазмата го одразува полуживотот на елиминација од ткивата и е 2-4 дена.
Околу 12% од интравенски администрираниот азитромицин се екскретира непроменет во урината, во текот на следните 3 дена. Особено високи концентрации на непроменет азитромицин се присутни во човечката жолчка. Исто така, во жолчката се најдени десет метаболити, кои се формираат со N- и O-деметилација, хидроксилација со дезозамин и агликонскиот прстен т.е преку цепење на кладинозните коњугати. Споредбата на ХПЛЦ и микробиолошките методи покажува дека метаболитите не се микробиолошки активни.
Во анималните студии, најдена е висока концентрација на азитромицин во фагоцитите. Исто така, утврдено е дека повисоки концентрации на азитромицин се ослободуваат за време на активна фагоцитоза, отколку во текот неактивна фагоцитоза. Затоа, во студии на животни, измерени се високи концентрации на азитромицин во воспалените фокуси.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста
Во испитувањата изведени на животни, кај кои се применувани дози на азитромицин кои се 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 согласно препораките.

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

Мутаген потенцијал
Азитромицинот 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
Содржина на капсула:
микрокристална целулоза;
натриум лаурилсулфат;

магнезиум стеарат.
Капсула:
желатин;
титан диоксид (Е171);
индигокармин (Е132);
сулфур диоксид.

6.2. Инкомпатибилност
Не е применливо.

6.3. Рок на траење
3 години

6.4. Начин на чување
Лекот да не се чува на температура над 25°C.

6.5. Природа и содржина на пакувањето
6 (1x6) капсули во блистер (PVC/PVDC//Al)

6.6. Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали
Не постојат посебни упатства за употреба/ракување.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ
ПЛИВА ДООЕЛ СКОПЈЕ
Никола Парапунов бб Скопје Р.Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ
11-1587/4

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ
08.2010/ 09.2015

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Август, 2022 година