

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА
SUMAMED®/СУМАМЕД 500 mg филм-обложена таблета

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

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

За комплетната листа на ексципиенси видете во делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Сумамед 500 mg таблетите е светло сини, овални, биконвексни филм-обложени таблети, со втиснато PLIVA на едната страна и 500 на другата страна. Јадрото на таблетата е бело до скоро бело.

4. Клинички податоци

4.1. Терапевтски индикации

Сумамед е индициран за лекување на следниве инфекции ако се знае или е веројатно дека тие се предизвикани со еден или повеќе микроорганизми кои се осетливи на азитромицин (погледнете во делот 5.1):

- инфекции на горните дишни патишта: фарингитис/тонзилитис, синуситис, отитис медија,
- инфекции на долните дишни патишта: акутна егзацербација на хроничен бронхитис, вонболнички стекната пневмонија,
- инфекции на кожата и поткожното ткиво: умерен облик на *acne vulgaris*, *erythema migrans* (прв стадиум на лајмска болест), еризипел, импетиго и пиодермија,
- полово преносливи болести: некомплицирани уретритис/цервицитис предизвикан од *Chlamydia trachomatis*,
- инфекции на желудникот и дванаесетпалечното црево предизвикани од *Helicobacter pylori*,
- хроничен простатитис предизвикан од *Chlamydia trachomatis*.

Треба да се земат предвид и официјалните водичи за соодветна употреба на антибактериски агенци.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

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

За лекување на инфекции на горните и долните дишни патишта како и инфекции на кожата и меките ткива (освен *erythema migrans*) вкупната доза на



азитромицин изнесува 1500 mg, а се дава во тек на 3 дена (500 mg еднаш на ден).

За лекување на умерен облик на *acne vulgaris*, вкупната доза од 6g се препорачува да се пропише на следниов начин: една таблета од 500 mg еднаш на ден во тек на 3 дена, а потоа лекувањето да се продолжи со таблета од 500 mg еднаш неделно во текот на следните 9 недели. Во втората недела од лекувањето, дозата треба да се земе една недела по земањето на првата таблета, а следните 8 дози треба да се земаат во временски интервали од по 7 дена.

За лекување на *erythema migrans*, вкупната доза на азитромицин изнесува 3 g и треба да се пропише на следниот начин: 1 g (2 таблети од 500 mg одеднаш) првиот ден, па потоа по 500 mg од вториот до петтиот ден, еднаш дневно.

За лекување на некомплицирани полово преносливи болести предизвикани од *Chlamydia trachomatis*, се пропишува еднократно 1 g.

За лекување на инфекции на желудникот и дванаесетпалечното црево, предизвикани од *H.pylori*, дозата изнесува 1 g на ден, во комбинација со антисекреторен лек и други лекови, според одлука на лекарот.

За лекување на хроничен простатитис предизвикан од *Chlamydia trachomatis*, вкупната доза на азитромицин изнесува 4,5 g што треба да се даде на следниов начин: една таблета од 500 mg еднаш дневно во тек на 3 последователни денови, што треба да се повтори во тек на 3 последователни недели (1,5 g неделно, односно вкупна доза 4,5 g во тек на 3 недели).

Педијатриска популација

Таблетите азитромицин од 500 mg се соодветни само за деца потешки од 45 kg, кај кои може да се употреби доза за возрасни.

Затајување на бубрезите

Кај пациенти со благо до умерено оштетување на бубрежната функција (GFR 10-80 ml/min) не е потребно прилагодување на дозата. Потребна е претпазливост при употреба на азитромицин кај пациенти со сериозно оштетување на бубрежната функција (GFR < 10 ml/min) (видете делови 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 на пациенти кои имаат сериозни оштетувања на функцијата на црниот дроб. За овие пациенти не се спроведени истражувања за лекување со азитромицин.

Постари пациенти

Кај постари пациенти се применува истата доза како и кај возрасни. Бидејќи постарите пациенти може да бидат пациенти со проаритмични состојби, се препорачува посебна претпазливост поради ризик од развој на срцеви аритмии и *torsades de pointes* (видете дел 4.4)



Начин на употреба

Сумамед 500 mg филм-обложени таблети се земаат еднаш дневно. Таблетите треба да се проголтаат цели.

Сумамед 500 mg филм-обложени таблети можат да се земаат независно од земањето на храна.

4.3 Контраиндикации

Сумамед филм-обложени таблети се контраиндицирани кај пациенти кои се преосетливи на азитромицин, еритромицин, макролидни и кетолидни антибиотици или на било која друга помошна состојка наведена во делот 6.1.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Пречувствителност

Како и кај еритромицин и другите макролиди, ретко забележани се сериозни алергиски реакции, вклучително ангиоедем и анафилакса (ретко смртоносна), реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS), акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (AGEP), Стивенс-Џонсонов синдром (SJS) и 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 значајно заболување на црниот дроб. При примена на азитромицин забележани се и случаи на фулминантен хепатитис кој би можел да доведе до затајување на црниот дроб кое е опасно по живот (погледнете во делот 4.8). Некои пациенти може да имаат претходни хепатални заболувања или можеби земаат други хепатотоксични лекови. 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, треба да се спроведат испитувања на функцијата на црниот дроб. Доколку се појават знаци на дисфункција на црниот дроб, лекувањето со азитромицин треба 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 за интеракција помеѓу 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 на неосетливи организми, вклучувајќи ги и габичките.

Дијареја поврзана со *Clostridium difficile*

Дијареја поврзана со микроорганизмот *Clostridium difficile* е забележана при употреба на скоро сите антибиотици, вклучително и азитромицин, а според



јачината може да се движи од блага дијареја до смртоносен колитис. Лекувањето со антибиотици ја менува нормалната цревна флора и доведува до прекумерен раст на организмот *C. difficile*.

C. difficile произведува токсини А и В кои придонесуваат за развојот на дијареја поврзана со *Clostridium difficile*. Соевите на *C. difficile* кои произведуваат хипертоксини предизвикуваат зголемен морбидитет и морталитет бидејќи тие инфекции може да бидат отпорни на антимикуробна терапија и бараат колектомија. Дијареја поврзана со *Clostridium difficile* мора да се земе предвид кај сите пациенти со пролив по примена на антибиотици. Треба внимателно да се земе анамнеза, бидејќи појавата на дијареја поврзана со *Clostridium difficile* е забележана и два месеци по примената на антибактериски средства.

Ренално оштетување

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

Продолжување на QT-интервалот

Продолжената реполаризација на срцето и QT интервалот, кои носат ризик од развој на срцеви аритмии и *torsade de pointes*, се забележани при лекување со други макролиди вклучувајќи го и азитромицин (видете дел 4.8). Со оглед на тоа дека следните ситуации може да доведат до зголемен ризик од развој на вентрикуларна аритмија (вклучувајќи *torsade de pointes*), што може да доведе до срцев застој, азитромицин треба претпазливо да се применува кај пациенти со постоечки проаритмични состојби (особено кај жени и постари лица) како што се пациенти:

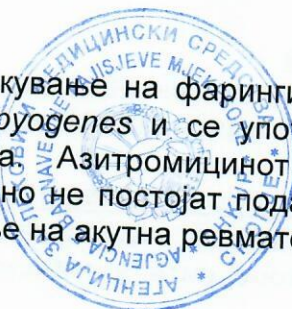
- со наследен или документиран продолжен QT интервал
- кои истовремено се лекуваат со други активни супстанции за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот, како што се антиаритмици класа IA (хинидин и прокаинамид) и класа III (дофетилид, амиодарон и соталол), цисаприд и терфенадин; антипсихотици 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 лек од избор за лекување на фарингитис/тонзилитис предизвикан од организмот *Streptococcus pyogenes* и се употребува и како профилакса за акутна ревматска треска. Азитромицилот е генерално ефективен против стрептококи на фаринкс, но не постојат податоци кои би ја покажале неговата ефикасност во спречување на акутна ревматска треска.



Педијатриска популација

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

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

Ексципиенси

Натриум

Овој лек содржи 1 mmol (23 mg) натриум по таблета, односно занемарлива количина на натриум

4.5 Интеракции со други лекови и останати форми на интеракција

Антациди: Во фармакокинетски испитувања на ефектите на истовремената употреба на антациди и азитромицин не е забележано дејство врз целокупната биорасположливост, иако максималните концентрации во серум се намалени за околу 25%. Кај пациенти кои земаат антациди и азитромицин, лековите не смеат да се земаат истовремено.

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

Диданозин (Дидеоксинозин): Истовремената примена на дневни дози од 1200 mg азитромицин со 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 за P-gp): Забележано е дека истовремена употреба на макролидни антибиотици вклучувајќи го и азитромицин со супстрати за P-гликопротеин како што се дигоксин и колхицин, доведува до зголемување на нивото на супстрати на P-гликопротеин во серумот. Затоа кај пациенти кои истовремено земаат азитромицин и супстрати за P-gp како што е дигоксин, треба да се има предвид можниот раст на концентрацијата на супстратот 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 помало дејство врз фармакокинетиката во плазмата или врз уринарното излучување на зидовудинот или неговиот глукурониден метаболит. Меѓутоа, примената на азитромицин ги зголемила концентрациите на фосфорилираниот зидовудин, клинички активен метаболит, во мононуклеарните клетки во периферниот крвоток. Клиничкото значење на овие наоди не е јасно, но може да биде корисно за пациентите.

Азитромицинот нема значајни интеракции со цитохромот на црниот дроб 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 комплексот на цитохроми и метаболити.

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

Спроведени се испитувања за фармакокинетски интеракции помеѓу азитромицинот 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 се забележани променети концентрации на аторвастатин во плазмата (според експерименти на инхибиција на HMG КоА редуктаза). Сепак, по ставање на лекот во промет, забележани се случаи на рабдомиолиза кај пациенти кои употребувале азитромицин со статини.

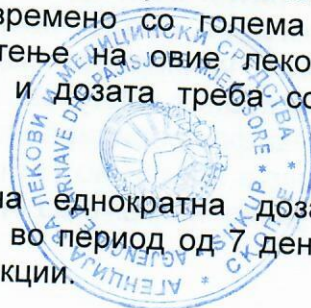
Карбамазепин: Во испитувања на фармакокинетските интеракции спроведени кај здрави доброволци, азитромицинот немал значајно влијание врз нивоата на карбамазепинот или неговиот активен метаболит во плазмата.

Циметидин: Во фармакокинетски испитувања на дејствата на еднократна доза на циметидин употребена 2 часа пред азитромицин, не се забележани промени во фармакокинетиката на азитромицинот.

Перорални кумарински антикоагуланси: Во испитување на фармакокинетски интеракции, азитромицинот не го променил антикоагулациското дејство на единечна доза на варфарин од 15 mg применета кај здрави доброволци. По пуштањето на лекот во промет, забележано е посилено антикоагулациско дејство по истовремена употреба на азитромицин и перорални кумарински антикоагуланси. Иако причинско - последична врска не е утврдена, треба да се размисли за зачестена проверка на протромбинското време кога на пациентите кои земаат 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, St_{ax} 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.

Ефавиренц: Истовремената употреба на еднократна доза од 600 mg азитромицин и 400 mg ефавиренц 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 еднократна доза од 800 mg флуконазол. Вкупната изложеност и полуживотот на елиминација на азитромицинот не се промениле со истовремената употреба на флуконазол. Сепак, забележано е клинички незначајно намалување на Стах (18%) на азитромицин.

Индинавир: Истовремената употреба на еднократна доза од 1200 mg азитромицин немала статистички значајно влијание врз фармакокинетиката на индинавиrot применет во доза од 800 mg трипати на ден во тек на 5 дена.

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

Мидазолам: Кај здрави доброволци, истовремената употреба на азитромицинот од 500 mg дневно во период од 3 дена, не предизвикала клинички значајни промени во фармакокинетиката и фармакодинамиката на еднократната доза од 15 mg мидазолам.

Нелфинавир: Истовремената употреба на азитромицин (1200 mg) и нелфинавир во состојба на рамнотежа (750 mg трипати на ден) резултирала со зголемување на концентрациите на азитромицинот 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 Стах вредностите на силденафилот или неговиот главен метаболит во крвотокот.

Терфенадин: Во фармакокинетските испитувања не се забележани докази за интеракција помеѓу азитромицин и терфенадин. Забележани 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 фармакокинетски 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 не влијаела значајно 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 значајно на максималните концентрации, вкупната изложеност ниту на уринарното излучување на триметоприм/сулфаметоксазол. Концентрациите на азитромицин во серумот биле слични со оние во другите испитувања.

Хидроксихлорохин: Азитромицилот 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 контролирани испитувања кај бремени жени. Испитувањата на репродуктивната токсичност кај животни покажале дека азитромицин поминува низ плацентата, но не се воочени тератогени дејства. 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 текот на бременоста само доколку придобивките го надминуваат ризикот.

Доење

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

Плодност

Во испитување на плодноста кај стаорци, биле забележани намалени стапки на бременост по употреба на азитромицин. Значењето на овие наоди за луѓето е непознато.

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

Можен е развој на несакани дејства како што се делириум, халуцинации, вртоглавица, поспаност, синкопа, конвулзии, кои можат да влијаат на способноста за управување со моторни возила и ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Табела 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 ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$); многу ретки ($<1/10000$), 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 можеби или веројатно 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, перорална 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		Анафилактична реакција (видете дел 4.4)
Нарушувања на метаболизмот и исхраната			Анорексија		
Психијатриски нарушувања			Нервоза, несоница	Агитација	Агресија, анксиозност, 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			Нарушувања на увото, вртоглавица		Оштетување на слухот вклучувајќи глувост и/или тинитус
Срцеви нарушувања			Палпитации		<i>Torsade de pointes</i> (видете дел 4.4), аритмија (видете дел 4.4), вклучително и вентрикуларна тахикардија, продолжен QT интервал во електрокардиограмот (видете дел 4.4)
Васкуларни нарушувања			Напливи на топлина		Хипотензија
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања			Диспнеа, епистакса		
Нарушувања на гастроинтестиналниот систем	Дијареја	Повраќање, абдоминална болка, мачнина	Констипација, гасови, диспепсија, гастритис, дисфагија,		Панкреатитис, дисколорација на јазикот

			абдоминална дистензија, сува уста, поддргнување (еруктација), улцерација во устата, хиперсекреција на плунковните жлезди		
Хепатобилијарни нарушувања				Абнормална функција на црниот дроб, холестатска жолтица	Затајување на црниот дроб (што ретко резултира фатално) (видете дел 4.4), фулминантен хепатитис, хепатална некроза
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво			Исип, 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, болка во вратот		Артралгија
Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем			Дизурија, болка во бубрезите		Акутно затајување на бубрезите, интерстициски нефритис
Нарушувања на репродуктивниот систем и на дојките			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 еозинофили, намалени вредности на бикарбонати во крвта, зголемен број на базофили, зголемен број на моноцити, зголемен број на неутрофили	Зголемени вредности на аспартат аминотрансфераза, зголемени вредности на аланин аминотрансфераза, зголемени вредности на билирубин во крвта, зголемени вредности на уреата во крвта, зголемени вредности на креатинин во крвта, абнормални вредности на калиум 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, труење и процедурални компликации			Пост процедурални компликации		

Несакани дејства кои може да бидат или веројатно се поврзани со профилакса и лекување на инфекции предизвикани со *Mycobacterium Avium Complex* се засновани на податоците од клиничките испитувања и постмаркетиншкото следење. Овие несакани дејства се разликуваат, според видот или зачестеноста од оние забележани кај примена на формулации со моментално или продолжено ослободување:

Органски систем	Многу чести	Чести	Помалку чести
Нарушувања на метаболизмот и исхраната		Анорексија	
Нарушувања на нервниот систем		Вртоглавица, главоболка, парестегија, дисгезија	Хипоестезија
Нарушувања на очите		Оштетување на видот	
Нарушувања на увото и лабиринтот		Глувост	Оштетување на слухот, тинитус
Срцеви нарушувања			Палпитации
Нарушувања на гастроинтестиналниот систем	Дијареја, болка во стомакот, мачнина, гасови, непријатност во стомакот, мека столица		
Хепатобилијарни нарушувања			Хепатитис
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		Исип, јадеж	Stevens-Johnson-ов синдром, фотосензитивна реакција
Нарушувања на мускулно – коскениот систем и сврзното ткиво		Артралгија	
Општи нарушувања и реакции на местото на администрација		Замор	Астенија, малаксаност

Пријавување на несаканите дејства

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 за 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 повисоки од препорачаните се слични на оние после примена на нормални дози. Вообичаените симптоми на предозирање со макролидни антибиотици вклучуваат реверзибилен губиток на слухот, силна мачнина, повраќање и пролив. Во случај на предозирање, доколку е потребно, треба да се примени медицински јаглен и општо симптоматско лекување, како и мерки за одржување на виталните функции.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Препарати за лекување на бактериски инфекции за системска употреба; Макролиди
АТС ознака: J01FA10

Механизам на дејство:

Сумамед е антибиотик со широк спектар на дејство, прв претставник на новата подгрупа на макролидни антибиотици наречени азалиди. Молекулата е конструирана 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 дејство е врзување на 50S поединицата на рибозомот, со што се нарушува синтезата на бактериските протеини и транслокацијата на пептиди.

Механизам на резистенција:

Резистенцијата на азитромицинот може да биде вродена или стекната. Постојат три основни механизми на резистенција кај бактериите: алтерација на таргетираната страна, алтерација во антибиотски транспорт и модификација на антибиотикот.

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

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

Mycoplasma pneumoniae

MIC₉₀ ≤0,01 µg/ml

Moraxella catarrhalis
Gardnerella vaginalis
Bordetella pertussis

MIC₉₀ 0,01– 0,1 µg/ml

Haemophilus ducreyi

Propionibacterium acnes

Actinomyces species

Borrelia burgdorferi



Mobiluncus species

MIC₉₀ 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

MIC₉₀ 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

*Еритромицин – чувствителен сој

Осетливост

Преваленцијата на стекната резистентност за избраните причинители може да се разликува географски и временски, па затоа пожелно е да се имаат локални информации за резистентност, особено при лекување на сериозни инфекции. По потреба, треба да се побара експертски совет кога локалната преваленција на резистентност е таква што користи на лекот кај неколку типови на инфекции е доведена во прашање.

Антимикробен спектар на азитромицинот

Вообичаено осетливи причинители
Аеробни Грам - позитивни микроорганизми
<i>Staphylococcus aureus</i>
Осетлив на Метицилин
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Осетлив на Пеницилин
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Група А)
Аеробни Грам - негативни микроорганизми
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>



<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Анаеробни микроорганизми
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyriomonas spp.</i>
Останати микроорганизми
<i>Chlamydia trachomatis</i>
Причинители чија стекната резистентност може да биде проблем
Аеробни Грам - позитивни микроорганизми
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Интермедијално резистентен на пеницилин
Резистентен на пеницилин
ВРОДЕНИ РЕЗИСТЕНТНИ МИКРООРГАНИЗМИ
Аеробни Грам - позитивни микроорганизми
<i>Enterococcus faecalis</i>
Staphylococci MRSA, MRSE*
Анаеробни микроорганизми
<i>Bacteroides fragilis</i> група

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

По проценка на испитувањата спроведени на деца, примената на азитромицин не се препорачува за лекување на маларија како монотерапија, ниту во комбинација на лекови на основа на хлорохин и артемисин, бидејќи не е воспоставена подобра ефикасност во однос на антималяриските лекови препорачани за лекување на некомплицирана маларија.

5.2 Фармакокинетски својства

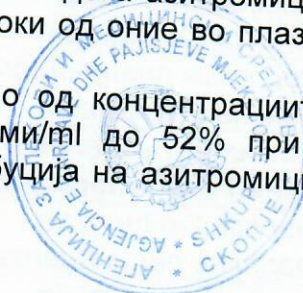
Апсорпција

Биорасположивоста после перорална употреба е околу 37%. Максималните концентрации во плазмата се постигнуваат за 2-3 часа по земање на лекот.

Дистрибуција

Перорално земениот азитромицин брзо преоѓа од плазмата во ткивата и органите. Со фармакокинетски испитувања се покажало дека азитромицин во ткивата постигнува концентрации и до 50 пати повисоки од оние во плазмата, што укажува дека лекот силно се врзува за ткивата. Врзувањето за протеини во серумот варира зависно од концентрациите во плазмата и е во опсег од 12% при 0,5 микрограми/ml до 52% при 0,05 микрограми/ml серум. Средениот волумен на дистрибуција на азитромицин во состојба на динамична рамнотежа (V_{Vss}) е 31 l/kg.

Елиминација



Полуживотот на елиминација од плазмата го одразува полуживотот на елиминација од ткивата и изнесува 2-4 дена.

Околу 12% од интравенската доза на азитромицин се излучува непроменета во урината во текот на следните 3 дена. Особено високи концентрации на непроменет азитромицин се присутни во жолчката кај човекот. Исто така, во жолчката се детектирани 10 метаболити, настанати со N- и O- деметилација, хидроксилација на дезозамин и агликонскиот прстен како и со цепење на кладинозните конјугати. Споредбата на HPLC и микробиолошките методи покажува дека метаболитите не се микробиолошки активни.

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

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Во испитувањата изведени на животни, во кои се применети дози на азитромицин и до 40 пати повисоки од клиничките, азитромицилот предизвикал реверзибилна фосфолипидоза, но по правило не се забележани токсиколошки последици поврзани со тоа. Азитромицин не предизвикал токсични реакции кај пациенти кога се давал согласно препораките.

Канцероген потенцијал:

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

Мутаген потенцијал:

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

Репродуктивна токсичност:

Ембриотоксичноста е испитувана кај гувци и стаорци. Не се забележани тератогени дејства на азитромицилот. Кај бремени стаорци кои примале дози од 100 и 200 mg/kg азитромицин дневно забележано е намалување на добивањето на тежина и послаба фетална осификација. Во испитувањата на перинаталната и постнаталната токсичност кај стаорци во дози ≥ 50 mg/kg/дневно, забележана е блага ретардација на физичкиот развој.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Јадро:

Калциум хидроген фосфат, безводен

Хипромелоза

Пченкарен скроб

Прежелатинизиран скроб

Микрокристална целулоза
Натриум лаурилсулфат
Магнезиум стеарат

Филм обвивка:

Хипромелоза
Боја Индиготин (Е132)
Титан диоксид (Е171)
Полисорбат 80
Талк

6.2. Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3. Рок на траење

3 години

6.4 Начин на чување

Лекот не бара посебни услови за чување.

6.5. Природа и содржина на пакувањето

3 филм-обложени таблети во (PVC/Al) блистер.

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
ул. Никола Парапунов бб 1000 Скопје
Р.Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

11-9472/4

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

01.2012/ 10.2017

10.ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Август 2022 година

