

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

SUMAMED® 100 mg/5 ml прашок за перорална суспензија /СУМАМЕД 100 mg/5ml прашок за перорална суспензија
SUMAMED® forte 200 mg/5 ml прашок за перорална суспензија /СУМАМЕД форте 200 mg/5 ml прашок за перорална суспензија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Сумамед 100 mg/5 ml прашок за перорална суспензија

5 ml суспензија содржи 100 mg азитромицин во форма на азитромицин дихидрат.

Ексципиенси со познато дејство: 5 ml суспензија содржи 3,88 g сахароза, видете дел 4.4

За комплетната листа на ексципиенси видете во делот 6.1

Сумамед форте 200 mg/5 ml прашок за перорална суспензија

5 ml суспензија содржи 200 mg азитромицин во форма на азитромицин дихидрат.

Ексципиенси со познато дејство: 5 ml суспензија содржи 3,02 g сахароза, видете дел 4.4.

За комплетната листа на ексципиенси видете во делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Прашок за перорална суспензија.

Прашокот има бела до жолтеникаво бела боја.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Сумамед 100 mg/5 ml прашок за перорална суспензија и Сумамед форте 200 mg/5 ml прашок за перорална суспензија се индицирани за лекување на следниве инфекции ако се знае или е веројатно дека се предизвикани со еден или повеќе осетливи микроорганизми (погледнете во делот 5.1):

- инфекции на горните дишни патишта: фарингитис/тонзилитис, синуситис, otitis media;
- инфекции на долните дишни патишта: акутна егзацербација на хроничен бронхитис, вонболнички стекната пневмонија;
- инфекции на кожата и поткожното ткиво: erythema migrans (прв стадиум на лајмска болест), еризипел, импетиго и секундарна пиодермија;
- инфекции на желудник и дванаесетпалечно црево предизвикани од *Helicobacter pylori*.

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



4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

За лекување на инфекции на горниот и долниот респираторен тракт како и инфекции на кожата и поткожното ткиво (освен *erythema migrans*) се употребува вкупна доза од 30 mg/kg азитромицин, која се дава 3 дена (10 mg/kg еднаш на ден), според следнава табела:

Телесна маса (kg)	СУМАМЕД прашок за перорална суспензија 100 mg/5 ml	СУМАМЕД форте прашок за перорална суспензија 200 mg/5 ml
5	2,5 ml (50 mg)	/
6	3 ml (60 mg)	/
7	3,5 ml (70 mg)	/
8	4 ml (80 mg)	/
9	4,5 ml (90 mg)	/
10-14	5 ml (100 mg)	2,5 ml (100 mg)
15-24	/	5 ml (200 mg)
25-34	/	7,5 ml (300 mg)
35-44	/	10 ml (400 mg)
≥ 45	/	доза за возрасни

Азитромицин се покажал како ефективен во лекување на стрептококен фарингитис кај деца во поединечни дози од 10 mg/kg или 20 mg/kg. Сепак, пеницилин е вообичаено лек од избор во профилакса на фарингитис предизвикан од *Streptococcus pyogenes* и ревматска треска како секундарна болест.

За лекување на *erythema migrans*, се користи вкупна доза на азитромицин од 60 mg/kg, и се дава на следниот начин: првиот ден 20 mg/kg, а вториот до петтиот ден 10 mg/kg, еднаш на ден.

За лекување инфекции на желудник и дванаесетпалечно црево предизвикани од *Helicobacter pylori*, се користи доза од 20 mg/kg на ден, во комбинација со антисекреторни лекови и други лекови, според одлуката на лекарот.

Оштетување на бубрежната функција

Кај пациенти со благо до умерено оштетување на бубрежната функција (GFR 10-80 ml/min) не е потребно прилагодување на дозата. Претпазливост е потребна при употреба на азитромицин кај пациенти со сериозно оштетување на бубрежната функција (GFR < 10 ml/min) (видете делови 4.4 и 5.2).

Оштетување на функција на хепарот

Бидејќи азитромицин се метаболизира во хепарот и се излучува преку жолчката, лекот не смее да се дава на пациенти со сериозно оштетување на функција на хепарот. Кај тие 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)

Метод на администрација

Сумамед прашок за перорална суспензија се зема еднаш дневно, независно од земањето на храна. Дозата треба да се измери со користење на шприц.

4.3 Контраиндикации

Сумамед прашок за перорална суспензија е контраиндициран кај пациенти преосетливи на азитромицин, еритромицин, на макролидни и кетолидни антибиотици или на било која друга помошна состојка на лекот наведени во делот 6.1.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Пречувствителност

Како и во случај на еритромицин и другите макролиди, ретко се забележани сериозни алергиски реакции, вклучително и ангиоедем, анафилакса (ретко смртоносна), DRESS синдром (реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми, англ. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), акутна генерализирана егзантематозна пустилоза (AGEP), Стивенс-Џонсонов синдром (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN) (ретко со смртни исходи). Некои од тие реакции со азитромицинот довеле до рекурентни симптоми и барале подолг период на следење и лекување.

Хепатотоксичност

Бидејќи хепарот е главниот пат на елиминација на азитромицинот, азитромицин треба со претпазливост да се употребува кај пациенти со значајни заболувања на хепарот. При примена на азитромицин забележани се и случаи на фулминантен хепатитис кој би можел да доведе до хепатално затајување опасно по живот (видете во дел 4.8). Некои пациенти можат да имаат од претходно постоечки хепатални болести или може да земаат други хепатотоксични лекови.

Во случај на појава на симптоми на хепатална дисфункција, како што е брз развој на астенија поврзана со жолтица, темна урина, тенденција за крвавење или хепатална енцефалопатија, треба да се спроведат испитувања на функцијата на црниот дроб. Доколку се појават знаци на хепатална дисфункција, лекувањето со азитромицин мора да се прекине.

Деривати на ерготамин

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

Суперинфекција

Како и кај другите антибиотски препарати, се препорачува следење на знаците на секундарните инфекции со неосетливи микроорганизми, вклучувајќи ги и габичките.

Дијареја поврзана со *Clostridium difficile*

Дијареја поврзана со микроорганизмот *Clostridium difficile* е забележана при употреба на скоро сите антибактериски средства, вклучително и азитромицин, а по јачината може да се движи од блага дијареја до смртоносен колитис. Лекувањето со антибактериски средства ја менува нормалната цревна флора и доведува до прекумерен раст на микроорганизмот *C. difficile*. *C. difficile* ги произведува токсините А и В кои придонесуваат за развојот на дијареја поврзана со *Clostridium difficile*. Соевите на *C. difficile* кои произведуваат хипертоксини предизвикуваат зголемен морбидитет и mortalitet бидејќи тие инфекции може да бидат отпорни на антибактериска терапија и бараат холектомија. Дијарејата поврзана со *Clostridium difficile* мора да се земе во предвид кај сите пациенти со дијареја по употреба на антибиотици. Потребно е внимателно да се земе анамнезата, бидејќи појавата на дијареја поврзана со *Clostridium difficile* е забележана и два месеци по примена на антибактериски средства.

Ренално оштетување

Кај пациенти со тешко оштетување на реналната функција ($GFR < 10$ ml/мин) забележано е 33% зголемена системска изложеност на азитромицин (видете дел 5.2).

Продолжување на QT-интервалот

Продолжена срцева реполаризација и QT интервал, кои носат ризик од развој на срцеви аритмии и *torsades de pointes*, забележани се 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 вентрикуларни аритмии (вклучувајќи и *torsade de pointes*), што може да доведат до срцев застој, азитромицин треба да се применува со претпазливост кај пациенти со постоечки проаритмични состојби (особено кај жени и постари лица) како што се пациенти со:

- вроден или потврден продолжен QT интервал
- истовремена терапија со други активни состојки за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот, како што се, антиаритмици од класа IA (хинидин и прокаинамид) и класа III (дофетилид, амиодарон и соталол), цисаприд и терфенадин; антипсихотици како што се пимозид; антидепресиви како што е циталопрам; и флуорокинолони како што се моксифлоксацин и левофлоксацин
- нарушување на електролитите, особено во случаи на хипокалемија и хипомагнезимија
- 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

Пеницилин е обично лек од избор за лекување на фарингитис/тонзилитис предизвикан од микроорганизмот *Streptococcus pyogenes* и се употребува и како профилакса за акутна ревматска треска. Азитромицин е генерално ефикасен против стрептококи на голтникот, 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.

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

Ексципиенси

Сахароза

Овој лек содржи сахароза. Пациентите со ретки наследни проблеми на нетолеранција на фруктоза, глюкоза-галактоза малапсорпција или сахараза-изомалтаза инсуфициенција, не треба да го земаат овој лек.

Натриум

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

4.5 Интеракции со други лекови и останати форми на интеракција

Антациди: Во фармакокинетските испитувања за меѓусебно дејство при истовремена употреба на антациди и азитромицин не е забележано дејство на целокупната биорасположливост иако максималните концентрации во серумот се намалиле за околу 25%. Кај пациентите кои земаат и азитромицин и антациди, лековите не смеат да се земаат истовремено.

Цетиризин: Кај здрави доброволци, истовремената 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 во QT интервалот.

Диданозин (Дидеооксинозин): Истовремена примена на дневни дози од 1200 mg азитромицин и диданозин во дози 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 на P-gp): Забележано е дека истовремена употреба на макролидни антибиотици вклучувајќи го и азитромицин со супстрати на P-гликопротеин како што се дигоксин и колхицин, доведува до зголемување на нивото на супстратот P-гликопротеин во серумот. Затоа во



случаи на истовремена употреба на азитромицин и супстрати на P-gp како што е дигоксин, потребно е да се има во 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 плазматската фармакокинетика или уринарното излачување на зидовудинот или неговиот метаболит глукуронид. Меѓутоа, примената на азитромицин ја зголемила концентрацијата на фосфорилираниот зидовудин, клинички активниот метаболит, во мононуклеарните клетки во периферниот крвоток. Клиничкото значење на овој наод не е јасен, но може да биде од корист за пациентите.

Азитромицин нема значајни интеракции со хепаталниот цитохром P450. Не се смета дека влегува во фармакокинетските интеракции за разлика од еритромицин и другите макролиди. При примена на азитромицин не доаѓа до индукција на хепаталниот цитохром P450 или инактивација преку комплексот на цитохром и метаболитот.

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

Спроведени се испитувања на фармакокинетски интеракции помеѓу азитромицин и следните лекови за кои е познато дека значително се метаболизираат преку посредство на цитохромот P450.

Аторвастатин: Истовремената примена на аторвастатин (10 mg на ден) и азитромицин (500 mg на ден) не ја променува концентрацијата на аторвастатин во плазмата (врз основа на 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 фармакокинетски интеракции спроведени кај здрави доброволци, азитромицин не влијаел значајно на нивоата на карбамазепин или на неговиот активен метаболит во плазмата.

Циметидин: Во фармакокинетски испитувања, дејствата на еднократна доза на циметидин земена 2 часа пред азитромицин, на фармакокинетиката на азитромицинот, не била забележана промена во фармакокинетиката на азитромицинот.

Перорални кумарински антикоагуланси: Во испитување на фармакокинетски интеракции, азитромицин не го променил антикоагулантното дејство на единечната доза на варфарин од 15 mg употребена кај здрави доброволци. По ставање на лекот во промет, забележано е посилено антикоагулантно дејство по истовремена употреба на азитромицин и перорални кумарински антикоагуланси. Иако причинско - последичната врска не е утврдена, треба да



се размисли за почести проверки на протромбинското време кога азитромицин се дава на пациенти кои земаат и перорални кумарински антикоагуланси.

Циклоспорин: Во фармакокинетски испитувања на здрави доброволци, кои земале дневна доза од 500 mg азитромицин перорално во период од 3 дена и кои потоа зеле еднократна доза од 10 mg/kg циклоспорин перорално, C_{max} и AUC₀₋₅ вредностите на циклоспорин биле значително покачени. Затоа, овие лекови треба да се применуваат со голема претпазливост кога се земаат истовремено. Доколку е потребно истовремено користење на овие лекови, нивоата на циклоспорин треба да бидат следени и дозата треба соодветно да се прилагоди.

Ефавиренц: Истовремена 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: Истовремена употреба на единечна доза од 1200 mg азитромицин не ја променила фармакокинетиката на единечната доза од 800 mg флуконазол. Вкупната изложеност и полуживот на елиминација на азитромицин не се променети при истовремена употреба на флуконазол. Сепак, забележано е клинички безначајно намалување на C_{max} (18%) на азитромицин.

Индинавир: Истовремена употреба на единечна доза од 1200 mg азитромицин не влијаела статистички значајно на фармакокинетиката на индинавир употребен во доза од 800 mg трипати на ден во период од 5 дена.

Метилпреднизолон: При испитување на фармакокинетски интеракции спроведени на здрави доброволци, азитромицин не влијаел значајно на фармакокинетиката на метилпреднизолон.

Мидазолам: Кај здрави доброволци, истовремена употреба на азитромицин 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 три пати на ден) резултирала со зголемување на концентрациите на азитромицин во состојба на динамичка рамнотежа. Не се забележани клинички значајни несакани дејства и дозата не е потребно 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 азитромицин и рифабутин. Иако неутропенијата е поврзана со употреба на рифабутин, не е утврдена причинско - последична врска во комбинација со азитромицин (видете дел 4.8).

Силденафил: Кај здрави машки доброволци нема докази за дејство на азитромицин (500 mg на ден во тек на 3 дена) на AUC и C_{max} вредностите на силденафил или неговиот главен метаболит во крвотококот.

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

Теофилин: Не постојат докази за клинички значајни фармакокинетски интеракции при 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: Истовремена 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 или уринарната екскреција на триметоприм/сулфаметоксазол. Концентрациите на азитромицин во серумот биле слични со 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 кај бремени жени. Испитувањата на репродуктивна токсичност на животни покажале дека азитромицин поминува низ плацентата, но не биле забележани тератогени дејства. Безбедноста на азитромицин не е потврдена со оглед на употребата на активната супстанција за време на бременост. Поради тоа, азитромицин смее да се користи во текот на бременоста само доколку придобивките го надминуваат ризикот.

Доење

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

Плодност

Во испитување на плодноста кај стаорци, забележани се намалени стапки на бременост по употреба на азитромицин. Не е познато значењето на овие наоди за луѓето.



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

Табелата подолу ги покажува несаканите дејства пријавени во текот на клиничките испитувања и по ставање на лекот во промет, а се наведени преку 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 $<1/1000$); 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 за кои е можно или веројатно дека 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 крвниот систем			Леукопенија, неутропенија, еозинофилија		Тромбоцитопенија, хемолитична анемија
Нарушувања на имунолошкиот систем			Ангиедем, преосетливост		Анафилактичка реакција (видете дел 4.4)
Нарушувања			Анорексија		

на метаболизмот и исхраната					
Психијатриски и 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		Torsade de pointes (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
Респираторн и, торакални и медијастинал ни нарушувања			Диспнеја, епистакса		
Нарушувања на гастроинтест иналнипот систем	Дијареја	Повраќа ње, болка во стомакот , мачнина	Констипација, гасови, диспепсија, гастритис, дисфагија, абдоминална дистензија, сува уста, подрждригнув ање (еруктација), улцерации во устата, хиперсекреци ја на плунковните жлезди		Панкреатити с, дисколораци ја на јазикот
Хепатобилија рни нарушувања				Абнорма лна функција на хепарот, холестат ска жолтица	Затајување на црниот дроб (што ретко резултира фатално) (видете дел 4.4), фулминанте н хепатитис, хепатална некроза
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво			Исип, јадеж, уртикарија, дерматитис, сува кожа, хиперхидроза	Фотосенз итивна реакција, акутна генерали зирана егзантем атозна пустулоз а (AGEP)	Stevens- Johnson-ов синдром, токсична епидермалн а некролиза, мултиформе н еритем, реакција на лекот со еозинофилиј а и

					системски симптоми (DRESS)
Нарушувања на мускулно – коскениот систем и сврзното ткиво			Остеоартрити с, 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, намален вредност на бикарбонати во крвта, зголемен број на базофил и,	Зголемени вредности на аспартат аминотрансфераза, зголемени вредности на билирубин во крвта, зголемени вредности на уреа во крвта, зголемени		



		зголемен број на моноцит и, зголемен број на неутроф или	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 и компликации			Пост процедурални и компликации		

Несакани дејства за кои е можно или е веројатно дека се поврзани со профилакса и лекување на инфекции предизвикани од *Mycobacterium Avium Complex* се засноваат на податоците од клиничките испитувања и постмаркетиншкото следење. Овие несакани дејства, според видот или по зачестеноста се разликуваат од оние забележани при употреба 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,	Хипоестезија

		парестезија, дисгезија	
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

По 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-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.



4.9 Предозирање

Несаканите дејства забележани при дози повисоки од препорачаните, се слични на оние по употреба на нормални дози. Вообичаените симптоми на предозирање со макролидни антибиотици вклучуваат реверзибилно губење на слухот, силна мачнина, повраќање и дијареја. Во случај на предозирање,

доколку е потребно, индицирано е да се употреби 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 дејствување:

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 на азитромицин е врзување за 50S поединицата на рибозомот, со што се нарушува синтезата на бактериските протеини и транслокацијата на пептиди.

Механизам на резистентност:

Резистентноста на азитромицин може да биде вродена или стекната. Постојат три основни механизми на резистентност на бактериите: алтерација на таргетираната страна, алтерација во антибиотскиот транспорт и модификација на антибиотикот.

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

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

Mycoplasma pneumoniae

MIC₉₀ ≤0,01 µg/ml

Moraxella catarrhalis
Gardnerella vaginalis
Bordetella pertussis
Mobiluncus species

MIC₉₀ 0,01– 0,1 µg/ml

Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Legionella pneumophila
Neisseria meningitidis
Neisseria gonorrhoeae
Helicobacter pylori
Campylobacter jejuni

MIC₉₀ 0,1– 2,0 µg/ml

Haemophilus ducreyi

Propionibacterium acnes
Actinomyces species
Borrelia burgdorferi

Streptococcus pyogenes
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus agalactiae
Streptococcus viridans
Streptococcus group C, F, G
Peptococcus species
Peptostreptococcus species



Pasteurella multocida
Pasteurella haemolytica
Brucella melitensis
Bordetella parapertussis
Vibrio cholerae
Vibrio parahaemolyticus
Plesiomonas shigelloides
Staphylococcus epidermidis
*Staphylococcus aureus**

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

Преваленцата на стекната резистенција може да се разликува географски и временски за избраните видови, па затоа пожелни се локални информации за отпорност, особено при лекување на тешки инфекции. Доколку е потребно, треба да се побара експертски совет кога локалната преваленца на резистентност е таква што користи на лекот барем кај одредени типови на инфекции е под знак прашалник.

ВООБИЧАЕНО ОСЕТЛИВИ ПРИЧИНИТЕЛИ

Аеробни Грам - позитивни микроорганизми

Staphylococcus aureus

Осетлив на Метицилин

Streptococcus pneumoniae

Осетлив на Пеницилин

Streptococcus pyogenes (Група А)

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



ПРИЧИНТЕЛИ ЧИЈА СТЕКНАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ МОЖЕ ДА БИДЕ ПРОБЛЕМ

Аеробни Грам - позитивни микроорганизми

Streptococcus pneumoniae

Интермедијално резистентен на пеницилин

Резистентен на пеницилин

ВРОДЕНИ РЕЗИСТЕНТНИ МИКРООРГАНИЗМИ

Аеробни Грам - позитивни микроорганизми

Enterococcus faecalis

Staphylococci **MRSA, MRSE***

Анаеробни микроорганизми

Bacteroides fragilis група

* Стафилококи резистентни на метицилин имаат висока преваленца 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 употреба е околу 37%. Максималните концентрации во плазмата се постигнуваат за 2-3 часа по земање на лекот.

Дистрибуција

Перорално администриран 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 протеините 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. Средната вредност на волуменот на дистрибуција на азитромицин во состојба на динамичка рамнотежа (V_{ss}) е 31 l/kg.

Елиминација

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

Околу 12% од интравенски администрираниот азитромицин се излучува непроменет 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, кои се создаваат со N- и O- деметилација, хидроксилација на дезозамин и агликонскиот прстен како и со кинење на кладинозните конјугати. Споредбата на HPLC и микробиолошките методи покажува дека метаболитите не се микробиолошки активни.

Во испитувања 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. Поради тоа, во испитувањата извршени на животни, измерена е висока концентрација на азитромицин во воспалените фокуси.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

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

Канцероген потенцијал:

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

Мутаген потенцијал:

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

Репродуктивна токсичност:

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

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Сахароза
Натриум фосфат, безводен
Хидроксипропилцелулоза
Ксантан гума
Арома на вишна
Арома на банана
Арома на ванила
Силициум диоксид, колоиден, безводен.



6.2. Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3. Рок на траење

Прашок за перорална суспензија: 2 години.

Подготвена суспензија: 5 дена.

6.4 Начин на чување

Прашокот за перорална суспензија и подготвената суспензија да се чува на температура до 25 °C.

6.5. Природа и содржина на пакувањето

Сумамед 100 mg/5 ml прашок за перорална суспензија содржи прашок за подготовка на 20 ml суспензија во 50 ml HDPE шише со соодветен детски сигурносен затворац.

Сумамед форте 200 mg/5 ml прашок за перорална суспензија содржи прашок за подготовка на 15 ml суспензија во 50 ml HDPE шише со соодветен детски сигурносен затворац.

Во пакувањето е приложен и градуиран шприц од 5 ml за перорално дозирање.

6.6. Посебни мерки на претпазливост при отстранување и мерки за употреба/пакување

Подготовка на суспензија

Сумамед 100 mg/5 ml прашок за перорална суспензија: во шишето со прашок треба да се додаде 12 ml прочистена вода за подготовка на 25 ml перорална суспензија. Шишето содржи дополнителни 5 ml подготвена суспензија, со цел да се обезбеди целосно дозирање.

20 ml перорална суспензија содржи 400 mg азитромицин.

Сумамед форте 200 mg/5 ml прашок за перорална суспензија: во шишето со прашок треба да се додаде 9,5 ml прочистена вода за подготовка на 20 ml перорална суспензија. Шишето содржи дополнителни 5 ml подготвена суспензија, со цел да се обезбеди целосно дозирање.

15 ml перорална суспензија содржи 600 mg азитромицин.

Подготвената суспензија е жолтеникаво бела, хомогена, со карактеристичен мирис на вишна/банана.

Суспензијата треба да се протресе пред употреба! Дозата се мери со користење на шприц.. Веднаш откако детето ќе земе од лекот треба да му се даде сок или чај за да се измијат остатоците од лекот во устата.

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

11-9513/4, 11-9514/2

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

01.2012/ 06.2017

10.ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април 2023 година.

Всички данни са взети от официални източници и са актуални към датата на издаване на настоящия доклад.

Всички данни са взети от официални източници и са актуални към датата на издаване на настоящия доклад.

Всички данни са взети от официални източници и са актуални към датата на издаване на настоящия доклад.

Всички данни са взети от официални източници и са актуални към датата на издаване на настоящия доклад.

Всички данни са взети от официални източници и са актуални към датата на издаване на настоящия доклад.

Всички данни са взети от официални източници и са актуални към датата на издаване на настоящия доклад.



Всички данни са взети от официални източници и са актуални към датата на издаване на настоящия доклад.

Всички данни са взети от официални източници и са актуални към датата на издаване на настоящия доклад.

Всички данни са взети от официални източници и са актуални към датата на издаване на настоящия доклад.