

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

AZITROMICIN BELUPO / АЗИТРОМИЦИН БЕЛУПО 500 mg филм-обложени
таблети
azithromycin

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

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

Експципиенси со познат ефект:

Една АЗИТРОМИЦИН БЕЛУПО 500 mg филм-обложена таблета содржи 14,40 mg лактоза монохидрат.

За целокупниот состав на помошните супстанции видете го поглавјето 6.1. ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

АЗИТРОМИЦИН БЕЛУПО 500 mg филм-обложените таблети се бели или речиси бели, овални, биконвексни филм-обложени таблети, со димензии 19 x 9 mm.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Азитромицинот е индициран за лекување на следните инфекции за кои се знае или е веројатно дека се предизвикани од еден или повеќе чувствителни микроорганизми (видете го поглавјето 5.1)

- бронхитис
- пнеумонија од општа популација
- синуситис
- фарингитис/тонзилитис (видете го поглавјето 4.4 во врска со стрептококни инфекции)
- отитис медиа
- инфекции на кожата и поткожното ткиво
- некомплицирани полно преносливи болести предизвикани со *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*.

При одредување на лекувањето треба да се земат предвид важечките службени клинички насоки за примената на антибиотици.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Возрасни, вклучувајќи и постари лица и деца со телесна тежина поголема од 45 kg



Вкупната доза на азитромицин изнесува 1500 mg, а се дава во текот на 3 дена (500 mg еднаш дневно).

При лекување на некомплицирани полни инфекции предизвикани со *Chlamydia trachomatis*, вкупната доза е 1000 mg и се дава еднократно. За чувствителниот вид *Neisseria gonorrhoeae*, а во согласност со локалните клинички упатства, се препорачува доза од 1000 mg или 2000 mg азитромицин во комбинација со 250 mg или 500 mg цефтриаксон. За пациенти кои што се алергични на пеницилин и/или цефалоспорици, пропишувачите треба да ги следат локалните клинички упатства.

Педијатриска популација

Деца со телесна тежина помала од 45 kg

Азитромицин таблетите не се соодветни за примена кај деца чија телесна тежина е помала од 45 kg.

Болни со оштетена функција на бубрезите

Приспособување на дозата не е потребно кај болни со благо до умерено оштетување на функциите на бубрезите (гломеруларна филтрација 10-80 ml/мин.), додека кај болни со тешко оштетување на функциите на бубрезите (гломеруларна филтрација <10 ml/мин.) потребна е претпазливост при примена на азитромицин (видете го поглавјето 4.4 и 5.2).

Болни со оштетена функција на црниот дроб

Бидејќи азитромицинот се метаболизира во црниот дроб и се излачува преку жолчката, не смее да се применува кај болни со тешко оштетување на функцијата на црниот дроб. Не се спроведени испитувања на примената на азитромицин кај такви болни (видете го поглавјето 4.4).

Начин на употреба

Азитромицин таблетите исклучиво се наменети за орална примена.

Азитромицинот треба да се применува како еднократна дневна доза.

Може да се зема независно од храната.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Азитромицин таблетите не смеат да се применуваат во случај на:

- Преосетливост кон активната материја или кон некој од ексципиентите наведени во поглавјето 6.1.
- Преосетливост кон други макролидни (еритромицин) или кетолидни антибиотици.

4.4 МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Преосетливост

Како и кај еритромицин и други макролиди, пријавени се ретки сериозни алергиски реакции вклучително ангионеуритски едем и анафилакса (ретко со смртен исход), дерматолошки реакции вклучувајќи ја акутната генерализирана егзантематозна пустилоза (AGEP), Стивенс-Джонсов синдром (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) (ретко со смртен исход) и реакција на лек со еозинофилија и системски симптоми (DRESS). Некои од овие реакции на АЗИТРОМИЦИН БЕЛУПО резултираа со повторливи симптоми и беше потребен подолг период на следење и лекување.

Доколку се појави алергиска реакција, треба да се прекине примената на лекот и да се воведат соодветна терапија. Лекарите треба да бидат свесни дека симптомите на алергија можат да се појават после прекинување на симптоматската терапија.



Хепатотоксичност

Бидејќи црниот дроб е главниот пат на елиминација на азитромицинот, азитромицинот треба да се применува со претпазливост кај болни со тешка болест на црниот дроб. При примена на азитромицин опишани се случаи на фулминантен хепатитис кој потенцијално може да предизвика затајување на црниот дроб опасно по живот (видете го поглавјето 4.8). Кај некои пациенти, заболувања на црниот дроб може да бидат присутни пред почетокот на примената на азитромицин, или може да земале други хепатотоксични лекови.

Функционалните тестови/испитувања на црниот дроб треба веднаш да се направат во случај на појава на знаци и симптоми на дисфункција на црниот дроб, како што е брз развој на астенија поврзана со жолтица, темна урина, склоност кон крвавење или црнодробна енцефалопатија. Потребно е веднаш да се прекине употребата на азитромицин ако се појават симптомите на дисфункција на црниот дроб.

Ерготамин деривати

Кај болни кои примаат деривати од 'ржена гламна (ерготамин), забележано е забрзување на ерготизмот при истовремена примена на некои макролидни антибиотици. Не постојат податоци кои би укажувале на можна интеракција помеѓу ерготамин деривати и азитромицинот. Меѓутоа, со оглед на тоа што постои теоретска можност за појава на ерготизам, азитромицинот не смее да се применува истовремено со ерготамин деривати.

Продолжување на QT интервалот

Продолжена срцева реполаризација и QT интервал, кои носат ризик од развој на срцеви аритмии и *torsades de pointes*, се забележани при лекување со други макролиди. Сличен ефект на азитромицин не може целосно да се исклучи кај пациенти со зголемен ризик од продолжена срцева реполаризација (видете го поглавјето 4.8), затоа е потребна претпазливост при лекување на пациенти со:

- Конгенитална или веќе забележана пролонгација на QT интервалот
- истовремена терапија со други активни супстанции за кои е познато дека го продолжуваат QT интервалот, како што се антиаритмици од класа IA и III, цисаприд и терфенадин
- нарушена рамнотежа на електролитите, а особено во случај на хипокалиемија и хипомагнезијемија
- клинички значајна брадикардија, срцева аритмија или тешка срцева инсуфициенција.

Суперинфекции

Како и при примена на други антибиотици, препорачливо е да се обрне внимание на појавата на знаци на суперинфекција со нечувствителни причинители, вклучувајќи и габични инфекции.

Пролив поврзан со *Clostridium difficile*

Пролив поврзан со *Clostridium difficile* (англ. *Clostridium difficile associated diarrhoea*, CDAD) е забележан при примена на скоро сите антибиотици, вклучувајќи го азитромицинот, и може да варира во сериозност од благ пролив до колитис со смртен исход. Соевите *C. difficile* кои произведуваат хипертоксин А и Б придонесуваат за развој на CDAD. Соевите кои произведуваат хипертоксини предизвикуваат зголемен морбидитет и морталитет и ваквите инфекции можат да бидат рефракторни кон антимикробната терапија и да бараат колектомија. Затоа кај болни со појава на пролив во текот или по примена на било кој антибиотик мора се да се посомнева на CDAD. Потребно е внимателно да се води евиденција за примената на лекови, бидејќи е забележана појава на CDAD и повеќе од 2 месеци по примена на антибиотици. Во случај на сомнение за CDAD потребно е да се размисли за прекин на терапијата азитромицин и да се примени специфично лекување за *C. difficile*.



Стрептококни инфекции

Пеницилинот вообичаено е прв избор при лекување на фарингитис/тонзилитис предизвикан од микроорганизмот *Streptococcus pyogenes* и исто така за профилакса на акутната ревматска грозница. Азитромицинот во целина е ефикасен против стрептококите во орофаринксот, но не постојат податоци кои ја докажуваат делотворноста на азитромицинот за спречување на акутна ревматска грозница.

Примена кај болни со оштетена функција на бубрезите

Кај болни со тешки оштетувања на функцијата на бубрезите (GFR < 10 ml/мин.) забележана е за 33% поголема системска изложеност на организмот на азитромицин (видете го поглавјето 5.2).

Мијастенија гравис

Егзацербација на симптомите на мијастенија гравис и на нова појава на синдром на мијастенија забележана е кај болни кои употребувале азитромицин (видете го поглавјето 4.8).

АЗИТРОМИЦИН БЕЛУПО содржи лактоза.

Болни со ретко наследно нарушување на неподнесување на галактоза, со целосен недостаток на лактаза или малапсорпција на глукоза и галактоза не би смееле да го земаат овој лек.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Антациди: При фармакокинетичко испитување на ефектот на истовремената примена на антациди и азитромицин не е забележано влијание врз целокупната биорасположивост, иако се намалени максимални концентрации на азитромицин во серумот за приближно 24%. На болните кои употребуваат антациди и азитромицин треба да им се напомене да не ги употребуваат истовремено.

Цетиризин: При испитувања кај здрави испитаници, истовремената 5-дневна примена на азитромицин и 20 mg на цетиризин не покажала фармакокинетичка интеракција ниту значајна промена на QT интервалот кај состојби на динамичка рамнотежа.

Диданозин (дидеоксинозин): Во споредба со плацебо, примената на азитромицин во дневна доза од 1200 mg истовремено со 400 mg диданозин дневно кај 6 ХИВ позитивни лица не влијаела врз фармакокинетиката во состојба на динамичка рамнотежа на диданозинот.

Дигоксин и колхицин: Забележено е дека истовремена примена на макролидни антибиотици, вклучувајќи го и азитромицинот, со супстрати на П-гликопротеин како што се дигоксин и колхицин, ги зголемуваат нивоата на супстратот П-гликопротеин во серумот. Затоа, во случај на истовремена примена на азитромицин и супстрат на П-гликопротеин, како што е дигоксин, треба да се разгледа можноста за зголемување на серумската концентрација на дигоксин. Во текот на лекувањето со азитромицин и по престанокот на неговата примена, потребно е клиничко следење и по можност следење на нивоата на дигоксин во серумот.

Зидовудин: Азитромицинот во еднократна доза од 1000 mg или во повеќекратни дози од 1200 mg или 600 mg имал мал ефект врз фармакокинетиката во плазмата или излучувањето преку бубрезите како на зидовудинот, така и на неговиот глукурониден метаболит. Меѓутоа, при нивна истовремена примена азитромицинот ги зголемил концентрациите на фосфорилираниот зидовудин, клинички активен метаболит, во моноклеарните клетки на периферната крв. Клиничката важност на овој наод е нејасна, но наодот може да биде користен за болните.

Азитромицинот нема значајни интеракции со системот на ензимите на црниот дроб, цитохром P450. Се верува дека азитромицинот не поминува низ исти фармакокинетички интеракции кои се

забележани кај еритромицинот и кај другите макролиди. Индукција или инактивација на системот на цитохром P450 преку комплексот цитохром-метаболит не е забележана со азитромицинот.

Ерготамин деривати: Заради теоретска можност за појава на ерготизам, не се препорачува истовремена примена на деривати на ерготамин и азитромицин (видете го поглавјето 4.4).

Спроведени се фармакокинетички испитувања кои го вклучувале азитромицинот и следните лекови за кои е познато дека поминуваат низ опсежен метаболизам преку цитохромот P450:

Аторвастатин: Истовремената примена на аторвастатин (10 mg дневно) и на азитромицин (500 mg дневно) немала влијание врз концентрацијата на аторвастатин во плазмата (врз основа на испитувањето на инхибицијата на HMG CoA редуктазата).

Карбамазепин: При спроведеното испитување на фармакокинетичките интеракции кај здрави испитаници не е забележан значаен ефект на азитромицинот на ниво на карбамазепин или на негов активен метаболит во плазмата при истовремена употреба на двата лека.

Циметидин: При фармакокинетичко испитување на ефектот на еднакратна доза на циметидин, применета 2 часа пред азитромицин, не е забележана промена во фармакокинетиката на азитромицинот.

Кумарински орални антикоагуланси: При спроведените испитувања на фармакокинетиката кај здрави испитаници, азитромицинот не го променил антикоагулацискиот ефект на поединечна доза од 15 mg варфарин. Во пост-маркетиншкиот период забележани се случаи на зголемен антикоагулациски ефект на кумаринските орални антикоагуланси при истовремена примена со азитромицин. Иако причинско-последична поврзаност не е утврдена, при истовремена примена на азитромицин и на кумарински орални антикоагуланси потребно е почесто да се следи протромбинското време.

Циклоспорин: Спроведено е испитување на фармакокинетиката кај здрави испитаници кои орално применувале азитромицин во доза од 500 mg/ден во текот на 3 дена, а потоа еднакратна доза на циклоспорин од 10 mg/kg. Забележано е значајно зголемување на C_{max} и AUC_{0-5} на циклоспоринот (24% односно 21%), но немало значајни промени во $AUC_{0-\infty}$. Заради тоа треба внимателно да се размисли за истовремената примена на тие лекови. Меѓутоа, ако таквата примена е неопходна, потребно е да се следи нивото на циклоспорин и по потреба да се приспособи дозата.

Ефавиренз: Истовремената примена на поединечни дози од 600 mg азитромицин и 400 mg ефавиренз на ден во текот на 7 дена не резултира со никакви клинички значајни фармакокинетички интеракции.

Флуконазол: Истовремената примена на поединечни дози од 1200 mg азитромицин немала ефект врз фармакокинетиката на поединечна доза на флуконазол од 800 mg. Вкупната изложеност и полувреме на азитромицин биле непроменети при истовремена примена на флуконазол, иако е забележано клинички незначајно намалување на вредноста на C_{max} на азитромицин (18%).

Индинавир: Истовремена примена на поединечни дози од 1200 mg азитромицин немала статистички значаен ефект врз фармакокинетиката на индинавирот применет во доза од 800 mg 3 пати дневно во текот на 5 дена.

Метилпреднизолон: При спроведеното испитување на фармакокинетиката кај здрави испитаници немало значајно дејство на азитромицинот врз фармакокинетиката на метил преднизолон.



Мидазолам: Истовремената примена на 500 mg азитромицин дневно во текот на 3 дена кај здрави испитаници не предизвикала клинички значајни промени во фармакокинетиката и фармакодинамиката на поединечна доза од 15 mg мидазолам.

Нелфинавир: Истовремената примена на азитромицин (1200 mg) и на нелфинавир во состојба на динамична рамнотежа (750 mg, 3 пати дневно) предизвикала зголемена концентрација на азитромицин. Не се забележани клинички значајни несакани дејства и не е потребно приспособување на дозата.

Рифабутин: Истовремената примена на азитромицин и рифабутин немала ефект врз нивните серумски концентрации. Неутропенија е забележана кај лица кои биле на комбинирана терапија со азитромицин и рифабутин. И покрај тоа што неутропенијата е поврзана со употреба на рифабутин, причинската поврзаност на комбинацијата со азитромицин не е утврдена (видете го поглавјето 4.8).

Силденафил: Кај здрави машки испитаници не е забележано дејство на азитромицинот (500 mg дневно во текот на 3 дена) врз вредностите на AUC и C_{max} на силденафилот и неговиот главен метаболит.

Терфенадин: При фармакокинетичките испитувања не се забележани интеракции помеѓу азитромицин и терфенадин. Забележани се ретки случаи каде што можноста за такви интеракции не е можно во целост да се исклучи. Меѓутоа, не постојат специфични докази за такви интеракции.

Теофилин: Не постојат докази за клинички значајна фармакокинетичка интеракција при истовремена примена на азитромицин и теофилин кај здрави испитаници.

Триазолам: Кај 14 здрави испитаници, примената на 500 mg азитромицин првиот ден и 250 mg вториот ден истовремено со 0,125 mg триазолам вториот ден, немаше значаен ефект врз вредноста на фармакокинетичките показатели за триазолам во споредба со триазолам и плацебо.

Триметоприм/сулфаметоксазол: Истовремената примена на триметоприм/сулфаметоксазол (160 mg/800 mg) во тек на 7 дена и 1200 mg азитромицин седмиот ден немаше значаен ефект врз максималната концентрација, вкупната изложеност или излачувањето преку урина ниту на триметоприм ниту на сулфаметоксазол. Серумската концентрација на азитромицин беше слична на оние кои се забележани при другите испитувања.

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА ПЛОДНОСТ, БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Не постојат адекватни и добро контролирани испитувања кај бремени жени. Испитувањата на репродуктивна токсичност кај животни се спроведени со дози во опсег на умерено токсични за мајката. При овие испитувања немало докази за штетно дејство на азитромицинот врз фетусот. Бидејќи испитувањата на репродуктивна токсичност кај животни не може секогаш да предвидат реакција кај луѓето, азитромицин смее да се користи за време на бременоста само ако е неопходно.

Доење

Нема податоци за излачување во мајчиното млеко. Бидејќи многу лекови се излачуваат во мајчиното млеко, азитромицин не треба да се користи при лекување на жени кои дојат, освен ако лекарот смета дека потенцијалната корист го оправдува потенцијалниот ризик за детето.



4.7 ВЛИЈАНИЕ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ ИЛИ РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Нема докази кои упатуваат на тоа дека азитромицинот влијае врз способноста на пациентот да управува со возила или ракува со машини.

4.8. НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Во продолжение следи приказ на несакани дејства кои се забележани во текот на клиничките испитувања и следењето на лекот по ставањето на пазар. Несаканите дејства се прикажани според органските системи и категории на зачестеност. Несаканите дејства кои се забележани во периодот по ставањето на лекот на пазар се напишани во курзив.

За приказ на зачестеноста на несаканите дејства користена е следната поделба:

Многу често ($\geq 1/10$)

Често ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)

Помалку често ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$)

Ретко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$)

Многу ретко ($< 1/10\ 000$)

Непознато (не може да се процени врз основа на достапните податоци).

Во рамките на секоја категорија на зачестеност, несаканите дејства се наведени во опаѓачки редослед во однос на тежината на несаканото дејство.

Несакани дејства кои се можеби или веројатно поврзани со азитромицинот врз основа на клинички испитувања и следење на лекот по ставањето во промет:

Органски систем	Многу често	Често	Помалку често	Ретко	Непознато
Инфекции и инфестации			Кандидијаза, орална кандидијаза, вагинална инфекција		Псевдомембранозен колитис (видете го поглавјето 4.4).
Нарушувања на крвта и на лимфниот систем			Леукопенија, неутропенија		Тромбоцитопенија, хемолитичка анемија
Нарушувања на имунолошкиот систем			Ангиоедем, преосетливост		Анафилактичка реакција (видете го поглавјето 4.4)
Нарушувања на метаболизмот и исхраната		Анорексија			
Психијатриски нарушувања			Нервоза	Агитација	Агресија, анксиозност
Нарушувања на нервниот систем		Главоболка, вртоглавица, дисгеузија, парестезија	Хипоестезија, сомноленција, несоница		Синкопа, конвулзии, психомоторна хиперактивност, анормија, агеузија,





Органски систем	Многу често	Често	Помалку често	Ретко	Непознато
Нарушувања на очите	Оштетуван е на видот	Пубност	Оштетување на слухот, тинитис	Вртоглавица	
Нарушувања на ушите и равнирот					
Срцеви нарушувања			Палпитации		Torsade de pointes (видете го) порлавање 4.4.), аритмија (видете го) порлавање 4.4) вклучувајќи вентрикуларна тахикардија
Бактеријарни нарушувања				Хипотензија	
Нарушувања на дигестивниот систем	Пролив, болка во стомакот, мачнина, надуеност	Повраќање, диспепсија	Констипација, гастритис	Панкреатитис, дископориација на јазикот	Нарушување на црниот дроб што ретко резултира со смрт (видете го) порлавање 4.4.), фулминантен хепатитис, некроза на црниот дроб, холестатска жолтица
Нарушувања на црниот дроб и на жолчката			Хепатитис	Абнормална функција на црниот дроб	Нарушување на
Нарушувања на кожата					Актна еризипелозна генерализирана еритема (AGEP), реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво	Исипување, јадеж	Стивенс-Джонсонов синдром, фотосензитивна реакција, уртикарија		Актна еризипелозна генерализирана еритема (AGEP), реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)	Токсична епидермална некролиза (TEN), мултиформен

Органски систем	Многу често	Често	Помалку често	Ретко	Непознато
на мускулно-скелетниот систем и на сврзното ткиво					
Нарушувања на бубрезите и на уринарниот систем					Акутно затајување на бубрезите, интерстициски нефритис
Општи нарушувања и реакции на местото на употреба		Замор	Едем, астенија, малаксаност, болка во градите		
Испитувања		Намален број на лимфоцитите, зголемен број на еозинофили те, намалени вредности на бикарбонат во крвта	Зголемени вредности на аспартат аминотрансфера за, зголемени вредности на аланин аминотрансфера за, зголемени вредности на крвен билирубин, зголемени вредности на уреа во крвта, зголемени вредности на креатинин во крвта, абнормални вредности на калиум во крвта		Продолжување на QT интервалот на електрокардиограмот (видете го поглавјето 4.4).

Пријавување на сомневања за несакани дејства

По добивање на одобрението за лекот, важно е пријавувањето на сомневањата за неговите несакани дејства. Со тоа се овозможува континуирано следење на соодносот на користа и ризикот од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање за несакани реакции 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 настани забележани при примена на повисоки дози од препорачаните биле слични на оние како кај препорачаните дози. Вообичаени симптоми на предозирање со макролидни антибиотици вклучуваат реверзибилно губење на слухот, тешка мачнина, повраќање и пролив. Во случај на предозирање, ако тоа е потребно, е индицирано да се примени медицински јаглен и симптоматско лекување како и вообичаени мерки за одржување на нормалните функции на организмот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМИЈА

Фармакотерапевтска група: препарати за лекување на бактериски инфекции за системска примена, макролиди,
АТС ознака: J01FA10

Механизам на дејство

Азитромицинот е макролиден антибиотик од групата на азалиди. Молекулот е изграден со додавање на атом на азот во лактонскиот прстен на еритромицин А. Хемиското име на азитромицинот е 9-деокси-9а-аза-9а-метил-9а-хомоеритримидин А. Неговата молекуларна маса е 749,0. Механизмот на дејство на азитромицинот се темели врз супресијата на синтезата на бактериските белковини со врзување на 50S поединица на рибозоми и инхибиција на транслокацијата на пептидите.

Механизам на резистенција

Резистенцијата на азитромицин може да биде вродена или стекната. Постојат три основни механизми на резистенција кај бактериите: промена на целните страни, промена на транспортот на антибиотици и модификација на антибиотичите.

Азитромицин покажува вкрстена отпорност со грам-позитивни изолати отпорни на еритромицин. Намалување на макролидната чувствителност со текот на времето е забележано особено кај *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*. Слично на тоа, забележана е и намалена чувствителност кај *Streptococcus viridans* и *Streptococcus agalactiae* (Група Б) кон други макролиди и линкозамиди.

Гранични вредности (Breakpoints)

Граничните вредности на азитромицин за типични бактериски патогени објавени од EUCASTA се:

Организам	MIC breakpoints (mg/L)	
	Чувствителен	Отпорен
<i>Staphylococcus species</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.25	> 0.5
<i>Streptococcus</i> од групата А, Б, Ц и Г	≤ 0.25	> 0.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0.25	> 0.5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0.25	> 0.5
EUCAST = Европски комитет за тестирање на антимикробна осетливост; MIC = минимална инхибиторна концентрација.		

Чувствителност

Преваленцијата на стекнатата резистенција може да варира географски и временски за одредени видови па информацијата за локална резистенција е пожелна, особено кога се лекуваат тешки

инфекции. Според потребата, побарајте совет од експерт кога локалната преваленција на резистенција е таква што користи од примената на лекот е дискутабилна најмалку кај неколку видови на инфекција.

Антибактериски спектар на азитромицинот

Вообичаено чувствителни причинители
Аеробни Грам-позитивни микроорганизми
<i>Staphylococcus aureus</i>
Метицилин-чувствителен
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Пеницилин-чувствителен
<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>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Анаеробни микроорганизми
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyriomonas spp.</i>
Други микроорганизми
<i>Chlamydia trachomatis</i>
Причинители чија стекната резистенција може да биде проблем
Аеробни Грам-позитивни микроорганизми
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Пеницилин - интермедијарно резистентен
Пеницилин - резистентен
Вродено резистентни микроорганизми
Аеробни Грам-позитивни микроорганизми
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococci MRSA, MRSE*</i>
Анаеробни микроорганизми
<i>Bacteroides fragilis</i> група

*Метицилин-резистентните стафилококи имаат многу висока преваленција на стекната резистенција на макролиди и овде се наведени бидејќи се ретко чувствителни на азитромицин.

Педијатриска популација

Врз основа на проценката на испитувањата спроведени кај деца, употребата на азитромицин не се препорачува за лекување на маларија, било како монотерапија или во комбинација со лекови базирани на хлорохин или артемисинин, бидејќи не е идентификувана не инфериорност во однос на лековите препорачани за лекување на некомплицирана маларија.



5.2 ФАРМАКОКИНЕТИКА

Апсорпција

Биорасположивоста по орална примена е приближно 37%. Максимални концентрации на лекот во плазмата се постигнуваат 2-3 часа по примена на лекот.

Дистрибуција

Орално применетиот азитромицин брзо се распределува во сите ткива. При испитувања на фармакокинетиката било видливо дека концентрациите на азитромицин мерени во ткивата се повисоки и до 50 пати отколку оние мерени во плазмата, што упатува на тоа дека лекот силно се врзува за ткивата.

Врзување за белковините во серумот е променливо зависно од концентрацијата на азитромицин во плазмата и е во распон од 12% за 0,5 µg/ml па до 52% за 0,05 µg/ml серум. Средна вредност на волуменот на распределбата во состојба на динамичка рамнотежа (VV_{ss}) е 31,1 l/kg.

Елиминација

Конечното полувреме на елиминацијата од плазмата го одразува полувремето на елиминација од ткивата и изнесува 2-4 дена.

Околу 12% од интравенски применета доза на азитромицин се излачува непроменето преку урината во рамките на три дена. Посебно високи концентрации на непроменет азитромицин најдени се во жолчката. Исто така, во жолчката се најдени и десет метаболити на азитромицин кои настанале со N- и O-деметилација, хидроксилација на дезозамин и на агликонски прстен и со разделување на конјугатот на кладинозата. Споредбата на резултатите од HPLC и микробиолошките анализи покажала дека метаболитите на азитромицин не се микробиолошки активни.

При испитувања кај животни, високи концентрации на азитромицин најдени се во фагоцитите. Исто така, утврдено е дека во текот на активна фагоцитоза повисоките концентрации на азитромицин се отпуштаат од неактивните фагоцити. Затоа кај животинските модели на местото на инфекција е измерена висока концентрација на азитромицин.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА

Забележана е појава на фосфолипидоза (интраклеточно таложење на фосфолипиди) во некои ткива (на пр. очи, дорзално базални ганглии, црн дроб, жолчен меур, бубрези, слезина и/или панкреас) кај глувци, стаорци и кучиња кај кои се применети повеќекратни дози на азитромицин. Фосфолипидоза била забележана во сличен сооднос и во ткивата на младенчињата на стаорци и кучиња во текот на неонаталниот период. Се покажало дека фосфолипидозата е реверзибилна откако ќе се прекине примената на азитромицин. Значењето на овие сознанија е непознат за животните и луѓето.

Канцерогеност

Долготрајните испитувања на карциногениот потенцијал кај животни не се спроведени, бидејќи лекот е наменет само за краткотрајна примена, а немало ниту некакви знаци кои би укажувале на можна канцерогеност.

Мутагеност

Ниту ин витро, ниту ин виво моделите на испитување не покажаа потенцијал за генетски и хромозомски мутации.



Репродуктивна токсичност

При испитувања на ембриотоксичните ефекти на азитромицин кај животни, ниту кај глувци, ниту кај стаорци не се забележани тератогени ефекти. Кај стаорци дозите од 100 и 200 mg/kg телесна маса/ден довеле до благо заостанување на феталната осификација и зголемување на телесната маса на мајките. При перинатални и постнатални испитувања по примена на азитромицин во доза од 50 mg/kg/ден и поголема, забележана е блага ретардација кај стаорци.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Јадро на таблетата

пченкарен скроб, претходно гелиран
калциум хидроген фосфат
кармелоза натриум, вмрежена
магнезиум стеарат
натриум лаурил сулфат.

Филм-обвивка

лактоза монохидрат
хипромелоза
боја титаниум диоксид (E171)
триацетин.

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не се познати.

6.3 РОК НА УПОТРЕБА

3 години.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на температура под 25° C, во оригинално пакување.

6.5 ПАКУВАЊЕ (ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО)

3 (1x3) таблети во PVC/PE/PVDC/Al блистер.

6.6 УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА / РАКУВАЊЕ И ПОСЕБНИ МЕРКИ ЗА ОТСТРАНУВАЊЕ НА ЛЕКОТ

Нема посебни барања.

7. НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

БЕЛУПО ДООЕЛ Скопје

ул. 3-Македонска бригада бр.68, 1000 Скопје, Р.С.Македонија
застапник на производителот Белупо, лекови и козметика д.д.
Улица Даница 5, 48 000 Копривница, Хрватска

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

11-7467/3

9. ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

27.09.2016 година.



10. **ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**
Јули, 2023 година.