

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

Или

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Azibiot – Азибиот 500 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 500 mg азитромицин во форма на 524 mg азитромицин дихидрат.

Експципиенс: 2.85 mg лактоза/таблета.

За целосна листа на експципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Таблетите се бели и овални, со разделна линија.

Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекоот Азибиот се користи за терапија на следните инфекции предизвикани од бактерии осетливи на азитромицин:

- инфекции на горните и долните респираторни патишта (отитис медиа, синуситис, фаринготонзилитис, акутен бактериски бронхитис, акутна егзацербација на хроничен бронхитис, пневмонија стекната во заедницата);
- инфекции на кожата и меките ткива (еритема мигранс, еризипел, импетиго и секундарни гнојни воспаленија);
- сексуално преносливи болести (уретритис и цервицитис предизвикани од *Chlamydia trachomatis* или *Neisseria gonorrhoeae* и шанкроид (мек шанкр) предизвикан од *Haemophilus ducreyi*).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Деца и адолесценти со телесна тежина повисока од 45 kg

Вкупната доза на азитромицин изнесува 1.5 g. Може да биде администрирана во дози од 500 mg еднаш дневно во рок од 3 дена. или во доза од 500 mg првиот ден, проследена со дози од 250 mg во наредните 4 дена.

Erythema migrans: доза од 1 g на првиот ден, проследена со дози од 500 mg на ден во наредните 4 дена.

Сексуално преносливи болести (*Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi* или *Neisseria gonorrhoeae*): доволна е една доза од 1 g.

Пациенти со ренална инсуфициенција

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со блага до умерена ренална инсуфициенција (креатинин клиренс $>0,6$ ml/s (40 ml/min)). Не постојат релевантни податоци за пациентите со потешко ренално нарушување.

Пациенти со хепатално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо до умерено хепатално нарушување. Кај пациентите со потешко хепатално нарушување се препорачува претпазливост.



Постари пациенти

Кај постарите пациенти се користи истата доза како и кај возрасните. Поради тоа што кај постарите пациенти може да постојат тековни проаритмични состојби, се препорачува особена претпазливост поради ризикот од развој на срцева аритмија и torsades de pointes. (погледнете во точка 4.4).

4.3 Контраиндикации

Употребата на овој лек е контраиндицирана кај пациенти со хиперсензитивност на азитромицин, еритромицин, на некој макролиден или кетолиден антибиотик, или на некој од ексципиентите наведени во точка 6.1.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Како и со еритромицин и другите макролиди, била пријавена појава на ретки сериозни алергиски реакции, вклучувајќи ангиоедем и анафилакса (ретко со фатален исход), дерматолошки реакции, вклучувајќи акутна генерализирана егзантемозна пустилоза (AGEP), Stevens-Johnson-ов синдром (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) (ретко со фатален исход) и реакција на лекот со појава на еозинофилија и системски симптоми (DRESS). Некои од овие реакции со азитромицин резултирале со појава на рекурентни симптоми и бил потребен подолг период на следење и лекување.

Доколку се појави алергиска реакција, терапијата со лекот треба да се прекине и треба да се иницира соодветна терапија. Лекарите треба да бидат свесни дека може да дојде до повторно појавување на алергиски симптоми и по прекинувањето на симптоматската терапија.

Главниот пат на елиминација на азитромицин се одвива преку црниот дроб, затоа азитромицин треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со сериозно заболување на црниот дроб. При употребата на азитромицин биле пријавени случаи на фулминантен хепатитис со потенцијал да доведе до хепатално оштетување кое е опасно по животот (погледнете во точка 4.8). Некои од овие пациенти можеби имале и претходно постоечко заболување на црниот дроб или пак земале и други хепатотоксични лекови.

Невообичаена функција на црниот дроб, хепатитис, холестатска жолтица, хепатална некроза, и хепатална слабост се пријавени, од кои некои и со смртен исход. Веднаш прекинете ја терапија со азитромицин доколку се појават знаци и симптоми на хепатитис.

Во случај на појава на знаци и симптоми на дисфункција на црниот дроб, како што се брзиот развој на астенија поврзана со жолтица, темна урина, тенденција за крварење или хепатална енцефалопатија, треба веднаш да се извршат тестови/испитувања на функцијата на црниот дроб. Администрацијата на азитромицин треба да се прекине доколку се појави дисфункција на црниот дроб.

Инфантилна хипертрофична стеноза на пилорисот (IHPS)

Последователно на употребата на азитромицин кај новороденчиња (терапија до 42 ден од животот), пријавена е појава на инфантилна хипертрофична стеноза на пилорисот (IHPS). Родителите и оние кои се грижат за детето треба да бидат информирани и да се советуваат со нивниот лекар доколку детето поврати или се појави иритабилност при хранење.

Кај пациенти кои примаат ерготамински деривати, била предизвикана појава на ерготизам преку истовремената употреба на некои макролидни антибиотици. Не постојат податоци во врска со можноста за интеракција помеѓу ергот и азитромицин. Сепак, поради постоењето на теоретска можност за појава на ерготизам, азитромицинот и ерготаминските деривати не треба да се коадминистрираат.

Како и со сите останати антибиотски препарати, се препорачува следење на можните знаци на

суперинфекција предизвикана од неосетливи микроорганизми, вклучувајќи и габи.

Дијареа поврзана со *Clostridium difficile* (CDAD) била пријавени при употребата на речиси сите антибиотици, вклучувајќи го и азитромицин, и таа може да варира во тежината, од блага дијареа до фатален колитис. Третманот со антибактериски агенси ја менува нормалната флора на дебелото црево, што доведува до прекумерен раст на *C. difficile*.

C. difficile произведува А и Б токсини кои придонесуваат за развој на CDAD. Соевите на *C. difficile* што произведуваат хипертоксин причинуваат зголемен морбидитет и морталитет, поради тоа што овие инфекции можат да бидат отпорни на антимикробната терапија и за нив може да биде потребна колектомија. CDAD мора да се земе во предвид кај сите пациенти кај кои се појавила дијареа по употребата на антибиотици. Потребна е внимателна анамнеза, бидејќи случаи на CDAD биле пријавени во текот на два месеци по администрацијата на антибактериските агенси.

Кај пациенти со тешко ренално нарушување (GFR <10 ml/min) било забележано зголемување на системската изложеност на азитромицин од 33% (погледнете во точка 5.2).

При лекувањето со други макролиди вклучувајќи го и азитромицин била забележана појава на продолжена срцева реполаризација и пролонгација на QT интервалот, што претставува ризик за развој на срцева аритмија и torsades de pointes (погледнете во точка 4.8). Поради тоа што следниве ситуации може да доведат до зголемен ризик од појава на вентрикуларни аритмии (вклучувајќи и torsade de pointes), кои може да резултираат со срцев удар (можеби и фатален). Азитромицин треба да се користи со претпазливост кај пациенти со тековни проаритмични состојби (особено кај жени и постари пациенти), како што се пациентите:

- Со вродена или документирана пролонгација на QT интервалот
- Кои тековно добиваат терапија со други активни супстанции, за кои се знае дека го продолжуваат QT интервалот, како што се антиаритмиците од класата IA (кинидин и прокаинамид) и класата III (дофетилид, амиодарон и соталол), цисаприд и терфенадин, антипсихотичните агенси, како што е пимозид, антидепресивите како што е циталопрам, и флуорокинолоните, како што се моксифлоксацин, левофлоксацин и хидроксихлорокин;.
- Со електролитни нарушувања, особено во случаи на хипокалемија и хипомагнезимија
- Со клинички значајна брадикардија, срцева аритмија или тешка срцева инсуфициенција
- Постари пациенти: постарите пациенти може да се повеќе осетливи на дејството на лекот врз QT интервалот.

Кај пациенти кои примаат терапија со азитромицин било пријавено влошување на симптомите на мијастенија гравис и нова појава на мијастеничен синдром (погледнете во точка 4.8).

Безбедноста и ефикасноста на интравенозниот азитромицин за терапија на инфекции кај децата не е утврдена.

Безбедноста и ефикасноста на лекот за превенција или терапија на микобактериум авиум комплекс (MAC) кај децата не е утврдена.

Посебни информации за некои од помошните супстанции на лекот

Филм-обложените таблети содржат лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на нетолеранција на галактоза, дефициенција на Lapp лактаза или глукозо-галактозна малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Антациди

Во една фармакокинетска студија за испитување на дејствата на истовремената администрација на антациди со азитромицин, не било забележано влијание на вкупната биодоступност, иако максималните серумски концентрации се намалиле за приближно 25%. Кај пациентите



кои примаат и азитромицин и антациди, лековите не треба да се земаат истовремено. Кoadминистрација на азитромицин гранули со продолжено ослободување за перорална суспензија со единечна доза на ко-магалдрокс од 20 ml (алуминиум хидроксид и магнезиум хидроксид) не влијае на стапката и степенот на апсорпција на азитромицин.

Цетиризин

Кај здрави волонтери, при 5-дневна терапија истовремената употреба на азитромицин со 20 mg цетиризин во стабилна состојба не довела до фармакокинетски интеракции и не довела до значителни промени на QT интервалот.

Диданозин (Дидеоксинозин)

Кoadминистрацијата на азитромицин во доза од 1200 mg на ден и диданозин, во доза од 400 mg на ден кај 6 ХИВ позитивни пациенти не покажала влијание врз фармакокинетиката во стабилна состојба на диданозин во споредба со плацебо групата.

Дигоксин и колхицин

За истовремената употреба на макролидни антибиотици, вклучувајќи го и азитромицин, со Р-гликопротеински супстрати како што се дигоксин и колхицин, било пријавено дека резултира со зголемување на серумските нивоа на Р-гликопротеинскиот супстрат. Поради тоа, ако се администрираат истовремено азитромицин и Р-гликопротеински супстрати од типот на дигоксин, треба да се има во предвид можноста за покачени серумски концентрации на супстратот. За време на терапијата со азитромицин и по неговото прекинување, неопходно е клиничко следење, а можеби и следење на серумското ниво на дигоксин.

Зидовудин

Азитромицин во поединечни дози од 1000 mg и во повеќекратни дози од 1200 mg или 600 mg, немал влијание врз плазматската фармакокинетика на зидовудин и врз уринарната елиминација на зидовудин и неговиот глукуронски метаболит. Сепак, азитромицин ја зголемува концентрацијата на фосфорилиран зидовудин, клинички активниот метаболит, во периферните крвни мононуклеарни клетки. Клиничката релевантност на овие податоци не е позната, но може да им биде корисна на пациентите.

Азитромицин нема значителна интеракција со хепаталниот цитохром систем P450. Не се смета дека подлежи на фармакокинетски интеракции какви што се забележани со еритромицин и останатите макролиди. Азитромицинот не доведува до хепатална индукција или деактивација на цитохром P450 преку комплексот цитохром-метаболит.

Ергот деривати

Поради теоретската можност за појава на ерготизам, истовремената употреба на азитромицин со ерготамински деривати не се препорачува (погледнете во точка 4.4). Биле спроведени фармакокинетски студии помеѓу азитромицин и следните лекови за кои е познато дека се метаболизираат во значителна мера со посредство на цитохром P450.

Аторвастатин

Кoadминистрацијата на аторвастатин (10 mg дневно) и азитромицин (500 mg дневно) не ги менува плазматските концентрации на аторвастатин (врз основа на анализата на инхибицијата на HMG CoA-редуктаза). Сепак, пост-маркетиншки биле пријавени случаи на рабдомиолиза кај пациенти кои примале азитромицин со статини.

Карбамазепин

Во една студија на фармакокинетски интеракции кај здрави волонтери, не било забележано значително дејство на плазматските нивоа на карбамазепин или на неговиот активен метаболит, кај пациентите кои истовремено примале азитромицин.

Циметидин



Во една фармакокинетска студија на дејството на фармакокинетиката на азитромицин на единечна доза на циметидин, даден 2 часа пред азитромицин, не била забележана промена на фармакокинетиката на азитромицин.

Перорални антикоагуланси од Кумарински Тип

Во една фармакокинетска студија на интеракции, азитромицин не го изменил антикоагулантното дејство на единечна доза варфарин од 15 mg, администрирано кај здрави доброволци. Постојат пост-маркетиншки извештаи за потенцирана антикоагулација по истовремена употреба на азитромицин и перорални антикоагуланси од кумарински тип. Иако не била утврдена причинско-последична поврзаност, треба да се земе во предвид почесто мониторирање на протромбинското време, кога азитромицин се користи кај пациенти кои примаат перорални антикоагуланси од кумарински тип.

Циклоспорин

Во една фармакокинетска студија кај здрави доброволци на кои им била администрирана доза азитромицин од 500 mg/ден во период од 3 дена и потоа им била администрирана единечна перорална доза циклоспорин од 10 mg/kg, било забележано значително зголемување на C_{max} и AUC₀₋₅ на циклоспорин. Поради тоа, треба претпазливо да се разгледа истовремената администрација на овие лекови. Доколку истовремената администрација на овие лекови е неопходна, треба да се следат нивоата на циклоспорин и дозата соодветно да се приспособи.

Ефавиренц

Истовремена администрација на единечна доза азитромицин од 600 mg и ефавиренц од 400 mg дневно во период од 7 дена не резултирала со некакви клинички значајни фармакокинетски интеракции.

Флуконазол

Истовремената администрација на единечна доза азитромицин од 1200 mg не ја менува фармакокинетиката на единечна доза флуконазол од 800 mg. Вкупната изложеност и полуживотот на азитромицин не биле променети при истовремена употреба со флуконазол, меѓутоа, забележано е клинички незначително намалување на C_{max} (18%) на азитромицин.

Индинавир

Истовремената администрација на единечна доза азитромицин од 1200 mg нема статистички значајно дејство врз фармакокинетиката на индинавир, администриран во доза од 800 mg три пати на ден во период од 5 дена.

Метилпреднизолон

Во една фармакокинетска студија на интеракции кај здрави волонтери, азитромицин не покажал значително влијание врз фармакокинетиката на метилпреднизолон.

Мидазолам

Кај здрави доброволци, коадминистрацијата на азитромицин 500 mg/ден во период од 3 дена, не предизвикала клинички значајни промени на фармакокинетиката и фармакодинамиката на единечна доза мидазолам од 15 mg.

Нелфинавир

Истовремената администрација на азитромицин (1200 mg) и нелфинавир во стабилна состојба (750 mg три пати дневно), резултирала со зголемување на концентрациите на азитромицин. Не биле забележани клинички значајни несакани дејства и не е потребно прилагодување на дозата.

Рифабутин

Истовремена администрација на азитромицин и рифабутин немала влијание на серумските концентрации на ниеден лек.

Неутропенија била забележана кај испитаниците кои примале истовремена терапија со азитромицин и рифабутин. Иако појавата на неутропенија била поврзана со употребата на



рифабутин, не е утврдена причинска врска со комбинацијата со азитромицин (погледнете во точка 4.8).

Силденафил

Кај здрави волонтери од машкиот пол, нема докази за дејството на азитромицин (500 mg дневно во период од 3 дена) на AUC и C_{max} на силденафил или на неговиот главен циркулирачки метаболит.

Терфенадин

Во фармакокинетските студии не постојат докази за интеракција помеѓу азитромицин и терфенадин. Пријавени се ретки случаи каде што можноста за таква интеракција не може да биде целосно исклучена, но сепак нема конкретни докази дека таквата интеракција се појавила.

Теофилин

Нема докази за клинички значајни фармакокинетски интеракции при истовремената употреба на азитромицин и теофилин кај здрави волонтери.

Триазолам

Кај 14 здрави доброволци, истовремената употреба на азитромицин во доза од 500 mg првиот ден и 250 mg вториот ден, со триазолам во доза од 0.125 mg вториот ден, немала значајно влијание на фармакокинетските променливи на триазолам во споредба со истовремената употреба на триазолам и плацебо.

Триметоприм/сулфаметоксазол

Истовремена употреба на триметоприм/сулфаметоксазол ДС (160 mg/800 mg) во период од 7 дена, со азитромицин 1200 mg, на седмиот ден немале значително дејство врз максималните концентрации, вкупната изложеност или уринарната екскреција на триметоприм или сулфаметоксазол. Серумските концентрации на азитромицин биле слични со забележаните во останатите студии.

Лекови кои го продолжуваат QT интервалот

Азитромицин не треба да се употребува истовремено со други активни супстанции кои го пролонгираат QT интервалот (погледнете во точка 4.4).

4.6 Бременост и лактација

Бременост

Не постојат адекватни податоци за употребата на азитромицин кај бремени жени. Во студиите за репродуктивна токсичност кај животни, забележано е дека азитромицин ја преминува плацентата, но не биле забележани тератогени дејства. Безбедноста на азитромицин во однос на употребата за време на бременоста не е потврдена. Поради тоа, азитромицин за време на бременоста треба да се применува само доколку користа од терапијата го надминува ризикот.

Доење

Пријавено е дека азитромицин преминува во мајчиното млеко. Ограничените информации достапни од објавените податоци во литературата индицира дека азитромицин е присутен во мајчиното млеко во проценета највисока средна дневна доза од 0,1 до 0,7 mg/kg/дневно. Не беа забележани сериозни несакани дејства од азитромицин кај новороденчињата кои беа доени. Мора да се донесе одлука дали да се прекине со доење или да се прекине/воздржи од терапија со азитромицин имајќи го во обзир беневитот од доењето за бебето и беневитот од терапијата за мајката.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Не постојат докази кои укажуваат на фактот дека азитромицин може да има влијание врз способноста на пациентот за возење или за ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства кои што можат да се појават за време на терапијата со азитромицин се класифицирани во следните групи според честотата на појавување:

- многу чести ($\geq 1/10$)
- чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$)
- помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $<1/100$)
- ретки ($\geq 1/10,000$ до $<1/1,000$)
- многу ретки ($< 1/10,000$)
- непознати (честотата не може да се пресмета од достапните податоци)

Во рамки на секоја група, несаканите дејства се дадени почнувајќи од најсериозното.

Честота на појавување на несакани дејства дадена според поединечни системи на органи.

Несакани дејства кои би можеле да бидат или се веројатно поврзани со азитромицин врз основа на искуствата од клиничките испитувања и пост-маркетиншкото следење:

	Многу чести	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Непозната честота
Инфекции и инфестации			Кандидијаза, вагинална инфекција, пневмонија, габична инфекција, бактериска инфекција, фарингитис, гастроентеритис, респираторно нарушување, ринитис, орална кандидијаза			Псевдомембранозен колитис (погледнете во точка 4.4)
Нарушувања на крвта и лимфниот систем			Леукопенија, неутропенија, еозинофилија			Тромбоцитопенија, хемолитичка анемија
Нарушувања на имунолошкиот систем			Ангиоедем, хиперсензитивност			Анафилактична реакција (погледнете во точка 4.4)
Нарушувања на метаболизмот			Анорексија			

и исхраната						
Психијатриски и нарушувања			Нервоза, инсомнија	Агитираност		Агресија, анксиозност делириум, халуцинации
Нарушувања на нервниот систем		Главоболка	Вртоглавица, поспаност, дисгеузија, парестезија			Синкопа, конвулзии, хипоестезија, психомоторна хиперактивност, аносмија, агезија, паросмија, мијастенија гравис (погледнете во точка 4.4).
Нарушувања на очите			Визуелни нарушувања			
Нарушувања на ушите и ушниот лабиринт			Нарушување на ушите, вертиго			Нарушен слух, вклучувајќи глувост и/или тинитус
Кардијални нарушувања			Палпитации			Torsades de pointes (погледнете во точка 4.4), аритмија (погледнете во точка 4.4), вклучувајќи и вентрикуларна тахикардија продолжен QT интервал на електрокардиограм (погледнете во точка 4.4)
Васкуларни нарушувања			Напливи на топлина			Хипотензија
Респираторни, торакални			Диспнеа, епистакса			



и медијастниални нарушувања						
Гастроинтестинални нарушувања	Дијареа	Повраќање, болки во стомакот, гадење	Констипација, флатулениција, диспепсија, гастритис, дисфагија, абдоминална подуеност, сува уста, подждригнување, улцерации во устата, саливарна хиперсекреција			Панкреатитис, дисколораација на јазик
Хепатобилијарни нарушувања				Абнормална функција на црниот дроб, холестатска жолтица		Хепатална инсуфициенција (која ретко резултира со смрт) (погледнете во точка 4.4) фулминантен хепатитис, хепатална некроза
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво			Исип, пруритус, уртикарија, дерматитис, сува кожа, хиперхидроза	Фотосензитивни реакции, акутна генерализирана егзантемозна пустилоза (AGEP) Реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (погледнете во точка 4.4)		Stevens-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформ
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво и коските			Остеоартритис, мијалгија, болки во грбот, болки во вратот			Артралгија
Ренални и уринарни			Дизурија, бубрежна			Акутна ренална

нарушувања			болка			инсуфициен ција, интерстициј ален нефритис
Нарушувања на репродуктив ниот систем и градите			Метрорагија, нарушување на тестисите			
Општи нарушувања и состојби на местото на администрац ија		Болка на местото на инјектира ње *, воспалени е на местото на инјектира ње	Едем, астенија, слабост, замор, едем на лицето, болка во градите, пирексија, болка, периферен едем			
Испитувања		Намален број на лимфоцит и, зголемен број на еозинофил и, намалени нивоа на бикарбона ти во крвта, зголемен број на базофили, зголемен број на моноцити, зголемен број на неутрофил и	Зголемени нивоа на аспартат аминотрансфе раза, зголемени нивоа на аланин аминотрансфе раза, зголемени нивоа на билирубин во крвта, зголемени нивоа на уреа во крвта, зголемени нивоа на креатинин во крвта, абнормални нивоа на калиум во крвта, зголемени нивоа на алкална фосфатаза во крвта, зголемени нивоа на хлорид, зголемени нивоа на гликоза,			



			зголемен број на тромбоцити, намалени нивоа на хематокрит, зголемени нивоа на бикарбонат, абнормални нивоа на натриум			
Повреда и труење			Постоперативни компликации			

* само за прашокот за раствор за инфузија

Несакани дејства кои можат да бидат или се веројатно поврзани со профилакса на Микобактериум Авиум Комплекс (*Mycobacterium avium Complex*) и терапија врз основа на искуствата од клиничките испитувања и пост-маркетиншкото следење. Овие несакани дејства се разликуваат по природата или фреквенцијата од оние несакани дејства кои се пријавени со формулациите со брзо ослободување или со продолжено ослободување:

	Многу чести	Чести	Помалку чести
Нарушувања на метаболизмот и исхраната		Анорексија	
Нарушувања на нервниот систем		Вртоглавица, главоболка, парестезија, дисгеузија	Хипоестезија
Нарушувања на очите		Визуелни нарушувања	
Нарушувања на ушите и ушниот лавиринт		Глувост	Нарушување на слухот, тиниус
Кардијални нарушувања			Палпитации
Гастроинтестинални нарушувања	Дијареа, стомачна болка, гадење, флатуленција, абдоминална подуеност, течна столица		
Хепатобилијарни нарушувања			Хепатитис
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		Исип, Пруритус	Stevens-Johnson-ов синдром, Фотосензитивни реакции
Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво и коските		Артралгија	

Општи нарушувања и состојби на местото на администрација		Замор	Астенија, Слабост
--	--	-------	-------------------

Ако се појават сериозни несакани дејства, третманот треба да се прекине.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот 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 кои се појавуваат при повисоки дози од препорачаните, се слични на забележаните при нормалните дози. Во случај на предозирање, треба да се применат општи симптоматски и супортивни мерки, во зависност од потребите.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: макролиди, АТС код: J01FA10.

Како и другите макролиди, азитромицинот се врзува за субединицата 50S на бактерискиот рибозом и ја инхибира протеинската синтеза. Како резултат на тоа, бактериската клетка престанува да функционира нормално.

Азитромицин поседува бактериостатско и бактерицидно дејство врз голем број на клинички значајни аеробни и анаеробни Грам-позитивни и Грам-негативни бактерии, атипични патогени (микоплазми, уреоплазми, хламидија) и атипични микобактерии.

Механизам на резистентност

Бактериската резистентност на азитромицин може да биде природна (наследна) или стекната. Постојат три главни механизми на резистентност кај бактериите: промена на целното место, промена на транспортот на антибиотикот (активно извлекување од клетката) и модификација на антибиотикот.

Табела 1: Важни бактерии кои се осетливи на азитромицин

Аеробни, Грам-позитивни бактерии	Аеробни, Грам-негативни бактерии
<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * (37%) <i>Staphylococcus aureus</i> * (осетливи на метацилин, 17%) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Corynebacterium</i> spp. <i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> * (1.6%) <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> * (2%) <i>Legionella pneumophila</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Campylobacter</i> spp. <i>Bordetella pertussis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Haemophilus ducreyi</i>
Анаеробни, Грам-позитивни бактерии	Анаеробни, грам-негативни бактерии
<i>Fusobacterium necrophorum</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus</i> spp.	<i>Bacteroides</i> spp. <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Prevotella bivia</i>



<i>Peptostreptococcus</i> spp.	
<i>Propionibacterium acnes</i>	
Други микроорганизми	
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
<i>Mycoplasma hominis</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	
<i>Borrelia burgdorferi</i>	
<i>Treponema pallidum</i>	
<i>Toxoplasma gondii</i>	
<i>Mycobacterium avium complex</i>	

* Податоци за стекната отпорност на поединечните микроорганизми или инциденцата на резистентност во ЕУ (вредности во целина)

Стандардизираната процедура (NCCLS, *Национален комитет за клинички лабораториски стандарди*) врз основа на метод на разредување се користи за одредување на бактериската осетливост на азитромицин. Бактеријата е осетлива на азитромицин ако MIC е $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ и е отпорна ако MIC е $\geq 8 \mu\text{g/ml}$. За стрептококите, вклучувајќи *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*, граничната точка на осетливост е MIC $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ и граничната точка на отпорност е MIC $\geq 2,0 \mu\text{g/ml}$. *Haemophilus influenzae* е подложна ако MIC е $\leq 4 \mu\text{g/ml}$.

Во моментов нема препорачани гранични вредности на осетливост од страна на NCCLS за *Enterobacteriaceae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis* и *Mycobacterium avium* комплекс.

Педијатриска популација

Последователно на проценката на студиите изведени кај деца, не се препорачува употребата на азитромицин како монотерапија за лекување на маларија, нити во комбинација со лекови базирани на хлорокин или артемисинин, затоа што не беше установена неинфериорност за лекови против маларија кои се препорачани за терапија при некомплицирани случаи на маларија.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Биорасположивоста на азитромицин по перорална администрација изнесува приближно 37%. Највисоките концентрации во плазмата се постигнуваат 2-3 часа по земањето на лекот.

Дистрибуција

Во фармакокинетските студии било докажано дека измерените концентрации на азитромицин во ткивата се значително повисоки (до 50 пати повисоки) од плазматските концентрации. Азитромицин лесно преминува во фибробластите, полиморфонуклеарните леукоцити, моноцитите и алвеоларните макрофаги. Високите концентрации на азитромицин во белите дробови, крајниците и простатата се одржуваат дури и кога концентрациите во серумот паѓаат под нивоата што можат да се детектираат. Концентрациите на азитромицин во целните ткива - белите дробови, крајниците и простатата ги надминуваат MIC₉₀ за патогените микроорганизми веќе по администрацијата на една таблета од 500 mg.

Метаболизам и елиминација

Полуживотот на азитромицин изнесува приближно 68 часа. Лекот интензивно се метаболизира во црниот дроб. Метаболитите не се микробиолошки активни. Лекот се излучува првенствено во фецесот и помалку од 10% во урината.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста



Во студиите кај животни, високи концентрации на азитромицин биле пронајдени во фагоцитите. Во експериментални модели, повисоки концентрации на азитромицин се ослободуваат за време на активна фагоцитоза отколку од не-стимулираните фагоцити. Во моделите на животни, ова резултира со високи концентрации на азитромицин кои се присутни и на местото на инфекцијата.

Во студии со високи дози кај животни, со давање на концентрации на лекот кои се за 40 пати повисоки од оние што се користат во клиничката пракса, било забележано дека азитромицин предизвикува фосфолипидоза, генерално без забележливи токсиколошки последици. Не постојат докази дека овој наод има значење за нормалната употреба на азитромицин кај луѓето.

Ефектите на азитромицин во неклиничките студии биле забележани само при изложености кои се сметаат за значително повисоки од максималната изложеност на човекот, што укажува на мало значење за клиничката употреба.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

- *Јадро на таблетата*
прежелатиниран скроб
кросповидон
безводен калциум хидроген фосфат
натриум лаурилсулфат
магнезиум стеарат (E572)

- *Филм-обвивка на таблетата*
хипромелоза (E464)
титаниум диоксид (E171)
лактоза монохидрат
триацетин (E1518)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

5 години.

6.4 Начин на чување

За овој лек не се потребни посебни услови за чување.

6.5 Пакување

Блистер (Al фолија/PVC фолија): 3 филм-обложени таблети од 500 mg (1 блистер со 3 таблети), во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебно упатство за употреба..

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република



Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-5884/4

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на прво решение: 31.10.2013

Датум на последна обнова: 04.04.2019

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јуни 2024

