

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

AZITRO 250 mg
AZITRO 500 mg
Azithromycin
Филм-обложени таблети

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

AZITRO 250 mg филм-обложени таблети
AZITRO 500 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

AZITRO 250 mg филм-обложени таблети: Секоја таблета содржи 250 mg азитромицин дихидрат еквивалентно на 250 mg азитромицин.

Ексципиенси: натриум карбоксиметилцелулоза 9.0 mg, натриум лаурил сулфат 7.5 mg.

За комплетната листа на ексципиенси видете дел 6.1

AZITRO 500 mg филм-обложени таблети: Секоја таблета содржи 500 mg азитромицин дихидрат еквивалентно на 500 mg азитромицин.

Ексципиенси: натриум карбоксиметилцелулоза 18.0 mg, натриум лаурил сулфат 15.0 mg.

За комплетната листа на ексципиенси видете дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

AZITRO 250 mg:

Филм-обложени таблети.

Бели, издолжени, хомогени, без мирис филм-обложени таблети со врежана ознака "AZITRO" на едната страна.

AZITRO 500 mg:

Филм-обложени таблети.

Бели, издолжени, хомогени, без мирис филм-обложени таблети со врежана ознака "AZITRO" на едната страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

AZITRO е индициран за третман на следните инфекции предизвикани од микроорганизми кои се осетливи на азитромицин (видете дел 5.1):

- Бронхитис
- Вонболнички стекната пневмонија
- Синуситис



- Фарингитис/тонзилитис (видете дел 4.4 во однос на стрептококните инфекции)
- Отитис медиа
- Инфекции на кожата и меките ткива
- Некомплицирани генитални инфекции предизвикани од *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*

Треба да се земат во предвид официјалните водичи за соодветна употреба на антибиотици.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

AZITRO треба да се даде како единечна дневна доза.

Како и најголемиот број други антибиотици, AZITRO таблетите треба да се даваат најмалку 1 час пред или 2 часа по јадење.

Деца со телесна тежина над 45 kg и возрасни, вклучително и постари пациенти

Вкупната доза на азитромицин изнесува 1500 mg која треба да се даде во тек на три дена (500 mg еднаш на ден).

Кај некомплицирани генитални инфекции предизвикани од *Chlamydia trachomatis*, тераписката доза изнесува 1000 mg како еднократна перорална доза. За осетлива *Neisseria gonorrhoea* препорачаната доза е 1000 mg или 2000 mg азитромицин во комбинација со 250 mg или 500 mg цефтриаксон согласно локалните клинички тераписки водичи. За пациентите кои се алергични на пеницилин и/или цефалоспорини, докторот треба да ги следи локалните тераписки водичи.

Педијатриска популација

Кај деца со телесна тежина под 45 kg

AZITRO таблетите не се погодни за деца под 45 kg.

Ренална оштетувања

Кај пациенти со благо до умерено оштетена бубрежна функција (GFR 10-80 ml/min) не е потребно прилагодување на дозата. Претпазливост е потребна при употреба на азитромицин кај пациенти со тешки оштетувања на бубрежната функција (GFR < 10 ml/min) (видете ги деловите 4.4 и 5.2).



Хепатална оштетувања

Бидејќи азитромицинот се метаболизира во црниот дроб и се излучува во жолчката, лекот не треба да се дава на пациенти кои имаат сериозни болести

на црниот дроб. Не се спроведени истражувања за лекување на таквите пациенти со азитромицин (видете дел 4.4).

Начин на употреба

AZITRO таблетите се наменети само за перорална употреба.

4.3 Контраиндикации

AZITRO е контраиндициран кај пациенти со позната хиперсензитивност кон азитромицин, еритромицин, на било кој друг макролиден или кетолиден антибиотик или кон било кој од од еципиенсите (наведени во делот 6.1).

4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредувања

Хиперсензитивност

Како и со еритромицин и другите макролиди, биле пријавени сериозни алергиски реакции, вклучувајќи ангионевротичен едем и анафилакса (ретко со фатален исход), акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (AGEP) и реакција на лек со еозинофилија и системски симптоми (DRESS) have been reported. Некои од овие реакции со азитромицин резултирале со рекурентни симптоми за кои бил потребен подолг период на опсервација и третман.

Хепатотоксичност

Поради фактот што главниот пат на елиминација на азитромицин се одвива преку црниот дроб, 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 (видете дел 4.8). Некои од овие пациенти можеби имале и претходно постоечко заболување на црниот дроб или пак земале и други хепатотоксични лекови.

Во случај на појава на знаци и симптоми на дисфункција на црниот дроб, како што се брз развој на астенија поврзана со жолтица, темна урина, тенденција за крвавење 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.

Ергот деривати

Кај пациенти кои примаат ергот деривати, била предизвикана појава на ерготизам при истовремената употреба на некои макролидни антибиотици. Не постојат податоци поврзани со можноста за интеракција помеѓу ергот и азитромицин. Сепак, поради постоењето на теоретска можност за појава на ерготизам, азитромицинот и ергот деривати не треба да се администрираат истовремено.

Продолжување на QT интервалот

При лекувањето со други макролиди била забележана појава на продолжена срцева реполаризација и QT интервалот, што претставува ризик за развој на



срцева аритмија и torsades de pointes. Сличен ефект со азитромицин не може комплетно да се исклучи кај пациенти со зголемен ризик за продолжена срцева реполаризација (видете дел 4.8); поради тоа, потребна е претпазливост при третман на пациенти:

- Со конгенитален или документиран продолжен QT,
- Кои тековно земаат терапија со други активни супстанции, за кои се знае дека го продолжуваат QT интервалот, како што се антиаритмиците од класата IA и III, цисаприд и терфенадин,
- Со електролитни нарушувања, особено во случаи на хипокалемија и хипомагнезијемија,
- Со клинички значајна брадикардија, срцева аритмија или тешка срцева инсуфициенција.

Суперинфекција

Како и со сите останати антибиотски препарати, се препорачува следење на можните знаци на суперинфекција предизвикана од неосетливи микроорганизми, вклучувајќи и габи.

Дијареја поврзана со Clostridium difficile

Дијареја поврзана со *Clostridium difficile* (CDAD) била пријавена при употребата на речиси сите антибиотици, вклучувајќи го и азитромицин, и таа може да варира во тежината, од блага дијареја до фатален колитис. Соевите на *C. difficile* продуцираат хипертоксин А и Б кои придонесуваат за развој на CDAD. Соевите на *C. difficile* што продуцираат хипертоксин причинуваат зголемен морбидитет и морталитет, поради тоа што овие инфекции можат да бидат отпорни на антимикуробната терапија и за нив може да биде потребна колектомија. Поради тоа, CDAD мора да се земе во предвид кај сите пациенти кај кои се појавила дијареја по употребата на антибиотици. Потребна е внимателна анамнеза, бидејќи случаи на CDAD биле пријавени во текот на два месеци по администрацијата на антибактериските агенси. Треба да се има во предвид прекинување на терапијата со азитромицин и администрација на специфичен третман за *C. difficile*.

Стрептококни инфекции

Пеницилинот вообичаено е лек од прв избор за терапија на фарингитис/тонзилитис предизвикани од *Streptococcus pyogenes* и за профилакса на акутна ревматска треска. Азитромицин генерално е ефикасен против стрептококите во орофаринксот, но не се достапни податоци кои ја докажуваат ефикасноста на азитромицин за спречувањето на акутната ревматска треска.

Ренално нарушување

Кај пациенти со тешко ренално нарушување (GFR <10 ml/min) било забележано зголемување на системската експозиција на азитромицин за 33% (видете дел 5.2).

Мијастенија гравис

Кај пациенти кои примаат терапија со азитромицин било пријавено влошување на симптомите на мијастенија гравис и нова појава на мијастеничен синдром



(видете дел 4.8).

Содржина на натриум

Секоја таблета AZITRO содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум; со оваа доза не се очекуваат несакани ефекти поврзани со натриум.

AZITRO таблетите се наменети само за перорална употреба.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Антациди

Во една фармакокинетска студија за испитување на ефектите на истовремената администрација на антациди со азитромицин, не било забележано влијание на вкупната биорасположивост, иако максималните серумски концентрации се намалиле за приближно 24%. Кај пациентите кои примаат и азитромицин и антациди, лековите не треба да се земаат истовремено.

Цетиризин

Кај здрави доброволци, при 5-дневна терапија истовремената употреба на азитромицин со 20 mg цетиризин во “steady-state” 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 “steady-state” состојба на диданозин во споредба со плацебо групата.

Дигоксин и колхицин

Истовремената администрација на макролидни антибиотици, вклучувајќи го и азитромицин, со П-гликопротеински субстрати какви што се дигоксин и колхицин, е пријавено дека резултирала со зголемување на серумското ниво на П-гликопротеинските субстрати. Поради тоа, ако азитромицин и П-гликопротеинските субстрати каков што е дигоксин се администрираат заедно, треба да се има во предвид можноста од зголемени серумски концентрации на дигоксин. Потребен е клинички мониторинг и одредување на серумското ниво на дигоксин во текот на третманот со азитромицин, како и после неговото прекинување ако е потребно.

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. Меѓутоа, администрацијата на азитромицин ја зголемува концентрацијата на фосфорилиран зидовудин, клинички активниот метаболит, во периферните крвни мононуклеарни клетки. Клиничкото зачење на овие наоди 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 инактивација на цитохром P450 преку комплексот цитохром-метаболит.

Ергот деривати

Поради теоретската можност за појава на ерготизам, истовремената употреба на азитромицин со ергот деривати не се препорачува (видете дел 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

Истовремената администрација 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).

Карбамазепин

Во една фармакокинетска интеракциона студија кај здрави доброволци, не било забележано значителен ефект на плазматските нивоа на карбамазепин или на неговиот активен метаболит, кај пациентите кои истовремено примале азитромицин.

Циметидин

Во една фармакокинетска студија за испитување на ефектот 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 интеракциона студија, азитромицин не го изменил антикоагулантното дејство на единечна доза на варфарин од 15 mg, администриран 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 на 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 (за 24%, односно 21%), но не биле регистрирани сигнификантни промени во вредностите на AUC_{0-∞}. 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

Истовремена администрација на единечна доза азитромицин од 1200 mg не ја менува фармакокинетиката на единечна доза на флуконазол од 800 mg. Вкупната експозиција и полуживотот на азитромицин не биле променети при истовремена употреба со флуконазол, меѓутоа, забележано е клинички незначително намалување на Стах (18%) на азитромицин.

Индинавир

Истовремената администрација на единечна доза на 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 интеракциона студија кај здрави доброволци, 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 фармакодинамијата на единечна доза на мидазолам од 15 mg.

Нелфинавир

Истовремената администрација на азитромицин (1200 mg) и нелфинавир во состојба на steady-state (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

Истовремената 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 (видете дел 4.8).

Силденафил

Кај здрави доброволци од машкиот пол, нема докази за дејство на азитромицин (500 mg дневно во период од 3 дена) на AUC на Стах 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 доброволци.

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 варијабли на триазолам во споредба со истовремената употреба на триазолам и плацебо.

Триметоприм/сулфаметоксазол

Истовремена употреба на триметоприм/сулфаметоксазол DS (160 mg/800 mg) во период од 7 дена, со азитромицин 1200 mg, на седмиот ден немале значително дејство врз максималните концентрации, вкупната експозиција или уринарната екскреција на триметоприм или сулфаметоксазол. Серумската концентрација на азитромицин била слична со оние регистрирани во останатите студии.

4.6 Фертилитет, бременост и доење

Бременост

Анималните репродукциони студии се спроведени со дози кои со кои се постигнуваат умерено токсични концентрации за мајката. Во овие студии не се регистрирани податоци за оштетувања на фетусот поврзани со употребата на азитромицин. Меѓутоа, нема соодветни добро контролирани студии кај бремени жени. Поради тоа што анималните репродукциони студии не се секогаш предиктивни за хуманиот одговор, азитромицин треба да се користи во текот на бременоста само ако е навистина неопходен.

Лактација

Нема податоци за секреција во мајчиното млеко. Бидејќи многу лекови се излучуваат во хуманото млеко, азитромицин не треба да се користи за третман кај жени кои дојат освен ако докторот не смета дека потенцијалнат корист е поголема од потенцијалниот ризик по доенчето.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Нема докази кои укажуваат на тоа дека азитромициноот може да има влијание врз способноста за возење или ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

AZITRO добро се поднесува и е со ниска инциденца на несакани ефекти.

Во делот подолу се наведени несаканите дејства кои се идентификувани преку



искуствата стекнти од клиничките испитувања и пост-маркетиншкото следење, дадени според орган систем орган класа и фреквенција. Несаканите дејства идентификувани во пост-маркетиншкото искуство се дадени со закосени букви. Класифицирањето на фреквенцијата е дефинирано на следниот начин:

- 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 ($< 1/10\ 000$)
- Непозната (фреквенцијата не може да се утврди од достапните податоци)

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

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

Инфекции и инфестации

Помалку често ($\geq 1/1,000$ to $<1/100$)

Кандидијаза, орална кандидијаза, вагинална инфекција

Непозната (не може да се утврди од достапните податоци)

Псеудомембранозен колитис (видете дел 4.4)

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Помалку често ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Леукопенија, неутропенија

Непозната (не може да се утврди од достапните податоци)

Тромбоцитопенија, хемолитичка анемија

Нарушувања на имунолошкиот систем

Помалку често ($\geq 1/1,000$ to $<1/100$)

Ангиоедем, хиперсензитивност

Непозната (не може да се утврди од достапните податоци)

Анафилактичка реакција (видете дел 4.4)

Метаболни и нутритивни нарушувања

Често ($> 1/100$, $< 1/10$)

Анорексија

Психијатриски нарушувања

Помалку често ($\geq 1/1,000$ to $<1/100$)

Нервоза



Ретко ($> 1/10000$, $< 1/1000$)

Агитација

Непозната (не може да се утврди од достапните податоци)

Агресивност, анксиозност

Нарушувања на нервниот систем

Често ($> 1/100$, $< 1/10$)

Зашеметеност, главоболка, парестезии, дисгеузија

Помалку често ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Хипоестезија, сомноленција, инсомнија

Непозната (не може да се утврди од достапните податоци)

Синкопа. Конвулзии, психомоторна хиперактивност, аносмија, агеузија, паросмија, миастенија гравис (видете дел 4.4).

Нарушувања на окото

Често ($> 1/100$, $< 1/10$)

Визуелно нарушувања

Нарушувања на увото и лабиринтот

Често ($> 1/100$, $< 1/10$)

Глувост

Помалку често ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Оштетен слух, тинитус

Ретко ($> 1/10000$, $< 1/1000$)

Вртоглавица

Срцеви нарушувања

Помалку често ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Палпитации

Непозната (не може да се утврди од достапните податоци)

Torsades de pointes (видете дел 4.4), аритмија (видете дел 4.4) вклучувајќи вентрикуларна тахикардија

Васкуларни нарушувања

Непозната (не може да се утврди од достапните податоци)

Хипотензија

Гастроинтестинални нарушувања

Многу често ($\geq 1/10$)



Дијареа, стомачна болка, мачнина, флатуленција

Често ($> 1/100$, $< 1/10$)

Повраќање, диспепсија

Помалку често ($> 1/1000$, $< 1/100$)

Гастритис, опстипација

Непозната (не може да се утврди од достапните податоци)

Панкреатитис, дисколорација на јазикот

Хепатобилијарни нарушувања

Помалку често ($> 1/1000$, $< 1/100$)

Хепатитис

Ретко ($> 1/10000$, $< 1/1000$)

Хепатални функционални абнормалности

Непозната (не може да се утврди од достапните податоци)

Хепатална инсуфициенција (видете дел 4.4), која ретко резултирала со смрт, фулминантне хепатитис, хепатална некроза, холестатска жолтица

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Често ($> 1/100$, $< 1/10$)

Пруритус и раш

Помалку често ($> 1/1000$, $< 1/100$)

SJS, фотосензитивни реакции, уртикарија

Ретко ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

Акутна генерализирана егзантематозна пустулоза (AGEP)*§

Реакција на лек со еозинофилија и системски симптоми (DRESS)*§

Непозната (не може да се утврди од достапните податоци)

TEN, мултиформен еритем

Мускулоскелетни и сврзно ткивни нарушувања

Често ($> 1/100$, $< 1/10$)

Артралгија

Ренални и уринарни нарушувања

Непозната (не може да се утврди од достапните податоци)

Акутна ренална инсуфициенција, интерстицијален нефритис

Општи нарушувања и состојби на местото на администрација

Често ($> 1/100$, $< 1/10$)



Замор

Помалку често (> 1/1000, < 1/100)

Болка во градите, едем, малаксаност, астенија

Испитувања

Често (> 1/100, < 1/10)

Намален број на лимфоцити, зголемен број на еозинофили, намален број на бикарбонати во крвта

Помалку често (> 1/1000, < 1/100)

Зголемена аспартат аминотрансфераза, зголемена аланин аминотрансфераза, зголемен билирубин во крвта, зголемена уреа во крвта, абнормално ниво на калиум во крвта.

Непозната (не може да се утврди од достапните податоци)

Продолжен QT во електрокардиограмот (видете дел 4.4)

*ADR регистрирани пост-маркетиншки

§ADR фреквенција преставена преку утврден горен лимит на 95% интервал на доверба пресметан со користење на "Rule of 3".

Пријавување на суспектни 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. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство преку 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 јавуваат при употреба на дози повисоки од препорачаните биле слични со оние забележани при употреба на вообичаените дози. Вообичаени симптоми на предозирање со макролидни антибиотици вклучуваат реверзибилен губиток на слухот, тешка мачнина, повраќање и дијареа.

Доколку дојде до предозирање, се препорачува администрација на медицински јаглен и општ симптоматски третман и супортивни мерки во зависност од потребите.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група:

Антибактериски лекови за системска употреба



АТС-код:
J01FA10

Механизам на дејство

Лекот AZITRO е макролиден антибиотик кој припаѓа на азалидната група. Молекулата е изградена со додавање на азотен атом на лактонскиот прстен на еритромицин А. Хемиското име на азитромицин е 9-deoxy-9a-aza-methyl-9a-homoerythromycin А. Молекуларната тежина изнесува 749. Механизмот на дејство на азитромицин се заснова на супресијата на синтезата на бактерискиот протеин преку врзувањето за рибозомалната субединица 50s и инхибиција на пептидната транслокација.

Механизам на резистентност

Резистентноста кон азитромицин може да биде вродена и стекната. Постојат три главни механизми на резистентност кај бактериите: алтерации на целните места, алтерации во транспортот на антибиотикот и модификација на антибиотикот.

Азитромицин манифестира вкрстена резистентност со еритромицин резистентните грам позитивни изолати. Намалување на макролидната осетливост е регистрирана посебно кај *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*. Слично на тоа, намалена осетливост е регистрирана и кај *Streptococcus viridans* и *Streptococcus agalactiae* (Група Б) стрептококи во однос на другите макролиди и линкозамини.

Гранични вредности на осетливост (пресечни точки)

Граничните вредности на осетливост на азитромицин за типични бактериски патогени, публикувани од EUCAST се:

Патогени	МИС Гранични вредности на осетливост (mg/L)	
	Осетливост (S≤)	Резистентност (R>)
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	2
<i>Streptococcus spp.</i> (Група А, В, С, G)	0,25	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	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

Осетливост

Преваленцата на стекната резистентност за одредени видови може да варира географски и да се менува со тек на времето, и затоа е потребна локалната информација за резистентност, особено кога се лекуваат тешки инфекции. Неопходно е советување од страна на експерт кога локалната преваленца на

резистентност е таква што користа од лекот е доведена во прашање кај некои типови на инфекции.

Табела: антибактериски спектар на азитромицин

Обично осетливи соеви
Аеробни Грам-позитивни микроорганизми
<i>Staphylococcus aureus</i> Methycillin-осетлив
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicillin- осетлив
<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>Porphyromonas spp.</i>
Други микроорганизми
<i>Chlamydia trachomatis</i>
Соеви за кои стекнатата резистентност може да биде проблематична
Аеробни Грам-позитивни микроорганизми
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicillin-intermediate Penicillin-resistant
Вродено резистентни микроорганизми
Аеробни Грам-позитивни микроорганизми
<i>Enterococcus faecalis</i>
Staphylococci MRSA, MRSE*
Анаеробни микроорганизми
<i>Bacteroides fragilis</i> група



* Метицилин-резистентните стафилококи имаат многу висока преваленца на стекната резистентност на макролиди и се наведени овде затоа што тие се ретко осетливи на азитромицин.

Педијатриска популација

По процена на спроведената студија кај деца, употребата на азитромицин не се препорачува за третман на маларија, ниту како монотерапија ниту пак во комбинација со хлорокин или лекови на база на артемисан, бидејќи неинфериорноста кон антималяриските лекови препорачани за третман на некомплицирана маларија не била докажана.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Апсорпција

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

Дистрибуција

По перорална администрација, азитромицин широко се дистрибуира низ целото тело. Во фармакокинетските студии било докажано дека измерените концентрации на азитромицин во ткивата се значително повисоки (до 50 пати повисоки) од плазматските концентрации, што укажува на фактот дека лекот најмногу се врзува за ткивата.

Врзувањето на азитромицин за серумските протеини варира во согласност со концентрацијата и се движи во опсег од 12% при 0,5 microgram/ml до 52% при 0,05 microgram/ml. Средниот волумен на дистрибуција во steady-state состојба (V_{Vss}) изнесува 31,1 l/kg

Елиминација

Терминалното полувреме на елиминација од плазмата е слично на полувремето на елиминација од ткивата, и изнесува 2 до 4 дена. Приближно 12% од интравенски администрираната доза се елиминира во непроменета форма преку урината во тек на 3 дена. Особено високи концентрации на непроменет азитромицин биле пронајдени во жолчката кај луѓето. Во жолчката исто така биле идентификувани десет метаболити, кои се формираат преку N- и O-деметилација, со хидроксилација на дезосамински и агликонски прстени и со деградација на кладинозни коњугати. Споредбата на резултатите од течната хроматографија и микробиолошките анализи покажува дека метаболитите на азитромицин не се микробиолошки активни.

Во анималните испитувања, високи концентрации на азитромицин се најдени во фагоцитите. Исто така, утврдено е дека во текот на активната фагоцитоза високи концентрации на азитромицин се ослободуваат на местото на инфекцијата.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА БЕЗБЕДНОСТА

Кај глвци, стаорци и кучиња по повеќекратно дизаирање на азитромицин регистрирана е фосфолипидоза (интрацелуларна акумулација на фосфолипиди) во повеќе ткива



(пр. око, дорзалните ганглии, хепарот, жолчната кеса, бубрезите, слезенката и/или панкреасот). Фосфолипидозата е регистрирана во сличен опсег во ткивата на неонаталните стаорци и кучиња. Овој ефект бил реверзибилен по прекинувањето на третманот со азитромицин. Значењето на овие наоди кај животните и хуманата популација не е познато.

Канцероген потенцијал

Не се спроведени долготрајни студии кај животни за евалуација на канцерогениот потенцијал, поради тоа што лекот е индициран само за краткотрајна терапија и затоа што нема знаци кои се индикативни за канцерогена активност.

Мутаген потенцијал

Во тестираните модели *in-vivo* и *in-vitro*, не постојат докази за потенцијал за генетски и хромозомски мутации.

Репродуктивна токсичност

Во анималните студии за испитување на ембриотоксичните ефекти на супстанцијата не се регистрирани тератогени ефекти кај глувците и стаорците. Кај стаорци, дозите на азитромицин од 100 и 200 mg/kg телесна тежина/ден доведуваат до блага ретардација на феталната осификација и до зголемување на тежината на мајките. Во перинаталните и постнаталните студии кај стаорци, биле забележани благи ретардации во физичкиот и рефлексниот развој, по терапијата со азитромицин со дози од 50 mg/kg/ден и повисоки.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Јадро на таблетата

Безводен, дибазичен калциум фосфат
Натриум карбоксиметил целулоза 150
Микрокристална целулоза РН 102
Натриум лаурил сулфат
Магнезиум стеарат

Филм обвивка (Opadry OY-D-7233 white)

Хипромелоза
Титаниум диоксид
Талк
Полиетилен гликол/Макрогол
Натриум лаурил сулфат

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не се познати

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

48 месеци од датумот на производство.

Да не се употребува по изминување на рокот на употреба.



6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува на собна температура под 25°C.

Лекот се чува на места подалеку од дофат и поглед за деца.

6.5 ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО

AZITRO 250 mg

Блистер кој се состои од транспарентен PVDC од едната страна и печатена алуминиумска фолија од другата страна.

Секое пакување содржи 6 филм-обложени таблети.

AZITRO 500 mg

Блистер кој се состои од транспарентен PVDC од едната страна и печатена алуминиумска фолија од другата страна.

Секое пакување содржи 3 филм-обложени таблети.

6.6 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ ПРИ ОТСТРАНУВАЊЕ И ПАКУВАЊЕ

Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да се отстрани согласно локалните барања и прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

РИФАМ, Гостивар, Р. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

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

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јуни 2020



