КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Азибиот 500 mg филмирани таблетки
Azibiot 500 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg азитромицин *(azithromycin)* като 524 mg азитромицин дихидрат *(azithromycin dihydrate).*

Помощни вещества с известно действие: 2,85 mg лактоза монохидрат/таблетка.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка
Таблетките са с овална форма, бели и имат делителна черта.
Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Азибиот е показан за лечение на следните инфекции при възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg (вж. точки 4.4 и 5.1):
- Остър стрептококов тонзилит и фарингит
- Остър бактериален синуит
- Остър бактериален отит на средното ухо
- Пневмония, придобита в обществото (ППО)
- Остри бактериални инфекции на кожата и подкожната тъкан
- Еритема мигранс (ранен локализиран стадий на Лаймска болест)
- Уретрит и цервицит, предизвикан от *Chlamydia trachomatis*
- Уретрит и цервицит, предизвикани от *Neisseria gonorrhoeae*, в комбинация с друго подходящо антибактериално средство (напр. цефтриаксон)
- Мек шанкър

Азибиот е показан за лечение на възрастни пациенти с остра екзацербация на хроничен бронхит.

Трябва да се имат предвид официалните ръководства за правилна употреба на антибактериалните лекарства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg
Азитромицин трябва да се прилага като единична дневна доза.

Таблица 1: Препоръки за дозиране при възрастни и юноши с тегло най-малко 45 kg

Показание	Схема на прилагане на азитромицин
Остър стрептококов	

тонзилит и фарингит Остър бактериален синуит Остър бактериален отит на средното ухо Остра екзацербация на хроничен бронхит* Пневмония, придобита в обществото# Остри бактериални инфекции на кожата и подкожната тъкан	500 mg/ден за 3 дни или 500 mg в ден 1, последвано от 250 mg/ден в дни 2-5
Еритема мигранс (ранен локализиран стадий на Лаймска болест)	1 000 mg в ден 1, последвано от 500 mg/ден в дни 2-10
Уретрит и цервицит, предизвикан от *Chlamydia trachomatis*	1 000 mg като единична доза
Уретрит и цервицит, предизвикани от *Neisseria gonorrhoeae*, в комбинация с друго подходящо антибактериално средство (напр. цефтриаксон)	1 000 mg или 2 000 mg* като единична доза
Мек шанкър	1 000 mg като единична доза
* за лечение само на възрастни # при възрастни пероралното лечение може да бъде проведено и след интравенозно лечение, ако е клинично показано завършването на общо 7- до 10-дневен курс на лечение (за подробности вижте Кратката характеристика на продукта на интравенозните форми на азитромицин) Трябва да се обмислят схемите на лечение, дозите и продължителността на лечението, както се препоръчва в актуализираните ръководства за лечение при всяко показание.	

Пропусната доза
Ако са изминали 12 часа или по-малко от пропуснатата доза, пациентът трябва да бъде посъветван да я приеме възможно най-скоро и след това да вземе следващата доза в обичайното време по график. Ако са изминали повече от 12 часа от обичайното време за прием на дозата, пациентът трябва да бъде посъветван да изчака до следващата доза по график.

Специални популации

Бъбречно увреждане
Не се налага коригиране на дозата при пациенти с GFR ≥ 10 ml/min. При пациенти с GFR < 10 ml/min азитромицин трябва да се прилага с повишено внимание (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане
Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека (клас A по Child-Pugh) или умерена степен на чернодробно увреждане (клас B по Child-Pugh) (вж. точка 5.2). Липсват данни при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh). Следователно азитромицин трябва да се прилага с повишено внимание при такива пациенти (вж. точка 4.4).

Старческа възраст
Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2). Тъй като при пациентите в старческа възраст има по-голяма вероятност да възникнат проаритмични състояния, се препоръчва да се подхожда особено внимателно поради риска от развитие на сърдечни аритмии и torsade de pointes (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация
Няма съответна употреба на Азибиот за лечение на остри екзацербации на хроничен бронхит при педиатрични пациенти.
Предлагат се други лекарствени форми, които може да са по-подходящи за лечение на пациенти, които не могат да поглъщат таблетки, както и педиатрични пациенти с тегло под 45 kg.

Начин на приложение
За перорално приложение.
Таблетките трябва да се гълтат цели, като единична дневна доза, и може да се приемат със или без храна.
Приложението непосредствено преди хранене може да подобри стомашно-чревната поносимост.
Азибиот 500 mg таблетките могат да бъдат разделени на две равни половини, които могат да бъдат използвани за адаптиране на дозата. Цялата таблетка или половин таблетка трябва да се приеме като единична дневна доза съгласно препоръките за дозиране.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, еритромицин, макролидни или кетолидни антибиотици или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Потенциал за резистентност
Азитромицин може да благоприятства развитието на резистентност поради свързаните дълготрайни и понижаващи се нива в плазмата и тъканите след края на лечението (вж. точка 5.2.) Лечение с азитромицин трябва да се започва само след внимателна оценка на ползата и рисковете, като се има предвид локалната преобладаваща резистентност и когато предпочитаните схеми на лечение не са показани.

Тежки кожни реакции и реакции на свръхчувствителност
Във връзка с лечение с азитромицин се съобщава за редки сериозни алергични реакции, включително ангиоедем и анафилаксия (рядко летална), тежки кожни нежелани реакции (severe cutaneous adverse reactions, SCAR), включително синдром на Stevens Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis, TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP), които могат да бъдат животозастрашаващи или летални (вж. точка 4.8). При предписването пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите и внимателно проследявани за кожни реакции. Някои от тези реакции при лечение с азитромицин водят до рецидивиращи симптоми и налагат по-дълъг период на наблюдение и лечение. При възникване на алергична реакция, лечението с азитромицин трябва да бъде преустановено и трябва да се назначи подходяща терапия. Лекарите трябва да знаят, че може да има повторна поява на алергичните симптоми при преустановяване на симптоматичната терапия.

Удължаване на QT интервала
Удължена сърдечна реполяризация и QT интервал, включително риск от развитие на сърдечна аритмия и torsades de pointes, са наблюдавани при лечението с други макролиди,

включително азитромицин (вж. точка 4.8.) Затова, тъй като следните ситуации може да доведат до повишен риск от вентрикуларни аритмии (включително torsade de pointes), които могат да доведат до сърдечен арест, азитромицин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с текущи проаритмични състояния (особено жени и пациенти в старческа възраст), като пациенти:

- с вродено или документирано удължаване на QT интервала;
- на текущо лечение с други активни вещества, за които е известно, че удължават QT интервала (вж. точка 4.5);
- с електролитен дисбаланс, особено в случаи на хипокалиемия и хипомагнезиемия;
- с клинично значима брадикардия, сърдечна аритмия или тежка сърдечна недостатъчност;
- в старческа възраст: Пациентите в старческа възраст може да са по-податливи на свързаните с лекарството ефекти върху QT интервала.

Хепатотоксичност

Тъй като черният дроб е основния път на елиминиране на азитромицин, употребата на азитромицин трябва да бъде с повишено внимание при пациенти с чернодробни заболявания. Има съобщения за случаи на фулминантен хепатит, потенциално водещ до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност, при лечение с азитромицин. При лечение с азитромицин се съобщава също и за хепатит, холестатична жълтеница, чернодробна некроза и чернодробна недостатъчност, някои от които водят до настъпване на смърт (вж. точка 4.8). Някои пациенти може да са имали предшестващо чернодробно заболяване или може да се окаже, че приемат други хепатотоксични лекарствени продукти. Пациентите трябва да бъдат съветвани да спрат приложението на азитромицин и да се свържат с техния лекар при развитие на признаци и симптоми на чернодробна дисфункция, като бързо развитие на астения, свързана с жълтеница, тъмна урина, склонност към кървене или чернодробна енцефалопатия. В такива случаи веднага трябва да се извършат изследвания на чернодробните функционални показатели.

Диария, свързана с *Clostridioides difficile* (CDAD), псевдомембранозен колит

Има съобщения за CDAD и псевдомембранозен колит при лечение с азитромицин и тежестта им може да варира от лека диария до летален колит (вж. точка 4.8). CDAD и псевдомембранозен колит трябва да се имат предвид при пациенти, които имат диария по време на или след приложението на азитромицин. Трябва да се обмисли преустановяване на терапията с азитромицин и предприемане на поддържащи мерки заедно с приложението на специфично лечение за *C. difficile*. Не трябва да се дават лекарствени продукти, които инхибират перисталтиката.

Инфекции, предавани по полов път

Много вероятно е *Neisseria gonorrhoeae* да е резистентна на макролиди, включително азалида азитромицин (вж. точка 5.1). Следователно азитромицин не се препоръчва за лечение на неусложнена гонорея и тазова възпалителна болест, освен ако лабораторните резултати не потвърждават чувствителността на микроорганизма към азитромицин. Ако остане нелекувано или е лекувано субоптимално, това заболяване може да доведе до поява на късни усложнения, като инфертилитет и ектопична бременност.

Освен това, ако се обмисля прилагане на единична доза азитромицин за лечение на уретрит и цервицит, предизвикани от *N. gonorrhoeae* или *C. trachomatis* (вж. точка 4.2), трябва да се изключи съпътстваща урогенитална инфекция с *Mycoplasma genitalium* поради високия риск от поява на резистентност в този микроорганизъм.

При това трябва да се изключи съпътстваща инфекция, предизвикана от *Treponema pallidum*, тъй като в инкубационния период симптомите на сифилис могат да бъдат маскирани и това да забави поставянето на диагноза.

При всички пациенти с урогенитални инфекции, предавани по полов път, трябва да се започне провеждането на подходяща антибактериална терапия и микробиологични изследвания за проследяване.

Миастения гравис
Има съобщения за обостряне на симптомите на миастения гравис и нова поява на миастенен синдром при пациенти, получаващи терапия с азитромицин (вж. точка 4.8).

Нечувствителни микроорганизми
Употребата на азитромицин може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми. При възникване на суперинфекция може да се наложат прекъсване на лечението или други подходящи мерки.

Ерготаминови производни
При пациенти, получаващи ерготаминови производни, е възникнал ерготизъм при едновременно приложение на някои макролидни антибиотици. Няма данни по отношение на възможността за взаимодействие между ерготаминовите производни и азитромицин. Въпреки това, поради теоретичната възможност за възникване на ерготизъм, азитромицин и ерготаминови производни не може да се прилагат едновременно.

Помощно вещество с известно действие
Филмираните таблетки съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.
Филмираните таблетки съдържат натрий. Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въпреки че азитромицин е слаб инхибитор на CYP450 и не взаимодейства в значителна степен със субстрати на CYP450, инхибиране на CYP3A4 не може да бъде изключено напълно. Поради това се препоръчва повишено внимание при едновременно приложение със субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс.
Азитромицин е инхибитор на транспортера P-гликопротеин (P-gp). Едноверменното приложение на азитромицин и субстрати на P-gp, като дигоксин и колхицин, може да повиши експозицията им. При лекарства с тесен терапевтичен индекс се препоръчва повишено внимание и клинично проследяване и/или терапевтичен лекарствен мониторинг и коригиране на дозата, както е подходящо. Във връзка с това трябва да се има предвид относително дългият полуживот на азитромицин (вж. точка 5.2).

Лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала
Азитромицин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, получаващи лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала (вж. точка 4.4), като антиаритмични лекарства от клас IA (напр. хинидин и прокаинамид) и III (напр. дофетилид, амиодарон и соталол), антипсихотични средства (напр. пимозид), антидепресанти (напр. циталопрам), флуорохинолони (напр. моксифлоксацин и левофлоксацин), цизаприд, хлорохин и хидроксихлорохин.

Информацията за лекарствените взаимодействия на азитромицин с възможни съпътстващи лекарствени продукти е обобщена в таблицата и текста по-долу. Описаните лекарствени взаимодействия се основават на клиничните проучвания за взаимодействията от типа „лекарство-лекарство“, проведени с азитромицин, или, където е посочено, са възможни лекарствени реакции, които може да възникнат при лечение с азитромицин.

Таблица 2: Клинично значими лекарствени взаимодействия между азитромицин и други лекарствени продукти

Лекарствен продукт (терапевтична област)	**Взаимодействие Ефект върху експозицията**	**Механизъм**	**Препоръка относно едновременното приложение**
Аторвастатин (инхибитор на HMG CoA редуктазата) Азитромицин 500 mg перорално веднъж дневно за 3 дни. Аторвастатин 10 mg перорално веднъж дневно.	Азитромицин: ND Аторвастатин: ↔ AUC ↔ C_{max}	Аторвастатин е субстрат на CYP3A4 и P-gp.	Трябва да се подхожда с повишено внимание, тъй като в постмаркетинговия период има съобщения за случаи на рабдомиолиза при пациенти, получаващи азитромицин съпътстващо със статини.
Циклоспорин (имуносупресор) Азитромицин 500 mg перорално веднъж дневно за 3 дни. Циклоспорони 10 mg/kg - перорална единична доза.	Азитромицин: ND Циклоспорин: ↔ AUC ↑C_{max} 24 %	Циклоспорин е субстрат на CYP3A4 и P-gp с тесен терапевтичен индекс и/или се конкурира за жлъчна екскреция.	Клинично проследяване и терапевтичен лекарствен мониторинг, когато е подходящо, трябва да се извършват по време на и след лечението с азитромицин. Ако се налага, дозата на циклоспорин трябва да се коригира.
Колхицин (при подагра)	Азитромицин: ND Колхицин: ↑ 57 % AUC_{0-t} ↑ 22 % C_{max}	Колхицин е субстрат на P-gp с тесен терапевтичен индекс.	Необходимо е клинично проследяване по време на и след лечението с азитромицин.
Дабигатран (перорален антикоагулант)	ND *Очаква се:* ↑ Дабигатран	Дабигатран е субстрат на P-gp с тесен терапевтичен индекс.	Трябва да се подхожда с повишено внимание, тъй като постмаркетинговите данни предполагат повишен риск от кръвоизливи при пациенти, получаващи азитромицин съпътстващо с дабигатран.
Дигоксин (сърдечни гликозиди)	ND *Очаква се:* ↑ Дигоксин	Дигоксин е субстрат на P-gp с тесен терапевтичен индекс.	Необходимо е клинично проследяване и евентуално проследяване на нивото на дигоксина по време на и след

			лечението с азитромицин.
Варфарин (перорален антикоагулант) Азитромицин 500 mg перорално веднъж дневно за 1 ден, а след това 250 mg перорално веднъж дневно за 4 дни. Варфарин 15 mg - перорална единична доза.	Азитромицин: ND Варфарин: ND Няма промяна в протромбиновото време при клиничните проучвания за лекарствените взаимодействия, но има постмаркетингови съобщения за засилено антикоагулантно действие на перорални антикоагуланти от кумаринов тип при едновременно приложение с азитромицин.	Не е известен.	Трябва да се обмисли по-голяма честота на проследяване на протромбиновото време по време на и след лечението с азитромицин.
Забележка: статистически значимите промени с повече от 10 % са обозначени като “↑” и “↓”, без промяна - като “↔”, неопределени - като “ND”.			

Не се наблюдава клинично значима промяна в експозицията на азитромицин или едновременно прилаганите лекарствени продукти при клиничните проучвания за оценка на възможните взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ на азитромицин с перорални антиацидни средства (алуминиев хидроксид/магнезиев хидроксид), карбамазепин, цетиризин, циметидин, ефиваренц, флуконазол, метилпреднизолон, мидазолам, рифабутин, силденафил, теофилин, триазолам, триметоприм/сулфаметоксазол и зидовудин.

Педиатрична популация
Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Репродуктивните проучвания при животни са проведени при дози до умерено токсичните за майката концентрации. При тези проучвания не се установява доказателство за тератогенни ефекти. Няма обаче достатъчни и добре контролирани проучвания при бременни жени.

Има голям обем данни от обсервационни проучвания на експозицията на азитромицин по време на бременност (повече от 7 000 случая на бременност с експозиция на азитромицин). Повечето от тези проучвания не предполагат повишен риск от нежелани фетални ефекти, като големи вродени малформации или сърдечносъдови малформации.

Епидемиологичните данни, свързани с риска от спонтанен аборт след експозиция на азитромицин по време на ранна бременност, са неубедителни. Проучванията при животни не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).
Азитромицин трябва да се използва по време на бременност само при клинична необходимост.

Кърмене

Азитромицин се екскретира в кърмата до значима степен. Не се наблюдават сериозни нежелани ефекти на азитромицин при кърмени кърмачета, но ефекти като диария, гъбична инфекция на лигавиците, както и свръхчувствителност могат да възникнат при кърмени новородени/кърмачета дори при субтерапевтични дози. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се приложи терапията с азитромицин, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет
При проучвания за ефектите върху фертилитета, проведени при плъхове, се забелязва намалена честота на бременност. Значението на тази находка за хората не е известна.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Азибиот повлиява в умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Има съобщения за замаяност, сънливост и конвулсии при някои пациенти, приемащи азитромицин, а някои пациенти са получили зрително и/или слухово увреждане. Това трябва да се има предвид, когато се оценява способността на пациента за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност
Най често съобщаваните нежелани реакции по време на лечение включват диария, главоболие, повръщане, коремна болка, гадене и отклонения в резултатите от лабораторните изследвания. Другите важни нежелани реакции включват анафилактични реакции, torsade de pointes, аритмии, включително вентрикуларна тахикардия, псевдомембранозен колит и чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4). Във връзка с лечение с азитромицин се съобщава за тежки кожни нежелани реакции (SCAR), включително синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) и остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) (вж. точка 4.4).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид
Нежеланите реакции, установени от опита при клиничните изпитвания и от постмаркетинговото наблюдение, са изброени по-долу по системо-органен клас и честота.

Според честотата на възникване нежеланите реакции се определят като: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100), редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3: Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации			Кандидоза Пневмония Гъбична инфекция Бактериална инфекция Вагинална инфекция Фарингит Гастроентерит Ринит		

			Орална кандидоза		
Нарушения на кръвта и лимфната система		Понижен брой лимфоцити Повишен брой еозинофили Повишен брой базофили Повишен брой моноцити Повишен брой неутрофили	Левкопения Неутропения Еозинофилия Повишен брой тромбоцити Понижен хематокрит		Тромбоцитопения Хемолитична анемия
Нарушения на имунната система			Ангиоедем Свръхчувстви-телност (вж. точка 4.4)		Анафилактични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето			Понижен апетит		
Психични нарушения			Нервност Безсъние	Ажитация	Тревожност Делириум Халюцинация Агресия
Нарушения на нервната система		Главоболие	Замаяност Дисгеузия Парестезия Сомнолент-ност		Миастения гравис (вж. точка 4.4) Гърч Аносмия Агеузия Хипестезия Психомоторна хиперактивност Паросмия Синкоп
Нарушения на очите			Зрително увреждане		
Нарушения на ухото и лабиринта			Нарушение на ухото Вертиго		Глухота Хипоакузис Тинитус
Сърдечни нарушения			Палпитации		Torsades de pointes (вж. точка 4.4) Аритмии, включително вентрикуларна тахикардия (вж. точка 4.4) Удължен QT интервал на електрокардио-грамата (вж. точка 4.4)
Съдови нарушения			Горещи вълни		Хипотония
Респи-раторни, гръдни и медиасти-нални нарушения			Диспнея Респираторно нарушение Епистаксис		

Стомашно-чревни нарушения	Диария	Повръщане Коремна болка Гадене	Гастрит Запек Диспепсия Дисфагия Подуване на корема Сухота в устата Язви в устата Хиперсалива-ция Еруктация Флатуленция		Панкреатит Псевдомембранозен колит (вж. точка 4.4) Промяна на цвета на езика
Хепато-билиарни нарушения			Повишена аспартатамино-трансфераза Повишена аланинамино трансфераза Повишен билирубин в кръвта Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Отклонения в чернодробна-та функция Холестатична жълтеница	Чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4) Фулминантен хепатит Чернодробна некроза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Обрив Пруритус Уртикария Дерматит Суха кожа Хиперхидроза	Остра генерализира-на екзантемато-зна пустулоза (AGEP) Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) Реакция на фоточувствите лност	Токсична епидермална некролиза Синдром на Stevens-Johnson Еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединител-ната тъкан и костите			Остеоартрит Миалгия Болка в гърба Болка във врата		Артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Дизурия Болка в бъбреците Повишена урея в кръвта Повишен креатинин в кръвта		Остро бъбречно увреждане Тубулоинтерсти-циален нефрит
Нарушения на възпроизво-дителната система и			Интер-менструално кървене Нарушение на тестисите		

гърдата					
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Оток Астения Неразполо-жение Умора Оток на лицето Болка в областта на гърдите Пирексия Болка Периферен оток		
Изследвания		Понижени бикарбонати в кръвта	Абнормно ниво на калий в кръвта Повишени хлориди в кръвта Повишена глюкоза в кръвта Повишени бикарбонати в кръвта Абнормно ниво на натрий в кръвта		
Наранява-ния, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			Усложнение, възникнало след интервенция		

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
Тел.: +359 2 890 3417
уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми
Нежеланите реакции, получени при по-високи дози от препоръчителните дози, са сходни с наблюдаваните при обичайните дози (вж. точка 4.8). Типичните симптоми на предозиране на азитромицин включват стомашно-чревни симптоми, напр. повръщане, диария, коремна болка и гадене.

Лечение
В случаите на предозиране са показани общо симптоматично лечение и поддържане на жизнените функции, и, ако се налага, приложение на медицински въглен или стомашна промивка.

Няма данни по отношение на ефектите от диализата върху елиминирането на азитромицин. Обаче поради механизма на елиминиране на азитромицин е малко вероятно диализата да доведе до значително отстраняването на активното вещество.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична : Антибактериални средства за системно приложение, макролиди
АТС код: J01FA10.

Механизъм на действие
Механизмът на действие на азитромицин се основава на инхибирането на бактериалния синтез на протеини чрез свързване с рибозомната субединица 50 S и инхибиране на транслокацията на пептидите.

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика
Ефикасността зависи главно от съотношението между AUC (площ под кривата концентрация-време) и МПК (минимална потискаща концентрация) за патогена.

Механизми на резистентност:
Резистентността към азитромицин може да се основава на следните механизми:
- Ефлукс: Резистентността може да бъде причинена от повишаване на броя на ефлуксните помпи в клетъчната мембрана. Това се отнася само за макролиди с 14- и 15-членни пръстени (така наречения М-фенотип).
- Промяна в таргетната структура: Афинитетът към рибозомните места на свързване намалява чрез метилиране на 23S рРНК, причиняващо резистентност към макролиди (М), линкозамиди (L) и стрептограмини от В-групата (SB) (така наречения MLSB-фенотип). Метилазите, придаващи резистентност, се кодират от *erm* гени. Афинитетът към рибозомните места на свързване намалява и чрез мутации в 23S рРНК таргетната структура или чрез мутации в рибозомните протеини на голямата субединица.
- Ензимната инактивация на макролидите е от малък клиничен интерес.

При М-фенотипа се наблюдава пълна кръстосана резистентност между азитромицин, кларитромицин, еритромицин и рокситромицин. MLSB-фенотипът показва допълнителна кръстосана резистентност с клиндамицин и стрептограмин В. С макролида спирамицин с 16-членен пръстен се проявява частична кръстосана резистентност.

Поради слабия пермиабилитет на външната мембрана повечето Грам-отрицателни видове са с присъща резистентност към макролиди.

Критерии за интерпретиране при изпитване на чувствителността
Критериите за интерпретиране на МПК (минимална потискаща концентрация) при изпитване на чувствителността са установени от European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) за азитромицин и са изброени тук:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Преобладаваща придобита резистентност
Преобладаващата придобита резистентност може да варира географски и във времето за избрани видове и е желателно да има локална информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се потърси експертен съвет, когато локалната преобладаваща резистентност е такава, че ползата от антимикробното средство при поне някои видове инфекции е съмнителна. Особено в случаите на тежки инфекции или неуспешно лечение, трябва да се поиска микробиологична диагноза с идентифициране на

патогена и определяне на неговата чувствителност към азитромицин.

Таблица 4: Преобладаваща придобита резистентност

Обичайно чувствителни видове
Аеробни Грам-положителни микроорганизми
Streptococcus pyogenes
Аеробни грам-отрицателни микроорганизми
Haemophilus ducreyi
Haemophilus influenzae
Legionella pneumophila°
Moraxella catarrhalis
Анаеробни микроорганизми
Peptostreptococcus spp.
Други микроорганизми
Borrelia burgdorferi
Chlamydia trachomatis°
Chlamydophila pneumoniae°
Chlamydophila psittaci
Mycoplasma pneumoniae°
Видове, при които придобитата резистентност може да е проблем
Аеробни грам-положителни микроорганизми
Staphylococcus aureus^{+}
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae^{++}
Стрептококи от групата *Viridans*
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми
Neisseria gonorrhoeae
Анаеробни микроорганизми
Fusobacterium spp.
Prevotella spp.
Микроорганизми с присъща резистентност
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми
Escherichia coli.

Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa
Анаеробни микроорганизми
Bacteroides spp.

°Липсват актуализирани данни при публикуването на таблиците. Основната литература, научната стандартна литература и терапевтичните препоръки предполагат чувствителност.
[+]Поне един регион показва честота на резистентност по-висока от 50 % за резистентен на метицилин *Staphylococcus aureus*.
[++]Чувствителните към пеницилин щамове на *Streptococcus pneumoniae* е по-вероятно да са чувствителни към азитромицин отколкото резистентните към пеницилин щамове на *Streptococcus pneumoniae*.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
Пиковите серумни концентрации (C_{max}) на азитромицин след приложение на 500 mg перорална суспензия (40 mg/ml), 1 000 mg прах за перорална суспензия, 500 mg (2 x 250 mg) таблетки и 1 000 mg (4 x 250 mg) капсули при здрави доброволци на гладно са съответно 0,29; 0,75; 0,34 и 1,07 mg/l. Времето до достигане на пикови плазмени концентрации (T_{max}) на азитромицин след перорално приложение варира от 2 до 3 часа. Средната абсолютна бионаличност при здрави доброволци след прием на 500 mg перорална суспензия и 1 000 mg прах за перорална суспензия в саше е съответно 37% и 44% при прием на гладно.

Ефектът на храната върху относителната перорална бионаличност на азитромицин зависи от лекарствената форма. След приложението на 500 mg перорална суспензия (40 mg/ml), 1 000 mg под формата на прах за перорална суспензия и 500 mg перорална доза азитромицин под формата на таблетки (2 x 250 mg) се постига сходна експозиция при прием с богата на мазнини храна спрямо прием на гладно. След приложението на единична доза 500 mg (2 x 250 mg) под формата на капсули с богата на мазнини храна спрямо прием на гладно средното съотношение на C_{max} и AUC_{0-24} е 52% и 43% по-ниско.

Таблица 5 показва средната стойност (SD) на фармакокинетичните параметри при възрастни здрави доброволци след стандартни схеми на прилагане на таблетки и капсули.

Таблица 5: AUC_{0-24} и C_{max} на азитромицин при 3-дневната и 5-дневната схема на прилагане в последния ден от приложението

Схема на прилагане, лекарствена форма	**AUC_{0-24} (µg•h/ml)**	**C_{max} (µg/ml)**
3-дневна схема (500 mg дневно), таблетка	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
5-дневна схема (500 mg Д1, 250 mg Д2 до Д5), таблетка	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)
5-дневна схема (500 mg Д1, 250 mg Д2 до Д5), капсула	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

Разпределение
Азитромицин се разпределя в голяма степен и бързо от плазмата в екстраваскуларния компартимент, включително в тъканите, като сливици, бял дроб и тъкани на половите органи, както и в интрацелуларния компартимент, по-специално в неутрофилите, макрофагите и моноцитите. Фармакокинетичните проучвания показват значително по-високи концентрации на азитромицин в тъканите (до 50 пъти по-високи от максималната концентрация, наблюдавана в плазмата). Това показва екстензивно свързване с тези тъкани, с обем на разпределение в стационарно състояние, вариращ от 23 до31 l/kg Фазата на преразпределение от

интрацелуларния в екстрацелуларния компартимент и в плазмата може да доведе до удължено наличие на ниски концентрации след спиране на лечението.
Азитромицин показва ниска степен на свързване с плазмените протеини, главно с алфа 1-кисел гликопротеин, и степента на свързване намалява с повишаване на концентрациите на антибиотика: 50%, 23% и 7% свързване с протеини при концентрации съответно 0,05; 0,1 и 1 mg/l.

Биотрансформация
Азитромицин се метаболизира в минимална степен в черния дроб. Основният път на биотрансформация е N-деметилиране на захарта дезозамин. Другите пътища включват O-деметилиране, хидролиза на кладинозата (деконюгиране на кладинозата (дезоксизахар)), и хидроксилиране на дезозамина (аминозахар) и макролидния пръстен.

Няма доказателства за клинично значимо индуциране или инхибиране на чернодробния цитохром CYP 3A4 чрез образуването на цитохром-метаболитен комплекс. Също така не се установява автоиндуциран метаболизъм на азитромицин по този път.

Елиминиране
Азитромицин се елиминира главно чрез (активна) жлъчна екскреция като непроменено лекарство, но се елиминира и под формата на метаболити, които не притежават антибактериално действие. Екскрецията в урината представлява второстепенен път на елиминиране, като по-малко от 6% от перорална доза и около 20% от лекарството, което достига до системното кръвообращение, се екскретират в урината. Повече от 50% от екскрецията във фецеса и 12% от екскрецията в урината са под формата на непроменено съединение.

След приложението на единична доза азитромицин 500 mg е изчислен плазмен клиренс 630 ml/min с терминален полуживот приблизително 68 часа. Бъбречният клиренс обикновено е в диапазона 100-189 ml/min, значително по-нисък от плазмения клиренс, както се очаква поради относително слабото участие на бъбречния път на елиминиране.

Линейност/нелинейност
След перорално приложение на лекарствена форма с незабавно освобождаване пропорционалност на дозата по отношение на AUC_{0-24} и C_{max} е доказана в диапазона от 250 mg до 1 000 mg.

Специални популации:

Бъбречно увреждане
Фармакокинетиката на азитромицин е оценена при 43 възрастни (на възраст 21 до 85 години) след пероралното приложение на единична доза азитромицин 1,0 g (4 x 250 mg капсули) при участници с GFR > 80 ml/min (n = 12), участници с GFR между 10 и 80 ml/min (n = 12) и участници с GFR < 10 ml/min (n = 19).

Фармакокинетиката на азитромицин при участници с GFR между 10 и 80 ml/min не се повлиява (средните C_{max} и AUC_{0-120} се увеличават съответно с 5,1% и 4,2%, в сравнение с участници с GFR > 80 ml/min). Средните C_{max} и AUC_{0-120} се увеличават съответно с 61% и 35% при участници с GFR < 10 ml в сравнение с участници с GFR > 80 ml/min.

Липсват данни за пациенти, подложени на диализа, но поради механизма на елиминиране на азитромицин е малко вероятно отстраняването на активното вещество при диализата да е значително.

Чернодробно увреждане
Фармакокинетиката на азитромицин е проучена при 22 възрастни след пероралното приложение на единична доза азитромицин 500 mg (2 x 250 mg капсули) при участници с

нормална чернодробна функция (n = 6), клас A по Child-Pugh (n = 10) и клас B по Child-Pugh (n = 6). Фармакокинетичните параметри на азитромицин при участници с клас A и B по Child-Pugh са съответно 3% и 19% по-ниски по отношение на AUC_{0-inf} и 34% и 72% по-високи по отношение на C_{max}, в сравнение с участници с нормална чернодробна функция.

Старческа възраст
При доброволци в старческа възраст (> 65 години), на които е даден азитромицин 500 mg (2 x 250 mg капсули) в ден 1, последвано от 250 mg в дни от 2 до 5, на гладно, AUC_{0-24} в Дни 1 и 5 е съответно 3,0 и 2,7 μg•h/ml. В ден 5 са наблюдавани 29% по-висока стойност на AUC0-24, 8% по-висока стойност на C_{max} и 37,5% по-висока стойност на T_{max} в сравнение с по-млади доброволци (< 40 години). Тъй като тези разлики не се считат за клинично значими, не се налага коригиране дозата при пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна и чернодробна функция.

Педиатрична популация
Фармакокинетиката на азитромицин перорална суспензия е охарактеризирана при 14 деца на възраст 6 до 15 години с фарингит и при 7 деца на възраст 1 до 5 години с възпаление на средното ухо. При тези две проучвания азитромицин перорална суспензия е прилагана при доза 10 mg/kg в ден 1, последвано от 5 mg/kg в дни 2 до 5. След 5-дневно лечение средните стойности на AUC_{0-24} са съответно 3,1 μg•h/ml и 1,8 μg•h/ml. Средната стойност на C_{max} е 0,38 μg/ml, а съответната стойност на T_{max} е 2,4 часа при децата на възраст 6 до 15 години и 0,22 μg/ml и 1,9 часа при децата на възраст 1 до 5 години. Средните стойности на C_{max} и AUC_{0-24} са 1,7 пъти по-високи при децата на възраст 6 до 15 години в сравнение с децата на възраст 1 до 4 години.

ФК при 3-дневен курс с азитромицин перорална суспензия при доза 10 mg/kg дневно е оценена също и при 16 деца, на 6 месеца до 10 години, с бактериални инфекции. Средната AUC_{0-24} при 7 деца на възраст 2 до 4 години е 2,90 μg•h/ml, докато при 8-те деца на възраст 5 до 10 години стойността е 2,08 μg•h/ml. Ниска стойност на AUC_{0-24} 0,74 μg•h/ml е регистрирана само при едно дете във възрастовата група от 6-месеца до 2 години.

Фармакокинетиката на единична доза азитромицин при педиатрични пациенти, на които са приложени дози 30 mg/kg, не е проучена.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност не показват нежелани реакции, очевидно свързани с хората, които все още не са разгледани в други точки на КХП.
Наблюдавана е обаче фосфолипидоза (интрацелуларно натрупване на фосфолипиди) в някои тъкани на мишки, плъхове и кучета, на които са приложени многократни дози азитромицин. Фосфолипидоза е наблюдавана в сходна степен в тъкани на новородени плъхове и кучета. Доказано е, че ефектът е обратим след спиране на лечението с азитромицин. Значимостта на тази находка за хората като цяло е неизвестна.

При проучванията при животни за ембриотоксични ефекти, извършени до умерено токсични за майката дози (2 до 3 пъти по-високи от максималната препоръчителна дневна доза при възрастни (500 mg на базата на площта на телесната повърхност)) не се наблюдава тератогенен ефект при мишки и плъхове. Доказано е, че азитромицин преминава през плацентата. При плъхове дози азитромицин 100 и 200 mg/kg телесно тегло/ден (2 до 3 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза 500 mg на базата на площта на телесната повърхност) водят до леко забавяне на феталната осификация и наддаването на тегло на майката. При пери- и постнаталните проучвания при плъхове се наблюдава леко забавяне след лечение с дози азитромицин 200 mg/kg/ден (3 пъти по-високи от максималната препоръчителна дневна доза при възрастни на базата на площта на телесната повърхност).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:
прежелатинизирано нишесте
кросповидон
калциев хидроген фосфат
натриев лаурилсулфат
магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие:
хипромелоза (E464)
титанов диоксид (E171)
лактоза монохидрат
триацетин (E1518)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (Alu фолио/PVC фолио): 3 филмирани таблетки по 500 mg (1 блистер с по 3 таблетки), в кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег.№: 20060211

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17.05.2006
Дата на последно подновяване: 03.10.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06 Март 2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) http://www.bda.bg.