

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № **20020585786**
Разрешение № **B6/M7M/p 59187-5**
Добро № **14-06-2022**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Азатрил 100 mg/5 ml прах за перорална суспензия
Azatril 100 mg/5 ml powder for oral suspension

Азатрил 200 mg/5 ml прах за перорална суспензия
Azatril 200 mg/5 ml powder for oral suspension

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

5 ml от суспензията съдържат 100 mg или 200 mg азитромицин (*azithromycin*) (като дихидрат).

Помощни вещества с известно действие: захароза, метилпарахидроксibenзоат.
В 5 ml суспензия се съдържат 138 mg (6 mmol) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Бял до почти бял прах за перорална суспензия

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Азатрил е показан за лечение на инфекции, причинени от чувствителни към антибиотика микроорганизми със следната локализация:

- горни дихателни пътища – като алтернатива на пеницилинова терапия при остри тонзилофарингити, синусити и отити на средното ухо;
- долни дихателни пътища – бактериални бронхити и пневмонии (лека и средно тежка форма), атипични пневмонии;
- кожа и меки тъкани – еризипел, импетиго и вторична пиодермия, *erythema chronicum migrans*;
- сексуално-трансмисивни заболявания – неусложнени уретрити и цервицити, причинени от *Chlamidia trachomatis*, гонококови уретрити и цервицити;
- язвена болест и хронични гастродуоденити, за ерадикация на *Helicobacter pylori*.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

При неусложнени уретрити и цервицити, причинени от *Chlamidia trachomatis* дозата е 1 g, приета еднократно.

За всички други индикации общата доза е 1,5 g, разпределена по 500 mg в три последователни дни. Алтернативно същата доза се приема в продължение на 5 дни, като през първия ден се прилагат 500 mg, а през останалите дни по 250 mg.



Деца

При деца с телесно тегло под 45 kg капсулната форма на Азатрил не е подходяща за приложение. При тях трябва да се използва Азатрил прах за перорална суспензия. Няма данни при деца под 6-месечна възраст. Дозата при деца е 10 mg/kg еднократно дневно в продължение на 3 дни.

Обикновено се използват следните схеми на дозиране:

При инфекции на горните и долни дихателни пътища и инфекции на кожата и меките тъкани (с изключение на erythema migrans) – 10 mg/kg за 24 часа еднократно дневно в продължение на 3 дни.

Дозите на продукта се определят в зависимост от телесното тегло.

Телесно тегло	Азатрил прах за перорална суспензия 100 mg/5 ml	Азатрил прах за перорална суспензия 200 mg/5 ml
5 kg	2,5 ml (50 mg)	
6 kg	3 ml (60 mg)	
7 kg	3,5 ml (70 mg)	
8 kg	4 ml (80 mg)	
9 kg	4,5 ml (90 mg)	
10-14 kg	5 ml (100 mg)	
15-24 kg		5 ml (1 голяма лъжица – 200 mg)
25-34 kg		7,5 ml (1 голяма и 1 малка лъжица – 300 mg)
35-44 kg		10 ml (2 големи лъжици – 400 mg)
над 45 kg		Прилага се дозировка за възрастни – 500 mg дневно

При лечение на стрептококов фарингит при деца, азитромицин се прилага еднократно дневно в дозировка от 10 mg/kg или 20 mg/kg в продължение на 3 дни. Въпреки това, пеницилин е средство на първи избор при профилактика на фарингит, причинен от *Streptococcus pyogenes* и обострен ревматизъм с температура.

При erythema migrans общата доза е 60 mg/kg: през първия ден 20 mg/kg еднократно дневно, последван от 10 mg/kg от 2 до 5 ден, като еднократен прием.

При инфекции на стомаха и дванадесетопръстника, причинени от *Helicobacter pylori* – 20 mg/kg дневно в комбинация с подходящи лекарствени продукти по преценка на лекар.

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на дозата при пациенти с леко до умерено изразено увреждане на бъбречната функция (GFR 10-80 ml/min). Необходимо е повишено внимание, когато азитромицин се прилага при пациенти с тежко увредена бъбречна функция (GFR <10 ml/min) (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Азитромицин се метаболизира в черния дроб и се екскретира в жлъчката, поради което се прилага внимателно при пациенти, страдащи от тежки чернодробни заболявания. Не са провеждани проучвания относно приложението на азитромицин при такива пациенти.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст се използва същата доза, като при възрастни пациенти. Тъй като пациентите в старческа възраст могат да имат съпътстващи проаритмични състояния, препоръчва повишено внимание, поради риск от развитие на сърдечна аритмия и *torsades de pointes* (вж. точка 4.4).



Начин на приложение

Азатрил се прилага еднократно дневно, поне 1 час преди или 2 часа след хранене. Точната доза се измерва с помощта на спринцовка за перорално дозиране или с мерителна лъжичка. В бутилката се доливат 12 ml предварително преварена и охладена вода, след което се разклаща добре до получаване на хомогенна суспензия. Преди всяка употреба суспензията трябва да се разклаща.

4.3 Противопоказания

Употребата на Азатрил е противопоказана при пациенти със свръхчувствителност към азитромицин, еритромицин, към други макролидни или кетолидни антибиотици или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Както с еритромицин и другите макролиди, така и след приложение на азитромицин в редки случаи са докладвани сериозни алергични реакции, включващи ангионевротичен едем и анафилаксия (рядко фатална), тежки кожни нежелани реакции (SCAR), включително остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP). Някои от тези реакции водят до рецидивирание на симптомите и изискват по-дълъг период на наблюдение и лечение.

Тъй като черният дроб е основният път за елиминиране на азитромицин, азитромицин трябва да се прилага внимателно при пациенти, страдащи от значими чернодробни заболявания. Съществуват съобщения за случаи на фулминантен хепатит с потенциален риск от развитие на животозастрашаваща чернодробна недостатъчност след приложение на азитромицин (вж. точка 4.8). Възможно е някои от тези пациенти да са имали съществуващо чернодробно увреждане или да са приемали други хепатотоксични лекарствени продукти.

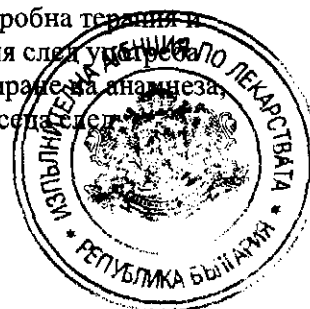
При признаци и симптоми на чернодробна дисфункция, като бързо развиваща се астения, придружена от жълтеница, потъмняване на урината, склонност към кървене или чернодробна енцефалопатия, незабавно трябва да се проведат тестове/изследвания на чернодробната функция. Ако се установи тежка чернодробна дисфункция, приложението на азитромицин трябва да се преустанови.

При пациенти, получаващи ерго-производни, по-бързо се проявява ерготизъм при едновременно приложение с някои макролидни антибиотици. Няма данни относно вероятността за взаимодействие между ерготаминови производни и азитромицин. Въпреки това, поради теоретичната възможност за ерготизъм, азитромицин и ерго-производни не трябва да се прилагат едновременно.

Както при всички антибиотици, е необходимо наблюдение за признаци на суперинфекция с нечувствителни микроорганизми, включително гъбички.

Диария, свързана с *Clostridium difficile* (CDAD) е наблюдавана след прилагане на всички видове антибиотици, включително азитромицин и може да бъде умерено до тежко изразена, вкл. до фатални колити. Лечението с антибактериални продукти променя нормалната чревна флора и води до свръхрастеж на *Clostridium difficile*.

Clostridium difficile произвежда токсини А и В, които водят до развитие на CDAD. Щамове на *Clostridium difficile*, със свръхпродукция на токсини могат да повишат заболяемостта и смъртността, тъй като тези инфекции могат да бъдат рефрактерни на антимикробна терапия и да изискват колектомия. При всички пациенти, при които се наблюдава диария след употреба на антибиотици трябва да се има предвид CDAD. Изисква се внимателно събиране на анамнеза, тъй като в някои случаи CDAD се наблюдава след период, по-дълъг от два месеца след прекратяване на лечението с антибактериалния продукт.



При пациенти с тежко бъбречно нарушение ($GFR < 10 \text{ ml/min}$) се наблюдава 33% повишена системна експозиция на азитромицин.

При лечение с други макролиди, както и с азитромицин са наблюдавани удължени сърдечна реполяризация и QT-интервал, свързани с риск от развитие на сърдечна аритмия и *torsades de pointes* (вж. точка 4.8). Тъй като тези ситуации могат да повишат риска от камерни аритмии (включително *torsades de pointes*), които водят до сърдечен арест азитромицин трябва да се прилага с внимание на пациенти със съпътстващи проаритмични състояния (особено при жени и пациенти в старческа възраст), като например пациенти с:

- с вродено или установено удължаване на QT-интервала
- на едновременно лечение с други активни вещества, за които е известно, че удължават QT-интервала, като антиаритмици клас Ia (хинидин и прокаинамид) и клас III (дофетилид, амиодарон и соталол), цизаприд и терфенадин; антипсихотици, като пимозид; антидепресанти, като циталопрам и флуорохинолони, като моксифлоксацин и левофлоксацин
- с електролитни нарушения, практически в случаите на хипокалиемия и хипомагнезиемия
- с клинично релевантна брадикардия, сърдечна аритмия или тежка сърдечна недостатъчност

При пациенти на терапия с азитромицин е наблюдавана нова поява на миастеничен синдром или обостряне на симптомите на миастения гравис (вж. точка 4.8).

При деца не е установена безопасността и ефикасността за профилактика и лечение на *Mycobacterium avium* Complex (MAC).

Азатрил суспензия съдържа захароза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит не трябва да приемат това лекарство.

Метилпарахидроксибензоат, влизащ в състава на продукта може да причини алергични реакции (вероятно от забавен тип).

В 5 ml суспензия от този лекарствен продукт се съдържат 138 mg (6 mmol) натрий, които са еквивалентни на 7% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антиациди

При едновременно прилагане на антиациди и азитромицин във фармакокинетични проучвания, е установено че общата бионаличност не се повлиява, въпреки че максималните плазмени концентрации на азитромицин са понижени с приблизително 25%. При пациенти, които приемат азитромицин и антиациди двата лекарствени продукта не трябва да се приемат едновременно. Едновременното приложение на азитромицин гранули с удължено освобождаване за перорална суспензия с еднократна доза ко-магалдрокс 20 ml (алуминиев хидроксид и магнезиев хидроксид) не оказва влияние върху скоростта и степента на абсорбция на азитромицин.

Цетиризин

При здрави доброволци при едновременното приложение на азитромицин в продължение на 5 дни заедно с 20 mg цетиризин в стационарно състояние не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия и статистически значимо удължаване на QT-интервала.



Диданозин (дидеоксинозин)

При 6 HIV-позитивни пациента след едновременно приложение на азитромицин 1 200 mg дневно с диданозин 400 mg дневно не се наблюдава повлияване на фармакокинетиката на диданозин в стационарно състояние, сравнено с плацебо.

Дигоксин (P-гр субстрати) и колхицин

Съществуват съобщения, че едновременното приложение на макролидни антибиотици, включително азитромицин, със субстрати на P-гликопротеин, като дигоксин и колхицин, води до повишаване на серумните концентрации на P-гликопротеин субстрата. Ето защо, ако азитромицин и субстрати на P-гр, като дигоксин се прилагат едновременно, трябва да се има предвид възможността за повишени серумни концентрации на субстрата.

Зидовудин

Еднократни дози от 1 000 mg и многократни дози от 1 200 mg или 600 mg азитромицин оказват слаб ефект върху плазмената фармакокинетика или екскрецията с урината на зидовудин или на неговия глюкурониран метаболит. Приложението на азитромицин, обаче повишава концентрацията на фосфорилирания зидовудин, клинично активния метаболит, в периферните мононуклеарни кръвни клетки. Клиничното значение на тази находка е неясно, но е възможно това да е от полза за пациентите.

Азитромицин не взаимодейства значимо с цитохром P-450 чернодробната система. При него не се наблюдават фармакокинетични взаимодействия, характерни за еритромицин и други макролиди. При азитромицин не се наблюдава чернодробна цитохром P-450 индукция или инактивация чрез цитохром-метаболитния комплекс.

Ерготаминови деривати

Поради теоретична възможност за развитие на ерготизъм, едновременното приложение на азитромицин и ерготаминови деривати не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Проведени са фармакокинетични взаимодействия между азитромицин и следните лекарствени вещества, за които е известно, че подлежат на значим цитохром P-450 медиран метаболизъм

Аторвастатин

При едновременно приложение на аторвастатин (10 mg дневно) и азитромицин (500 mg дневно) не се повлиява плазмената концентрация на аторвастатин (определено чрез HMG CoA – редуктазно инхибиране). Въпреки това са съобщавани постмаркетингови случаи на рабдомиолиза при пациенти, приемащи азитромицин едновременно със статини.

Карбамазепин

Във фармакокинетично изследване при здрави доброволци не са наблюдавани сигнификантни ефекти върху плазмените концентрации на карбамазепин или на неговия активен метаболит при пациенти, приемащи едновременно азитромицин.

Циметидин

Във фармакокинетично изследване, изследващо ефекта на еднократна доза циметидин, приложена 2 часа преди азитромицин не се наблюдава влияние върху фармакокинетиката на азитромицин.

Перорални антикоагуланти от кумаринов тип

В проучване за фармакокинетично взаимодействие азитромицин не води до промени на антикоагулантния ефект на еднократна доза варфарин 15 mg, приложена при здрави доброволци. През постмаркетинговия период са получени съобщения за засилена антикоагулация след едновременно приложение на азитромицин и антикоагуланти от кумаринов тип. Въпреки че не е установена причинно-следствена връзка, необходимо е да се има предвид по-често мониториране на протромбиновото време, когато азитромицин се прилага при пациенти, получаващи антикоагуланти от кумаринов тип.



Циклоспорин

Във фармакокинетично проучване при здрави доброволци, при които е приложена перорална доза от 500 mg дневно азитромицин в продължение на 3 дни, последвана от еднократна перорална доза циклоспорин 10 mg/kg, е установено, че получените C_{max} и AUC_{0-5} на циклоспорин са сигнификантно повишени. Следователно е необходимо внимание преди да се предприеме съпътстващо приложение на тези лекарства. Ако е необходимо едновременното им приложение, стойностите на циклоспорин трябва да бъдат мониториран и дозата трябва да се коригира съответно.

Ефавиренц

При едновременно приложение на азитромицин в еднократна доза от 600 mg и ефавиренц 400 mg дневно в продължение на 7 дни не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

Флуконазол

Едновременното приложение на еднократна доза от 1 200 mg азитромицин не оказва влияние върху фармакокинетиката на еднократна доза флуконазол 800 mg. Общата експозиция и полуживотът на азитромицин остават непроменени при едновременно приложение с флуконазол, въпреки че се наблюдава клинично несигнификантно понижаване на стойностите на C_{max} (18%) на азитромицин.

Индинавир

Азитромицин, приложен в еднократна доза от 1 200 mg едновременно с индинавир в доза от 800 mg 3 пъти дневно в продължение на 5 дни не оказва влияние на фармакокинетиката на индинавир.

Метилпреднизолон

В проучване за фармакокинетично взаимодействие при здрави доброволци, азитромицин няма сигнификантен ефект върху фармакокинетиката на метилпреднизолон.

Мидазолам

При здрави доброволци азитромицин, приложен в дневна доза от 500 mg в продължение на три дни не променя значимо клиничната фармакокинетиката и фармакодинамиката на мидазолам, приложен еднократно в доза от 15 mg.

Нелфинавир

Едновременното приложение на азитромицин (1 200 mg) и нелфинавир в стационарно състояние (750 mg три пъти дневно) води до повишени концентрации на азитромицин. Не са наблюдавани клинично значими нежелани лекарствени реакции и не се изисква корекция на дозата.

Рифабутин

Едновременно приложение на азитромицин и рифабутин не повлиява серумните концентрации и на двете лекарства.

Наблюдавана е неутропения при лица, получаващи съпътстваща терапия с азитромицин и рифабутин. Въпреки, че неутропенията е асоциирана с приложението на рифабутин, не е установена причинно-следствена връзка с комбинацията с азитромицин (вж. точка 4.8).

Силденафил: При здрави мъже доброволци няма данни за повлияване на AUC и C_{max} на силденафил и основния му циркулиращ метаболит след прилагане на азитромицин (в дневна доза от 500 mg в продължение на 3 дни).



Терфенадин

От фармакокинетични проучвания няма данни за взаимодействие между азитромицин и терфенадин. Съобщавани са редки случаи, където вероятността за подобно взаимодействие не може да бъде напълно изключена; въпреки това няма специфични данни, че подобни взаимодействия могат да се наблюдават.

Теофилин

При здрави доброволци няма данни за клинично значими фармакокинетични взаимодействия между азитромицин и теофилин.

Триазолам

При 14 здрави доброволци едновременното прилагане на азитромицин 500 mg през първия ден и 250 mg през втория ден заедно с 0,125 mg триазолам на ден втори не са наблюдавани вариации на нито един от фармакокинетичните параметри на триазолам сравнено с триазолам и плацебо.

Триметоприм/сулфаметоксазол

Едновременното приложение на триметоприм/сулфаметоксазол DS (160 mg/800 mg) в продължение на 7 дни с азитромицин 1 200 mg на ден 7 не повлиява значимо максималната плазмена концентрация, общата експозиция или уринната екскреция нито на триметоприм, нито на сулфаметоксазол. Плазмените концентрации на азитромицин са като тези, наблюдавани в други проучвания.

Лекарства, които удължават QT-интервала

Азитромицин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи лекарства, за които е известно, че удължават QT-интервала и могат да предизвикат сърдечна аритмия, напр. хидроксихлорохин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма адекватни данни от употребата на азитромицин при бременни жени. В проучвания за токсичност върху репродукцията, проведени върху животни е установено, че азитромицин преминава през плацентата, но не са наблюдавани тератогенни ефекти. Безопасността от употребата на активното вещество азитромицин по време на бременност не е установена, поради което по време на бременност азитромицин трябва да се употребява само, ако ползата надвишава риска.

Кърмене

Съобщава се, че азитромицин се секретира в майчиното мляко, но няма адекватни и добре контролирани проучвания при кърмачки, които характеризират фармакокинетиката на екскрецията на азитромицин в кърмата при хора.

Фертилитет

В проучвания за фертилитет, проведени върху плъхове са наблюдавани по-малко бременности след прилагане на азитромицин. Значението на тези данни при хора е неизвестно.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма доказателства, които да показват че азитромицин може да окаже влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



В таблицата по-долу са причислени нежеланите лекарствени реакции, установени по време на клинични проучвания и от постмаркетинговото наблюдение, подредени по системно-органни класове и по честота. Нежеланите лекарствени реакции от постмаркетинговото наблюдение са изписани в *курсив*. Честотата е групирана според следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Нежелани лекарствени реакции възможно или вероятно свързани с азитромицин, класифицирани въз основа на опита от клиничните проучвания и постмаркетинговото наблюдение

Системо-органни класове	Много чести > 1/10	Чести $\geq 1/100$ до < 1/10	Нечести $\geq 1/1\,000$ до < 1/100	Редки $\geq 1/10\,000$ до < 1/1\,000	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации			Кандидоза, орална кандидоза, вагинални инфекции, пневмония, инфекции, причинени от гъбички, бактериални инфекции, фарингит, гастроентерит, респираторни нарушения, ринит		<i>Псевдомембранозен колит (вж. точка 4.4)</i>
Нарушения на кръвта и лимфната система			Левкопения, неутропения, еозинофилия		<i>Тромбоцитопения, хемолитична анемия</i>
Нарушения на имунната система			Ангиедем, свръхчувствителност		<i>Анафилактични реакции (вж. точка 4.4)</i>
Нарушения на метаболизма и храненето			Анорексия		
Психични нарушения			Нервност, безсъние	Възбуда	Агресия, безпокойство, делириум, халюцинации
Нарушения на нервната система		Главоболие	Замаяност, сънливост, парестезия, дисгеузия		<i>Хипоестезия, Синкоп, конвулсия, психомоторна свръхактивност, anosmia, ageusia, паросмия Миастения гравис (вж. точка 4.4)</i>
Нарушения на очите			Визуални нарушения		
Нарушения на ухото и лабиринта			Нарушения на ухото, Вертиго		<i>Увреждане на слуха, включително глухота и/или шум в ушите</i>
Сърдечни нарушения			Палпитации		<i>Torsades de pointes (вж. точка 4.4), аритмия (вж. точка 4.4), включително камерна тахикардия. Удължен QT интервал (вж. точка 4.4)</i>



Системо- органични класове	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
	> 1/10	$\geq 1/100$ до < 1/10	$\geq 1/1\ 000$ до < 1/100	$\geq 1/10\ 000$ до < 1/1\ 000	
Съдови нарушения			Горещи вълни		Хипотония
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения			Диспнея, Епистаксис		
Стомашно- чревни нарушения	Диария,	Повръщане, болка в областта на корема, гадене	Запек, флатуленция, диспесия, гастрит, дисфагия, абдоминална дистензия, сухота в устата, еруктация, изязвяване в устата, повишено слюноотделяне		Панкреатит, промяна в цвета на езика
Хепатобилиарни нарушения				Отклонения в чернодробната функция, холестатична жълтеница	Чернодробна недостатъчност (която в редки случаи води до смърт) (вж. точка 4.4), фулминантен хепатит, чернодробна некроза,
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Обрив, сърбеж, уртикария, дерматит, суха кожа, хиперхидроза	Реакции на фоточувствителност,	Синдром на Стивънс- Джонсън, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе, DRESS (Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан			Остеоартрит, миалгия, болка в областта на гърба, болка във врата		Артралгия
Нарушения на бъбреците и пъкните пътища			Дизурия, болка в бъбреците		Остра бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит
Нарушения на репродуктивната система и гърдата			Метрорагия, увреждане на тестисите		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Умора, оток на лицето, болка в областта на гърдите, пирексия, болка, периферен оток, оток, неразположение, астения		
Изследвания		Понижен брой лимфоцити, повишен брой еозинофили, понижени стойности на	Повишени стойности на аспартатаминотрансферазата, повишени стойности на аланинаминотрансферазата, повишени стойности на билирубин в кръвта, повишени стойности на урейата в кръвта, повишени стойности на креатинин в		



Системо-органни класове	Много чести > 1/10	Чести $\geq 1/100$ до < 1/10	Нечести $\geq 1/1\ 000$ до < 1/100	Редки $\geq 1/10\ 000$ до < 1/1\ 000	С неизвестна честота
		бикарбонати в кръвта, повишен брой базофили, повишен брой моноцити, повишен брой неутрофили	кръвта, отклонения в стойностите на калий, повишени стойности на алкалната фосфатаза в кръвта, повишени стойности на хлор, повишена глюкоза, повишен брой тромбоцити, понижен хематокрит, повишени бикарбонати, отклонения в стойностите на натрий		
Наранявания и отравяния			Усложнения след процедурата		

Нежелани реакции, възможно или вероятно свързани с профилактика и лечение на *Mycobacterium avium* Complex въз основа на опита от клиничните изпитвания и постмаркетинговото наблюдение. Тези нежелани реакции се различават от съобщените с формите за незабавно освобождаване или с удължено освобождаване по вид или по честота:

Системо-органни класове	Много чести $\geq 1/10$	Чести $\geq 1/100$ до < 1/10	Нечести $\geq 1/1\ 000$ до < 1/100
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия	
Нарушения на нервната система		Замаяност, главоболие, парестезия, дисгеузия	Хипоестезия,
Нарушения на очите		Визуални нарушения	
Нарушения на ухото и лабиринта		Глухота	Увреждане на слуха, шум в ушите
Сърдечни нарушения			Палпитации
Стомашно-чревни нарушения	Диария, болка в областта на корема, гадене, абдоминален дискомфорт, флатуленция, разстройство		
Хепатобилиарни нарушения			Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, сърбеж	Реакции на фоточувствителност, синдром на Стивънс-Джонсън
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия	



Системо-органични класове	Много чести ≥ 1/10	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора	Неразположение, астения

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.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Нежеланите събития, наблюдавани при по-високи от препоръчителните дози, са подобни на тези при нормални дози. При предозиране е необходимо прилагане на общи симптоматични и поддържащи средства.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Макролиди, линкозамиди и стрептограмини, Макролиди, АТС код: J01FA10

Механизъм на действие

Азитромицин е макролиден антибиотик от групата на азалидите. Химически се получава чрез прибавяне на азотен атом в лактонния пръстен на еритромицин А. Неговото химично име е 9-deoxy-9a-аза-9a-метил-1-9a-хомоеритромицин А. Молекулната му маса е 749,0. Той потиска синтеза на протеини в бактериалната клетка чрез свързване с рибозомните 50S субединици и инхибиране на пептидната транслокация.

Механизъм на резистентност

Резистентността към азитромицин може да бъде вродена или придобита. Има три основни механизма на резистентност при бактериите: увреждане на таргетната зона, увреждане на антибиотичния транспорт и модифициране на антибиотика.

Пълна кръстосана резистентност съществува между *Streptococcus pneumoniae*, бета хемолитични стрептококи от група А, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, включително метицилин резистентен *S. aureus* (MRSA) към еритромицин, азитромицин, други макролиди и линкозамиди.

Граници за чувствителност

Границите за чувствителност към азитромицин за типичните бактериални патогени съгласно NCCLS са:

- Чувствителни (S) ≤ 2 mg/l; резистентни (R) ≥ 8 mg/l.
- *Haemophilus spp.*: чувствителни (S) ≤ 4 mg/l.
- *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*: чувствителни (S) ≤ 0,5 mg/l; резистентни (R) ≥ 2 mg/l.

Чувствителност

Преобладаването на придобитата резистентност може да варира географски и във времето за определени шамове, поради което е желателно ползването на локалните данни, освен когато третиране на тежки инфекции. При необходимост, трябва да се потърси експертен съвет, когато



локалната преобладаваща резистентност е такава, че ползата от медикамента поне при няколко типа инфекции е дискутабилна.

Таблица: Антибактериален спектър на азитромицин.

Обичайно чувствителни щамове
Gram положителни аероби
<i>Staphylococcus aureus</i> Methycillin-чувствителни
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicillin-чувствителни
<i>Streptococcus pyogenes (Group A)</i>
Gram отрицателни аероби
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</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>
Микроорганизми, при които придобитата резистентност може да е проблем
Gram положителни аероби
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicillin-междинни Penicillin-резистентни
Вродено резистентни организми
Gram положителни аероби
<i>Enterococcus faecalis</i>
Staphylococci MRSA, MRSE *
Анаеробни микроорганизми
<i>Bacteroides fragilis group</i>

* Метицилин резистентните стафилококи имат много високо преобладаване на придобита резистентност към макролиди и са поставени тук, защото те рядко са чувствителни към азитромицин.



Педиатрична популация

Въз основа на оценка на проучвания при деца употребата на азитромицин за лечение на малария както като монотерапия, така и в комбинация с хлорохин или артемизин съдържащи лекарствени продукти не се препоръчва, тъй като не е установена неинфекциозност спрямо антималярините лекарства, препоръчвани за лечение на неусложнена малария.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Бионаличността след перорален прием е около 37%. Максимални плазмени концентрации се постигат 2-3 часа след приема на продукта.

Разпределение

Перорално приетият азитромицин се разпределя значително в цялото тяло в резултат на висока степен на тъканно проникване. Във фармакокинетични проучвания е установено, че измерените концентрации на азитромицин в тъканите са отчетливо по-високи (до 50 пъти) от тези измерени в плазмата, което показва значително тъканно свързване.

Свързването с плазмените протеини варира в зависимост от плазмената концентрация и се движи от 12% при 0,5 µg/ml до 52% при 0,05 µg/ml азитромицин/ml плазма. Средният обем на разпределение при равновесни концентрации ($V_{V_{ss}}$) е 31,1 l/kg.

В проучвания при животни са установени високи концентрации на азитромицин във фагоцитите. Установено е също, че по време на активната фагоцитоза, по-високи концентрации на азитромицин се освобождават от неактивните фагоцити. В животински модели това води до осигуряване на високи концентрации на азитромицин в инфектираната област.

Елиминиране

Терминалният плазмен полуживот напълно отразява елиминационния полуживот от тъканите, 2-4 дни.

Около 12% от интравенозно приложения азитромицин се екскретира с урината в рамките на 3 дни. Особено високи концентрации от непроменен азитромицин са открити в човешката жлъчка. В жлъчката са открити също така и десет метаболита, които са получени чрез N- и O-деметилиране, хидроксилиране на дезоксаминовите и агликоновите пръстени и разцепване на кладинозния конюгат. Сравнението на теченохроматографските резултати и микробиологичните анализи показват, че метаболитите на азитромицин не са микробиологично активни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Наблюдавана е фосфолипидоза (интрацелуларно натрупване на фосфолипиди в някои тъкани (напр. око, ганглии на задното коренче, черен дроб, жлъчен мехур, бъбрек, далак и/или панкреас) при мишки, плъхове и кучета, на които са прилагани многократни дози азитромицин. Фосфолипидоза е била наблюдавана в подобен размер и в тъканите на новородени плъхове и кучета. Ефектът се е оказал обратим след прекратяване на лечението с азитромицин. Значението на тези находки за животните и хората е неизвестно.

Карциногенен потенциал

Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни за оценка на карциногенния потенциал, тъй като медикаментът е показан само за краткотрайно лечение и не е имало данни, показващи карциногенна активност.

Мутагенен потенциал

Не са установени данни за потенциал за генетични и хромозомни мутации при *in vivo* и *in vitro* тестови модели.



Репродуктивна токсичност

При проучвания с животни относно ембриотоксичните ефекти, не са установени тератогенни ефекти при мишки и плъхове. При плъхове, азитромицин в дози от 100 и 200 mg/kg тегло дневно е предизвикал леко забавяне във феталната осификация и в увеличаване на теглото на майките.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат дихидрат
Есенция банан
Захарин натрий
Ксантанова гума
Манитол
Метилпарахидроксibenзоат
Натриев цикламат
Прежелатинизирано нишесте
Тринатриев фосфат безводен
Захароза

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

Срок на годност на готовата суспензия - 5 дни при съхранение от 2°C до 8°C (в хладилник).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Азатрил 15 g прах за 20 ml перорална суспензия в кафяви стъклени бутилки, двойна дозировъчна лъжичка и спринцовка за перорално дозиране.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy
102 37, Prague 10
Чешка република



8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Азатрил 100 mg/5 ml прах за перорална суспензия -рег. № 20020585
Азатрил 200 mg/5 ml прах за перорална суспензия -рег. № 20020586

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

Дата на първо разрешаване: 17.07.2002 г.
Дата на последно подновяване: 23.04.2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

23.03.2022 г.

