

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20010799
Разрешение №	70375
BG/MA/MP -	03-11-2025
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сумамед 500 mg прах за инфузионен разтвор
Sumamed 500 mg powder for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 500 mg азитромицин (*azithromycin*) (като цитрат). От него след разтваряне се получава концентрат 100 mg/ml, който трябва да бъде допълнително разреден до 1 mg/ml или 2 mg/ml.

Помощни вещества с известно действие: съдържа натрий.

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

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор

Бяла до почти бяла, изсушена чрез лиофилизация субстанция.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Сумамед 500 mg прах за инфузионен разтвор е показан за лечение на следните инфекции при възрастни (вж. точки 4.4 и 5.1):

- Пневмония, придобита в обществото (ППО)
- Тазова възпалителна болест (PID), винаги в комбинация с друго(и) подходящо(и) антибактериално(и) средство(а) (напр. метронидазол).

Трябва да се има предвид официалното ръководство за правилна употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Азитромицин трябва да се прилага като единична дневна доза. Препоръките за дозиране при възрастни пациенти са показани в Таблица 1.



Таблица 1: Препоръки за дозиране на азитромицин за интравенозно приложение

Показание	Схема на прилагане на азитромицин
Пневмония, придобита в обществото	500 mg веднъж дневно за най-малко 2 дни, последвано от перорална доза 500 mg дневно за завършване на 7- до 10-дневен общ курс на лечение.
Тазова възпалителна болест в комбинация с друго(и) подходящо(и) антибактериално(и) средство(а) (напр. метронидазол)	500 mg веднъж дневно за 1 до 2 дни, последвано от перорална доза 250 mg веднъж дневно за завършване на 7-дневен курс на лечение.
Трябва да се обмислят схемите на лечение, дозите и продължителността на лечението, както се препоръчва в актуализираните ръководства за лечение при всяко показание. Подходящият момент за преминаване към перорално лечение трябва да се определи по преценка на лекаря и според клиничния отговор.	

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с $GFR \geq 10 \text{ ml/min}$. При пациенти с $GFR < 10 \text{ ml/min}$ 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 А по Child-Pugh) или умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) (вж. точка 5.2). Липсват данни при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С 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

Безопасността и ефикасността на Сумамед 500 mg прах за инфузионен разтвор за интравенозно лечение на пневмония, придобита в обществото, в педиатричната популация не са установени.

Няма съответна употреба на Сумамед 500 mg прах за инфузионен разтвор за лечение на тазова възпалителна болест при деца на възраст под 12 години, а безопасността и ефикасността при момичета в юношеска възраст не е установена.

Начин на приложение

За интравенозно приложение след реконституиране и разреждане.

Препоръчителният път на приложение е само чрез интравенозна инфузия. Да не се прилага като интравенозен болус или интрамускулна инжекция. Концентрацията на разтвора и скоростта на инфузия трябва да са или 1 mg/ml в продължение на 3 часа, или 2 mg/ml в продължение на 1 час. Доза 500 mg азитромицин трябва да се влива за период с минимална продължителност 1 час.

За указания относно реконституирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, еритромицин, макролидни или кетолидни антибиотици, или към 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 (Stevens-Johnson syndrome, 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 рецидивирани 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
- пациенти на текущо лечение с други активни вещества, за които е известно, че удължават QT интервала (вж. точка 4.5)
- пациенти с електролитен дисбаланс, особено в случаи на хипокалиемия и хипомагнезиемия
- пациенти с клинично значима брадикардия, сърдечна аритмия или тежка сърдечна недостатъчност
- пациенти 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, азитромицин трябва да се прилага внимателно при пациенти със значимо чернодробно заболяване. 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 да са приемали 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 или симптоми на чернодробна дисфункция, като бързо развитие на астения, свързана с жълтеница, тъмна урина, склонност към кървене или чернодробна енцефалопатия.



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.

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.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа приблизително 108 mg натрий във всеки флакон, които са еквивалентни на 5,4% 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.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

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.



това се препоръчва повишено внимание при едновременно приложение със субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс.

Азитромицин е инхибитор на транспортера Р-гликопротеин (Р-gr). Едновременното приложение на азитромицин и субстрати на Р-gr, 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).

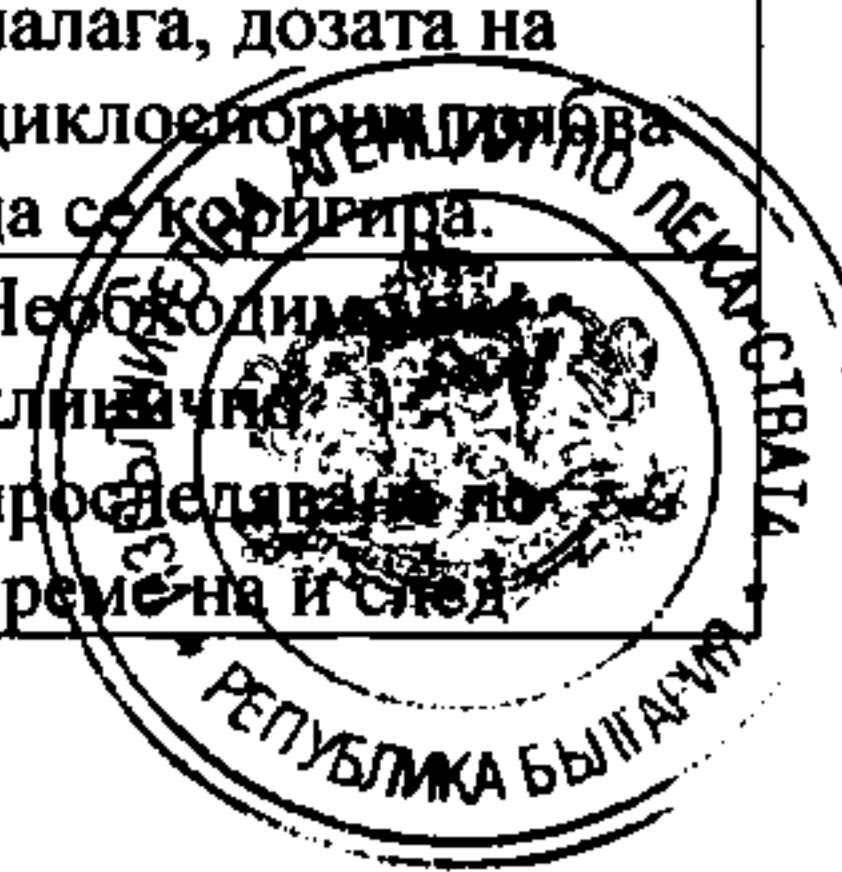
Лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала

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 Р-gr.	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. Циклоспорици 10 mg/kg - перорална единична доза.	Азитромицин: ND Циклоспорин: ↔ AUC ↑ C _{max} 24 %	Циклоспорин е субстрат на CYP3A4 и Р-gr 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}	Колхицин е субстрат на Р-gr с тесен терапевтичен индекс.	Необходимо е клинично проследяване по време на и след



	↑ 22 % C _{max}		лечението с азитромицин.
Дабигатран (перорален антикоагулант)	ND <i>Очаква се:</i> ↑ Дабигатран	Дабигатран е субстрат на P-гр 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 <i>Очаква се:</i> ↑ Дигоксин	Дигоксин е субстрат на P-гр 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 карбамазепин, цетиризин, ефавиренц, флуконазол, метилпреднизолон, мидазолам, рифабутин, силденафил, теофилин, триазолам, триметоприм/сулфаметоксазол и зидовудин.



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 вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Сумамед 500 mg прах за инфузионен разтвор 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 честотина

Според честотата на възникване нежеланите реакции се определят като: много често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), често ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), изключително редки ($< 1/10\,000$) и честота неизвестна (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група са



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 често	Често	Нечесто	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			Ангиноедем Свръхчувствителност (вж. точка 4.4)		Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето			Понижен апетит		
Психични нарушения			Нервност Безсъние	Ажитация	Тревожност Делириум Халюцинации Агресия
Нарушения на нервната система		Главоболие	Замаяност Дисгеузия Парестезия Сомнолентност		Миастения гравис (вж. точка 4.4) Гърч Аносмия Агеузия Хипестезия Психомоторна хиперактивност
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 вентрикулар- на тахикардия (вж. точка 4.4). Удължен QT интервал на електро- кардиограма- та (вж. точка 4.4)
Съдови нарушения			Горещи вълни		Хипотония
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения			Диспнея Респираторно нарушение Епистаксис		
Стомашно- чревни нарушения	Диария Коре- мен диском- форт	Повръщане Коремна болка Гадене	Гастрит Запек Диспепсия Дисфагия Подуване на корема Сухота в устата Язви в устата Хиперсалива- ция Еруктация Флатуленция		Панкреатит Псевдомем- бранозен колит (вж. точка 4.4) Промяна в цвета на езика
Хепатобилиарни нарушения			Хепатит Повишена аспартатамино- трансфераза Повишена аланинамино- трансфераза Повишен билирубин в кръвта Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Отклонения в чернодроб- ната функция Холестатич- на жълтеница	Чернодробна недостатъч- ност (вж. точка 4.4) Фулминантен хепатит Чернодробна некроза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Обрив Пруритус Уртикария Дерматит Суха кожа Хиперхидроза	Остра генерализи- рана екзантема- тозна пустулоза (AGEP)	Токсична еритродермална некроза Синдром на Stevens Johnson



				Лекарствена реакция с еозинофи- лия и системни симптоми (DRESS) Реакция на фоточувстви- телност	Еритема мултиформе
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан			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 Тубулоинтер- стициален нефрит
Нарушения на възпроизводител- ната система и гърдата			Интерменстру- ално кървене Нарушение на тестисите		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Болка на мястото на инжектиране Възпаление на мястото на инжектиране	Оток Астения Неразположе- ние 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		



Наранявания, 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 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Симптоми

Нежеланите реакции, получени при по-високи 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 случай на предозиране са показани общо симптоматично лечение и поддържане на жизнените функции.

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 група: 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.

Механизъм 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 пермеабилитет 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-отрицателни микроорганизми
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> ^o
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Други микроорганизми
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
Видове, при които придобитата резистентност може да е проблем
Аеробни Грам-положителни микроорганизми
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Микроорганизми с присъща резистентност
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Анаеробни микроорганизми
<i>Bacteroides</i> spp.



°Липсват актуализирани данни при публикуването на таблиците. Основната литература, научната стандартна литература и терапевтичните препоръки предполагат чувствителност.
*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

При пациенти, хоспитализирани с пневмония, придобита в обществото, и получаващи еднократни дневни едночасови интравенозни инфузии за 2 до 5 дни азитромицин 500 mg при концентрация 2 mg/ml, постигнатата средна $C_{max} \pm S.D.$ е $3,63 \pm 1,60 \mu\text{g/ml}$, средната C_{trough} (C_{24}) след началото на последната инфузионна доза е $0,2 \mu\text{g/ml}$, а средната AUC_{0-24} е $9,6 \pm 4,8 \mu\text{g.h/ml}$.

Средните стойности на C_{max} , C_{trough} (C_{24}) и AUC_{0-24} са съответно $1,14 \pm 0,14 \mu\text{g/ml}$, $0,18 \pm 0,02 \mu\text{g/ml}$ и $8,03 \pm 0,86 \mu\text{g.h/ml}$ при здрави доброволци, получаващи 3-часови интравенозни инфузии азитромицин 500 mg при концентрация 1 mg/ml.

Сравнението на плазмените фармакокинетични параметри след първата и петата дневна доза 500 mg интравенозен азитромицин при здрави доброволци не показва промяна в C_{max} , но има повишение с 40-61 % в AUC_{0-24} , отразяващо 2,2 до 3 пъти повишение на C_{trough} (C_{24}).

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 азитромицин в някои тъкани (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 до 31 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

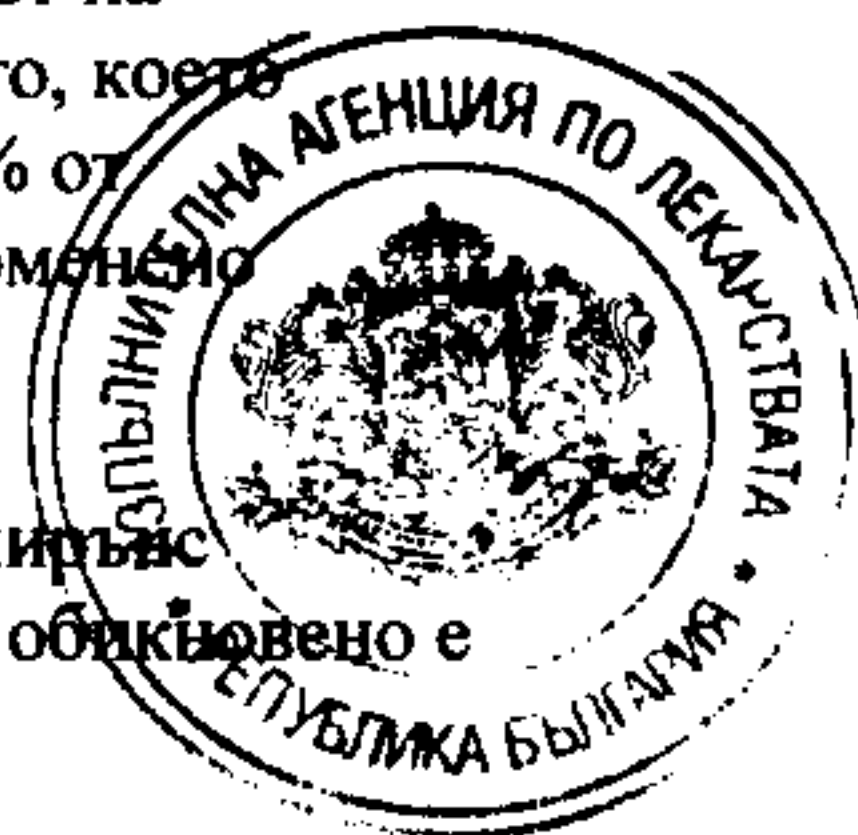
Азитромицин се метаболизира в минимална степен в черния дроб. Основният път на биотрансформация е N-деметиране на захарта дезозамин. Другите пътища включват O-деметиране, хидролиза на кладинозата (деконюгиране на кладинозата (дезоксизахар)), и хидроксилиране на дезозамина (аминозахар) и макролидния пръстен.

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 клирънс 630 ml/min с терминален полуживот приблизително 68 часа. Бъбречният клирънс обикновено е



в диапазона 100-189 ml/min, значително по-нисък от плазмения клирънс, 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 А по Child-Pugh ($n = 10$) и клас В по Child-Pugh ($n = 6$). Фармакокинетичните параметри на азитромицин при участници с клас А и В 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 $\mu g \cdot h/ml$. В ден 5 са наблюдавани 29 % по-висока стойност на AUC_{0-24} , 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 на дозата при пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна и чернодробна функция.

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

Лимонена киселина
Натриев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Флакони: 2 години

Разтвори:

Полученият след разтваряне концентрат за инфузионен разтвор е стабилен 24 часа при температура под 25°C.

Полученият след разреждане инфузионен разтвор е стабилен 24 часа при температура под 25°C или 7 дни при температура 5°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Стъклен флакон, 5 флакона в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Сумамед 500 mg прах за инфузионен разтвор се предлага във флакони за еднократно използване, съдържащи 500 mg азитромицин.

Инструкции за приготвяне на инфузионния разтвор:

Стъпка 1:

Пригответе концентрат за инфузионен разтвор чрез прибавяне на 4,8 ml стерилна вода за инжекции към флакона Сумамед 500 mg прах за инфузионен разтвор и разклащайте докато лекарството се разтвори напълно. Получава се бистър безцветен разтвор. Всеки ml от приготвения разтвор съдържа 100 mg азитромицин.

Полученият концентрат за инфузионен разтвор е стабилен 24 часа при температура под 25°C



Стъпка 2:

Разредете получените 5 ml концентрат за инфузионен разтвор със съвместим инфузионен разтвор, за да получите готов разтвор за инфузия с концентрация на азитромицин 1 mg/ml или 2 mg/ml (вж. Таблица 5)

Таблица 5: Приготвяне на инфузионния разтвор

Концентрация на азитромицин в инфузионния разтвор	Количество разредител
1,0 mg/ml	500 ml
2,0 mg/ml	250 ml

Концентратът за инфузионен разтвор може да бъде разреден с:

- физиологичен разтвор (0,9% натриев хлорид)
- 5% глюкоза
- разтвор на Рингер

Полученият инфузионен разтвор е стабилен 24 часа при температура под 25°C или 7 дни при температура 5°C.

Преди приложение разтворените и разредени разтвори трябва да бъдат проверени визуално за наличие на видими частици. Трябва да се прилагат само бистри разтвори без видими частици. Ако разтворът съдържа видими частици, трябва да се унищожи.

Този продукт е само за еднократно използване. Неизползваното количество трябва да се унищожи.

Остатъчни количества от лекарствения продукт, както и всички материали, които са били използвани трябва да се унищожават в съответствие със съществуващите наредби.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20010799

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение: 23.07.2001 г.
Дата на последно подновяване: 23.02.2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

