

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА  
Кратка характеристика на продукта - Приложение I  
20013175  
Разрешение № 86/МММ-59028  
26-05-2022  
Содержание №

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SUMAMED 500 mg филмирани таблетки  
SUMAMED 500 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Сумамед е показан за лечение на инфекции, причинени от един или повече от един чувствителни на азитромицин микроорганизми (вж. точка 5.1):

- инфекции на горните дихателни пътища: фарингит/тонзилит, синусит и възпаление на средното ухо
- инфекции на долните дихателни пътища: бронхит и пневмонии, придобити в обществото
- инфекции на кожата и меките тъкани: средно изразена форма на *acne vulgaris*, еритема мигранс (първи стадий на Лаймска болест), еризипел, импетиго и вторична пиодермия
- полово предавани болести: неусложнени генитални инфекции, причинени от *Chlamydia trachomatis*.

Трябва да се вземат предвид официалните ръководства за правилната употреба на антибактериалните лекарства.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

*Възрастни, включително пациенти в напреднала възраст и деца с тегло над 45 kg.*

За лечение на инфекции на горните и долните дихателни пътища, на кожата и меките тъкани (с изключение на еритема мигранс) общата доза азитромицин е 1500 mg, която се приема в продължение на 3 дни (по една филмирана таблетка от 500 mg веднъж на ден).

За средно изразена форма на *acne vulgaris*, общата доза е 6 g и се препоръчва в следния дозов режим: една таблетка от 500 mg веднъж на ден в продължение на 3 дни, последвано от 500 mg веднъж седмично за 9 седмици. Дозата за втората седмица трябва да се вземе 7 дни след първата приета таблетка. Следващите 8 седмици трябва да се вземат по 1 таблетка веднъж на ден през 7 дневни интервали.

За еритема мигранс общата доза азитромицин е 3 g, която се приема, както е посочено: една филмирана таблетка от 500 mg) наведнъж през първия ден, последвани от 500 mg (една филмирана таблетка от 500 mg) от втория до петия ден като еднократен дневен прием.



За лечение на неусложнени генитални инфекции причинени от *Chlamydia trachomatis* дозата е 1000 mg (две филмирани таблетки от 500 mg) приети наведнъж, еднократно.

Сумамед 500 mg филмирани таблетки е подходящ само за деца с тегло най-малко 45 kg, за които може да се приложи дозировката, предназначена за възрастни.

#### *Бъбречна недостатъчност*

При пациенти с леко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс >40 ml/min) не е необходима корекция на дозировката. При пациенти със стойности на креатининовия клирънс <40 ml/min е препоръчително да се подхожда с повишено внимание.

#### *Чернодробна недостатъчност*

Азитромицин се метаболизира в черния дроб и се екскретира чрез жлъчката и не бива да се прилага при пациенти, страдащи от тежка чернодробна недостатъчност. Не са провеждани проучвания, свързани с прилагане на азитромицин при тези пациенти.

#### Начин на приложение

Сумамед 500 mg филмирани таблетки трябва да се поглъщат цели, еднократно дневно, със или без храна.

### **4.3 Противопоказания**

Сумамед е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към азитромицин, еритромицин, макролидни и кетолидни антибиотици или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Поради теоретичната възможност от поява на ерготизъм, азитромицин не бива да се прилага заедно с лекарствени продукти, съдържащи ерготаминови производни (вж. точка 4.4).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

**Алергични реакции:** Както при еритромицин и други макролиди, в редки случаи се съобщава за сериозни алергични (рядко фатални) реакции като ангионевротичен едем и анафилактични реакции и дерматологични реакции, включително остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP). Някои от тези реакции имат като резултат рецидивирание на симптомите, което води до удължаване на периода за наблюдение и лечение.

**Увреждане на чернодробната функция:** Тъй като чернодробният път е основният път за елиминиране на азитромицин, лечението на пациенти със сериозно чернодробно заболяване трябва да се провежда с особено внимание. При приложението на азитромицин са докладвани случаи на заплашващ хепатит, потенциално водещ до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.8). Някои пациенти може да са имали предхождащо чернодробно заболяване или може да приемали друг хепатотоксичен лекарствен продукт.

В случай, че възникнат признаци и симптоми на чернодробна дисфункция, като бързо развиваща се астения, асоциирана с жълтеница, потъмняване на урината, склонност към кървене или чернодробна енцефалопатия, незабавно трябва да се назначат тестове за изследване на чернодробната функция. Прилагането на азитромицин трябва да се спре, ако се появи чернодробна дисфункция.

**Ерготамин:** При пациенти приемащи ерготаминови продукти, ерготизмът се ускорява при едновременното им прилагане с някои макролидни антибиотици. Няма данни за възможни взаимодействия между ерготамин и азитромицин. Въпреки това, поради теоретичната възможност от поява на ерготизъм не се препоръчва едновременното прилагане на азитромицин и ерготамин.



**Суперинфекции:** Както и при други антибиотични продукти, се препоръчва следене за признаци на суперинфекции, причинени от нечувствителни микроорганизми (напр. гъбични инфекции).

Случаи на диария, причинена от *Clostridium difficile* (CDAD) са докладвани при приложението на почти всички антибактериални лекарства, включително азитромицин, и нейната острота може да варира от лека диария до фатален колит. Приложението на антибактериални лекарства променя нормалната флора на дебелото черво и води до свръхрастеж на *C. difficile*.

*C. difficile* произвежда токсини А и В, които допринасят за появата на CDAD. Веригите на *C. difficile* продуциращи хипертоксин, увеличават заболяемостта и смъртността, тъй като тези инфекции могат да са рефрактерни на антимикробната терапия и могат да доведат до колектомия. CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти, при които употребата на антибиотици е съпроводена с диария. Необходимо е внимателно медицинско проследяване, тъй като CDAD може да се появява повече от два месеца след приложението на антибактериалните агенти.

**Увреждане на бъбречната функция:** При пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция (скорост на гломерулна филтрация <10 ml/min) се наблюдава 33% увеличение на системната експозиция към азитромицин.

**Удължени сърдечна реполяризация и QT-интервал,** съобщаващи за риск от настъпване на сърдечна аритмия и *torsades de pointes*, са наблюдавани по време на лечението с други макролиди. При пациенти с повишен риск от удължена сърдечна реполяризация подобен ефект на азитромицин не може напълно да бъде изключен (вж. точка 4.8), следователно е необходимо внимание при лечение на пациенти:

- с вродено или документирано удължение на QT-интервала
- на лечение с други активни вещества, за които се знае, че удължават QT-интервала като антиаритмици от клас IA и III, цизаприд и терфенадин
- с електролитно нарушение, особено в случаи на хипокалиемия и хипомагнезиемия
- с клинично значима брадикардия, сърдечна аритмия или тежка сърдечна недостатъчност.

**Myasthenia gravis:** Докладвани са случаи на екзацербация на симптомите на миастения гравис и ново начало на синдром на миастения при пациенти на лечение с азитромицин (вж. точка 4.8).

**Стрептококови инфекции:** Обикновено пеницилин е първият избор за лечение на фарингити и тонзилити, причинени от *Streptococcus pyogenes*, както и за профилактика на остра ревматична треска. В повечето случаи азитромицин е ефективен срещу стрептококи, причиняващи инфекции на мезофаринкс, но няма данни за неговата ефикасност при предотвратяване на остра ревматична треска.

#### **Помощни вещества:**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Прилагането на азитромицин на пациенти, приемащи други лекарства, които могат да удължат QT-интервала, трябва да става много внимателно (вж. точка 4.4).

**Антиацидни:** По време на фармакокинетично проучване на ефектите на едновременното прилагане на азитромицин с антиацидни лекарствени продукти не са наблюдавани промени в общата бионаличност, въпреки че измерените плазмени концентрации се понижават с около 25%. Двете лекарства не трябва да се приемат едновременно. Азитромицин трябва да се приема най-малко 1 час преди или 2 часа след приема на антиациден продукт.

**Цетиризин:** При здрави доброволци едновременното прилагане за 5 дни на азитромицин и 20mg цетиризин при steady-state не показва фармакокинетично взаимодействие и значителни промени в QT-интервала.



**Диданозин:** Едновременното прилагане на диданозин и дневни дози от 1200 mg азитромицин при 6 пациенти не е оказало влияние върху фармакокинетиката на диданозин в сравнение с плацебо.

**Дигоксин и колхицин:** При някои пациенти е установено, че едновременното приложение на антибиотици от групата на макролидите, включително азитромицин, със субстрати на Р-гликопротеин, като дигоксин и колхицин, води до повишаване на серумните нива на субстрата на Р-гликопротеин. При пациенти, едновременно приемащи азитромицин, подобен азалиден антибиотик и субстрати на Р-гликопротеин, като дигоксин, трябва да се има предвид, че е възможно покачване на дигоксиновите нива. Необходимо е клинично проследяване и евентуално изследване на серумните нива на дигоксин по време и след прекратяване на лечението с азитромицин.

**Зидовудин:** Еднократни дози от 1000 mg, както и приложени многократно дози от 1200 mg или 600 mg азитромицин, не оказват влияние върху фармакокинетичните показатели в плазмата или екскрецията на зидовудин чрез урината, както и на неговия глюкурониден метаболит. Приемането на азитромицин повишава концентрациите на клинично активния метаболит фосфорилиран зидовудин в мононуклеарните клетки на периферното кръвообращение. Клиничното значение на тези данни не е напълно изяснено, но те могат да са от полза за пациентите.

Азитромицин не взаимодейства значително с чернодробната цитохром Р450 система. Не се предполага, че е подложен на фармакокинетичните лекарствени взаимодействия, наблюдавани при еритромицин и другите макролиди. При азитромицин не се наблюдава индукция или инактивация на цитохром Р450 посредством комплекса цитохром-метаболит.

**Ерготамин:** Поради теоретичната възможност от поява на ерготизъм не се препоръчва едновременното му прилагане с азитромицин (вж. точка 4.4).

Провеждани са фармакокинетични изследвания върху азитромицин и следните лекарства, за които се знае, че претърпяват значителен цитохром Р450 медиран метаболизъм.

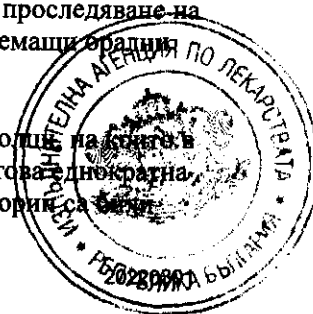
**Аторвастатин:** Едновременното приемане на аторвастатин (10 mg дневно) и азитромицин (500 mg дневно) не променя плазмената концентрация на аторвастатин (определена на базата на инхибирането на HMG CoA-редуктазата).

**Карбамазепин:** По време на проучване на фармакокинетичните взаимодействия, проведено при здрави доброволци, е установено, че азитромицин не повлиява значимо плазмените нива на карбамазепин или на активните му метаболити.

**Циметидин:** По време на фармакокинетично проучване на ефектите на еднократна доза циметидин, приета 2 часа преди азитромицин, не е наблюдавана промяна във фармакокинетиката на азитромицин.

**Кумаринови антикоагуланти:** По време на проучване на фармакокинетичните взаимодействия, азитромицин не е повлиял антикоагулантния ефект на еднократна доза варфарин 15 mg, приложена на здрави доброволци. По време на пост-маркетинговия период са докладвани случаи на потенциране на антикоагулантния ефект като резултат от едновременното приложение на азитромицин и орални антикоагуланти от кумаринов тип. Въпреки, че не е установена причинно-следствена връзка, трябва да се мисли за честотата на проследяване на протромбиновото време, когато азитромицин се назначава на пациенти, приемащи орални антикоагуланти от кумаринов тип.

**Циклоспорин:** По време на фармакокинетично проучване при здрави доброволци, на които е продължение на 3 дни е прилагана 500 mg дневна доза азитромицин и след това еднократна доза 10 mg/kg циклоспорин перорално, отчетените  $C_{max}$  и  $AUC_{0-5}$  на циклоспорин са били



значително повишени. Следователно, едновременното приложение на тези лекарства трябва предварително внимателно да се обмисли. В случай, че едновременното им прилагане е оправдано и наложително, следва да се мониторира стойностите на циклоспорин и при необходимост да се коригира дозировката му.

*Ефавиренц:* Едновременното приложение на 600 mg еднократна доза азитромицин и 400 mg дневна доза ефавиренц в продължение на 7 дни не води до никакви клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

*Флуконазол:* Едновременното приложение на 1200 mg еднократна доза азитромицин не променя фармакокинетиката на 800 mg еднократна доза флуконазол. Общата експозиция и времето на полуживот на азитромицин остават непроменени при едновременното му приложение с флуконазол, въпреки това се наблюдава клинически незначимо намаляване на  $C_{max}$  (18%) на азитромицин.

*Индинавир:* Едновременното приложение на 1200 mg еднократна доза азитромицин няма статистически значим ефект върху фармакокинетиката на индинавир, прилаган като 800 mg три пъти дневно за 5 дни.

*Метилпреднизолон:* По време на проучване на фармакокинетичните взаимодействия, проведено при здрави доброволци, е установено, че азитромицин не повлиява значимо фармакокинетиката на метилпреднизолон.

*Мидазолам:* Едновременното приложение на 500 mg азитромицин дневно за 3 дни не води до клинично значими промени във фармакокинетиката и фармакодинамиката на еднократна доза от 15 mg мидазолам при здрави доброволци.

*Нелфинавир:* Едновременното приложение на 1200 mg еднократна доза и нелфинавир при steady-state (750 mg три пъти дневно) води до увеличаване на концентрацията на азитромицин. Не се наблюдават клинически значими нежелани реакции и не се налага корекция на дозата.

*Рифабутин:* Едновременното прилагане на рифабутин и азитромицин не повлиява серумните концентрации на нито едно от лекарствата. Установена е неутропения при комбинираното им приложение. Тя се свързва с прилагането на рифабутин и не е установена причинно-следствена връзка с употребата на азитромицин (вж. точка 4.8).

*Силденафил:* При здрави доброволци мъже, няма данни за влияние на азитромицин (500 mg дневно за 3 дни) върху AUC и  $C_{max}$ , на силденафил или неговия главен метаболит.

*Терфенадин:* По време на фармакокинетичните проучвания няма данни за настъпили взаимодействия между азитромицин и терфенадин. В някои от случаите не е било възможно да се изключи напълно вероятността от взаимодействия, но няма конкретни доказателства за тяхната проява.

*Теофилин:* Няма данни за клинично значимо фармакокинетично взаимодействие при едновременното приложение на азитромицин и теофилин.

*Триазолам:* При 14 здрави доброволци едновременното приложение на азитромицин 500 mg на ден I-ви и 250 mg на ден II-ри със 125 mg триазолам на ден II-ри нямат значим ефект върху някой от фармакокинетичните променливи за триазолам в сравнение с триазолам и плацебо.

*Триметоприм/сулфаметоксазол:* едновременното приложение на триметоприм/сулфаметоксазол DS (160mg/800mg) за 7 дни с азитромицин 1200 mg на ден 7 няма значим ефект върху максималните концентрации, общата експозиция или екскрецията с урината както на триметоприм, така и на сулфаметоксазол. Серумните концентрации на азитромицин са подобни на тези, наблюдавани при останалите проучвания.



**Хидроксихлорохин:** азитромицин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, получаващи лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала с риск да предизвикат камерна аритмия, напр. хидроксихлорохин.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### *Бременност*

Проучванията върху животни са направени с дози достигащи средните токсични дозови концентрации. При тези проучвания не са намерени данни за увреждане на фетуса, дължащо се на азитромицин. Липсват достатъчни и добре контролирани изследвания на бременни жени. Тъй като изследванията при животни не винаги са показателни за повлияването при хора, по време на бременност азитромицин трябва да се прилага само при липса на друга алтернатива.

##### *Кърмене*

Няма данни за това дали азитромицин се екскретира в кърмата. Тъй като много лекарства преминават в кърмата, азитромицин трябва да се прилага при кърмещи жени само, ако лекуващият лекар е преценил, че потенциалните ползи превишават потенциалните рискове за плода.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

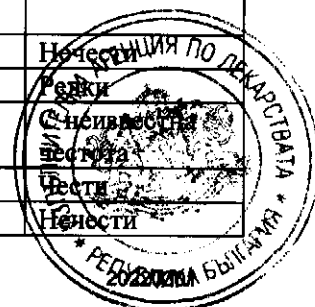
Не са известни данни за влияние на азитромицин върху способността за шофиране и при работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Таблицата по-долу описва нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания и постмаркетинговия опит, подредени по системно-органични класове и честота. Нежеланите реакции от постмаркетинговия опит са представени в *курсив*. Честотата е определена съгласно установената конвенция като: Много чести ( $\geq 1/10$ ); Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); Нечести ( $1/1000$  до  $< 1/100$ ); Редки ( $1/10000$  до  $< 1/1000$ ); Много редки ( $< 1/100000$ ) и С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В групите нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната важност.

Нежелани реакции възможно или вероятно свързани с азитромицин, наблюдавани по време на клиничните проучвания и постмаркетинговия опит

| Системо-органични класове                     | Нежелани лекарствени реакции                    | Честота              |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------|
| <b>Инфекции и инфестации</b>                  | Кандидози, орални кандидози, вагинални инфекции | Нечести              |
|                                               | <i>Псевдомембранозен колит (вж. точка 4.4)</i>  | С неизвестна честота |
| <b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b> | Левкопения, неутропения                         | Нечести              |
|                                               | <i>Тромбоцитопения, хемолитична анемия</i>      | С неизвестна честота |
| <b>Нарушения на имунната система</b>          | Ангиноедем, свръхчувствителност                 | Нечести              |
|                                               | <i>Анафилактична реакция (вж. точка 4.4)</i>    | С неизвестна честота |
| <b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>   | Анорексия                                       | Чести                |
| <b>Психична нарушения</b>                     | Нервност                                        | Нечести              |
|                                               | Възбуда                                         | Редки                |
|                                               | <i>Агресия, безпокойство</i>                    | С неизвестна честота |
| <b>Нарушения на нервната система</b>          | Замаяност, главоболие, парестезия, дисгезия     | Чести                |
|                                               | Хипоестезия, сомнолентност, инсомния            | Нечести              |



|                                                                        |                                                                                                                                                               |                      |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
|                                                                        | <i>Синкоп, конвулсия, психомоторна хиперактивност, аносмия, агеузия, паросмия</i><br><i>Миастения гравис (вж. точка 4.4)</i>                                  | С неизвестна честота |
| <b>Нарушения на очите</b>                                              | Нарушено виждане                                                                                                                                              | Чести                |
| <b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>                                  | Глухота                                                                                                                                                       | Чести                |
|                                                                        | Нарушен слух, тинитус                                                                                                                                         | Нечести              |
|                                                                        | Вертиго                                                                                                                                                       | Редки                |
| <b>Сърдечни нарушения</b>                                              | Палпитации                                                                                                                                                    | Нечести              |
|                                                                        | <i>Torsades de pointes (вж. точка 4.4), аритмия (вж. точка 4.4) вкл. вентрикуларна тахикардия</i>                                                             | С неизвестна честота |
| <b>Съдови нарушения</b>                                                | <i>Хипотония</i>                                                                                                                                              | С неизвестна честота |
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b>                                       | Диария, коремна болка, гадене, метеоризъм                                                                                                                     | Много чести          |
|                                                                        | Повръщане, диспепсия                                                                                                                                          | Чести                |
|                                                                        | Гастрит, констипация                                                                                                                                          | Нечести              |
|                                                                        | <i>Панкреатит, обезцветяване на езика</i>                                                                                                                     | С неизвестна честота |
| <b>Хепатобилиарни нарушения</b>                                        | Хепатит                                                                                                                                                       | Нечести              |
|                                                                        | Увреждане на чернодробната функция                                                                                                                            | Редки                |
|                                                                        | <i>Чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4)*, заплашващ хепатит, чернодробна некроза, холестатична жълтеница</i>                                            | С неизвестна честота |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>                          | Обрив, пруритус                                                                                                                                               | Чести                |
|                                                                        | Синдром на Стивънс-Джонсън, реакция на фоточувствителност, уртикария                                                                                          | Нечести              |
|                                                                        | Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)                                                                                                          | Редки                |
|                                                                        | <i>Токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе</i>                                                                                                     | С неизвестна честота |
| <b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b> | Артралгия                                                                                                                                                     | Чести                |
| <b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>                       | <i>Остра бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит</i>                                                                                                   | С неизвестна честота |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>                | Умора                                                                                                                                                         | Чести                |
|                                                                        | Болка в областта на гърдите, оток, неразположение, астения                                                                                                    | Нечести              |
| <b>Изследвания</b>                                                     | Намален брой лимфоцити, намален брой еозинофили, намалено ниво на бикарбонат в кръвта                                                                         | Чести                |
|                                                                        | Увеличени нива на аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, билирубин в кръвта, урея в кръвта, креатинин в кръвта, променено ниво на калий в кръвта | Нечести              |
|                                                                        | <i>Удължен QT-интервал (вж. точка 4.4)</i>                                                                                                                    | С неизвестна честота |

\* която рядко води до смърт

#### 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 на лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Петков“ № 8, 1303 София, тел: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).



## 4.9 Предозиране

Нежеланите ефекти, наблюдавани след прилагане на дози, превишаващи препоръчаните, са подобни на тези, проявени при прием на терапевтични дози.

Типичните симптоми на предозиране на макролидните антибиотици включват обратима загуба на слуха, тежко изразено гадене, повръщане и диария. В такива случаи е необходимо да се включат симптоматично повлияващи лекарства, както и да бъдат взети мерки за поддържане на жизнените функции при необходимост.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални лекарства за системна употреба. Макролиди.  
АТС код: J 01FA 10

#### Механизъм на действие

Азитромицин е макролиден антибиотик от групата на азалидите. Молекулата е получена чрез прибавяне на азотен атом към лактонния пръстен на erythromycin A. Химичното име на азитромицин е 9-deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin A. Молекулната маса е 749,0. Механизмът на действие на азитромицин се базира на потискане синтеза на протеини в бактериите, чрез свързване с рибозомната 50S субединица и инхибиране на пептидната транслокация.

#### Механизми за възникване на резистентност

Резистентността към азитромицин може да е вродена или придобита. Основните механизми за възникване на резистентност при бактериите са три: промяна в мястото на действие; промяна в транспортните механизми на антибиотика, модифициране на антибиотика.

Пълна кръстосана резистентност е установена при *Streptococcus pneumoniae*,  $\beta$ -хемолитични стрептококи от група A, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, включително метицилин резистентните щамове на *S. aureus* (MRSA) към еритромицин, азитромицин, други макролиди и линкозамиди.

#### Граници

Граници на МИК по EUCAST (EUCAST - Европейски Комитет за Определяне на Антимикробната Чувствителност) (версия 1.4, 2009)

| Патоген                                    | Видово-специфични граници (S</R>) <sup>1</sup> |                      |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------|
|                                            | Чувствителни                                   | Резистентни          |
| <i>Staphylococcus</i>                      | $\leq 1 \text{ mg/l}$                          | $> 2 \text{ mg/l}$   |
| <i>Streptococcus A, B, C, G</i>            | $\leq 0,25 \text{ mg/l}$                       | $> 0,5 \text{ mg/l}$ |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>            | $\leq 0,25 \text{ mg/l}$                       | $> 0,5 \text{ mg/l}$ |
| <i>Haemophilus influenzae</i> <sup>2</sup> | $\leq 0,12 \text{ mg/l}$                       | $> 4 \text{ mg/l}$   |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>               | $\leq 0,5 \text{ mg/l}$                        | $> 0,5 \text{ mg/l}$ |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>               | $\leq 0,25 \text{ mg/l}$                       | $> 0,5 \text{ mg/l}$ |

<sup>1</sup>Еритромицин може да се използва за определяне на чувствителността на посочените микроорганизми към другите макролиди (азитромицин, кларитромицин и рокситромицин). Макролидите приложени интравенозно са активни срещу *Legionella pneumophila* (еритромицин МИК  $\leq 1 \text{ mg/l}$  за изолирани диви видове). Макролидите са били използвани за лечение на инфекции, причинени от *Campylobacter jejuni* (еритромицин МИК  $\leq 4 \text{ mg/l}$  за изолирани диви видове). Азитромицин е бил използван за лечение на инфекции, причинени от *S. enteritidis* (МИК  $\leq 16 \text{ mg/l}$  за изолирани диви видове) и *Shigella* spp.





<sup>2</sup>Взаимовръзката между МИК на макролидите по отношение на *H.influenzae* и клиничния отговор е слаба. Следователно, границите на макролидите и подобните антибиотици са фиксирани при определяне на дивия тип *H.influenzae* като среден.

#### Чувствителност

Честотата на придобитата резистентност може да варира в зависимост от географското положение и с времето за определени видове. По тази причина е препоръчително наличие на информация, относно резистентността в конкретната страна, особено при лечение на тежки инфекции. Необходимо е експертно мнение, в случай че особеностите на резистентността подлагат под въпрос ефективността от прилагането на азитромицин.

#### Антибактериален спектър на азитромицин

|                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Чувствителни микроорганизми</b>                                              |
| <b>Аеробни Грам- положителни микроорганизми</b>                                 |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                                                    |
| Метицилин - чувствителни                                                        |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                                                 |
| Пеницилин - чувствителни                                                        |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>                                                   |
| <b>Аеробни Грам- отрицателни микроорганизми</b>                                 |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                                                   |
| <i>Haemophilus parainfluenzae</i>                                               |
| <i>Legionella pneumophila</i>                                                   |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>                                                    |
| <i>Pasteurella multocida</i>                                                    |
| <b>Анаеробни микроорганизми</b>                                                 |
| <i>Clostridium perfringens</i>                                                  |
| <i>Fusobacterium spp.</i>                                                       |
| <i>Prevotella spp.</i>                                                          |
| <i>Porphyromonas spp.</i>                                                       |
| <b>Други микроорганизми</b>                                                     |
| <i>Chlamydia trachomatis</i>                                                    |
| <b>Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем</b> |
| <b>Аеробни Грам -положителни микроорганизми</b>                                 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                                                 |
| Пеницилин - средно чувствителни                                                 |
| Пеницилин - резистентни                                                         |
| <b>Микроорганизми с вродена резистентност</b>                                   |
| <b>Аеробни Грам- положителни микроорганизми</b>                                 |
| <i>Enterococcus faecalis</i>                                                    |
| <i>Staphylococci MRSA, MRSE*</i>                                                |
| <b>Анаеробни микроорганизми</b>                                                 |
| Групата на <i>Bacteroides fragilis</i>                                          |

\* Метицилин-резистентните *staphylococci* се отличават с много широко разпространена придобита резистентност към макролиди. Поставени са в тази група, тъй като рядко проявяват чувствителност 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 неинфериорност спрямо антималярийните лекарства, препоръчвани за лечение на неусложнена малария.



## 5.2 Фармакокинетични свойства

### *Абсорбция*

Бионаличността на азитромицин след перорално приложение е приблизително 37%, а максимална плазмена концентрация се достига 2-3 часа след приемане на лекарството.

### *Разпределение*

След перорално приложение азитромицин се разпределя широко в организма.

Фармакокинетичните проучвания доказват, че концентрацията на азитромицин, измерена в тъканите, е значително по-висока (до 50 пъти) от измерената в плазмата. Това показва, че азитромицин в голяма степен се свързва с тъканите.

Свързването със серумните протеини варира в съответствие с плазмената концентрация в интервал от 12% при 0,5 µg/ml до 52% при 0,05 µg/ml серум. Средният обем на разпределение при steady state нива ( $VV_{ss}$ ) достига 31,1 l/kg.

### *Елиминиране*

Крайният плазмен елиминационен полуживот отразява в голяма степен елиминационния полуживот от тъканите, който е от 2 до 4 дни.

Приблизително 12% от интравенозно приетата доза азитромицин се екскретира непроменена в урината в продължение на следващите три дни. В действителност високи концентрации от непроменен азитромицин са открити в човешката жлъчка.

В жлъчката се откриват още десет метаболита, които са образувани чрез N- и O-деметиране, хидроксилране на дезозамини и агликонови пръстени, и чрез разпадане на кладинозни съединения. Сравнението на резултатите, получени от течно хроматографски и микробиологичен анализ показва, че метаболитите на азитромицин не са микробиологично активни.

При изпитвания на животни са намерени високи концентрации азитромицин във фагоцитите. Установено е, че по време на активна фагоцитоза се освобождават по-високи концентрации азитромицин в сравнение с количеството освободено от неактивните фагоцити. Следователно при изпитвания на животни измерените концентрации азитромицин в инфектираната тъкан са високи, в сравнение с неинфектираната.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

При изпитвания на животни с дозировка 40 пъти по-висока от клиничната терапевтична доза, азитромицин причинява обратима фосфолипидоза, но като правило не се наблюдават токсикологични последиствия, свързани с това. Не е установено азитромицин да причинява токсични реакции при пациенти, приемащи препоръчителните дози.

### *Карциногенен потенциал*

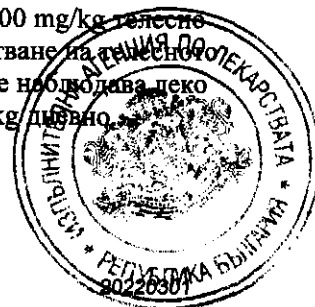
Дългосрочни изпитвания при животни за оценка на карциногенния потенциал не са провеждани, тъй като лекарството е предназначено само за краткосрочно лечение и няма индикации за карциногенна активност.

### *Мутагенен потенциал*

Азитромицин не показва потенциал за генни и хромозомни мутации при *in vitro* и *in vivo* изследвания.

### *Репродуктивна токсичност*

Ембриотоксичността е изследвана върху животни. При мишки и плъхове не се наблюдава тератогенен ефект. При плъхове, получаващи азитромицин в дози от 100 и 200 mg/kg телесно тегло дневно, води до леко изоставане на осификацията на плода и до нарастване на телесно тегло на майката. При перинатални и постнатални изследвания на плъхове се наблюдава леко забавяне на развитието, вследствие на лечение с азитромицин в дози 50 mg/kg дневно.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества:**

#### **Ядро**

Калциев хидрогенфосфат  
Хипромелоза  
Царевично нишесте  
Прежелатинизирано нишесте  
Микрокристална целулоза  
Натриев лаурилсулфат  
Магнезиев стеарат

#### **Филмово покритие**

Хипромелоза  
Оцветител индиготин (Е 132)  
Титанов диоксид (Е 171)  
Полисорбат 80  
Талк

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

2 филмирани таблетки в блистер (PVC/Al фолио). Един блистер в картонена кутия.  
3 филмирани таблетки в блистер (PVC/Al фолио). Един блистер в картонена кутия.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания за изхвърляне.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. № 20010175

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

Дата на първо разрешаване: 21 Юни 1994 г.  
Дата на последно подновяване: 23 Февруари 2011 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

