# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Бинозит 100 mg/5 ml прах за перорална суспензия

Binozyt 100 mg/5 ml powder for oral suspension

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

*Бинозит 100 mg/5 ml прах за перорална суспензия*

Всеки 5 ml от приготвената суспензия съдържат 102,4 mg азитромицин монохидрат *(azithromycin monohydrate)* еквивалентен на 100 mg азитромицин.

Всеки 1 ml от приготвената суспензия съдържа 20,48 mg азитромицин монохидрат *(azithromycin monohydrate)* еквивалентен на 20 mg азитромицин.

Помощни вещества с известно действие:

* Захароза3,81 g/5 ml
* Аспартам (Е951) 0,030 g/5 ml
* Натрий 7,739 mg (0,336 mmol) /5 ml

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорална суспензия.

Бял до сиво-белезникав кристален прах

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Азитромицин е показан за лечение на следните инфекции, когато са причинени от микроорганизми чувствителни спрямо азитромицин (виж точка 4.4 и 5.1):

* остър бактериален синузит (адекватно диагностициран)
* остър бактериален среден отит (адекватно диагностициран)
* фарингит, тонзилит
* тежко обостряне на хроничен бронхит (адекватно диагностициран)
* лека до умерено тежка придобита в обществото пневмония
* инфекции на кожата и меките тъкани
* неусложнени уретрит и цервицит, причинени от *Chlamydia trachomatis*

Трябва да се вземе предвид официалното ръководство за правилно приложение на антибактериални средства.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

**Възрастни**

При неусложнени уретрит и цервицит, причинени от *Chlamydia trachomatis, дозата е 100mg в* еднократен перорален прием.

За всички други показания дозата е 1500 mg приложена под формата на 500 mg дневно в три последователни дни. Алтернативно същата обща доза (1500 mg) може да се приложи за период от 5 дни като се приемат 500 mg през първия ден и след това по 250 mg в дните от 2ри до 5™.

**Старческа възраст**

При пациентите в напреднала възраст се прилага същата доза както при възрастни. Тъй като пациентите в старческа възраст могат да имат съпътстващи проаритмични състояния е нужно повишено внимание, поради риск от развитие на сърдечна аритмия и *„torsades de pointes“* (вж. точка 4.4).

**Деца и подрастващи (< 18 години)**

Общата доза при деца на възраст 1 година и повече е 30 mg/kg, разделена на еднократни дневни дози от 10 mg/kg за три дни, или за период от пет дни, като се започва с еднократна доза от 10 mg/kg на първия ден, последвано от дози от 5 mg/kg дневно за следващите 4 дни в съответствие с представените по-долу таблици. Данните по отношение приложението при деца под 1 година са ограничени.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Телесно тегло (kg) | 3-дневно лечение | 5-дневно лечение | | Обем на бутилката |
| Ден 1-3  10 mg/kg/ден | Ден1  10 mg/kg/ден | Ден 2-5  5 mg/kg/ден |
| 10 kg | 5 ml | 5 ml | 2,5 ml | 20 ml |
| 12 kg | 6 ml | 6 ml | 3 ml | 20 ml |

*Дозата при* лечение на фарингит, причинен от *Streptococcus pyogenes* представлява изключение: при лечение на фарингит, причинен от *Streptococcus pyogenes,* азитромицин е доказал, че е ефективен, когато при деца се прилага като еднократна доза от 10 mg/kg или 20 mg/kg за 3 дни с максимална дневна доза от 500 mg. При тези две дозировки се наблюдава сравним клиничен ефект, дори когато ерадикацията на бактерии е по-значима при дневна доза от 20 mg/kg.

Въпреки това пеницилин е първи избор при лечение на фарингит, причинен от *Streptococcus pyogenes* и за профилактика на последващ ревматичен пристъп.

**Пациенти с бъбречно увреждане**

При пациентите с леко до умерено бъбречно увреждане (СГФ 10-80 ml/min) не е необходимо коригиране на дозите (вж. точка 4.4).

**Пациенти с чернодробно увреждане**

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено увредена чернодробна функция (вж. точка 4.4).

*Метод на приложение*

Преди употреба прахът трябва да бъде разтворен с вода до получаване на бяла до белезникава хомогенна суспензия - виж точка 6.6. След разтваряне лекарството може да се приложи посредством РЕ/РР спринцовка за перорално приложение.

След приема на суспензията, горчивият вкус може да се коригира чрез изпиване на плодов сок веднага след преглъщането. Азитромицин прах за перорална суспензия трябва да се прилага като еднократна дневна доза. Суспензията може да се приема едновременно с храна.

## 4.3. Противопоказания

Употребата на този продукт е противопоказана при пациенти със свръхчувствителност към азитромицин, еритромицин, други макролидни или кетолидни антибиотици или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1 (вижте също точка 4.4).

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхчувствителност

Както при еритромицин и другите макролидни антибиотици, рядко се съобщават сериозни алергични реакции, включително ангионевротичен едем и анафилаксия (рядко фатални), дерматологични реакции, включително остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), синдром на Stevens Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) (рядко с летален изход) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS). Някои от тези реакции към азитромицин водят до рецидив на симптомите и изискват по-дълъг период на наблюдение и лечение.

Ако възникне алергична реакция, лекарството трябва да бъде спряно и да се започне подходяща терапия. Лекарите трябва да знаят, че е възможна повторна поява на алергичните симптоми при спиране на симптоматичната терапия.

Поради факта, че черния дроб е основния път за елиминиране на азитромицин, употребата му при пациенти със сериозно чернодробно заболяване трябва да става с повишено внимание. Съобщени са случаи на фулминантен хепатит, потенциално водещ до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност, свързан с употребата на азитромицин (вижте точка 4.8). Някои пациенти може да са прекарали предходно чернодробно заболяване или да са приемали други хепатотоксични лекарства.

В случай на признаци и симптоми на чернодробна дисфункция като бързо развитие на астения, свързана с жълтеница, тъмна урина, склонност към кървене или чернодробна енцефалопатия, веднага трябва да се направят изследвания на чернодробната функция. Приложението на азитромицин трябва да бъде преустановено при проява на нарушение в чернодробната функция.

При пациенти, приемащи ерготаминови производни може да се индуцира ерготизъм при едновременно приложение с някои макролидни антибиотици. Няма налични данни относно възможните взаимодействия между ерготаминови производни и азитромицин. Тъй като е налице теоретична възможност за ерготизъм, азитромицин не трябва да се комбинира с ерготаминови производни.

Както при останалите антибиотици, препоръчително е да се следи за белези на суперинфекция с нечувствителни микроорганизми, включително гъбички.

Диария, асоциирана с *Clostridium difficile* (CDAD), се съобщава при употреба на почти всички антибактериални лекарства, включително азитромицин, и може да варира като тежест от лека диария до фатален колит. Лечението с антибактериални агенти променя нормалната флора на колона и води до свръхрастеж на *С. difficile,*

*С. difficile* продуцира токсини А и В, които допринасят за развитието на CDAD. Хипертоксин продуциращи щамове на *С. difficile* причиняват повишена заболеваемост и смъртност, тъй като тези инфекции може да са резистентни на антимикробна терапия и да изискват колектомия. CDAD трябва да се има предвид при всички пациенти, които получат диария, по време и след употреба на антибиотик. Необходима е внимателна анамнеза, тъй като CDAD е възниквала и два месеца след приема на антибактериални агенти.

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (GFR < 10 ml/min) се наблюдава 33%

повишение на системното разпределение на азитромицин (вижте точка 5.2).

Наблюдават се удължена реполяризация на сърдечния мускул и QT-интервал, водещо до риск от настъпване на сърдечна аритмия и *torsades de pointes* при лечение с марколиди, в т.ч. азитромицин (вижте точка 4.8). Поради това, тъй като изброените по-долу случаи могат да доведат да повишаване риска от развитие на камерни аритмии (в т.ч. *torsades de pomtes), които* могат да причинят сърдечен арест, азитромицин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с повтарящи се проаритмични клинични състояния (особено при жени и пациенти в старческа възраст), например пациенти:

с вродено или документирано удължаване на QT-интервала.

приемащи напоследък лечение с други активни субстанции, за които е известно, че удължават QT интервала, като антиаритмици от клас IA (хинидин и прокаинамид) и клас III (дофетилид, амиодарон и соталол), цизаприд и терфенадин, антипсихотици, като пимозид, антидепресанти, като циталопрам, и средства от флуорохинолоновия клас, като моксифлоксацин и левофлоксацин.

с електролитни нарушения, особено в случаите на хипокалиемия и хипомагнезиемия с клинично значима брадикардия, аритмия или тежка сърдечна недостатъчност.

Съобщава се за влошаване на симптомите на миастения гравис, както и за новопоявил се миастеничен синдром при пациенти, приемали лечение с азитромицин (вижте точка 4.8)

Безопасността и ефикасността при профилактика или лечение на *Mycobacterium avium* Complex при деца не е установена.

**Следната информация трябва да се има предвид преди предписване на азитромицин:**

Азитромицин прах за перорална суспензия не е подходящ за лечение на тежки инфекции, при които е необходимо спешно достигане на високи концентрации на антибиотика в кръвта.

Азитромицин не е средство на първи избор при емпирично лечение на инфекции в райони, където честотата на резистентните изолати е 10% или повече (виж точка 5.1),

В райони с голяма честота на резистентност към еритромицин А, от особена важност е да се има предвид как се развива модела на чувствителност към азитромицин и другите антибиотици.

Както и при останалите макролиди, има съобщения за високи нива на резистентност на *Streptococcus pneumoniae* (> 30 %) към азитромицин в някои европейски страни (виж точка 5.1).

Това трябва да се вземе под внимание при лечение на инфекции, предизвикани от *Streptococcus pneumonia.*

Фарингит/тонзилит

Азитромицин не е средство на първи избор при лечение на фарингит или тонзилит причинени от *Streptococcus pyogenes.* В тези случаи, както и за профилактика на остър ревматизъм, първо средство на избор е пеницилин.

Синузит

Често азитромицин не е средство на първи избор при лечение на синузит.

Остър среден отит

Често азитромицин не е средство на първи избор при лечение на остър среден отит.

Инфекции на кожата и меките тъкани

Главният причинител на инфекциите на кожата и меките тъкани, *Staphylococcus aureus,* често е резистентен към азитромицин. Затова, предварително условие преди започване на лечение с азитромицин, е изготвянето на антибиограма.

Инфектирани рани от изгаряне

Азитромицин не е показан за лечение на инфектирани рани от изгаряне.

Полово-предавани болести

В случай на полово-предавано заболяване, трябва да се изключи съпътстваща инфекция с *Т. pallidum.*

Неврологични и психиатрични заболявания

Азитромицин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с неврологични или психиатрични заболявания

Повишено внимание при пациенти с диабет: 5 ml *от* реконституираната суспензия съдържа 3,81 g захароза.

Пациенти с редки наследствени проблеми, като непоносимост към фруктоза, глюкозо- галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство, тъй като то съдържа захароза.

Бинозит 100 mg/5 ml съдържа аспартам, източник на фенилаланин. Не са налични нито неклинични, нито клинични данни, които да дадат оценка за употребата на аспартам при новородени на възраст под 12 седмици.

Бинозит 100 mg/5 ml съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, което може да се нарече „без съдържание на натрий“.

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

Антиациди

Във фармакокинетично проучване на ефекта от едновременното приложение на антиацид с азитромицин не се наблюдава повлияване на общата бионаличност, въпреки че максималната серумна концентрация намалява с около 25%. Лекарствата не трябва да се приемат заедно от пациентите, лекувани едновременно с азитромицин и антиациди.

Цетиризин

При здрави доброволци едновременното приложение на 5-дневна схема с азитромицин и цетиризин 20 mg не води до фармакокинетични взаимодействия в равновесно състояние и значителни промени в QT интервала.

Диданозин (Дидеоксиинозин)

Едновременното приложение на 1200 mg дневно азитромицин с 400 mg дневно диданозин при 6 HIV позитивни пациенти не повлиява равновесната фармакокинетика на диданозин в сравнение с плацебо.

Дигоксин (субстрати на Р-гликопротеин)

Има съобщения, че едновременното приложение на макролидни антибиотици, в т.ч. азитромицин, със субстрати на Р-гликопротеин, напр. дигоксин, повишават нивата в серума на субстрата на Р-гликопротеин. Поради това, ако азитромицин и субстрати на Р-гликопротеин, като дигоксин, се прилагат едновременно, трябва да се има предвид възможността за повишаване на серумните концентрации на субстрата.

Зидовудин

Еднократни дози от 1000 mg азитромицин и многократни дози от 1200 mg или 600 mg азитромицин нямат ефект върху плазмената фармакокинетика или бъбречната екскреция на зидовудин или неговите глюкуронирани метаболити. При приложението на азитромицин, обаче, концентрацията на фосфорилирания зидовудин, който е клинично активния метаболит, се повишава в периферните кръвни мононуклеарни клетки. Клиничната значимост на тази находка все още е неясна, но вероятно може да бъде преимущество за пациентите.

Азитромицин незначително взаимодейства с чернодробната система на цитохром P450. Не се очакват фармакокинетични лекарствени взаимодействия както е при еритромицин и другите макролиди. Няма индуциране на чернодробния цитохром Р450, нито инактивиране чрез цитохром-метаболит комплекс, при употреба на азитромицин.

Ерготамин:

Тъй като е налице теоретична възможност за ерготизъм, азитромицин не трябва да се комбинира с ерготаминови производни (вижте точка 4.4).

*Проведени са фармакокинетични проучвания между азитромицин и следните лекарства, за които се знае, че търпят значителен метаболизъм посредством цитохром Р450.*

*Ерготаминови производни:*

Тъй като е налице теоретична възможност за ерготизъм, едновременната употреба на азитромицин с ерготаминови производни не се препоръчва (вижте точка 4.4).

Астемизол, алфентанил

Няма налична информация относно взаимодействието с астемизол или алфентанил. Препоръчва се повишено внимание при едновременното приложение на тези лекарства с азитромицин, поради познатия им усилващ ефект при едновременно приложение с макролидния антибиотик еритромицин.

Аторвастатин

Едновременното приложение на аторвастатин (10 mg дневно) и азитромицин (500 mg дневно) не променя плазмените концентрации на аторвастатин (въз основа на оценка на инхибирането на HMG СоА редуктазата). Въпреки това, има постмаркетингови съобщения за случаи на рабдомиолиза при пациенти, приемащи азитромицин със статини.

Карбамазепин

В проучване на фармакокинетичните взаимодействия при здрави доброволци не се наблюдава значим ефект върху плазмените нива на карбамазепин или неговия активен метаболит при групи, приемащи по същото време и азитромицин.

Цизаприд

Цизаприд се метаболизира в черния дроб от ензима CYP ЗА4. Тъй като макролидите инхибират този ензим, едновременното им приложение с цизаприд може да доведе до удължаване на QT интервала, камерни аритмии и *torsades de pointes.*

Циметидин

При фармакокинетично проучване еднократна доза циметидин, приложена 2 часа преди азитромицин, няма ефект върху фармакокинетиката на азитромицин. Не се наблюдва промяна на фармакокинетиката на азитромицин.

Перорални кумаринови антикоагуланти

В проучвания на фармакокинетичните взаимодействия при здрави доброволци, азитромицин не повлиява антикоагулантния ефект на 15 mg еднократна доза варфарин. Има постмаркетингови съобщения за усилена антикоагулация, последвала едновременното приложение на азитромицин и перорални кумаринови антикоагуланти. Въпреки че не е установена причинна връзка, трябва да се обърне внимание на честотата на измерването на протромбиновото време при пациенти на такава антикоагулантна терапия.

Циклоспорин

Във фармакокинетично проучване при здрави доброволци, при което в продължение на три дни е прилаган азитромицин в дневна перорална доза 500 mg и след това е приложена еднократна перорална доза от 10 mg/kg циклоспорин, измерените Сmax и AUC на циклоспорин са значително повишени. Следователно е необходимо повишено внимание при едновременната употреба на тези две лекарства. Ако е необходимо такова съпътстващо приложение, нивата на циклоспорин трябва да се мониторират и дозата да се коригира своевременно.

Ефавиренц

Едновременното приложение на 600 mg единична доза азитромицин и 400 mg ефавиренц дневно за 7 дни не води до някакви клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

Флуконазол

Едновременното приложение на единична доза от 1200 mg азитромицин не повлиява фармакокинетиката на единична доза от S00 mg флуконазол. Общият обем на разпределение и полуживотьт на азитромицин остават непроменени от съпътстващото приложение на флуконазол. Въпреки това е наблюдавано клинично незначимо понижение на Сmax (18%) на азитромицин.

Индинавир

Съпътстващото приложение на еднократна доза от 1200 mg азитромицин няма статистически значим ефект върху фармакокинетиката на индинавир, прилаган в доза 800 mg три пъти дневно за 5 дни.

Метилпреднизолон

Във фармакокинетично проучване на взаимодействието при здрави доброволци не се наблюдава значим ефект върху фармакокинетиката на метилпреднизолон.

Мидазолам

При здрави доброволци едновременното приложение на азитромицин 500 mg дневно за 3 дни не предизвиква клинично значими промени във фармакокинетиката и фармакодинамиката на еднократна доза от 15 mg мидазолам.

Нелфинавир

Приложението на 1200 mg азитромицин към поддържаща доза нелфинавир (750 mg 3 пъти дневно) води до повишаване на концентрациите на азитромицин. Не са наблюдавани клинично значими нежелани реакции и не е необходимо коригиране на дозата.

Рифабугин

Едновременното приложение на азитромицин и рифабутин няма ефект върху серумните

концентрации на двата лекарствени продукта.

Неутропения се наблюдава при пациенти, на които се прилага едновременна терапия с азитромицин и рифабугин. Въпреки факта, че неутропенията се свързва с приложението на рифабугин, не е установена причинна връзка с комбинацията с азитромицин (вижте точка 4.8).

Силденафил

При нормални здрави мъже доброволци няма доказателство за ефект на азитромицин (500 mg дневно за 3 дни) върху AUC и Сmax на силденафил или неговият главен циркулиращ метаболит.

Терфенадин

Фармакокинетични проучвания не съобщават доказателства за взаимодействие между азитромицин и терфенадин. Има редки съобщения, при които вероятността от такова взаимодействие не може да бъде изцяло изключена, въпреки всичко няма доказателства, че такова е настъпило.

Теофилин

Няма доказателства за клинично значимо фармакокинетично взаимодействие между азитромицин и теофилин при едновременно приложение при здрави доброволци.

Триазолам

При 14 здрави доброволци едновременното приложение на азитромицин 500 mg първия ден и 250 mg втория ден с 0,125 mg триазолам на втория ден няма значителен ефект върху някоя от фармакокинетичните характеристики на триазолам в сравнение с триазолам и плацебо.

Триметоприм/сулфаметоксазол

Едновременното приложение на триметоприм/сулфаметоксазол (160 mg/800 mg) за 7 дни с азитромицин 1200 mg на седмия ден няма значителен ефект върху максималните концентрации, обема на разпределение или уринната екскреция както на триметоприм, така и на сулфаметоксазол. Концентрациите на азитромицин са подобни на достигнатите в други проучвания.

Лекарства, които удължават ОТ- интервала

Азитромицин не трябва да се използва едновременно *с* други активни вещества, които удължават QT- интервала (вж. точка 4.4).

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Няма достатъчно информация относно приложението на азитромицин при бременни жени. По време на проучвания върху репродуктивната токсичност при животни е установено, че азитромицин преминава през плацентата, но не са наблюдавани тератогенни ефекти.

Безопасността на азитромицин все още не е установена по отношение на приложението на активното вещество по време на бременност. Затова азитромицин трябва да се използва при бременни жени, само ако ползата надвишава риска.

### Кърмене

Има съобщения, че азитромицин преминава в кърмата при хора, но не са провеждани подходящи и добре контролирани клинични проучвания при кърмещи жени за характеризиране на фармакокинетиката на екскретирането азитромицин в кърмата при хора.

### Фертилитет

В проучвания на фертилитета, проведени при плъхове, са наблюдавани понижени нива на зачеване след прилагане на азитромицин. Не е известно дали тази находка се отнася за хората.

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

Няма доказателства, че азитромицин може да повлияе способността на пациента за шофиране и работа с машини.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Таблицата по-долу включва нежеланите лекарствени реакции, открити в клинични и постмаркетингови проучвания и дефинирани по системо-органна класификация и честота.

Групирането по честота е направено според следната приета класификация:

Много чести (≥ 1/10); чести (≥ 1/100 до < 1/10); нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100); редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000); и с неизвестна честота (не може да се определи от наличните данни).

При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната тежест.

**Нежелани реакции, вероятно или възможно свързани с употребата на азитромицин, базирани на опита от клинични и постмаркетингови проучвания:**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Много чести (≥1/10)** | **Чести (≥1/100 до <1/10)** | **Нечести (≥1/1000 до < 1/100)** | **Редки (≥1/10,000 до <1/1,000)** | **С неизвестна честота** |
| **Инфек­ции и ннфеста- ции** |  |  | Кандидоза Вагинална инфекция Пневмония Гъбична инфекция Бактериална инфекция Фарингит Гастроентерит Дихателни нарушения Ринит Орална кандидоза |  | Псевдомембрано -зен колит (вж. точка 4.4) |
| **Наруше­ния на кръвната и лимфната система** |  |  | Левкопения Неутропения Еозинофилия |  | Тромбоцитопени я Хемолитична анемия |
| **Наруше­ния на имунната система** |  |  | Ангиоедем Свръхчувстви­телност |  | Анафилактична реакция (виж точка 4.4) |
| **Наруше­ния в метабо­лизма и храненето** |  |  | Анорексия |  |  |
| **Психиа­трични наруше­ния** |  |  | Нервност Безсъние | Възбуда | Агресия Тревожност Делир Халюцинации |
| **Наруше­ния на нервната система** |  | Главоболие | Замаяност Сънливост Дисгеузия Парестезия |  | Синкоп, конвулсия Хипоестезия Психомоторна хиперактивност Аносмия Агеузия Паросмия |
| **Наруше­ния в очите** |  |  | Зрителни нарушения |  |  |
| **Наруше­ния на ушите и лабиринта** |  |  | Нарушения в ушите, световъртеж |  | Слухови нарушения включително глухота и/или тинитус |
| **Сърдечни наруше­ния** |  |  | Палпитации |  | *Torsades de pointes* (вж. точка 4.4) Аритмия (вж. точка 4.4) вкл. вентрикуларна тахикардия Удължен QT при електрокардиогр а-ма (виж точка |
| **Съдови нарушени** |  |  | Горещи вълни |  | Хипотония |
| **Дихател­ни, торакални и медиасти- нални наруше- ния** |  |  | Диспнея, Епистаксис |  |  |
| **Гастро- интести- налнн наруше­ния** | Диария | Повръщане Коремна болка Гадене | Констипация Газове Диспепсия Гастрит Дисфагия Подуване на корема Сухота в устата Оригване Язви в устата Хиперсекреци |  | Панкреатит Обезцветяване на езика |
| **Хепатоби- лиарнн наруше­ния** |  |  |  | Натипична чернодроб-на функция Холеста-тична жълтеница | Чернодробна недостъпност (която рядко завършва със смърт) (вж.точка 4.4) Фулминантен хепатит Чернодробна некроза |
| **Наруше­ния на кожата и подкожна­та тъкан** |  |  | Обрив Прурит Уртикария Дерматит Суха кожа Хиперхидроза | Реакция на фоточув- ствител-ност, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) | Синдром на Stevens-Johnson Токсична епидермална некролиза Еритема мултиформе |
| **Мускуло- скелетнн наруше­ния и наруше­ния на съедини­телната тъкан** |  |  | Остеоартрит Миалгия Болки в гърба и врата |  | Артралгия |
| **Наруше­ния на бъбреци­те и уринар- ната ситема** |  |  | Дисурия Болка в бъбреците |  | Остра бъбречна недостатъчност Интерстициален нефрит |
| **Наруше­ния на половата ситема и гърдите** |  |  | Метрорагия, Нарушения на тестисите |  |  |
| **Общи наруше­ния н наруше­ния на мястото н а прилагане** |  | Болка на мястото на инжектиране \*Възпаление на мястото на инжектиране | Едем Астения Слабост Умора Подуване на лицето Болка в гърдите Пирексия Болка Периферен |  |  |
| **Лабора­торни изследва­ния** |  | Намален брой лимфоцити Увеличен брой еозинофили Намалени бикарбонати в кръвта Увеличени базофили Увеличени моноцити Увеличени неутрофили | Повишени АСАТ и АЛАТ Повишен билирубин в кръвта Повишена урея в кръвта Повишен креатинин в кръвта Нетипични нива на калий Повишени алкални фосфати в кръвта Повишени хлориди Повишена глюкоза Повишени тромбоцити Понижен хематокрит Повишени бикарбонати Променен натрий |  |  |
| **Наранява не и отравяне** |  |  | Постоперативн и усложнения |  |  |

Нежелани реакции, които са възможно или вероятно свързани с профилактиката и лечението на Mycobacterium Avium Complex, според опита от клиничните изпитвания и постмаркетинговите наблюдения. Тези нежелани реакции се различават от съобщените при лекарствените форми с незабавно или удължено освобождаване по вид или честота:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Много чести (≥1/10)** | **Чести (≥1/100 до <1/10)** | **Нечести**  **(**≥1/1000 ди < 1/100) |
| **Нарушения в метаболизма и храненето** |  | Анорексия |  |
| **Нарушения на нервната система** |  | Замаяност Главоболие Парестезия Дисгеузия | Хипоестезия |
| **Очни нарушения** |  | Зрителни нарушения |  |
| **Нарушения на ушите и лабиринта** |  | Глухота | Слухови нарушения  Тинитус |
| **Сърдечни нарушения** |  |  | Палпитация |
| **Гастро- интестиналнн нарушения** | Диария  Коремна болка  Гадене  Газове  Коремен дискомфорт  Меки изпражнения |  |  |
| **Хепатобилиарни нарушения** |  |  | Хепатит |
| **Нарушения на кожата и подкожната тъкан** |  | Обрив  Прурит | Синдром на Stevens- Johnson Фоточувствителна реакция |
| **Мускуло-скелетнн нарушения и нарушения иа съединителната тъкан** |  | Артралгия |  |
| **Общи нарушения и нарушения на мястото на**  **прилагане** |  | Умора | Астения  Общо неразположение |

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 национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9. Предозиране

Нежеланите събития, които настъпват при по-високи от препоръчваните дози са подобни с тези, съобщавани при нормална доза. В случаите на предозиране са показани общи

симптоматични и поддържащи мерки при нужда.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

**Общи свойства**

Фармакотерапевтична група: антибактериални средства за системно приложение; макролиди; азитромицин, АТС код: J01FA10

Механизъм на действие

Азитромицин е азалид, подклас на макролидните антибиотици. Посредством свързване с 50S- субединицата на рибозомите, азитромицин предотвратява транслокацията на пептидни вериги от едната страна на рибозомата към другата. В резултат се предотвратява РНК-зависимата протеинова синтеза при чувствителните организми.

Връзка ФК/ФД

За азитромицин, AUC/MIC е основния ФК/ФД параметър, който най-добре корелира с ефикасността на азитромицин.

Механизъм на резистентност

Резистентностга към азитромицин може да бъде унаследена или придобита. Налице са три главни механизма на резистентност при бактериите: промяна на прицелното място, промяна на антибиотичния транспорт и модифициране на антибиотика.

Пълна кръстосана резистентност съществува при *Streptococcus pneumoniae,* бета-хемолитичен стрептокок от група A, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus,* включително метицилин резистентни 5. *aureus* (MRSA) спрямо еритромицин, азитромицин, други макролиди и линкозамини.

**Граници на чувствителност**

EUCAST (Европейски Комитет за Изследване на Антимикробната Чувствителност)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Патоген** | **чувствителен (mg/1)** | **резистентен (mg/1)** |
| *Staphylococcus* spp. | ≤1 | >2 |
| *Streptococcus* spp. (Group А, В, C, G) | ≤0,25 | >0,5 |
| *Streptococcus pneumoniae* | ≤0,25 | >0,5 |
| *Haemophilus influenzae* | ≤0,125 | >4 |
| *Moraxella catarrhalis* | ≤0,5 | >0,5 |
| *Neisseria gonorrhoeae* | ≤0,25 | >0,5 |

**Чувствителност**

Честотата на придобитата резистентност може да варира географски и във времето при избрани видове и е желателно да се получи местна информация за чувствителността, особено в случаите на лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се потърси съвет от експерт, когато местната честота на резистентност е такава, че ползата от препарата при някои от инфекциите е под въпрос.

Патогени, при които резистентността може да бъде проблем: честотата на резистентността е равна или по-голяма от 10% в поне една държава от Европейската общност.

Таблица за чувствителност

|  |
| --- |
| **Обичайно чувствителни видове** |
| Аеробни Грам-негативни микроорганизми  *Haemophilus influenzae\**  *Moraxella catarrhalis\**  Други микроорганизми  *Chlamydophila pneumoniae*  *Chlamydia trachomatis*  *Legionella pneumophila*  *Mycobacterium avium*  *Mycoplasma pneumonia \** |
| **Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем** |
| Аеробни Грам-позитивни микроорганизми  *Staphylococcus aureus\**  *Streptococcus agalactiae*  *Streptococcus pneumoniae\**  *Streptococcus pyogenes\**  Други микроорганизми  *Ureaplasma urealyticum* |
| **Микроорганизми c унаследена резистентност** |
| Аеробни Грам(+) микроорганизми  *Staphylococcus aureus -* метицилин резистентни и еритромицин резистентни щамове  *Streptococcus pneumoniae* - пеницилин резистентни щамове  Аеробни Грам(-) микроорганизми  *Escherichia coli*  *Pseudomonas aeruginosa*  *Klebsiella* spp.  Анеробни Грам(-) микроорганизми  *Bacteroides fragilis-group* |

\* Клиничната ефективност се демонстрира посредством чувствителни изолирани микроорганизми при одобрени клинични показания.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### *Абсорбция*

Бионаличността на азитромицин след перорално приложение е приблизително 37%.

Максимални плазмени нива се достигат 2-3 часа след приема на лекарствения продукт.

### *Разпределение*

След перорално приложение азитромицин се разпределя в цялото тяло. Фармакокинетичните проучвания ясно показват по-високи нива на азитромицин в тъканите в сравнение с плазмата (до 50 пъти над максималните концентрации в плазмата). Това показва, че веществото се свързва в тъканите в значителни количества.

Концентрациите в инфектирани тъкани като бели дробове, сливици и простата са по-високи от MRC90 на най-често наблюдаваните патогени след еднократна доза от 500 mg.

Свързването със серумните протеини на азитромицин е вариабилно и варира в зависимост от серумната концентрация от 52% при 0,05 mg/1 до 12% при 0,5 mg/1. Равновесният обем на разпределение е 31,11/kg.

### *Елиминиране*

Крайният плазмен полуживот на елиминиране следва полуживота на тъканно изчерпване от 2 до 4 дни.

Приблизително 12% от интравенозно приложен азитромицин за период от 3 дни се екскретира непроменен с урината. Високи концентрации непроменен азитромицин са установени в жлъчката при хора. В нея също така се откриват десет метаболита (получени чрез N- и О-дезметилиране, чрез хидроксилиране на дезозаминови и агликонови пръстени и чрез разцепване на кладинозни конюгати). Сравнение на течна хроматография и методи за микробиологична оценка показва, че тези метаболити са микробиологично неактивни. В животински модел високи концентрации азитромицин се установяват във фагоцитите. Също така е показано, че при активна фагоцитоза се освобождават по-високи концентрации азитромицин в сравнение с неактивната фагоцитоза. В животински модел е представено, че този процес допринася за акумулирането на азитромицин в

инфектираната тъкан.

Фармакокинетика при специални популации

*Бъбречна недостатъчност*

След еднократна доза азитромицин от 1 g, средните Сmax и AUC0-120се повишават със съответно 5,1% и 4,2%, при лица с леко до умерено бъбречно увреждане (скорост на гломерулната филтрация 10-80 ml/min) в сравнение нормалната бъбречна функция (СГФ > 80 ml/min). При лица с тежко бъбречно увреждане, средните Сmax и AUC0-120 се повишават със съответно 61% и 35% в сравнение с нормата.

*Чернодробна недостатъчност*

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане няма данни за изразено изменение на серумната фармакокинетика на азитромицин в сравнение с нормалната чернодробна функция. При тези пациенти изглежда се увеличава уринната екскреция на азитромицин с цел да се компенсира редуцирания чернодробен клирънс.

*Пациенти в напреднала възраст*

*Пациенти в напреднала възраст*

Фармакокинетиката на азитромицин при мъже в напреднала възраст е сходна с тази при млади възрастни; при жени в напреднала възраст, обаче, въпреки че се наблюдават по-високи максимални плазмени концентрации (повишени с 30-50%), не настъпва значимо кумулиране.

*Новородени, малки деца, деца и подрастващи*

Фармакокинетиката е проучена при деца на възраст от 4 месеца до 15 години, които приемат капсули, гранули или суспензия. При 10 mg/kg на първия ден последвани от 5 mg/kg в дните от втори до пети, достигнатата Сmax e малко по-ниска от тази при възрастните с 224 ug/1 при деца на възраст 0,6-5 години и след 3 дневно дозиране и 383 ug/1 при тези на възраст 6-15 години, t1/2 от 36 h при по-големите деца е в очаквания диапазон за възрастни.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

При изпитвания с животни, в които прилаганите дози достигат до 40 пъти клиничните терапевтични дози е установено, че азитромицин причинява обратима фосфолипидоза, но по правило не се наблюдават истински токсикологични последствия, които да се асоциират с това. Значимостта на тези данни за хората, получаващи азитромицин в съответствие с препоръките, не е известна.

Електрофизиологични изследвания показват, че азитромицин удължава QT-интервала.

*Мутагенен потенциал:*

Няма данни за потенциални генетични и хромозомни мутации в *in vivo* и *in vitro* тестовите модели.

*Репродуктивна токсичност:*

В проучвания за ембриотоксичност при мишки и плъхове не се наблюдават тератогенниефекти. При плъхове дози на азитромицин от 100 и 200 mg/kg телесно тегло.дневно водят до леко изразена ретардация на осификацията на фетуса и на наддаването на тегло при майката. При пери-/постнатални проучвания при плъхове, се наблюдава леко изразена ретардация във

физическото развитие и забавяне в развитието на рефлексите след лечение с 50mg/kg/дневно и по-висока доза азитромицин.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.

VerovSkova 57,1000 Ljubljana

Словения

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20080261

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

Дата на първо РУ: 04.12.2008

Дата на подновяване РУ: 26.09.2012

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2018