

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SUMAMED®
СУМАМЕД

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕСПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-14052/26.10.08	
705/17.10.08	<i>Ment</i>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 500 mg азитромицин като цитрат (azithromycin as citrate).
За пълния списък на помощните вещества, виж т.6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Powder for solution for infusion
Прах за инфузионен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

SUMAMED® е показан при лечение на пациенти с инфекции, причинени от чувствителни на азитромицин микроорганизми, които се нуждаят от първоначална интравенозна терапия в следните случаи:

Пневмония придобита в обществото, причинена от *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pneumoniae*.

Тазово-възпалителна болест, причинена от *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* или *Mycoplasma hominis*.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Пневмония придобита в обществото: 500 mg като единична дневна доза, въвеждана интравенозно в продължение на най-малко 2 дни. Интравенозната терапия би следвало да се продължи с перорална с 500 mg азитромицин като еднократна дневна доза, до завършване на курса на терапия от 7 до 10 дни.

Моментът за преминаване към перорална терапия трябва да бъде преценен от лекуващия лекар, в съответствие с клиничния отговор.

Тазово-възпалителна болест: 500 mg като единична дневна доза, въвеждана интравенозно в продължение на един или два дни. Интравенозната терапия би следвало да се продължи с перорална с 250 mg азитромицин като еднократна дневна доза до завършване на 7-дневен курс терапия.

Моментът за преминаване към перорална терапия трябва да бъде преценено от лекуващия лекар, в съответствие с клиничния отговор.

Препоръчва се дозата от 500 mg SUMAMED®, разреждана, както е описано по-долу, да се приложи като бавна интравенозна инфузия за време не по-кратко от 60 минути.

SUMAMED® не трябва да се прилага като болус или като интрамускулна инжекция!

Приготвяне на разтвора за инфузии: (Виж т.6.6. Указания за употреба / приготвяне)

Бъбречна недостатъчност

При пациенти с леко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс ≥ 40 ml/min) не е необходима корекция на дозировката. Не са провеждани проучвания при пациенти със стойности на креатининовия клирънс < 40 ml/min и по тази причина 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.

4.3 Противопоказания

SUMAMED® е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към азитромицин, макролиди или някое от помощните вещества.

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Алергични реакции: В редки случаи се съобщава за сериозни алергични (рядко фатални) реакции като ангионевротичен едем и анафилактични реакции. Някои от тези реакции имат като резултат рецидивирание на симптомите, което води до удължаване на периода за наблюдение и лечение.

Суперинфекции: Както и при други антибактериални лекарствени продукти, съществува вероятност от поява на суперинфекции (напр. гъбични инфекции).

Безопасността и ефективността при интравенозно приложение на азитромицин не са установени при деца и подрастващи под 16 години.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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.

Циклоспорин: Някои антибиотици от групата на макролидите повлияват метаболизма на циклоспорин. Тъй като не са провеждани конкретни фармакокинетични и клинични проучвания по отношение на възможния ефект от комбинирането на азитромицин и циклоспорин, е необходимо внимателно да се прецени терапевтичната полза от съвместното им приложение. В случай, че едновременното им прилагане е оправдано и наложително, следва да се мониторира стойността на циклоспорин и при необходимост да се коригира дозировката му.

Кумаринови антикоагуланти: Установена е повишена тенденция към поява на кръвоизливи в резултат от едновременно прилагане на азитромицин и варфарин или орални кумаринови антикоагуланти. Препоръчва се по-често проследяване на протромбиновото време.

Дигоксин: При някои пациенти е установено, че антибиотици от групата на макролидите нарушават чревния метаболизъм на дигоксин. Този факт трябва да се има предвид при пациенти, едновременно приемащи азитромицин и дигоксин. Възможно е повишаване на концентрацията на дигоксин и се препоръчва мониториране на стойностите му в плазмата.

Ерготамин: Поради теоретичната възможност от поява на ерготизъм не се препоръчва едновременното му прилагане с азитромицин.

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

Терфенадин: Появата на сериозни ритъмни нарушения, след приемане на други анти-инфекциозни продукти в комбинация с терфенадин, при пациенти с удължен QT интервал, е довело до провеждане на проучвания върху възможните взаимодействия.

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 някаква вероятност от взаимодействия, но няма конкретни доказателства за тяхната поява.



при другите макролиди, азитромицин трябва да се прилага с повишено внимание при комбиниране с терфенадин.

Теофилин: Азитромицин не повлиява фармакокинетиката на теофилин при здрави доброволци, в случаите, когато двете лекарства са прилагани заедно. Комбинирането на теофилин и други макролидни антибиотици понякога води до повишаване на серумните нива на теофилин.

Зидовудин: Еднократни дозировки 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 кръвообръщение. Клиничното значение на тези данни не е напълно изяснено, но те могат да са от полза за пациентите.

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.

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.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност: Проучванията върху животни показват, че азитромицин преминава през плацентата, но няма доказателства, че уврежда фетуса. 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, по тази причина азитромицин трябва да се прилага при кърмещи жени само, ако няма друга алтернатива.

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

Азитромицин се понася добре с ниска честота на нежелани реакции.

Нарушения в кръвоносната и лимфна системи:

- Редки (>1/10,000, <1/1,000)

Тромбоцитопения

- По време на клиничните проучвания рядко се съобщава за поява на лека и преходна неутропения, но не е потвърдена причинно-следствена връзка с азитромицин.

Психични нарушения:

- Редки (>1/10,000, <1/1,000)

Агресивност, безпокойство, тревожност и нервност.

Нарушения на нервната система

- Нечести (>1/1,000, <1/100)

Замаяност/световъртеж, сънливост, главоболие, гърчове (установени след употреба и на други макролиди), промяна на вкуса.

- Редки (>1/10,000, <1/1,000)

Парестезии и астения

- Безсъние и свръхактивност



Нарушения на ухото и вътрешното ухо

- Редки (>1/10,000, <1/1,000)

Установено е, че макролидите предизвикват увреждания на слуха. При някои пациенти се съобщава за слухови нарушения, глухота, звънене в ушите. Много от тези случаи са свързани с проучвания, при които азитромицин е прилаган във високи дози и за продължителен период от време. Има налични данни, че по-голяма част от тези нарушения имат преходен характер.

Сърдечни нарушения

- Редки (>1/10,000, <1/1,000)

Сърцебиене, аритмия, свързана с камерна тахикардия (наблюдавани и след употреба на други макролиди).

Стомашно-чревни нарушения

- Чести (>1/100, <1/10)

Гадене, повръщане, диария, стомашен дискомфорт (болка/спазми)

- Нечести (>1/1,000, <1/100)

Кашави изпражнения, газове, нарушено храносмилане, анорексия.

- Редки (>1/10,000, <1/1,000)

Запек, обезцветяване на езика, псевдомембранозен колит

Хепато-билиарни нарушения:

- Редки (>1/10,000, <1/1,000)

Наблюдавани са хепатит и холестатичен иктер, включително нарушения в стойностите на чернодробните ензими. В редки случаи се съобщава и за чернодробна некроза и чернодробна недостатъчност с фатален изход.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

- Нечести (>1/1,000, <1/100)

Алергични реакции, включително пруритус и обрив

- Редки (>1/10,000, <1/1000)

Алергични реакции, включително ангионевротичен оток, уртикария, фоточувствителност, сериозни кожни нарушения като мултиформен еритем, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза. Реакции на мястото на приложение (като болка при инжектиране и локално възпаление) също могат да се проявят.

Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костни нарушения:

- Нечести (>1/1,000, <1/100)

Артралгия

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

- Редки (>1/10,000, <1/1,000)

Интерстициален нефрит и остра бъбречна недостатъчност

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

- Нечести (>1/1,000, <1/100)

Вагинити

Нарушения от общ характер

- Редки (>1/10,000, <1/1,000)

Анафилактични реакции, включително оток (в редки случаи с фатален изход);

Кандидози

4.9 Предозиране

Нежеланите реакции, 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 подпомагане на жизнените функции при необходимост.



5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

АТС код: J01FA 10

Начин на действие:

Азитромицин е азалид, подклас на макролидните антибиотици. Молекулата е получена чрез прибавяне на азотен атом към лактонния пръстен на erythromycin A. Химическото 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 синтезата 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*, β -хемолитични стрептококи от група А, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, вкл. метицилин резистентните щамове на *S. aureus* (MRSA) към еритромицин, азитромицин, други макролиди и линкозамиди.

Граници:

Чувствителност на типични патогени към азитромицин:

NCCLS:

- чувствителен ≤ 2 mg/l; резистентен ≥ 8 mg/l
- *Haemophilus spp.*: чувствителен ≤ 4 mg/l
- *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*:
чувствителен ≤ 0.5 mg/l; резистентен ≥ 2 mg/l

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

Чувствителни микроорганизми

Аеробни Грам- положителни микроорганизми

Staphylococcus aureus

Метицилин - чувствителни

Streptococcus pneumoniae

Пеницилин - чувствителни

Streptococcus pyogenes

Streptococcus viridans

Други *Streptococci*

Аеробни Грам- отрицателни микроорганизми

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Legionella pneumophila

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae

Pasteurella multocida

Анаеробни микроорганизми

Clostridium perfringens

Fusobacterium spp.



Prevotella spp.

Porphyriomonas spp.

Други микроорганизми

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia trachomatis

Mycoplasma hominis

Mycoplasma pneumoniae

Ureaplasma urealyticum

Mycobacterium avium complex

Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем

Аеробни Грам -положителни микроорганизми

Streptococcus pneumoniae

Пеницилин - средно чувствителни

Пеницилин - резистентни

Микроорганизми с вродена резистентност

Аеробни Грам- положителни микроорганизми

Enterococcus faecalis

Staphylococci MRSA, MRSE*

Анаеробни микроорганизми

Групата на *Bacteroides fragilis*

* Метицилин резистентните staphylococci се отличават с много висока честота на придобита резистентност към макролиди и са поставени в тази група, тъй като рядко са чувствителни към азитромицин.

5.2 Фармакокинетични свойства

При хоспитализирани пациенти, с пневмония придобита в обществото, които приемат единична дневна доза от 500 mg азитромицин като едночасова интравенозна инфузия в продължение от 2 до 5 дни в концентрация 2 mg/ml, средната достигната стойност на C_{max} е 3,63 $\mu\text{g/ml}$, докато след 24 часа нивото е 0,2 $\mu\text{g/ml}$ и AUC_{24} е 9,6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

При здрави доброволци, приемащи 3-часова интравенозна инфузия от 500 mg азитромицин при концентрация 1 mg/ml, средната стойност на C_{max} на 24-я час и стойността на AUC_{24} след дневната доза през първия ден са били съответно: 1,08 $\mu\text{g/ml}$, 0,06 $\mu\text{g/ml}$ и 5,0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, и съответно средната стойност на C_{max} на 24-я час и стойността на AUC_{24} след приема през 5-я ден са били 1,16 $\mu\text{g/ml}$, 0,18 $\mu\text{g/ml}$ и 8,0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Подобни фармакокинетични стойности са достигнати при хоспитализирани пациенти, с пневмония придобита в обществото, същия тричасов дозов режим за период от 2 до 5 дни.

Сравнение на плазмените фармакокинетични параметри, следващи дневната доза от 500 mg азитромицин интравенозно през първия и петия ден показва само 8% нарастване на C_{max} , за сметка на това 61% нарастване на AUC, което рефлектира в три пъти по-високо ниво на C_{24} .

След перорален прием на единична дневна доза от 500 mg, получените стойности на C_{max} , и AUC_{24} са били съответно: 0,41 $\mu\text{g/ml}$, 0,05 $\mu\text{g/ml}$ и 2,5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Тези перорални стойности са приблизително 38%, 83% и 52% от стойностите, наблюдавани след прилагането на единична дневна доза от 500 mg, в продължение на три часова интравенозна инфузия през първия ден. Тоест, плазмените концентрации са по-високи при интравенозен режим на дозиране през 24 часови интервали.

Азитромицин се разпределя широко в организма. При фармакокинетичните изпитвания е доказано, че измерената концентрация в тъканите е значително по-висока (до 50 пъти) от тази в плазмата, което 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 $\mu\text{g/ml}$ до 52% при 0,05 $\mu\text{g/ml}$ серум. Средният обем на разпределение при steady state нива (VV_{ss}) достига 31,1 l/kg.

Азитромицин достига много високи втρεклетъчни концентрации във всички тъкани и показва много добра втρεклетъчна активност.



Крайният плазмен елиминационен полуживот отразява в голяма степен елиминационния полуживот от тъканите, което 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, хидроксилиране 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 инфектираният тъкан са високи, в сравнение с неинфектираният.

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 последици, 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.

Възпроизводителна 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 телесното 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:

citric acid, sodium hydroxide

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C!



6.5 Данни за опаковката

Стъклен флакон, 26 ml; 5 флакона в картонена кутия с листовка за пациента.

6.6 Указания за употреба / приготвяне

Приготвяне на инфузионния разтвор:

Разтваряне:

Пригответе първоначалния разтвор на SUMAMED® чрез прибавяне на 4,8 ml стерилна вода за инжекции към 500 mg флакон, и разклащайте, докато лекарството се разтвори напълно. Всеки ml от приготвения разтвор съдържа 100 mg азитромицин.

Този разтвор е стабилен 24 часа след приготвянето при температура под 25°C.

Разтворът трябва да се прецени визуално за малки частици преди приложение. Ако такива частици съществуват, той не трябва да се прилага.

Разреждане:

Приготвеният разтвор трябва да бъде предварително разреден преди приложение според следващите инструкции:

За постигане на концентрация в границите 1,0–2,0 mg/ml, за бавна продължителна инфузия, добавете приготвения разтвор към един от следните разредители:

- физиологичен разтвор (0.9 % натриев хлорид)
- 5% глюкоза
- разтвор на Рингер

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

Разреденият според указанията разтвор е стабилен за 24 часа при температура на съхранение под 25°C, или 7 дни при температура 5°C.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Ulica grada Vukovara 49
Zagreb, Croatia

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛХМ

20010799/23.07.2001 г.

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

23.07.2001 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май 2006 г.

