

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 7	
Към РУ П - 6535	18. 12. 2009
Одобрено: 41 / 14. 09. 09	

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

РУ - 20040403 / 18. 12. 2009

AZITROX® 250 mg film-coated tablet
АЗИТРОКС 250 mg филмирани таблетки

AZITROX® 500 mg film-coated tablet
АЗИТРОКС 500 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Azitrox® 250: азитромицин дихидрат (azithromycin dehydrate) 262 mg съответстващ на 250 mg азитромицин (azithromycin) в 1 филмирана таблетка.

Azitrox® 500: азитромицин дихидрат (azithromycin dehydrate) 524 mg съответстващ на 500 mg азитромицин (azithromycin) в 1 филмирана таблетка.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Описание на продукта:

Azitrox® 250: бели до почти бели кръгли филмирани таблетки с лещовидна форма.

Azitrox® 500: бели до почти бели продълговати филмирани таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

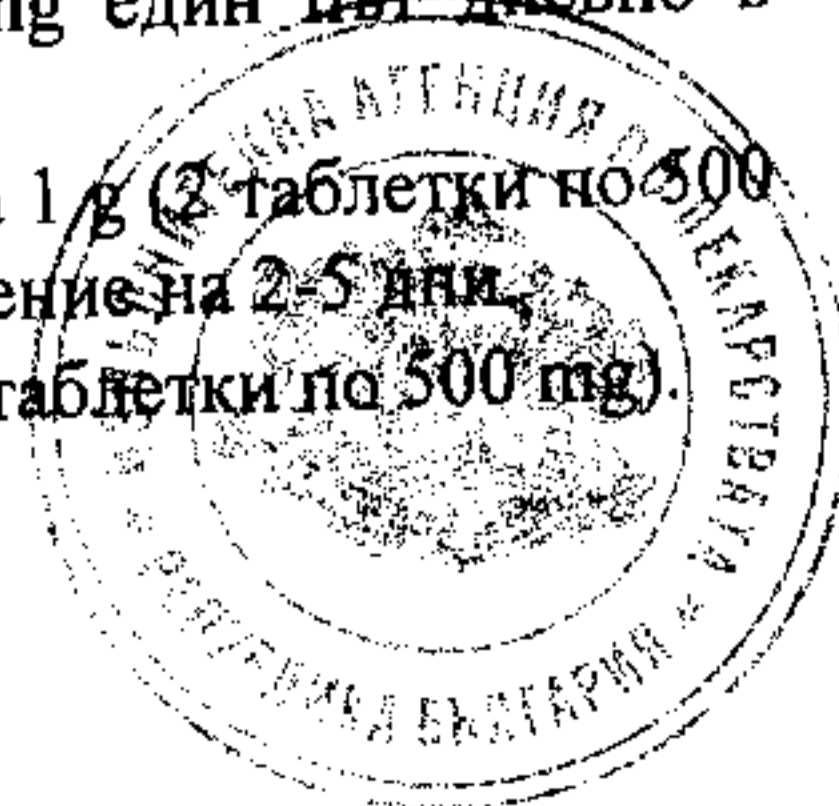
Азитрокс е показан за лечение на следните инфекции, за които е известно или се предполага, че са причинени от чувствителни микроорганизми:

- Инфекции на горните дихателни пътища: бактериален фарингит, тонзилит, синусит, отит на средното ухо.
- Инфекции на долните дихателни пътища: бактериален бронхит и остра екзацербация на хроничен бронхит, придобита в обществото пневмония.
- Инфекции на кожата и меките тъкани: хронична мигрираща еритема (I-ви стадий на Лаймска болест), еризипел, импетиго и вторична пиодермия.
- Сексуално трансмисивни заболявания като неусложнени инфекции на уретрата и шийката на матката, причинени от *Chlamydia trachomatis*.
- Инфекции на стомаха и дуоденума, причинени от *Helicobacter pylori*.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни, включително пациенти в напреднала възраст и деца с телесно тегло над 45kg:

- Azithromycin се използва един път дневно поне 1 час преди или 2 часа след хранене.
- При инфекции на дихателната система, кожата и меките тъкани (с изключение на хронична мигрираща еритема) се използва азитромицин 500 mg един път дневно в продължение на 3 дни.
- При хронична мигрираща еритема: първият ден се прилага в доза 1 g (2 таблетки по 500 mg заедно) и 500 mg дневно (една таблетка от 500 mg) в продължение на 2-5 дни.
- При полово предавани болести: еднократна ударна доза от 1 g (2 таблетки по 500 mg).



- При инфекции на стомаха и дванадесетопръстника, където етиологичният фактор е *Helicobacter pylori*: 1g дневно (2 таблетки по 500 mg) в комбинация с антисекреторни и други средства в съответствие с решението на лекаря.

Не е необходимо адаптиране на дозировката при пациенти в напреднала възраст.

Деца с телесно тегло под 45 kg:
AZITROX 250 mg и AZITROX 500 mg филмирани таблетки не са подходящи за деца с телесно тегло под 45 kg. За тези деца се препоръчват други лекарствени форми на азитромицин.

Пациенти с бъбречно увреждане
При пациенти с леко увредена бъбречна функция (GFR 10-80 ml/min) не е необходима корекция на дозировката. Препоръчва се повишено внимание при употреба на азитромицин от пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR < 10 ml/min) (виж т.4.4 и 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане
Тъй като азитромицин се метаболизира в черния дроб и се екскретира чрез жлъчката, лекарствения продукт не трябва да се приема от пациенти страдащи от тежко чернодробно заболяване. Не са провеждани проучвания, свързани с лечение с азитромицин при тези пациенти (виж точка 4.4).

4.3. Противопоказания

Azitrox® е противопоказан при пациенти, които са свръхчувствителни към азитромицин, към други макролидни антибиотици или някое от помощните вещества (виж т.6.1.). Поради теоритичната възможност от поява на ерготизъм, азитромицин не бива да се прилага заедно с ерготаминови производни.

4.4. Специални предупреждения и специални мерки при употреба

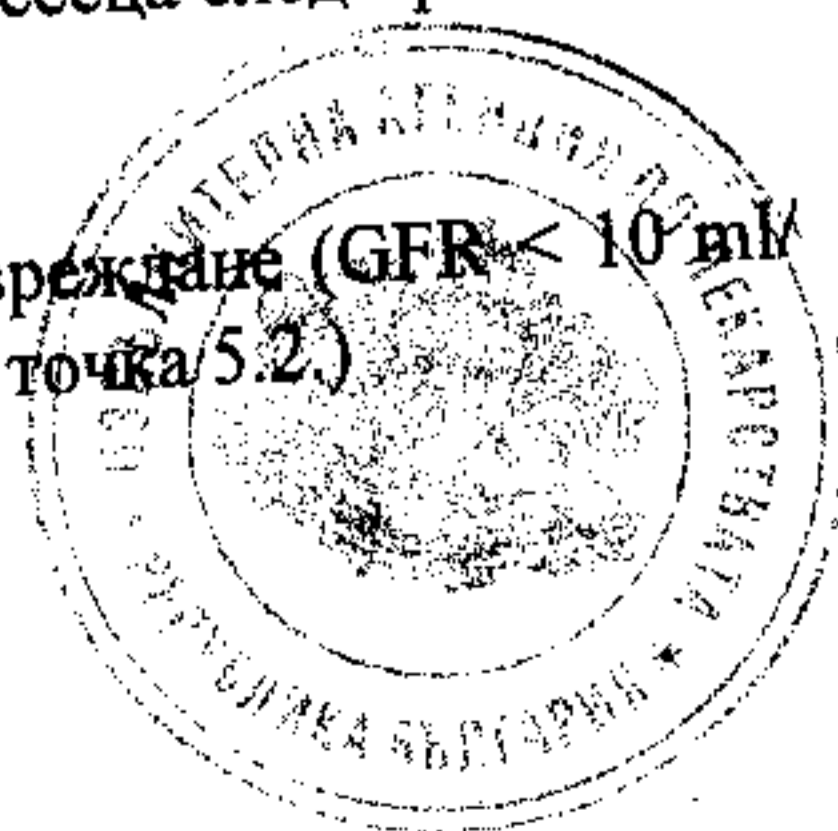
Както при еритромицин и другите макролиди, в редки случаи се съобщава за сериозни алергични реакции като ангионевротичен едем и анафилаксия (рядко фатални). Някои от тези реакции на азитромицин имат като резултат рецидивирание на симптомите, което налага удължаване на периода за наблюдение и лечение.

Както при всеки антибиотик, препоръчително е наблюдение за прояви на суперинфекция с нечувствителни микроорганизми, включително гъби.

При лечение с други макролиди е наблюдавана удължена сърдечна реполаризация и QT интервал, създавайки риск от развитие на сърдечна аритмия и torsades de pointes. Подобен ефект при азитромицин не може да бъде напълно изключен при пациенти с повишен риск от удължена сърдечна реполаризация (виж точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Съобщава се за свързана с *Clostridium difficile* диария (CDAD) при използване на почти всички антибактериални продукти, включително азитромицин, като тежестта може да варира от лека диария до фатален колит. Лечението с антибактериални продукти променя нормалната флора на дебелото черво, което води до свръхрастеж на *C. Difficile*. CDAD трябва да се има пред вид при всички пациенти с диария след антибиотично лечение. Необходимо е снемането на подробна анамнеза, тъй като има съобщения, че CDAD се развива повече от два месеца след прилагането на антибактериален продукт.

Употреба при бъбречно увреждане: При пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR < 10 ml/min) се наблюдава 33% на системната експозиция на азитромицин (виж точка 5.2.)



Употреба при чернодробно увреждане: При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане няма данни за изразена промяна в серумната фармакокинетика на азитромицин в сравнение с тези с нормална чернодробна функция. При тези пациенти отделяния с урината азитромицин е с тенденция към увеличаване, вероятно за компенсиране на редуцирания бъбречен клирънс.

В тази връзка не се припоръчва корекция на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Независимо от това, тъй като черния дроб е основния път за елиминиране на азитромицин, използването на AZITROX трябва да става внимателно при пациенти с увредена чернодробна функция или получаващи едновременно потенциално хепатотоксични продукти.

Азитромицин не е продукт на първи избор за лечение на фарингит и тонзилит, причинени от *Streptococcus pyogenes*. За тези инфекции и за профилактика на остър ревматизъм избор за лечение е пеницилин.

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антиацити: при пациенти, приемащи азитромицин и антиацити, азитромицин трябва да се приема поне 1 час преди и 2 часа след антиацита.

Карбамазепин: при проучване на фармакокинетичните взаимодействия, проведено при здрави доброволци, не е установено значимо повлияване на плазмените нива на карбамазепин или на неговия активен метаболит.

Симетидин: единична доза симетидин, приета 2 часа преди азитромицин, няма ефект върху фармакокинетичните свойства на азитромицин.

Циклоспорин: при провеждане на фармакокинетично изпитване със здрави доброволци, на които е приложена перорална доза азитромицин 500 mg/ ден за три дни и след това е приложена еднократна перорална доза циклоспорин 10 mg/ kg, наблюдаваните в резултат на това C_{max} и AUC_{0-5} на циклоспорин са значително повишени (съответно с 24% и 21%), без да се наблюдават значими промени в $AUC_{0-\infty}$. Поради това следва да се внимава преди да се вземе решение за едновременно приложение на двата продукта. Ако е нужно едновременно приложение, трябва да се наблюдават нивата на циклоспорин и дозата да се коригира съответно.

Дигоксин: има съобщения, че някои от макролидните антибиотици увреждат метаболизма на дигоксин (в червата) при някои пациенти. Поради това, при пациенти, получаващи едновременно азитромицин и дигоксин, не трябва да се забравя възможността от повишаване на дигоксиновите нива, като се мониторира нивата на дигоксин.

Производни на ерготамин: азитромицин не трябва да се приема заедно с производни на ерготамин поради теоретично възможен ерготизъм.

Метилпреднизолон: при фармакокинетично изпитване за определяне на взаимодействията при здрави доброволци, азитромицин не показва значим ефект върху фармакокинетиката на метилпреднизолон.

Нелфинавир: изпитване с 12 здрави доброволци, получаващи едновременно азитромицин (1200 mg) и нелфинавир в условия на равновесие (750 mg три пъти дневно) показва 100 % нарастване на абсорбцията и бионаличността на азитромицин. Не се наблюдава значим ефект върху скоростта на абсорбция или скоростта на клирънс. Клиничните последиствия от това взаимодействие не са известни, трябва да се внимава, когато азитромицин се предписва на пациенти, приемащи нелфинавир.



Терфенадин: поради появата на сериозни дизритмии, вторични на удължаването на QTc интервала при пациенти получавали други противогрибкови средства едновременно с терфенадин, са проведени фармакокинетични изпитвания върху взаимодействията. При тези изпитвания не са установени данни за взаимодействие между азитромицин и терфенадин. Съобщава се за редки случаи, при които възможността за подобно взаимодействие не може да се изключи напълно; няма, обаче безспорни данни, че се е появило подобно взаимодействие. Както и останалите макролиди, азитромицин трябва да се прилага внимателно в комбинация с терфенадин.

Теофилин: при пациенти, приемащи азитромицин, нивата на теофилин могат да се повишат.

Кумаринови перорални антикоагуланти: при фармакодинамично изпитване върху взаимодействията, азитромицин не променя антикоагулантния ефект на еднократна доза 15 mg варфарин, приложена на здрави доброволци. Има постмаркетингови съобщения за усилен антикоагулантен ефект след приложение на азитромицин и кумаринови перорални антикоагуланти. Макар че не е установена причинна връзка, следва да се прецени честотата на мониториране на протромбиновото време, когато азитромицин се използва при пациенти, получаващи кумаринови перорални антикоагуланти.

Зидовудин: еднократни дози от 1000 mg и многократни дози от 1200 mg или 600 mg азитромицин не влияе върху плазмената фармакокинетика или уринарна екскреция на зидовудин или неговия глюкоронизиран метаболит. В същото време, прилогането на азитромицин повишава концентрациите на фосфорилирания зидовудин, клинично активния метаболит, в периферните кръвни мононуклеарни клетки. Клиничното значение на този резултат не е изяснено, но може да бъде от полза за пациента.

Диданозин: едновременното приложение на дневни дози от 1200 mg азитромицин с диданозин при 6 индивида не дава данни за повлияване фармакокинетиката на диданозин в сравнение с плацебо.

Рифабутин: едновременното приложение на азитромицин и рифабутин не повлиява серумните концентрации и на двата продукта.

Наблюдавана е неутропения при пациенти получавали едновременно лечение с азитромицин и рифабутин. Макар че неутропенията е свързана с приложението на рифабутин, причинна връзка с комбинираното приложение с азитромицин не е била установена (виж точка 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Проучванията върху репродукцията на експериментални животни показват, че азитромицин няма нежелани ефекти върху плода. Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Азитромицин може да бъде препоръчван само в случай когато терапевтичната полза надвишава евентуалния риск за плода.

Кърмене

Данни относно секрецията на азитромицин в кърмата също липсват. Поради факта, че много лекарства преминават в кърмата е необходимо повишено внимание в случай на прилагането на азитромицин по време на кърмене.

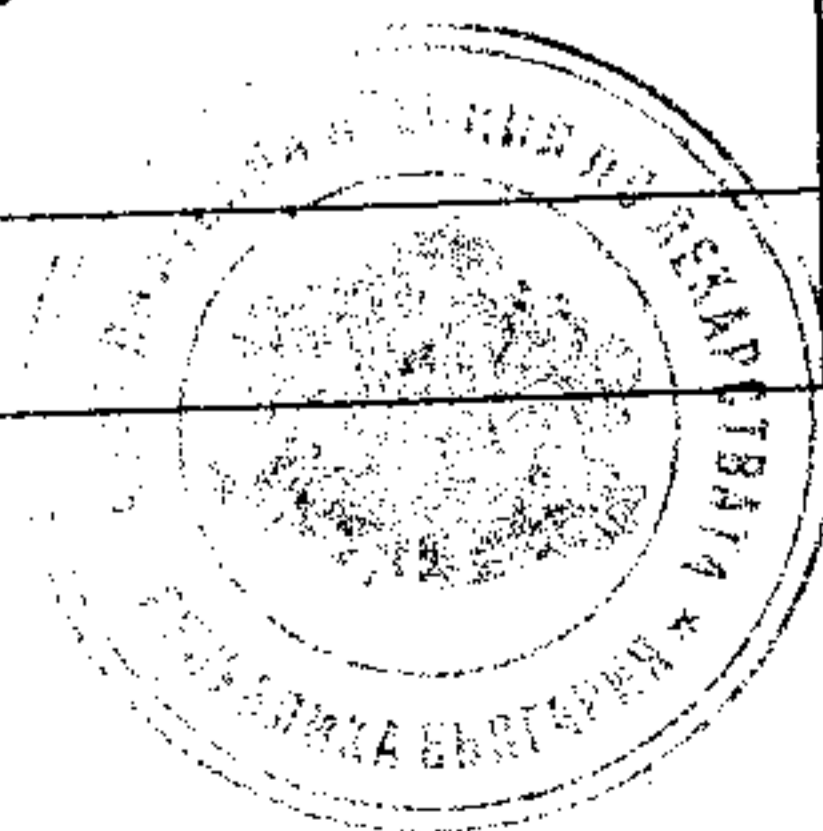
4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни AZITROX да повлиява способността за шофиране и работа с машини.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

MedDRA Система Орган Клас	Честота	Нежелана лекарствена реакция
Инфекции и паразитози	редки	кандидоза
	нечести	вагинит
Нарушения на кръвта и лимфната системи	нечести	еозинофилия, тромбоцитопения, неутропения*
Психични нарушения	редки	възбуда агресивни реакции безсъние тревожност нервност безпокойство хиперактивност
Нарушения на нервната система	нечести	главоболие замаяност сънливост синкоп конвулсии (индуцирани от други макролиди) променен вкус и обоняние
	редки	парестезия
Нарушения на ухото и лабиринта	редки **	слухови нарушения глухота вертиго шув в ушите (тинитус)
Сърдечни нарушения	редки	болка в гърдите палпитации аритмия, включително камерна тахикардия (индуцирани и от други макролиди) удължаване на QT интервала и torsades de pointes
Съдови нарушения	редки	хипотензия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	редки	умора общо неразположение
Стомашно-чревни нарушения	чести	коремна болка (коремни спазми или дискомфорт) гадене повръщане диария
	нечести	Фекални инконтиненция флатуленция нарушено храносмилане анорексия диспепсия
	редки	запек обезцветяване на езика



		панкреатит псевдомембранозен колит
Хепато-билиарни нарушения	редки	хепатит и холестатична жълтеница повишени нива на трансминази или билирубин чернодробна некроза и недостатъчност (рядко фатални)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	чести	алергични реакции, включително сърбеж и преходен кожен еритем
	редки	ангиоедем уртикария фоточувствителност тежки кожни реакции, като еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза Анафилактични реакции/шок, включително оток (който в редки случаи води до смърт)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	чести	артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	редки	интерстициален нефрит остра бъбречна недостатъчност

*Понякога се съобщава за лека и преходна неутропения при някои пациенти, но без да се установи причинна връзка между азитромицин и тази нежелана лекарствена реакция.

**Има съобщения, че макролидни антибиотици индуцират увреждане на слуха. При някои пациенти на азитромицин има съобщения за нарушен слух, глухота, шум в ушите и вертиго. Много от тези случаи са свързани с експериментални изпитвания с използване на високи дози азитромицин за продължителен период от време. Според последвалите съобщения, повечето от тези случаи са обратими.

4.9. Предозиране

Няма данни за предозиране на азитромицин. Типичните симптоми на предозиране с макролидни антибиотици са обратима загуба на слуха, гадене, повръщане и диария. Лечението е симптоматично и поддържащо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: макролидни антибиотици
АТС код: J01FA10

Механизъм на действие:

Азитромицин е азалиден антибиотик, подгрупа на макролидните антибиотици. Те се свързват с 50S субединицата на рибозомите и блокират преместването на пептидната верига от една страна на рибозомата към друга и така се инхибира РНК зависимата протеинова синтеза в чувствителните микроорганизми.

Механизъм на резистентност:

Резистентността към азитромицин може да бъде вродена или придобита. Има три основни механизма на резистентност на бактериите: промяна в мястото на действие, промяна в антибиотичния транспорт и модифициране на антибиотика.



Пълна кръстосана резистентност съществува при *Streptococcus pneumoniae*, β-хемолитични стрептококи от група А, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, включително метицилин резистентни *S. aureus* (MRSA) по отношение на еритромицин, азитромицин, други макролиди и линкозамиди.

Гранични точки

Граничните точки на чувствителността към азитромицин при типичните бактериални патогени са:

NCCLS:

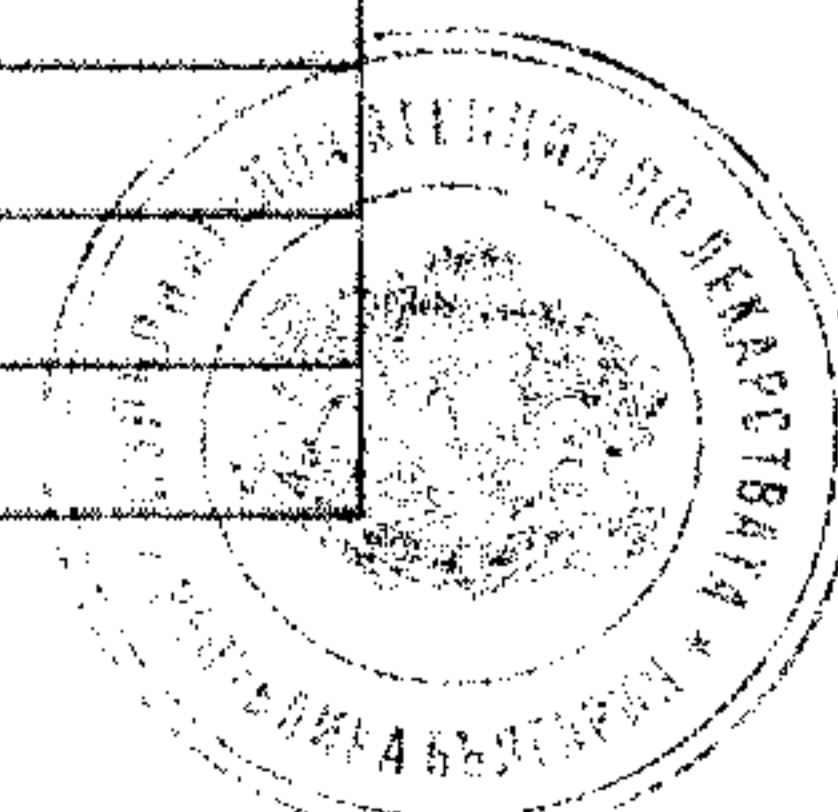
- Чувствителен ≤ 2mg/l; резистентен ≥ 8mg/l
- *Haemophilus spp.*: чувствителен ≤ 4mg/l
- *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*:
Чувствителен ≤ 0.5 mg/l; резистентен ≥ 2 mg/l

Чувствителност

Разпространението на придобитата резистентност може да варира географски и във времето за съответните видове и е нужна местна информация за резистентността, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост следва да се търси съвет от експерт, когато местното разпространение на резистентността е такава, че ползата от продукта, най-малкото при някои видове инфекции, е под въпрос.

Таблица: Антибактериален спектър на азитромицин

Общо чувствителни видове
Аеробни Грам-положителни микроорганизми
<i>Staphylococcus aureus</i> Чувствителни на метицилин
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Чувствителни на пеницилин
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Група А)
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Анаеробни микроорганизми
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
Други микроорганизми
<i>Chlamydia trachomatis</i>
Видове, при които проблем може да бъде придобитата резистентност
Аеробни Грам-положителни микроорганизми



<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Пеницилин – средно чувствителни
Пеницилин - резистентни
Наследствено резистентни микроорганизми
Аеробни Грам-положителни микроорганизми
<i>Enterococcus faecalis</i>
Стафилококи MRSA, MRSE *
Анаеробни микроорганизми
Групата <i>Bacteroides fragilis</i>

* Метицилин-резистентните стафилококи са с много високо разпространение на придобита резистентност към макролиди и са поставени тук, тъй като са рядко проявяват чувствителност към азитромицин.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Азитромицин се абсорбира добре след перорално приложение. Преминава бързо от серума в тъканите и различните органи. 37% от лекарството се абсорбира. Максималната плазмена концентрация (C_{max}) 0,4 mg/l се достига 2-3 часа след прилагането на доза от 500 mg.

Разпределение

Азитромицин се разпределя добре в целия организъм.

Фармакокинетични проучвания показват до 50 пъти по-високо ниво на азитромицин в тъканите в сравнение с плазмата. Лекарството се разпределя изключително в тъканите (обем на разпределение около 31 l/kg). Азитромицин се разпределя бързо в повечето тъкани и в зависимост от вида на тъканите достига високи концентрации вариращи между 1-9 mg/kg. Терапевтичните концентрации на азитромицин се запазват в тъканите в продължение на 5-7 дни след прилагането на последната перорална доза. Обратното захващане на азитромицин от мигриращите фагоцити в инфектираните места е едно от най-интересните свойства на лекарството. Това свойство служи като транспортен механизъм на лекарството към инфектираната тъкан, където азитромицин достига по-високи концентрации, отколкото в неинфектираните тъкани.

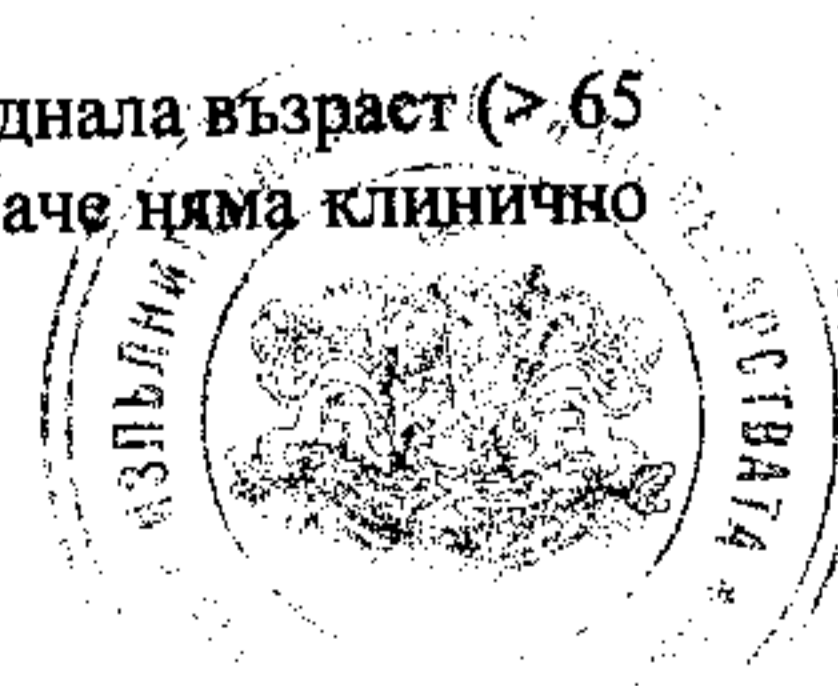
Азитромицин достига много висока вътреклетъчна концентрация във фагоцитите и показва много добра вътреклетъчна активност.

Елиминиране:

Елиминационния полуживот на азитромицин е дълъг (60 часа). Азитромицин се екскретира главно през жлъчката. Около 50% се екскретира като неметаболизирано съединение. Лекарството се метаболизира до около 10 метаболита получени чрез N- и O-деметиране, хидроксилиране на дезиксамин и лактонни пръстени и чрез конюгиране.

От сравняването на HPLC и микробиологичните изследвания се предполага, че метаболитите не играят роля за микробиологичната активност на азитромицин. Само малка част, около 6%, се екскретира с урината.

Наблюдавани са леко повишени нива на AUC (30%) при доброволци в напреднала възраст (> 65 години) в сравнение с по-млади доброволци (< 45 години). Тази находка обаче няма клинично значение и затова не е необходимо приспособяване на дозата.



5.3. Предклинични данни за безопасност

Изследванията върху токсичността на азитромицин на експериментални животни показват добра поносимост. Острата токсичност на азитромицин е ниска. Средната летална доза (LD₅₀) след перорално прилагане на мишки и плъхове надвишава 2 000 mg/kg телесно тегло. Средната летална доза (LD₅₀) след интраперитонеално прилагане надвишава 400 mg/kg телесно тегло при мишки и 500 mg/kg телесно тегло при плъхове.

Изследванията върху подострата и хроничната токсичност върху всички органи с изключение на белите дробове и мозъка на плъхове и кучета показаха дозозависими обратими хистопатологични промени, които се изразяваха в натрупване на азитромицин в лизозомите. Независимо от фосфолипазата не бе наблюдавана органна токсичност на плъхове след прилагането на дози 20 mg/kg дневно (продължително дозиране) или 40 mg/kg дневно (периодична дозировка – 10 дни азитромицин, 10 дни плацебо) приложени в продължение на повече от 6 месеца. Токсични промени в бъбреците (гломерулонефрит), черния дроб (огнищна некроза) и жлъчния мехур (хиперплазия и огнищна некроза) бяха наблюдавани след 2 месеца при кучета получаващи дози 100 mg/kg дневно. Споменатите промени не са наблюдавани след периодично прилагане на същата доза (като по-горе, общо 100 дози). Обратимо увеличение на трансаминазната активност бе наблюдавана на плъхове и кучета при дневни дози > 20 mg/kg.

Изследвания за ембриотоксичност са проведени на мишки и плъхове. Не са наблюдавани тератогенни ефекти на азитромицин. Намаление на телесното тегло и по-слабо образуване на костна тъкан бе наблюдавано на бременни плъхове, които се третираха с > 100 mg/kg азитромицин дневно. При изследване на постнаталната токсичност на плъхове е установено забавяне на физическото развитие и рефлексите при плъхове след дневни дози > 50 mg/kg. Неонатално проучване на плъхове и кучета не показва повишена чувствителност в сравнение с възрастните експериментални животни от същия вид.

Азитромицин не показва мутагенна активност по време на стандартните *in vitro* и *in vivo* проучвания върху генната и хромозомна мутагенност. Изследвания за канцерогенност на азитромицин не са провеждани.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Прежелатирано царевично нишесте
натриева кроскармелоза
калциев хидрогенфосфат
магнезиев стеарат
натриев лаурилсулфат
хипромелоза 2910/5
титаниев диоксид
макрогол 6000
талк
симетикон емулсия SE 4
полисорбат 80.

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3. Срок на годност

2 години



6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C в оригинална вътрешна опаковка.

6.5. Вид на опаковката

PVC/Al блистер, листовка за пациента, картонена кутия.

Опаковка:

AZITROX® 250: 3 и 6 филмирани таблетки.

AZITROX® 500: 3 филмирани таблетки

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.,
U kabelovny 130
102 37 Prague 10,
Чешка Република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AZITROX® 250: 20040403

AZITROX® 500: 20040404

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

AZITROX® 250: 19. 08. 2004 г.

AZITROX® 500: 19. 08. 2004 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

