

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

AZIBIOT® film-coated tablets 500 mg
Азибиот филмирани таблетки 500 mg

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 филмирана таблетка съдържа 500 mg azithromycin като azithromycin dihydrate.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

филмирани таблетки: бели, овални.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1. Терапевтични показания**

Azithromycin е показан за лечение на инфекции, причинени от чувствителни към него микроорганизми като:

- *Инфекции на горните и долни отдели на респираторната система* (otitis media, sinusitis, pharyngotonsillitis, acute bacterial bronchitis и остра екзацербация на хроничен бронхит, пневмония придобита в обществото.
- *Инфекции на кожа и меки тъкани* (erythema migrans, erysipelas, impetigo и вторични гоноийни възпаления).
- *Болести, предавани по полов път:* urethritis и cervicitis причинени от *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*. Той също е показан за лечение на шанкър, причинен от *Haemophilus ducreyi*.

4.2. Дозировка и метод на приложение

Azithromycin се прилага еднократно дневно. Схемите на дозиране, според инфекциите са както следва:

Възрастни и деца над 45 kg:

Общата доза е 1.5 g, която трябва да бъде приемана под формата на 500 mg еднократно дневно, три последователни дни. Като алтернатива, същата обща доза може да се прилага пет дни, като 500 mg се приемат първия ден, последвани от 250 mg през втория до петия ден.

Erythema migrans: 1 g през първия ден и 500 mg еднократно дневно през следващите четири дни.

За лечение на болестите, предавани по полов път причинени от *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi* или чувствителната *Neisseria gonorrhoeae*, дозировката е 1 g приет като еднократна перорална доза.

Пациенти с нарушена бъбречна функция:

Не е необходима промяна в дозировката, при пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс > 0.6 ml/s (40 ml/min)). Няма данни обаче, свързани с приложението на azithromycin при случаи на пациенти с по-тежки бъбречни увреждания.

Пациенти с чернодробно функционално увреждане:

Не е необходима корекция на дозировката при пациенти, с лека до умерена чернодробна недостатъчност. При пациенти с тежко чернодробно заболяване azithromycin трябва да се прилага с внимание.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-12985/17.05.06	
694/11.07.06	<i>[Signature]</i>



4.3. Противопоказания

Azithromycin не трябва да се предписва на пациенти с анамнеза за алергични реакции към същия или към други макролидни антибиотици или към някои от помощните вещества.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Както при erythromycin и другите макролиди, докладвани са тежки алергични реакции, включително ангиоедем и анафилактичен шок (в редки случаи причина за смърт). Някои от тези реакции към azithromycin са причинени от повтарящи се симптоми, изискващи продължителен период на наблюдение и лечение.

Не е необходима корекция в дозата при пациенти с леки бъбречни увреждания, но в същото време няма данни за приложението на azithromycin при случаите, когато креатининовия клирънс е $< 0.6 \text{ ml/s}$ (40 ml/min). При такива пациенти azithromycin трябва да се предписва внимателно.

При пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност няма доказателства за значителни промени във фармакокинетиката на azithromycin, сравнени с фармакокинетиката при пациенти с нормална чернодробна функция. При някои пациенти се повишава бъбречното отделяне като компенсация на редуцирания чернодробен клирънс. В резултат на това не се налага коригиране на дозировката при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност. Все пак, основния път на елиминиране на azithromycin е чрез черния дроб, затова той трябва да се прилага с внимание при пациенти с тежко чернодробно заболяване.

Както при всички антибиотици, необходимо е да се поддържа постоянно внимание за откриване на признаци за растеж на нечувствителни микроорганизми като гъбички. За псевдомембранозен колит се съобщава при почти всички антибактериални средства и може да варира от лек до животозастрашаващ. Затова е необходимо да се обмисли тази диагноза при пациенти с диария, получена в резултат от приложение на антибактериални средства.

Може да се наблюдава аритмия след приложение на макролиди и по-специално при пациенти, с удължени QT интервали. Има спонтанен рапорт за пост маркетингов случай, че пациент, с предишна история за аритмия, е развил *torsades de pointes* след курс на терапия с azithromycin.

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

Таблетката не взаимодейства с храна.

Антиациди: Максималната плазмена концентрация на azithromycin се редуцира до 30%. Пациентите, получаващи azithromycin и антиациди не трябва да приемат двете лекарства по едно и също време. Azibiot трябва да се приема поне 1 час преди или 2 часа след антиацида.

Теофиллин: Няма доказателства за фармакокинетични взаимодействия между azithromycin и theophylline когато се предписват едновременно при здрави доброволци. Едновременният прием обаче на макролиди и теофилин се свързва с повишаване на серумната концентрация на теофилина. Затова до получаване на други данни е необходимо внимателно проследяване на пациентите или, ако е възможно се препоръчва мониториране на плазмените нива на теофилина.

Орални антикоагуланти от кумаринов тип: Във фармакокинетично проучване на взаимодействията, azithromycin не променя антикоагулантния ефект на варфарина в дози от 15 mg, приемани от здрави доброволци. Докладвани са случаи от повишаване на антикоагулантния ефект след едновременно приемане на azithromycin и орални

антикоагуланти от кумаринов тип. Въпреки, че причинна връзка не е доказана, препоръчва се често проследяване на протромбиновото време.

Карбамазетин: Във фармакокинетично проучване на взаимодействията при здрави доброволци не са открити значителни ефекти върху плазмените нива на карбамазепина или неговите активни метаболити.

Метилпреднизолон: Във фармакокинетично проучване на взаимодействията при здрави доброволци, azithromycin не проявява значителни ефекти върху фармакокинетиката на метилпреднизолон.

Ерго алкалоиди: поради теоретичната вероятност от ерготизъм, azithromycin и ерготаминовите производни не трябва да се предписват едновременно.

Циклоспорин: Някои макролидни антибиотици повлияват метаболизма на циклоспорина. Поради липса на убедителни данни от фармакокинетични или клинични проучвания върху възможните взаимодействия между azithromycin и cyclosporin, едновременното приложение на тези два лекарствени продукта трябва да става внимателно. Ако се налага едновременно приложение, трябва да се контролират плазмените нива на циклоспорина и дозата съответно да се коригира.

Дигоксин: Доказано е, че макролидните антибиотици повлияват метаболизма на дигоксина (в червата) при някои пациенти. При пациенти, които се лекуват едновременно с azithromycin и digoxin, възможността от повишаване на плазмените нива на дигоксина трябва да се имат предвид.

Циметидин: В проучване, целящо да оцени ефектите на единична доза циметидин (предписана два часа преди azithromycin) върху фармакокинетиката на azithromycin, не са установени взаимодействия с azithromycin.

Зидовудин: Единична доза от 1000 mg и многократни дози от 1200 mg или 600 mg на azithromycin не повлияват плазмената фармакокинетика или бъбречната екскреция на зидовудина или на неговия глюкорониден метаболит. Обаче, приемането на azithromycin повишава концентрацията на фосфорил зидовудина, клинично активния метаболит в мононуклеарните клетки на периферната кръв. Клиничната значимост на това откритие не е изяснено.

Терфенадин: Във фармакокинетичните проучвания не са открити доказателства за взаимодействия между azithromycin и terfenadine. Има няколко съобщения при които възможността от подобни взаимодействия не може да бъде напълно изключена. Обаче, няма специални доказателства, които да посочват подобни взаимодействия.

Диданозин: Едновременното приложение на дневна доза от 1200 mg azithromycin и didanosine при 6 човека не показва наличие на фармакокинетични взаимодействия с didanosine в сравнение с плацебо.

Рифабутин: наблюдавани са случаи на неутропения при пациенти, приемали едновременно azithromycin и rifabutin. Неутропенията е била свързана с приложението на rifabutin, но причинна връзка с azithromycin не е била установена.

Azithromycin не повлиява редуцирането на клирънса на лекарствените продукти, които метаболизират чрез цитохром P₄₅₀.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

Репродуктивните проучвания при животни показват, че azithromycin преминава през плацентарната бариера, но никакви доказателства за увреждащ ефект върху плода не са открити. Безопасността на употреба по време на бременност не е доказана. При бременни жени, azithromycin може да бъде използван само ако няма алтернатива.

Кърмене:



Няма данни относно излъчването в майчиното мляко. При кърмачки, azithromycin може да бъде използван само, ако няма алтернатива.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма съобщения azithromycin да повлиява върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани реакции

Наблюдавани са следните нежелани лекарствени реакции:

Гастроинтестинални нарушения: анорексия, гадене, повръщане/диария (понякога дори предизвикват дехидратация), слабително действие, диспепсия, стомашен дискомфорт (болка/спазми), констипация, метеоризъм, псевдомембранозен колит и рядко, обезцветяване на езика.

Нарушения на сетивните органи: При употребата на макролиди има съобщения за нарушения в слуха. При няколко пациенти, лекувани с azithromycin, са наблюдавани нарушения в слуха, включително отслабване на слуха и/или шум в ушите. В научните изследвания, повечето от тези нарушения се свързват с продължително лечение с високи дози.

Когато е било възможно последващо проследяване, при повечето от тези случаи тези ефекти са били обратими.

Редки са случаите на промяна във вкуса.

Нарушения в уро-гениталните функции: интерстициален нефрит и остра бъбречна недостатъчност.

Нарушения в хемопоезата: тромбоцитопения.

Чернодробни/жлъчни функционални нарушения: Чернодробните функционални нарушения включват хепатит и холестатична жълтеница, в редки случаи чернодробна некроза и чернодробно увреждане, което в редки случаи води до смърт. Няма доказателства за причинно-следствена връзка обаче.

Мускулно-скелетни нарушения: Артралгия.

Психиатрични нарушения: Агресивни реакции, раздразнителност, възбуда и безпокойство.

Генитални нарушения: Вагинит.

Нарушения от страна на централната и периферна нервна система: Виене на свят/замайване, конвулсии (както при други макролиди), главоболие, сънливост, парестезии и хиперактивност.

Нарушения в белия кръвен ред и ретикулоендомелната система: При клинични проучвания в някои случаи са наблюдавани преходни епизоди от лека неутропения, но няма доказана причинна връзка с azithromycin.

Нарушения на кожата и подкожие: Алергични реакции включващи пруритус, обрив, фоточувствителност, едем, уртикария и ангиоедем. Рядко се появяват тежки кожни реакции като еритема мултиформе, Stevens-Johnson's синдром и епидермална токсична некроза.

Сърдечносъдови нарушения: Сърцебиене и аритмии, включително камерна тахикардия (както и при други макролиди), въпреки че няма доказана причинна връзка с azithromycin.

Други нарушения: Докладвани са случаи на астения, въпреки, че няма доказана причинна връзка с azithromycin. Има съобщения за монилиаза и анафилаксия (понякога водещи до смърт).

4.9. Предозиране

Нежеланите лекарствени реакции, които се наблюдават при по-високи дози от препоръчителните, са подобни на тези, които се наблюдават при стандартни дози. В случаите на предозиране са показани най-общо симптоматични и поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

Фармакологична група – макролиди и линкозамиди. АТС код: J01FA10

5.1. Фармакодинамични свойства

Azithromycin е първият представител от класа на антибиотиците известни като азалиди. Химически, той се получава при прибавяне на азотен атом в лактоновия пръстен на erythromycin A. Химическото име на azithromycin е 9-deoxy-9a-aza-9a-methyl-9a-homoerythromycin A. Молекулното му тегло е 749.0. Принадлежи към фармакологична група J01F.

Azithromycin действа като подтиска бактериалната протеинова синтеза на рибозомната субединица 50S и инхибират пептидната транслокация.

Azithromycin е активен *in vitro* срещу широк спектър от грам-положителни и грам-отрицателни микроорганизми като:

Грам-положителни аероби: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (beta-haemolytic streptococci от група A), *Streptococcus pneumoniae*, alpha-haemolytic streptococci (viridans group) и други стрептококи и *Corynebacterium diphtheriae*. Azithromycin има кръстосана резистентност към грам-положителни щамове, резистентни на erythromycin, включително *Enterococcus faecalis*.

Грам-отрицателни аероби: *Haemophilus influenzae* и *parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Acinetobacter spp.*, *Yersinia spp.*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Shigella spp.*, *Pasteurella spp.*, *Vibrio cholerae* и *parahaemolyticus*, *Plesiomonas shigelloides*. Активността срещу *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, *Enterobacter spp.*, *Aeromonas hydrophila* и *Klebsiella spp.* е променлива и трябва да се направи определяне за чувствителност. *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, *Morganella spp.*, и *Pseudomonas aeruginosa* са стандартно резистентни.

Анаероби: *Bacteroides fragilis* и свързаните щамове, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus spp.* и *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium necrophorum* и *Propionibacterium acnes*.

Микроорганизми, причиняващи болести, предавани по полов път: azithromycin е активен срещу *Chlamydia trachomatis* и също така има добра чувствителност срещу *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Haemophilus ducreyi*.

Други микроорганизми: *Borrelia burgdorferi* (патогена на Лаймската болест), *Chlamydia pneumoniae* (TWAR), *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Campylobacter spp.* и *Listeria monocytogenes*.

Възможни патогени свързани с HIV инфекции: *Mycobacterium avium intracellulare* complex, *Pneumocystis carinii* и *Toxoplasma gondii*.

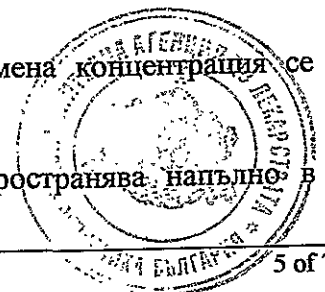
5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

Бионаличността е приблизително 37%. Максималната плазмена концентрация се достига за 2-3 часа.

Разпространение:

След орално приложение, azithromycin значително се разпространява напълно в човешкия организъм.



Фармакокинетичните проучвания са демонстрирали тъканни нива на azithromycin много по-високи от плазмените нива (до 50 пъти максимална плазмена концентрация), което показва, че тъканното свързване на лекарствения продукт е значително. Високи концентрации на azithromycin в белите дробове, сливиците и простатата се поддържат дори и когато серумните или плазмените концентрации паднат под определено ниво. Концентрацията в таргетните тъкани, такива като бели дробове, сливици и простата, превишават MIC_{90} за типичните патогени след единична доза от 500 mg.

Елиминиране:

Плазменият елиминационен полуживот точно рефлектира на тъканния елиминационен полуживот и е между 2 и 4 дни.

Висока концентрация на непроменено лекарство е открито в жлъчката заедно с 10 метаболита в резултат на N- и O-деметилация дължаща се на хидроксилацията на дезоксамина и аглюконовия пръстен и на хидролизата при клодинозното свързване.

При възрастни доброволци (>65 години), нивото на площта под кривата на плазмената концентрация срещу времето (AUC) след 5-дневно лечение е било леко по-високо, отколкото това, наблюдавано при млади доброволци (<40 години), но тази разлика няма клинично значение и затова не се налага да се препоръчва коригиране на дозата.

Сравнението на HPLC (high-performance liquid chromatography) с тъканните микробиологични проучвания показват, че метаболитите не оказват влияние върху активността на azithromycin.

5.3. Предклинични данни за безопасност

В проучванията, проведени върху животни, голяма концентрация на azithromycin е наблюдавана във фагоцитите. При експерименталните модели, концентрациите на освободения azithromycin са по-високи при активната фагоцитоза, отколкото във фагоцитите. При животните се наблюдава разпределение на високи концентрации на azithromycin във възпалените части.

В проучванията при животни, при които лекарството е прилагано в дози 40 пъти по-високи отколкото в клиничната практика, azithromycin причинява обратима фосфолипидоза, най-общо без токсикологични последици. Няма доказателства обаче, че този факт се отнася и при използването на azithromycin при хората.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

6.1. Списък на помощните вещества

Pre-gelatinised starch, crosspovidone, calcium hydrogen phosphate anhydrous, sodium lauryl sulfate, magnesium stearate, hydroxypropyl methylcellulose, titanium dioxide (E 171), lactose monohydrate, glyceryl triacetate.

6.2. Несъвместивости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

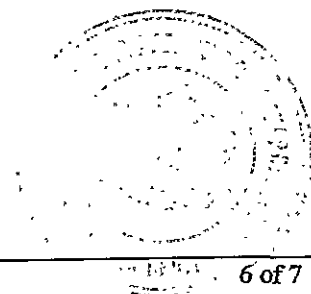
2 години.

6.4. Специални предпазни мерки при употреба

Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Блистери (Al фолио, PVC фолио): 3 филмирани таблетки





6.6. Указания за употреба и работа с продукта

Не е приложимо.

**7 ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ И ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia

8 РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

**9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

10 ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА КХП

26.03.2002 г.

