

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към 10365 / 10368
разрешение за употреба № 14.02.05

668/08.02.05

Милев

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

AZITROX® 250
AZITROX® 500

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AZITROX® 250
AZITROX® 500

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Azitrox® 250: Azithromycin dihydrate 262 mg съответстващ на 250 mg azithromycin в 1 филмирана таблетка.

Azitrox® 500: Azithromycin dihydrate 524 mg съответстващ на 500 mg 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. Показания

Azitrox® се прилага за лечение на инфекции, причинени от чувствителни към azithromycin микроорганизми: грамположителни и грамотрицателни аеробни коки и бактерии, анаеробни микроорганизми, вътреклетъчни и клинично атипични микроорганизми.

Инфекция на горните дихателни пътища: стрептококов фарингит, тонзилит, синусит, отит.

Инфекция на долните дихателни пътища: бактериален бронхит, интерстициална и алвеолна пневмония.

Инфекция на кожата и меките тъкани: хроничен мигриращ еритем (I-я стадий на Лаймската борелиоза), еризипел, импетиго като вторична пиодермална дерматоза.

Сексуално трансмисивни заболявания като неусложнени възпаления на уретрата и шийката на матката.

Инфекция на стомаха и дуоденума при която етиологичният фактор е *Helicobacter pylori*.



4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни 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 хроничен мигриращ еритем) се използва Azithromycin 500 mg един път дневно в продължение на 3 дни.

При хроничен мигриращ еритем: 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 сексуално трансмисивни заболявания: еднократна ударна доза от 1 g (2 таблетки по 500 mg).

При инфекции на стомаха и дуоденума, където етиологичният фактор е *Helicobacter pylori*: 1g дневно (2 таблетки по 500 mg) в продължение на 3 дни в комбинация с amoxicillin (1g два пъти дневно в продължение на 7 дни) и omeprazole (20 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни).

Деца с телесно тегло под 45 kg:

Azithromycin се използва един път дневно поне един час преди или два часа след хранене.

При инфекции на дихателната система, кожата и меките тъкани (с изключение на хроничен мигриращ еритем) azithromycin се прилага в доза 10 mg/kg един път дневно в продължение на 3 дни.

Дозировката за лечението на хроничен мигриращ еритем (I-ви стадий на Лаймска борелиоза) е следната: 20 mg/kg за 24 часа се прилага на деца през първия ден и 10 mg/kg един път за 24 часа се прилага в продължение на 2-5 дни.

Azitrox® филмирани таблетки не се прилага на деца с телесно тегло под 25 kg.

Пациенти с бъбречна недостатъчност:

Съществуващият опит показва, че е необходимо да се намалят дозите при пациенти с нарушена бъбречна функция.

4.3. Противопоказания

Azitrox® е противопоказан при пациенти, които са свръхчувствителни към azithromycin или някои сродни макролидни антибиотици.

Azitrox® филмирани таблетки не се прилага на деца с телесно тегло под 25 kg.



4.4. Специални предпазни мерки

Черният дроб е основният път на излъчване на azithromycin и затова е необходимо повишено внимание при предписване при пациенти с увредена чернодробна функция.

Възможността от кръстосана резистентност не може да се изключи при Грам (+) бактериални щамове резистентни към еритромицин и при повечето от резистентните към метицилин щамове стафилококи.

Необходимо е да се има предвид възможността от суперинфекция при нечувствителните към прилаганите антибиотици щамове микроорганизми.

4.5. Лекарствени взаимодействия

Храна

Храната намалява резорбцията на azithromycin, поради това лекарственият продукт трябва да се приема поне един час преди или два часа след хранене.

Антиацидни средства

Антиацидните средства забавят резорбцията на azithromycin. Трябва да има поне два часа интервал между прилагането на azithromycin и антиацидните средства.

Производни на ерготамин

Някои макролидни антибиотици не трябва да се приемат заедно с производни на ерготамин поради възможен ерготизъм.

Взаимодействия от този тип не са наблюдавани при azithromycin, но е необходимо повишено внимание в случай на евентуална комбинация.

Дигоксин

При някои пациенти макролидните антибиотици нарушават метаболизма на дигоксина. Те увеличават плазмената концентрация на дигоксина.

Циклоспорин

Някои макролидни антибиотици се намесват в метаболизма на циклоспорина. Необходимо е повишено внимание при едновременна употреба на azithromycin и циклоспорин. В случай, че това е необходимо, то трябва да се мониторира нивата на циклоспорина.

Пимозид

Azithromycin може да забави метаболизма на пимозид и да доведе до повишаване на серумните му концентрации. Повишените серумни нива на пимозид са свързани с нежелани кардиоваскуларни реакции, включващи удължаване на QT интервала, сърдечна аритмия и внезапна смърт. Едновременното прилагане на azithromycin и пимозид е противопоказно.

Рифабутин

При контролирано изследване на здрави доброволци, едновременната употреба на azithromycin и рифабутин беше свързана с повишаване на риска от неутропения. Подобни явления се наблюдават и при друг макролиден антибиотик, кларитромицин. Предполага се, че кларитромицин може да повиши серумните и



тъканни концентрации на рифабутин вероятно до нивото на токсичност. Едновременното прилагане на azithromycin и рифабутин не променя значително тяхната фармакокинетика.

Теофилин

Ефекта от едновременното прилагане на azithromycin при постигнати стабилни нива на теофилин не е известен. Комбинираното приложение на други макролидни антибиотици и теофилин се свързва с повишаване на серумната концентрация на теофилин. Поради това, едновременната употреба на теофилин и azithromycin трябва да протича при внимателно наблюдение (непрекъснат мониторинг).

Варфарин

Въпреки, че azithromycin не влияе върху протромбиновото време, повлияващо се от единична доза варфарин, има случаи които описват пациенти, приемащи варфарин, които показват голямо повлияване на INR-стойността след три- до пет-дневно лечение с azithromycin. Едновременната употреба на други макролидни антибиотици и варфарин се свързва с повишаване на антикоагулантното действие, поради това при пациенти, приемащи едновременно azithromycin и варфарин трябва да се следи внимателно протромбиновото време. При пациенти на орална антикоагулантна терапия с варфарин протромбиновото време и INR-стойността трябва да се следят внимателно при започване и спиране на лечението с azithromycin, и трябва периодично да бъдат преценявани по време (в хода) на едновременната употреба. Може да се появи необходимост от приспособяване на дозировката на варфарин, за да се поддържа желаното ниво на антикоагулация.

Други лекарства

При клинични проучвания не бяха наблюдавани взаимодействия между azithromycin и карбамазепин, метилпреднизолон, терфенадин и циметидин. Наблюдавани бяха взаимодействия на макролиди с астемизол, триазолам, мидазолам и алфентанил. За разлика от повечето макролидни антибиотици azithromycin няма ефект върху цитохром P450 и взаимодействия на azithromycin със споменатите лекарства не са наблюдавани досега.

4.6. Бременност и кърмене

Проучванията върху репродукцията на експериментални животни показват, че azithromycin няма нежелани лекарствени реакции върху плода. Достатъчно данни относно използването на azithromycin при бременност все още няма при хора, за да може да бъдат преценени неговите нежелани лекарствени реакции. Azithromycin може да бъде препоръчван само в случай когато терапевтичната полза надвишава евентуалния риск за плода. Данни относно неговата секреция в кърмата също липсват. Поради факта, че много лекарства преминават в кърмата е необходимо повишено внимание в случай на прилагането на azithromycin по време на кърмене.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Счита се, че azithromycin не повлиява способността за шофиране на моторни превозни средства и работа с машини.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са най-често леки, краткотрайни и не са причина за прекратяване на лечението. Основните нежелани лекарствени реакции са от страна на стомашно-чревния тракт: гадене, повръщане, диария, болка в корема.

Рядко са наблюдавани ангиодем и холестатична жълтеница.

Наблюдавани са още обратими ефекти като например главоболие, световъртеж, парестезии, безсъние и нервна възбуда.

Наблюдавани бяха обратимо увеличаване на чернодробните трансминази и билирубинемия. Гореспоменатите промени се нормализират в течение на 2-3 седмици след спиране на лечението.

При клинични проучвания бяха наблюдавани още обратима неутропения, рядко неутрофилия и еозинофилия, но това не е доказано, че е свързано с прилагането на azithromycin.

4.9. Предозиране

Няма данни за предозиране на azithromycin. Типичните симптоми на предозиране с макролидни антибиотици са обратима загуба на коса, гадене, повръщане и диария.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

Фармакотерапевтична група

Азалидни антибиотици

5.1. Фармакодинамични свойства

Azithromycin 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 ДНК зависимата протеинова синтеза в чувствителните микроорганизми. Azithromycin има широк спектър на ефективност като повлиява различни Грам (+) и Грам (-) бактерии, анаероби, вътреклетъчни и клинично атипични микроорганизми.

$$\text{MIC}_{90} \leq 0,01 \mu\text{g/ml}$$

Haemophilus ducreyi

Mycoplasma pneumoniae

$$\text{MIC}_{90} 0,01-0,1 \mu\text{g/ml}$$

Actinomyces species

Bordetella pertussis

Borrelia burgdorferi

Gardnerella vaginalis

Mobiluncus species

Moraxella catarrhalis

Propionibacterium acnes

$$\text{MIC}_{90} 0,01-2,0 \mu\text{g/ml}$$

Bacteriodes bivius

Bordetella parapertussis

Brucella melitensis

Campylobacter jejuni



Clostridium perfringens
Fusobacterium necrophorum
Haemophilus influenzae
Haemophilus parainfluenzae
Helicobacter pylori
Chlamidia pneumoniae
Chlamidia trachomatis
Legionella pneumophila
Listeria monocytogenes
Neisseria gonorrhoeae
Neisseria meningitidis
Pasteurella haemolytica
Pasteurella multocida
Peptococcus species
Peptostreptococcus
Plesiomonas shigelloides
Staphylococcus aureus
Streptococcus agalactiae
Staphylococcus epidermidis
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus viridans
Streptococci of the group C, F, G
Ureaplasma urealyticum
Vibrio cholerae
Vibrio parahaemolyticus

MIC₉₀ 2,0-8,0 µg/ml

Acinetobacter calcoaceticus
Aeromonas hydrophilia
Bacteroides fragilis
Bacteroides oralis
Clostridium difficile
Escherichia coli
Eubacterium lentum
Fusobacterium nucleatum
Salmonella enteritidis
Salmonella typhi
Shigella sonnei
Yersinia enterocolitica

MIC₉₀ > 10 µg/ml

Citobacter species
Corynebacterium species
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
Eubacterium limosum
Klebsiella pneumoniae



Klebsiella oxytoca
Mycoplasma hominis
Proteus species
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция

Azithromycin се резорбира добре след перорално приложение. Премахва бързо от серума в тъканите и различните органи.

37% от лекарството се резорбира. Максимално ниво в серума (C_{max}) 0,4 mg/l се достига 2-3 часа след прилагането на доза от 500 mg.

Разпределение

Azithromycin се разпределя добре в целия организъм. Фармакокинетични проучвания показват до 50 пъти по-високо ниво на azithromycin в тъканите в сравнение с плазмата. Лекарството се свързва изразено в тъканите (обем на разпределение около 31 l/kg). Свързването със серумните протеини е различно и се движи в порядъка от 50% при 0.05 mg/l до 12% при 0.55 mg/ml. Azithromycin се разпределя бързо в повечето тъкани и в зависимост от вида на тъканите достига високи концентрации вариращи от порядъка на 1-9 mg/kg 12-72 часа след прилагането на доза 500 mg орално. Терапевтичните концентрации на azithromycin се запазват в тъканите в продължение на 5-7 дни след прилагането на последната перорална доза. Azithromycin достига много високи вътреклетъчни концентрации във фагоцитите и осъществява много добра вътреклетъчна активност.

Обратното захващане на azithromycin 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 azithromycin достига по-високи концентрации, отколкото в неинфектираните тъкани. Освобождаването на azithromycin от фагоцитите и фибробластите е бевен процес. Ако фагоцитите влязат в контакт с бактериите, то освобождаването на azithromycin от клетката е много бързо. Такава реакция не е наблюдавана при фибробластите. Има теория, че фибробластите служат като резервоар за бавно освобождаване на azithromycin.

Екскреция

Времето на полуелиминиране в плазмата оказва влияние върху времето на полуелиминиране от тъканите в продължение на 2-4 дни. Azithromycin се екскретира главно с жлъчката. Около 50% от лекарството се екскретира като неметаболизирано съединение. Лекарството се метаболизира до около 10 метаболита получени чрез N- и O-деметиране, хидроксиране 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 azithromycin. По-малка част, около 6%, се екскретира с урината.



Наблюдавани са леко повишени нива на AUC (30%) след 5 дни от лечението при по-възрастни доброволци (> 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 относно безопасността на продукта

Изследванията върху токсичността на azithromycin на експериментални животни показват добра поносимост. Острата токсичност на azithromycin 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 интраперитониално прилагане надвишава 400 mg/kg телесно тегло при мишки и 500 mg/kg телесно тегло при плъхове.

Сравнена бе острата хепатотоксичност на azithromycin след прилагане на еднократна ударна доза от 30-500 mg/kg с еритромицин (приложен в еквивалентна доза). Стойностите на AST са увеличени при високи концентрации и в двата случая. Хистопатологичните изследвания показаха перипортална мастна инфилтрация. Промените в стойностите имаха преходен характер, тъй като отзвучаваха след 14 дни.

Azithromycin бе изследван за локална токсичност на зайци и плъхове след интравенозно и интрамускулно прилагане. Не са наблюдавани значими промени в мястото на прилагане и не са наблюдавани промени в поведението на експерименталните животни.

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 azithromycin в лизозомите. Независимо от фосфолипазата не бе наблюдавана органна токсичност на плъхове след прилагането на дози 20 mg/kg дневно (непрекъсната дозировка) или 40 mg/kg дневно (периодична дозировка – 10 дни azithromycin, 10 дни плацебо) приложени в продължение на повече от 6 месеца. Токсично 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 трансaminaзната активност бе наблюдавана на плъхове и кучета при дневни дози > 20 mg/kg.

Изследвания за тератогенност са проведени на мишки и плъхове. Не са наблюдавани тератогенни ефекти от azithromycin. Намаление на телесното тегло и по-слабо образуване на костна тъкан бе наблюдавано на бременни плъхове, които се третираха с > 100 mg/kg azithromycin дневно. При изследване на постнаталната токсичност на плъхове бе 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.

Изследвания за тератогенност бяха проведени на бременни мишки. Azithromycin е прилаган в дози 340-690 mg/kg от 6-я ден на бременността. Не бяха наблюдавани промени при новородените. Изследването за генотоксичност (тест на Ames и микромолекулярен тест) бе също отрицателно.

Azithromycin не показва мутагенна активност по време на стандартните *in vitro* и *in vivo* проучвания върху генната и хромозомна мутагенност.



канцерогенност на azithromycin не са провеждани поради краткотрайното му прилагане на хора и липсата на прояви на мутагенност и канцерогенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Pre-gelatinized cornstarch, sodium salt of crosscarmelose, calcium hydrogenphosphate, magnesium stearate, natruimlaurylsulphate, hypromelose 2910/5, titanium dioxide, macrogol 6000, talc, simethicone emulsion SE2, polysorbate 80.

6.2. Несъвместимости

Не са известни несъвместимости на azithromycin с други лекарства.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. 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. Указание за употреба

За перорално приложение.

7. Притежател на разрешението за употреба

Zentiva a.s., Prague, Czech Republic

8. Регистрационен номер

Azitrox® 250: 20040403

Azitrox® 500: 20040404

9. Дата на разрешението за употреба/ Дата на удължаване разрешението за употреба

Azitrox® 250: 19. 08. 2004 г.

Azitrox® 500: 19. 08. 2004 г.

10. Дата на последна редакция на текста

170701

BG05/2002

