

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AZAX 500 mg film-coated tablets
АЗАКС 500 mg филмирани таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>4263</u> / <u>18.02.09</u>
Одобрено: <u>29 / 13.01.09</u>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа азитромицин дихидрат (*azithromycin dihydrate*) еквивалентен на 500 mg азитромицин (*azithromycin*)
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка
Елипсовидни, бели, филмирани таблетки, с делителна черта от едната страна

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

AZAX е показан за лечение на пациенти с инфекции, причинени от чувствителни към азитромицин микроорганизми: грам-положителни и грам-отрицателни аеробни коки и бактерии, анаеробни микроорганизми, вътреклетъчни и клинично атипични микроорганизми.

- Инфекции на горните дихателни пътища: бактериален фарингит/тонзилит, синусит и възпаление на средното ухо
- Инфекции на долните дихателни пътища: бактериален бронхит, обострен хроничен бронхит, интерстициална и алвеоларна пневмония
- Инфекции на кожата и меките тъкани: еритема мигранс (първи стадий на Лаймска болест), еризипел, импетиго и вторична пиодермия, аспе vulgaris
- Полово предавани болести: неусложнен уретрит/цервицит, причинени от *Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* и *Neisseria gonorrhoeae*.

4.2 Дозировка и начин на приложение

AZAX се прилага перорално еднократно дневно.
AZAX трябва да се приема поне 1 час преди или 2 часа след хранене. AZAX филмирани таблетки трябва да се поглъщат цели.

Възрастни и юноши над 16 годишна възраст (с тегло над 45 kg)

Показания	Препоръчителна доза / Продължителност на лечението
Инфекции на горните и долните дихателни пътища и кожата и меките тъкани (с изключение на еритема мигранс и аспе vulgaris)	1 таблетка AZAX (500 mg азитромицин) (еднократна дневна доза) в продължение на 3 дни
Еритема мигранс	2 таблетки AZAX (1 g азитромицин) наведнъж през първия ден, последвани от 1 таблетка AZAX (500 mg азитромицин) от втория до петия ден като еднократен дневен прием

<i>Acne vulgaris</i>	1 таблетка AZAX (500 mg азитромицин като еднократна дневна доза) в продължение на 3 дни След това 500 mg един път седмично до обща доза от 6 g (за 9 седмици) Дозата за втората седмица трябва да се вземе 7 дни след първата таблетка. Следващите 8 седмици трябва да се приема една таблетка седмично (на равни 7-дневни интервали).
Болести предавани по полов път	2 таблетки Azax (1 g азитромицин) еднократна дневна доза

При деца с телесно тегло под 45kg се препоръчва лечение с азитромицин суспензия.

Не се налага промяна на дозата при хора в напреднала възраст.

При лека степен на бъбречна недостатъчност не се изисква промяна в дозировката на азитромицин. Няма сигурни клинични данни относно приложението на азитромицин при болни с тежка бъбречна недостатъчност, поради което антибиотикът трябва да се прилага с особено внимание.

При пациенти с нарушена чернодробна функция азитромицин трябва да се прилага с особено внимание.

При пропускане на една доза пациентът трябва да я вземе, когато си спомни и да се върне към назначената му дозировка. В рамките на 24 часа може да се приеме не повече от една таблетка.

4.3 Противопоказания

AZAX филмирани таблетки е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към азитромицин, еритромицин или други макролидни антибиотици, или към някои от помощните вещества.

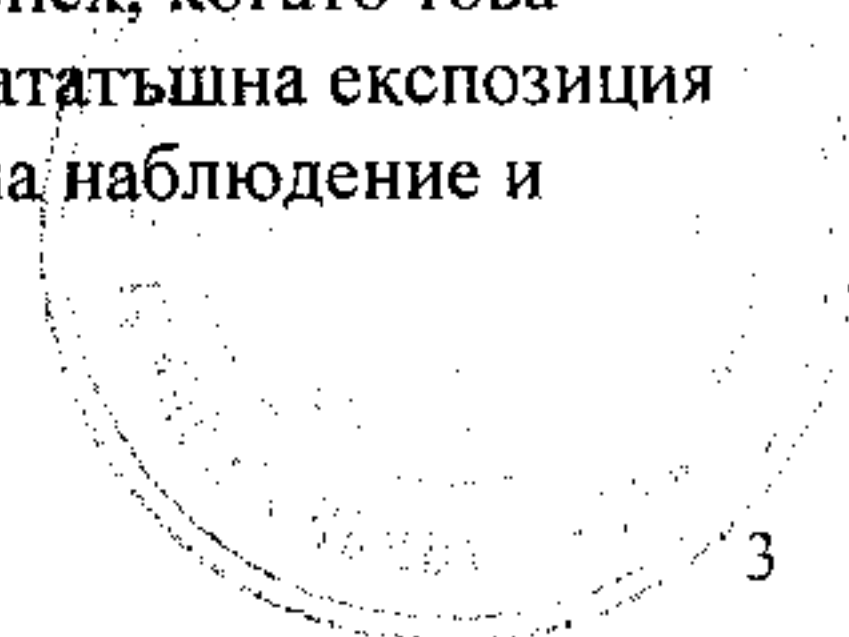
Поради теоретичната възможност от поява на ерготизъм, азитромицин не бива да се прилага заедно с лекарствени продукти, съдържащи ерготаминови производни.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Азитромицин е доказано безопасен и ефективен при лечението на пневмония придобита в обществото, причинена от *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* или *Streptococcus pneumoniae* при пациенти подходящи за орална терапия.

Азитромицин не трябва да се прилага при пациенти с пневмония, които са преценени като неподходящи за терапия през устата поради друго умерено до тежко заболяване или някой от следните рискови фактори - пациенти с фиброза на пикочния мехур, дебилни пациенти или пациенти със съществени здравни проблеми, които могат да компрометират възможността им да отговорят на лечението (включително имунодефицит или функционална аспления).

Сериозни алергични реакции (включително ангиоедема, анафилаксия) и кожни реакции (включително синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза) са наблюдавани рядко при пациенти на терапия с азитромицин. При някои пациенти, въпреки че симптоматичната терапия на алергичните симптоми първоначално има успех, когато това лечение се преустанови, симптомите скоро се появяват отново и без по-нататъшна експозиция на азитромицин, защото тези пациенти изискват продължителен период на наблюдение и симптоматично лечение.



Псевдомембранозен колит е описан при почти всички антибактериални агенти и може по тежест да варира от лек до животозастрашаващ. Тази диагноза трябва да се има предвид при пациенти с диария вследствие прием на антибактериални агенти.

Азитромицин се елиминира основно през черния дроб, затова е необходимо да се прилага внимателно при пациенти с нарушена чернодробна функция.

При лека степен на бъбречна недостатъчност не се изисква промяна в дозировката. Няма сигурни клинични данни относно приложението на азитромицин при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, поради което лекарственият продукт трябва да се прилага с особено внимание.

Както при всички видове антибактериално лечение, препоръчително е пациентите да бъдат изследвани за наличие на вторични инфекции от небактериално естество, включително гъбички.

За лечението на сифилис не трябва да се разчита на азитромицин в така препоръчаната дозировка. Антимикробните агенти, приложени във високи дози за кратък период от време при лечението на негонококов уретрит, може да маскират или да отложат изявата на симптомите през инкубационния период на сифилиса. На всички пациенти с половопредаван уретрит или цервицит по време на поставяне на диагнозата трябва да се направи серологичен тест за сифилис и да се вземат съответни култури за гонорея. Трябва да се започне подходяща антимикробна терапия и тестове за проследяване на тези заболявания, ако инфекцията се потвърди. Преди лечението трябва да се направи съответна антибиограма, за да се определи причинителя и чувствителността му към азитромицин.

Приложение в гериатрията

Не е необходима промяна на дозировката при по-възрастни пациенти с нормална бъбречна и чернодробна функция, приемащи азитромицин в препоръчаните дозировки.

Приложение в педиатрията

Приложението на азитромицин в педиатрията е изследвано при деца на възраст от 6 месеца до 12 години. При деца с телесно тегло под 45kg се препоръчва лечение със суспензия.

Лекарственият продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Антиацидни средства: AUC на азитромицин остава непроменена при съвместно приложение на антиацидни продукти, съдържащи алуминиев или магнезиев хидроксид и азитромицин. Въпреки това C_{max} се намалява с 24%. Препоръчва се интервал най-малко от 2 часа между приложението на азитромицин и някакви антиацидни средства, тъй като се намалява скоростта на резорбция на азитромицин.

Циметидин: Приемът на циметидин (800 mg) 2 часа преди азитромицин не оказва влияние върху резорбцията на азитромицин.

Теофилин: В терапевтични дози азитромицин има умерен ефект върху фармакокинетиката на теофилина (приложен интравенозно или през устата).

Варфарин: Азитромицин не оказва влияние върху промяната на протромбиновото време от единична доза варфарин. Въпреки това, добрата медицинска практика налага внимателно мониториране на протромбиновото време при всички пациенти, лекувани съвместно с азитромицин и варфарин.

Дигоксин: Азитромицин повишава концентрацията на дигоксин, когато се прилага съвместно.

Ерготамин или дихидроерготамин: При съвместно приложение може да възникне остра ерготаминова токсичност, която се характеризира с тежък периферен вазоспазм и дизестезия.

Трябва да се обърне внимание на пациентите, да не приемат едновременно ерготамин или дихидроерготамин и азитромицин.

Нелфинавир: Съвместното приложение на азитромицин (1200 mg) и нелфинавир (750 mg три пъти дневно) има като резултат 100% увеличаване на абсорбцията и бионаличността на азитромицин. Няма значителен ефект върху скоростта на абсорбция и скоростта на очистване. Клиничните последици от това взаимодействие са неизвестни, но е необходимо повишено внимание при предписването на азитромицин при пациенти, приемащи нелфинавир.

Терфенадин: По време на фармакокинетични проучвания не са получени данни за настъпили взаимодействия между азитромицин и терфенадин. В някои от случаите не е било възможно да се изключи напълно вероятността от взаимодействия, но няма конкретни доказателства за тяхната проява. Както и при другите макролиди, азитромицин трябва да се прилага с повишено внимание при комбиниране с терфенадин.

Рифабутин: Едновременното прилагане на рифабутин и азитромицин не повлиява серумните концентрации на нито едно от лекарствата. Наблюдавана е неутропения при комбинираното им приложение. Тя се свързва с прилагането на рифабутин и не е установена причинно-следствена връзка с употребата на азитромицин.

Други лекарства: Известно е, че макролидните антибиотици взаимодействат с циклоспорин, астемизол, триазолам, мидазолам или алфентанил. Въпреки, че няма данни за взаимодействие между AZAX таблетки и тези лекарствени продукти, препоръчително е едновременната им употреба да става при стриктно мониториране.

Азитромицин няма значим ефект върху фармакокинетиката на метилпреднизолон, карбамазепин, диданозин, зидовудин.

Лабораторните показатели: Докладвани са клинично значими отклонения, проявени по време на проучванията както следва:

- В повече от 1% от случаите: намален хемоглобин, хематокрит, лимфоцити, неутрофили и кръвна захар; повишена серумна креатинфосфокиназа, калий, АЛАТ, ГГТП, АСАТ, урея, креатинин, кръвна захар, брой тромбоцити, лимфоцити, неутрофили и еозинофили.
- В по-малко от 1% от случаите: левкопения, неутропения, ниски стойности на натрий, калий, брой тромбоцити, повишени моноцити, базофили, бикарбонати, серумна алкална фосфатаза, билирубин, ЛДХ и фосфати.

При проследяването промените в лабораторните показатели са обратими.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност категория В.

Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на влиянието върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането и постнаталното развитие. Потенциалният риск при хора не е известен.

AZAX не трябва да се използва при бременност, освен в случай на категорична необходимост. Съществува ограничена информация за екскретирането на азитромицин в кърмата. Не може да бъде изключен риск за кърмачето. Решението дали да продължи или да се прекъсне кърменето, или дали да продължи или да се прекъсне терапията с AZAX трябва да бъде взето като се прецени ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са най-често леки и краткотрайни и преминават след спиране на лекарството.

Използвана е следната класификация на честотата на нежеланите лекарствени реакции: Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\,000$, с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: Тромбоцитопения, преходна, лека неутропения (не е потвърдена причинно-следствена връзка с азитромицин)

Психични нарушения

Редки: Агресивност, безпокойство, тревожност и нервност

Нарушения на нервната система

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

Редки: Парестезия и астения, безсъние и свръхактивност

Нарушения на ухото и лабиринта

Редки: Установено е, че макролидите предизвикват увреждания на слуха. При някои пациенти се съобщава за нарушения на слуха, глухота, шум 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: Сърцебиене и аритмия, включително камерна тахикардия (както и при други макролиди)

Съдови нарушения

Редки: Хипотензия

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Гадене, повръщане, диария, стомашен дискомфорт (болка, спазми)

Нечести: Кашави изпражнения, газове, нарушено храносмилане, анорексия,

Редки: Запек, обезцветяване на езика, панкреатит, псевдомембранозен колит

Хепато-билиарни нарушения

Редки: Хепатит и холестатичен иктер, включително повишаване на стойностите на чернодробните ензими, в редки случаи чернодробна некроза и чернодробна недостатъчност с фатален изход

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

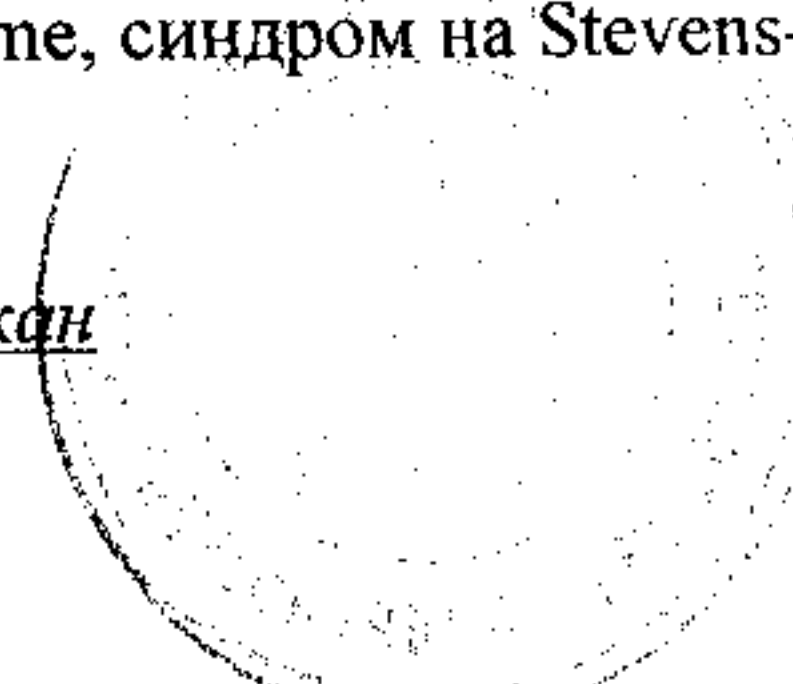
Нечести: Алергични реакции, включително пруритус и обрив

Редки: Алергични реакции, включително ангионевротичен оток, уртикария, фоточувствителност, сериозни кожни реакции като erythema multiforme, синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: Артралгия

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища



Редки: Интерстициален нефрит и остра бъбречна недостатъчност

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести: Вагинити

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Редки: Анафилактични реакции, включително оток (в редки случаи с фатален изход), кандидози, умора, неразположение

4.9 Предозиране

Няма данни за предозиране на азитромицин. В случай на предозиране с макролидни антибиотици може да се наблюдава загуба на слуха, тежко изразено гадене, повръщане и диария. В такъв случай е необходим стомашен лаваж и незабавно да се потърси медицинска помощ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: макролиден антибиотик, АТС код: J01FA10

Начин на действие

Азитромицин принадлежи към азалидната група, която е подклас на макролидните антибиотици. Действието на азитромицин се осъществява чрез свързване с 50S рибозомалната подединица на възприемащия микроорганизъм, като по този начин се намесва в протеинната синтеза на микроба. Синтезата на нуклеиновите киселини не се повлиява. Азитромицин се натрупва във фагоцитите и фибробластите, както е демонстрирано с *in vitro* инкубационни техники. Използвайки тази методика, съотношението на екстра- към интрацелуларната концентрация е > 30 след едночасова инкубация. Проучвания *in vivo* предполагат, че концентрацията на медикамента във фагоцитите допринася за разпространението му до възпалените тъкани. Азитромицин има широк спектър на ефективност като повлиява различни Грам (+) и Грам (-) бактерии, анаероби, вътреклетъчни и клинично атипични микроорганизми.

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*, включително метицилин резистентните щамове на *Staphylococcus aureus* (MRSA) към еритромицин, азитромицин, други макролиди и линкозамиди.

Граници

Граници на чувствителност на типични патогени към азитромицин:

NCCLS:

- Чувствителен ≤ 2 mg/l; резистентен ≥ 8 mg/l
- *Haemophilus spp.*: чувствителен ≤ 4 mg/l
- *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*: чувствителен $\leq 0,5$ 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 поставят под въпрос ефективността от прилагането на азитромицин.

Микробиология

Доказано е, че азитромицин е ефективен срещу повечето щамове на следните микроорганизми, *in vitro* и при клинично изявиени инфекции:

Аеробни Грам-положителни микроорганизми: *Staphylococcus aureus* - метицилин-чувствителни; *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* - пеницилин-чувствителни; *Streptococcus pyogenes* (β -хемолитични стрептококи от група A), *Streptococci* (Групи C, F, G), *Streptococci* от групата *Viridans*.

Забележка: Азитромицин показва кръстосана резистентност с еритромицин-резистентни грам-положителни щамове. Повечето щамове *Enterococcus faecalis* и стафилококи резистентни на метицилин, са резистентни на азитромицин.

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Legionella pneumophila*, *Pasteurella multocida*

Анаеробни микроорганизми: *Bacteroides bivius*, *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Porphyriomonas spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*.

Други микроорганизми: *Chlamidia pneumoniae*, *Chlamidia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, *Ureaplasma urealyticum*.

Видове, при които придобитата резистентност може да е 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 широко разпространена придобита резистентност към макролиди. Поставени са в тази група, тъй като рядко проявяват чувствителност към азитромицин.

Микроорганизми, причиняващи полово предавани инфекции:

Азитромицин е особено ефективен при *Chlamidia trachomatis*, *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Haemophilus ducreyi*

Продукцията на бета-лактамаза няма ефект върху действието на азитромицин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След прием през устата азитромицин бързо се абсорбира в гастроинтестиналния тракт и се разпространява навсякъде в организма.

Разпределение

Наблюдават се по-големи концентрации на азитромицин в тъканите, в сравнение с плазмата или серума, което се дължи на бързото му разпределение. След прием през устата на единична доза от 500 mg, C_{max} 0,5 $\mu\text{g/ml}$ се достига за 2,2 часа ($=T_{max}$). Двойно-кръстосано проучване, в което пациентите са получили 500 mg азитромицин с или без мастна храна, доказва, че храната

увеличава C_{max} с 23%, но не оказва влияние върху AUC. Няма съществени различия в диспозицията на азитромицин между мъжките и женските индивиди. При изследването на здрави пациенти на възраст от 65 до 85 години, фармакокинетичните параметри на мъжете в напреднала възраст са подобни на тези при по-младите; но при жените в напреднала възраст, въпреки, че се наблюдават по-високи пикови концентрации (увеличени с 30 до 50%), натрупването не е съществено. Реалният стационарен обем на разпределение е приблизително 31,1 l/kg. Свързването със серумните белтъци на азитромицин варира в концентрационни граници, които се доближават до експозицията при хората, като намалява от 51% при 0,02 µg/ml до 7% при 2 µg/ml.

Елиминиране

Плазмените концентрации на азитромицин след прием през устата или интравенозна единична доза от 500 mg намаляват полифазно със среден реален плазмен клирънс от 630 ml/min и 68 часа елиминационен полуживот. Счита се, че удълженият елиминационен полуживот се дължи на екстензивно извличане и последващо отделяне на медикамента от тъканите. Билиарната екскреция на азитромицин, предимно в непроменен вид на медикамента, е основният път за елиминиране. В рамките на 1 седмица, приблизително 6% от приетата доза се среща в непроменен вид в урината. Не е проучена фармакокинетиката на азитромицин при пациенти с увредена чернодробна и/или бъбречна функция. При дозов режим 500 mg първи ден и по 250 mg дневно за 4 дни, в цереброспиналната течност са открити само много малки концентрации (по-малко от 0,01 µg/ml) при наличието невъзпалителен менингит.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В изследванията на подострата и хроничната токсичност при животни във всички изпитвани органи, с изключение на белия дроб и мозъка, са установени дозозависими обратими патохистологични промени, наречени фосфолипидози, които представляват проявление на натрупването на азитромицин в тъканните лизозоми.

Проучванията върху плъхове, провеждани с високи перорални дози (100 mg/kg дневно или по-високи) в продължение на 1 месец имат като резултат настъпване на хепатоцелуларна некроза. Установено е, че черният дроб е основен таргетен орган за азитромициновата токсичност. Клетъчната дегенерация и некроза са наблюдавани при кучета в следните органи: черен дроб, бъбреци и жлъчен мехур. Тези промени настъпват след двумесечно перорално приложение на азитромицин във високи дози (100 mg/kg дневно).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката: нишесте прежелатинизирано, хидроксипропилцелулоза, натриев лаурилсулфат, кроскарамелоза натрий, калциев хидрогенфосфат дихидрат, силициев диоксид колоиден безводен, лактоза безводна, магнезиев стеарат
Филмово покритие: хипромелоза, микрокристална целулоза, титанов диоксид (E171), макрогол стеарат

6.2 Несъвместимости

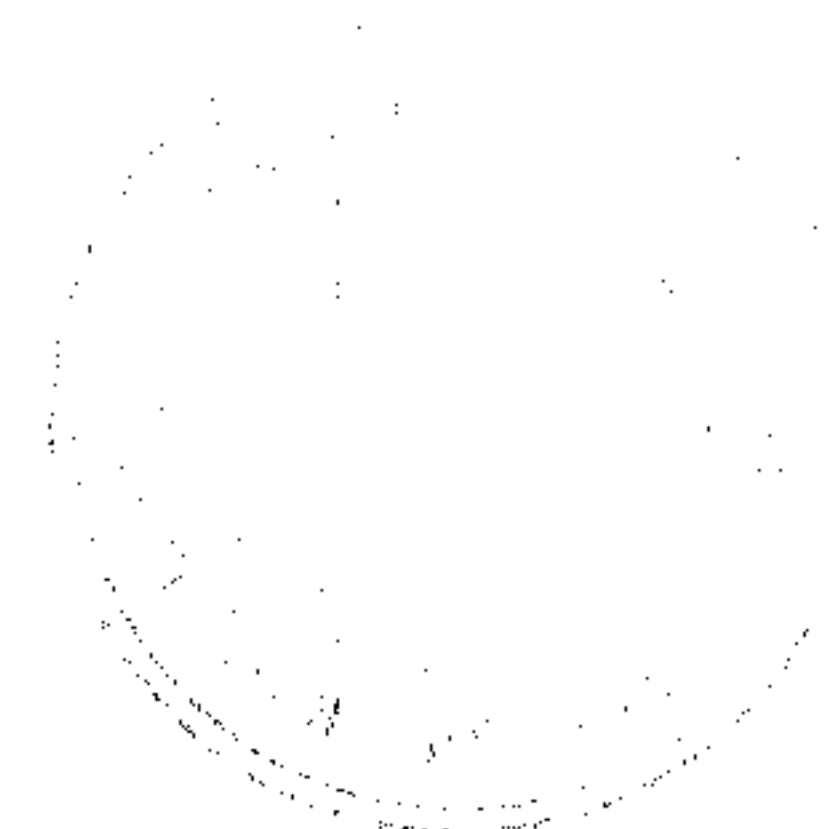
Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.



Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

Блистер от PVC/PE/PVDC/AL фолио
Един блистер съдържа 3 броя филмирани таблетки.
Размери на опаковките: 3 броя филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НОБЕЛ ФАРМА ООД
бул. Симеоновско шосе № 24
София 1700, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20070007

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

01.03.2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

10/2008

