

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Азитромицин Ромфарм 500 mg прах за инфузионен разтвор  
Azithromycin Rompharm 500 mg powder for solution for infusion

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 500 mg азитромицин (*azithromycin*) (като азитромицин дихидрат) (*as azithromycin dihydrate*).

#### Помощни вещества с известно действие:

Този лекарствен продукт съдържа 115 mg (5 mmol) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.  
Стерилен, бял до почти бял прах.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Азитромицин Ромфарм е показан при възрастни пациенти за лечение на инфекции, причинени от чувствителни микроорганизми (виж точка 5.1) за изброените по-долу състояния:

- Пневмония придобита в обществото, причинена от *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* или *Streptococcus pneumoniae*, при пациенти които се нуждаят от първоначална интравенозна терапия;
- Тазово-възпалителна болест (ТВБ), причинена от *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* или *Mycoplasma hominis*, при пациенти които се нуждаят от първоначална интравенозна терапия.

Трябва да се вземат предвид официалните ръководства за правилната употреба на антибактериалните лекарства.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

##### Възрастни

- Пневмония придобита в обществото: 500 mg като интравенозна инфузия веднъж дневно в продължение на най-малко 2 дни, последвана от 500 mg азитромицин перорално веднъж дневно. Продължителността на терапията е от 7 до 10 дни.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. № .....	20200031
Разрешение № .....	68072 / 05-03-2025
ВЕ/МА/МР - .....	/
Издание № .....	/



- Тазово-възпалителна болест, включително урогенитални инфекции като ендометрит и салпингит: 500 mg като интравенозна инфузия веднъж дневно, последвана от 250 mg азитромицин перорално веднъж дневно за пет до шест дни. Продължителността на терапията е до 7 дни.

При преминаването от интравенозна към перорална терапия трябва да се следват одобрените клинични ръководства (виж точка 4.4 и 5.1).

#### *Старческа възраст*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст. Тъй като пациентите в старческа възраст могат да бъдат пациенти с настоящи проаритмични състояния, препоръчва се специално внимание, поради риск от развитие на сърдечна аритмия и torsades de pointes ( виж точка 4.4).

#### *Бъбречна недостатъчност*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено увредена бъбречна функция (GFR 30 - 80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Повишено внимание, обаче трябва при прилагането на азитромицин при пациенти с тежко бъбречно увреждане (GFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) (виж точка 4.4 и точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до средно чернодробно увреждане, но лекарствения продукт трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със значимо чернодробно заболяване (виж точка 4.4). Азитромицин не е проучван при такива пациенти.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на азитромицин прах за инфузионен разтвор за лечение на инфекции при деца и подрастващи не е била установена.

#### Начин на приложение

След като Азитромицин Ромфарм 500 mg прах за инфузионен разтвор се разтвори и разрежда, той трябва да бъде прилаган като интравенозна инфузия. Азитромицин Ромфарм 500 mg прах за инфузионен разтвор трябва да се прилага по следния начин: като интравенозна инфузия в продължение на 3 часа при концентрация 1 mg/ml или в продължение на 1 час при концентрация 2 mg/ml. По-високи концентрации трябва да се избягват, тъй като всички пациенти, на които са били прилагани концентрации по-високи от 2 mg/ml са получили локални нежелани реакции на мястото на инфузия.

Препоръчително е 500 mg доза азитромицин, под формата на прах за инфузионен разтвор, приготвен съгласно инструкциите за разреждане и разваряне, да бъде прилагана като интравенозна инфузия за не по-малко от 60 минути. Азитромицин Ромфарм 500 mg прах за инфузионен разтвор не трябва да бъде прилаган като интравенозна болус инжекция или интрамускулна инжекция, вижте точка 4.4.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към азитромицин, еритромицин, някои макролидни или кетолидни антибиотици или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Свръхчувствителност

Както при еритромицин и други макролиди, в редки случаи се съобщава за сериозни алергични реакции, включващи ангиоевротичен оток и анафилаксия (рядко фатални), кожни нежелани реакции, включително остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), синдром на



Стивънс-Джонсън (SJS), токсична спидермална некролиза (TEN) (рядко фатална) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS). Някои от тези реакции с азитромицин могат да доведат до рецидивирание на симптомите и изискват удължаване на периода за наблюдение и лечение.

При поява на алергична реакция, лечението трябва да бъде преустановено и да се започне подходяща терапия. Лекарите трябва да бъдат информирани, че повторна поява на симптоми на алергия са възможни след спиране на симптоматичното лечение.

#### Хепатотоксичност

Тъй като чернодробният път е основният път за елиминиране на азитромицин, използването му трябва да бъде взето под внимание при пациенти със сериозно чернодробно заболяване. Случаи на фулминантен хепатит, потенциално водещ до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност са били докладвани при употребата на азитромицин (вж. точка 4.8). Някои пациенти може да са имали предхождащо чернодробно заболяване или може да присмали друг хепатотоксичен лекарствен продукт.

В случай на признаци и симптоми на чернодробна дисфункция, като бързо развиваща се астения, асоциирана сicter, потъмняване на урината, склонност към кървене или чернодробна енцефалопатия, незабавно трябва да се назначат тестове за изследване на чернодробната функция. Прилагането на азитромицин трябва да се спре, ако се появи чернодробна дисфункция.

#### Ерготаминнови производни

При пациенти, присмащи ерготаминнови продукти, ерготизмът се ускорява от едновременното им прилагане с някои макролидни антибиотици. Няма данни, свързани с възможността за взаимодействие между ерготамин и азитромицин. Въпреки това, поради теоретичната възможност от поява на ерготизъм, не трябва да се прилагат едновременно азитромицин и ерготамин (вижте точка 4.5).

#### Удължена сърдечна реполяризация и QT-интервал

Удължени сърдечна реполяризация и QT интервал, увеличаванци риска от развитие на сърдечна аритмия и torsades de pointes, са наблюдавани при лечение с други макролиди, включително азитромицин (вж. точка 4.8). Тъй като такива случаи могат да доведат до увеличен риск от вентрикуларни аритмии (включващи torsades de pointes), водещи до сърдечен арест, азитромицин трябва да се използва с внимание при пациенти с настоящи проаритмични състояния (особено жени и при пациенти в старческа възраст):

- с вродено или документирано удължаване на QT-интервала
- паскоро получили лечение с други активни вещества, за които се знае, че удължават QT интервала като антиаритмични лекарствени продукти от клас IA (хинидин и прокаинамид) и клас III (дофетилид, амиодарон и соталол); цизаприд и терфенадин, антипсихотици като пимозид, антидепресанти като циталопрам и флуорохинолони като моксифлоксацин и левофлоксацин, и хидроксихлороквин.
- с електролитно нарушение, особено в случаи на хипокалиемия и хипомагнезиемия
- с клинично значима брадикардия, сърдечна аритмия или тежка сърдечна недостатъчност.

#### Суперинфекция

Както и при други антибиотични продукти, се препоръчва проследяване за признаци на суперинфекции, причинени от нечувствителни микроорганизми, включващи гъбички.

#### Диария, причинена от *Clostridioides difficile*

Случаи на диария, причинена от *Clostridioides difficile* (CDAD) са докладвани при използването на почти всички антибактериални лекарствени продукти, включително азитромицин, и нейната тежест може да варира от лека диария до фатален колит. Щамове *C. difficile* произвеждат токсини A и B, които допринасят за появата на CDAD. Хипертоксин продуциращите щамове *C. difficile*, увеличават заболяемостта и смъртността, тъй като тези инфекции могат да бъдат рефрактерни към антимикробната терапия и могат да доведат до колектомия. Затова



трябва да се има предвид при всички пациенти, с паличнето на диария след използването на антибиотици. Необходимо е внимателно медицинско проследяване, тъй като CDAD може да се появява повече от два месеца след приложението на антибактериалните лекарствени продукти. Трябва да се обмисли преустановяване на лечението с азитромицин и да се започне специфично лечение за *C.difficile*.

#### Бъбречно увреждане

При пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) се наблюдава 33% увеличение на системната експозиция на азитромицин (вж. точка 5.2).

#### Мнастения гравис

Докладвани са случаи на екзацербация на симптомите на мнастения гравис и ново начало на синдром на мнастения при пациенти на лечение с азитромицин (вж. точка 4.8).

#### Стрептококови инфекции

Пеницилинът обикновено е първият избор за лечение на фарингит/тонзилит, причинени от *Streptococcus pyogenes*, както и за профилактика на остра ревматична треска. В повечето случаи, азитромицин е ефективен срещу стрептококи, причиняващи инфекции на мезофаринкса, но няма палични данни, които да показват ефикасността на азитромицин за предотвратяване на остра ревматична треска.

Препарат с анаеробно антибактериално действие трябва да се използва заедно с азитромицин, ако се подозира, че инфекцията е причинена от анаеробен микроорганизъм.

Безопасността на интравенозния азитромицин след продължителността, описана в клиничните изпитвания на пациенти с пневмония, придобита в обществото и възпалително заболяване на таза, не е доказана (вж. точка 5.1).

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността за превенция или лечение на *Mycobacterium Avium Complex* при деца не е била установена.

Безопасността и ефикасността на интравенозно приложението азитромицин за лечение на инфекции при деца под 18 г. не е била установена.

Азитромицин трябва да бъде разтворен и разреден, както е указано и трябва да се приложи като интравенозна инфузия за не по-малко от 60 минути.

Не трябва да се прилага като интравенозен болус или като интрамускулна инжекция (вж. точка 4.2 „Дозировка и начин на приложение“ и точка 6.6 „Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа“).

*Азитромицин Ромфарм 500 mg прах за инфузионен разтвор съдържа натрий*

Този лекарствен продукт съдържа 115 mg натрий във всеки флакон, които са еквивалентни на 5,7% от препоръчителния максимален дневен прием от СЗО 2 g натрий за възрастен.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

*Лекарствени продукти, които причиняват удължаване на QT интервала*

Азитромицин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи лекарства, за които е известно, че удължават QT-интервала с потенциал за индуциране на сърдечни аритмии (напр. хидроксихлороквин) (вж. точка 4.4).

#### *Антиациди*

По време на фармакокинетично проучване, изучаващо ефектите на едновременното прилагане на азитромицин перорално с антиациди не са наблюдавани промени в общата биодостъпност, въпреки че измерените плазмени концентрации се понижават с около 25%. Не се счита, че прилагането на перорален антиацид има ефект върху разпределението на интравенозния азитромицин.



#### *Цетиризин*

При здрави доброволци едновременното прилагане при 5 дневен курс на азитромицин с 20 mg цетиризин при steady-state не показва фармакокинетично взаимодействие и значими промени в QT интервала.

#### *Диданозин (дидеоксинозин)*

Едновременното прилагане на 1200 mg/на ден азитромицин с 400 mg/на ден диданозин при 6 HIV-позитивни пациенти не е оказало влияние върху фармакокинетиката на диданозин в сравнение с плацебо.

#### *Дигоксин и колхицин (P-gp субстрати)*

Има съобщения, че едновременното приложение на макролидни антибиотици, включително азитромицин, със субстрати на P-гликопротеин, като дигоксин и колхицин, води до повишаване на серумните нива на субстрата на P-гликопротеин. Поради това, ако азитромицин и субстрати на P-гликопротеин, като дигоксин, се прилагат едновременно, трябва да се вземе предвид възможността за повишаване на серумните концентрации на дигоксин. Необходимо е клинично проследяване и евентуално изследване на серумните нива на дигоксин по време и след прекратяване на лечението с азитромицин.

#### *Зидовудин*

Еднократни дози от 1000 mg и многократни дози от 1200 mg или 600 mg азитромицин са имали малък ефект върху плазмената фармакокинетика или върху екскрецията чрез урината на зидовудин или на неговия глюкоруниден метаболит. Приемането на азитромицин повишава концентрациите на фосфорилирания зидовудин, клинично активния метаболит, в мононуклеарните клетки на периферното кръвообращение. Клиничното значение на тези данни не е напълно изяснено, но те могат да са от полза за пациентите.

Азитромицин не взаимодейства значимо с чернодробната цитохром P450 система. Не се предполага, че е подложен на фармакокинетичните лекарствени взаимодействия, наблюдавани при еритромицин и другите макролиди. При азитромицин не се наблюдава индукция или инактивация на цитохром P450 посредством комплекса цитохром-метаболит.

#### *Ерготови производни (Ерготамин)*

Поради теоретичната възможност от поява на ерготизъм не се препоръчва едновременното му прилагане с азитромицин (вж. точка 4.4).

Проведени са фармакокинетични проучвания върху азитромицин и следните лекарствени продукти, за които се знае, че претърпяват значителен цитохром P450 медииран метаболизъм.

#### *Аторвастатин*

Едновременното приемане на аторвастатин (10 mg дневно) и азитромицин (500 mg дневно) не променя плазмената концентрация на аторвастатин (определена на базата на инхибирането на HMG CoA-редуктазата). Въпреки това, са били докладвани постмаркетингови случаи на рабдомиолиза при пациенти, получаващи азитромицин и статини.

#### *Карбамазепин*

По време на проучване на фармакокинетичните взаимодействия при здрави доброволци, не са наблюдавани значими ефекти върху плазмените нива на карбамазепин или неговите активни метаболити при пациенти, получаващи азитромицин.

#### *Циметидин*

По време на фармакокинетично проучване на ефектите на еднократна доза циметидин, приета 2 часа преди азитромицин, не е наблюдавана промяна във фармакокинетиката на азитромицин.

#### *Кумаринови перорални антикоагуланти*



По време на проучване на фармакокинетичните взаимодействия, азитромицин не е повлиял антикоагулантния ефект на еднократна доза 15 mg варфарин, приложена на здрави доброволци. По време на пост-маркетинговия период са докладвани случаи на потенциране на антикоагулантния ефект като резултат от едновременното приложение на азитромицин и перорални антикоагуланти от кумаринов тип. Въпреки, че не е установена причинно-следствена връзка, трябва да се обмисли честотата на проследяване на протромбиновото време, когато азитромицин се използва от пациенти, приемащи перорални антикоагуланти от кумаринов тип.

#### *Циклоспорин*

По време на фармакокинетично проучване при здрави доброволци, на които в продължение на 3 дни е прилагана 500 mg дневна доза азитромицин и след това еднократна доза 10 mg/kg циклоспорин перорално, отчетените  $C_{max}$  и  $AUC_{0-5}$  на циклоспорин са били значимо повишени. Следователно, едновременното приложение на тези лекарства трябва предварително внимателно да се обмисли. В случай, че едновременното им прилагане е наложително, нивата на циклоспорин трябва да се мониторира и дозата съответно да се коригира.

#### *Ефавиренц*

Едновременното приложение на 600 mg еднократна доза азитромицин и 400 mg дневна доза ефавиренц в продължение на 7 дни не води до никакви клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

#### *Индинавир*

Едновременното приложение на 1200 mg еднократна доза азитромицин няма статистически значим ефект върху фармакокинетиката на индинавир, приложен като 800 mg три пъти дневно за 5 дни.

#### *Флуконазол*

Едновременното приложение на 1200 mg еднократна доза азитромицин не променя фармакокинетиката на 800 mg еднократна доза флуконазол. Общата експозиция и времето на полуживот на азитромицин остават непроменени при едновременното му приложение с флуконазол, въпреки това се наблюдава клинично незначимо намаляване на  $C_{max}$  (18%) на азитромицин.

#### *Метилпреднизолон*

Азитромицин няма значим ефект върху фармакокинетиката на метилпреднизолон при проучване на фармакокинетичните взаимодействия при здрави доброволци.

#### *Мидазолам*

При здрави доброволци, едновременното приложение на 500 mg азитромицин дневно за 3 дни не води до клинично значими промени във фармакокинетиката и фармакодинамиката на еднократна доза от 15 mg мидазолам.

#### *Нелфинавир*

Едновременното приложение на 1200 mg еднократна доза и нелфинавир при steady-state (750 mg три пъти дневно) води до увеличаване на концентрацията на азитромицин. Не се наблюдават клинично значими нежелани реакции и не се налага корекция на дозата.

#### *Рифабутин*

Едновременното прилагане на рифабутин и азитромицин не повлиява серумните концентрации на нито едно от лекарствата. Установена е неутропения при пациенти, получаващи едновременно лечение с азитромицин и рифабутин. Въпреки, че неутропенията е била свързана с използването на рифабутин, не е установена причинно-следствена връзка с употребата на азитромицин (вж. точка 4.8).

#### *Силденафил*

При здрави доброволци мъже, няма данни за влияние на азитромицин (500 mg дневно за 3 дни) върху  $AUC$  и  $C_{max}$  на силденафил или неговия главен метаболит.



#### *Терфенадин*

По време на фармакокинетичните проучвания няма данни за настъпили взаимодействия между азитромицин и терфенадин. Докладвани са редки случаи, където възможността от такива взаимодействия не може да бъде напълно изключена; въпреки това няма специфични доказателства, че такова взаимодействие може да настъпи.

#### *Теофилин*

Няма данни за клинично значимо фармакокинетично взаимодействие при едновременното приложение на азитромицин и теофилин.

#### *Триазолам*

При 14 здрави доброволци едновременното приложение на азитромицин 500 mg на ден I-ви и 250 mg на ден II-ри с 0,125 mg триазолам на ден II-ри нямат значим ефект върху някоя от фармакокинетичните променливи за триазолам в сравнение с триазолам и плацебо.

#### *Триметоприм/сулфаметоксазол*

Едновременното приложение на триметоприм/ сулфаметоксазол DS (160 mg/800 mg) за 7 дни с азитромицин 1200 mg на ден 7 няма значим ефект върху максималните концентрации, общата експозиция или екскрецията с урината както на триметоприм, така и на сулфаметоксазол. Серумните концентрации на азитромицин са подобни на тези, наблюдавани при останалите проучвания.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Не съществуват достатъчно данни за използването на азитромицин при бременни жени. В проучванията за репродуктивна токсичност при животни азитромицин е показал преминаване през плацентата, но тератогенни ефекти не са наблюдавани. Безопасността на азитромицин не е била потвърдена по отношение на използването на активното вещество по време на бременност. Поради това, азитромицин трябва да бъде използван по време на бременност само след преценка на полза/риск.

#### Кърмене

Докладвано е, че азитромицин се секретира в кърмата, но не съществуват достатъчни и добре контролирани клинични проучвания при кърмещи жени, които охарактеризират фармакокинетиката на екскрецията на азитромицин в кърмата. Поради това, че не е известно дали азитромицин се свързва с нежелани реакции при кърмачета, кърменето не се препоръчва по време на лечение с азитромицин.

#### Фертилитет

При проучвания на фертилитета, проведени при плъхове, са установени случаи на намалена честота на забременяване след приложението на азитромицин. Релевантността на тези открития при хора е неизвестна.

### **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**

Таблицата по-долу описва нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания и пост-маркетинговия опит, подредени по системно-органични класове и честота. Честотата е определена съгласно установената конвенция като: много често ( $\geq 1/10$ ), често ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечесто ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В групите нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на честота и сериозност.



Нежелани реакции възможно или вероятно свързани с азитромицин, наблюдавани по време на клиничните проучвания и пост-маркетинговия опит:

Системо-органични класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Инфекции и инфестации	Нечести	Кандидоза Вагинална инфекция Пневмония Гъбична инфекция Бактериална инфекция Фарингит Гастроентерит Респираторни нарушения Ринит Орална кандидоза
	С неизвестна честота	Псевдомембранозен колит (виж точка 4.4)
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Левкопения Неутропения Еозинофилия
	С неизвестна честота	Тромбоцитопения Хемолитична анемия
Нарушения на имунната система	Нечести	Ангиоедем Свръхчувствителност
	С неизвестна честота	Анафилактични реакции (виж точка 4.4)
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Анорексия
Психични нарушения	Нечести	Нервност Безсъние
	Редки	Ажитираност
	С неизвестна честота	Агресия Безпокойство Делириум Халюцинации
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
	Нечести	Замаяност Сомноленост Дисгеузия Парестезия
	С неизвестна честота	Синкоп, конвулсии Хипестезия Психомоторна свръхактивност Аносмия Агеузия Паросмия Миастения гравис (виж точка 4.4).
Нарушения на очите	Нечести	Нарушено виждане
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Нарушение на ухото Вертиго





	С неизвестна честота	Нарушен слух, включително глухота и/или тинитус
Сърдечни нарушения	Нечести	Палпитации
	С неизвестна честота	Torsades de pointes (виж точка 4.4) Аритмия (виж точка 4.4) включително камерна тахикардия Удължен QT-интервал на електрокардиограмата (виж точка 4.4)
Съдови нарушения	Нечести	Горещи вълни
	С неизвестна честота	Хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Диспнея Епистаксис
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария
	Чести	Повръщане Коремна болка Гадене
	Нечести	Запек Флатуленция Диспепсия Гастрит Дисфагия Абдоминална дистензия Сухота в устата Оригване Язви в устната кухина Хиперфункция на слюнчените жлези
	С неизвестна честота	Панкреатит Обезцветяване на езика
Хепатобилиарни нарушения	Редки	Увреждане на чернодробната функция Холестатична жълтеница
	С неизвестна честота	Чернодробна недостатъчност (която рядко води до смърт) (виж точка 4.4) Фулминантен хепатит Чернодробна некроза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Обрив Сърбеж Уртикария Дерматит Суха кожа Хиперхидроза
	Редки	Реакции на фоточувствителност Остра генерализирана ексантематозна еритема (AGEP)



	С неизвестна честота	Синдром на Стивънс-Джонсън Токсична епидермална некролиза Еритема мултиформе, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	остеоартрит Миалгия Болка в гърба Болка във врата
	С неизвестна честота	Артралгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Дизурия Бъбречна болка
	С неизвестна честота	Остра бъбречна недостатъчност Интерстициален нефрит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Метрорагия Нарушения на тестисите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Болка на мястото на приложение Възпаление на мястото на приложение
	Нечести	Едем Астения Физическо неразположение Умора Оток на лицето Болка в областта на гърдите Пирексия Болка Периферен едем
Изследвания	Чести	Намален брой лимфоцити, Увеличен брой еозинофили Намалено ниво на бикарбонат в кръвта Увеличен брой базофили Увеличени моноцити Увеличени неутрофили
	Нечести	Увеличени нива на: аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза, билирубин в кръвта, урея в кръвта, креатинин в кръвта, променено ниво на калий в кръвта, увеличено ниво на алкална фосфатаза в кръвта, увеличено ниво на хлорид, увеличено ниво на натрий, увеличено ниво на глюкоза, намалени тромбоцити, намален



		хематокрит, увеличено ниво на бикарбонат, променено ниво на натрий
Наранявания и отравяния	Нечести	Пост-процедурни усложнения

Нежелани лекарствени реакции, възможно или вероятно свързани с *Mycobacterium Avium* Complex профилактика и лечение, основани на опита от клинични проучвания и постмаркетингово наблюдение. Тези нежелани лекарствени реакции са различни от тези, докладвани за формите с неизменено или удължено освобождаване или по вид или по честота:

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Анорексия
Нарушения на нервната система	Чести	Замаяност, главоболие, парестезия, дисгезия
	Нечести	Хипестезия
Нарушения на очите	Чести	Визуални нарушения
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Глухота
	Нечести	Нарушения на слуха, тинитус
Сърдечни нарушения	Нечести	Палпитации
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария, абдоминална болка, гадене, флатуленция, абдоминален дискомфорт, диарични изпражнения
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив Сърбеж
	Нечести	Синдром на Стивън-Джонсън, реакции на фоточувствителност
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Артралгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора
	Нечести	Астения Физическо неразположение

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София

тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

Нежеланите реакции, наблюдавани след прилагане на дози, превишаващи препоръчителните, са подобни на тези, проявени при прием на терапевтични дози. Типичните симптоми са:



предозиране на макролидните антибиотици включват гадене, повръщане, диария, коремна болка и обратима загуба на слуха.

В такива случаи е необходимо да се включат симптоматично повлияващи лекарства, както и да бъдат взети мерки за поддържане на жизнените функции при необходимост.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални лекарствени продукти за системна употреба.  
Макролиди.

*АТС код:* J01FA10

#### Механизъм на действие

Азитромицин е макролиден антибиотик от групата на азалидите.

Молекулата е получена чрез прибавяне на азотен атом към лактонния пръстен на еритромицин А. Химичното 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. В резултат на това е блокирана РНК-зависимата протеинова синтеза в чувствителните микроорганизми.

#### Фармакокинетични/фармакодинамични (PK/PD) отношения

За азитромицин AUC/MIC е основният PK/PD параметър, корелиращ най-добре с ефикасността на азитромицин.

#### 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 и модифициране на антибиотика.

Пълна крътосана резистентност е установена при *Streptococcus pneumoniae*, Р-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 за тестване на чувствителност

Критериите за тълкуване на MIC (минимална инхибиторна концентрация) за тестване на чувствителността са установени от EUCAST (Европейски комитет за тестване на антимикробна чувствителност) за азитромицин и са изброени тук: [https://www.euro-cast.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.euro-cast.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx).

#### 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.

#### Таблица на чувствителни микроорганизми

##### **Чувствителни микроорганизми**

**Аеробни Грам- положителни микроорганизми**

*Staphylococcus aureus* метицилин чувствителни

*Streptococcus pneumoniae* пеницилин чувствителни



*Streptococcus pyogenes* (Group A)

**Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми**

*Haemophilus influenzae*  
*Haemophilus parainfluenzae*  
*Legionella pneumophila*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Pasteurella multocida*

**Анаеробни микроорганизми**

*Clostridium perfringens*  
*Fusobacterium* spp.  
*Prevotella* spp.  
*Porphyromonas* spp.

**Други микроорганизми**

*Chlamydia trachomatis*

**Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем**

**Аеробни Грам-положителни микроорганизми**

*Streptococcus pneumoniae* – средно чувствителни и пеницилин-резистентни

**Микроорганизми с вродена резистентност**

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

*Enterococcus faecalis*  
*Staphylococcus aureus* - MRSA, MRSE \*

**Анаеробни микроорганизми**

*Bacteroides fragilis* group

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

**Лечение на пневмония придобита в обществото**

В отворено, несравнително клинично проучване пациентите са получавали азитромицин като IV инфузия (за 2-5 дена), последвана от азитромицин перорално (за завършване на 7-10 дневното лечение) на пневмония придобита в обществото. Степента на клиничния успех (излекувани и подобрени) сред пациентите е била 88% 10-14 дни след лечението и 86% след 4-6 седмици.

В открито, рандомизирано, сравнително проучване не се наблюдават съществени различия по отношение на крайния резултат между азитромицин (IV инфузия последвана от перорален прием) и цефуросим (IV инфузия последвана от перорален прием и еритромицин при нужда) при лечение на пневмония придобита в обществото.

В открито, несравнително клинично проучване пациенти с пневмония придобита в обществото, диагностицирани като позитивни на *Legionella pneumophila* (серотип 1), са лекувани с азитромицин IV инфузия, последвана от перорален прием. След 10-14 дни 16 от 17 пациента са класифицирани като клинично излекувани, а след 4-6 седмици 20 от 20 пациента са класифицирани като клинично излекувани.

**Лечение на тазово-възпалителна болест, включително урогенитални инфекции като ендометрит и салпингит**

Резултатите от открито клинично проучване показват, че три различни схеми на лечение (азитромицин срещу азитромицин/метронидазол срещу доксициклин, метронидазол, цефокситин и пробенесид, съответно) са сравними по отношение на ефикасност и безопасност при пациенти с остра тазово-възпалителна болест.



В друго открито, сравнително клинично проучване при пациенти с остра тазово-възпалителна болест (салпингит, ендометрит и др.) пациентите са лекувани с азитромицин перорално/IV инфузия, с азитромицин IV инфузия и метронидазол TV инфузия/перорално или с доксициклин перорално и ко-амоксиклав IV инфузия/перорално. Тези схеми на лечение са също сравними по отношение на ефикасност и безопасност. Данните от тези проучвания показват степен на общ клиничен успех (излекувани и подобрили)  $\geq 97\%$  във всички групи в края на лечението с  $\geq 96\%$  унищожаване на патогените. На следващ етап се постига  $\geq 90\%$  унищожаване на патогените. Пациентите в клиничните изпитвания на тазово-възпалителна болест са получавали 500 mg азитромицин дневно като IV инфузия (за максимум 3 дни) последвана от 250 mg азитромицин дневно перорално за обща продължителност на лечението до 7 дни.

Лечение на малария при деца и юноши

Въз основа на оценка на проучвания при деца, не се препоръчва употребата на азитромицин за лечение на малария, както като монотерапия, така и в комбинация с хлороквин или артемизинин съдържащи лекарствени продукти, тъй като не е установена неинфериорност спрямо антималярийните лекарства, препоръчвани за лечение на неусложнена малария.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

При хоспитализирани пациенти, с придобита в обществото пневмония, които приемат дневна доза от 500 mg азитромицин като едночасова интравенозна инфузия в продължение на 2 до 5 дни в концентрация 2 mg/ml, средната достигната стойност на  $C_{max} \pm SD$  е  $3,63 \pm 1,60 \mu\text{g/ml}$ , докато най-ниската концентрация (след 24 часа) е  $0,2 \pm 0,15 \mu\text{g/ml}$  и  $AUC_{24}$  е  $9,6 \pm 4,80 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . При здрави доброволци, приемащи 3-часова интравенозна инфузия от 500 mg азитромицин при концентрация 1 mg/ml, средната стойност на  $C_{max}$ , най-ниската концентрация (до 24-я час) и стойността на  $AUC_{24}$  са били съответно  $1,14 \pm 0,14 \mu\text{g/ml}$ ,  $0,18 \pm 0,02 \mu\text{g/ml}$  и  $8,03 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

### Разпределение

След перорален прием се наблюдават значително по-високи нива на азитромицин в различни тъкани, например бели дробове, сливици или простата, където концентрацията на азитромицин е до 50 пъти по-висока, отколкото в плазмата. Високи концентрации на азитромицин са отчетени в гинекологичните тъкани 96 часа след 500 mg перорална еднократна доза азитромицин.

### Биотрансформация и елиминиране

Средният обем на разпределение достига 30l/kg. Елиминационният полуживот е 2-4 дни както в плазмата, така и в тъканите.

Метаболизмът се осъществява главно чрез деметилиране, хидроксилиране и хидролиза. Плазменият клирънс е около 10 ml/s. Основният път на елиминиране е през черния дроб. Високи концентрации непроменен азитромицин се откриват в жлъчката заедно с множество микробиологично неактивни метаболити. Приблизително 12% от интравенозно приетата доза азитромицин се екскретира непроменена в урината в продължение на следващите три дни, главно през първите 24 часа.

Нищо не показва промяна във фармакокинетиката на азитромицин при пациенти с лека степен на бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс  $> 40 \text{ ml/min}$ ) в сравнение с пациентите с нормална функция.

Няма фармакокинетични данни за употребата на азитромицин при пациенти с по-висока степен на бъбречна недостатъчност.

Не се наблюдава различна фармакокинетика при лека до средна степен на увреждане на чернодробната функция.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

При изпитвания върху животни.



също е наблюдавана обратима фосфолипидоза, при проучвания с прилагане на дози, еквивалентни на концентрации до 40 пъти по-високи от очакваното клинично ниво, но като правило не са наблюдавани никакви токсикологични последици, които са свързани с това. Няма доказателства, тези данни да са от значение при пациенти, приемащи препоръчителните дози. Тестовите за генотоксичен потенциал на азитромицин са отрицателни.

#### *Канцерогенен потенциал*

Не са провеждани дългосрочни проучвания върху животни за определяне на канцерогенния потенциал, тъй като лекарството е показано само за краткосрочно лечение и не са наблюдавани признаци на канцерогенна активност.

#### *Мутагенен потенциал*

Няма доказателства за потенциал за генетични и хромозомни мутации в *in vivo* и *in vitro* тестови модели.

#### *Репродуктивна токсичност*

При проучвания за ембриотоксичност при мишки и шльхове не са наблюдавани тератогенни ефекти. При плъхове азитромицин в дози от 100 и 200 mg/kg телесно тегло/ден води до леко забавяне на осификацията на плода и наляването на тегло при майката. При пери-/постнатални проучвания при плъхове се наблюдава леко изоставане във физическото развитие и забавяне на развитието на рефлексите след лечение с 50 mg/kg/ден и повече, азитромицин.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Лимонена киселина  
Натриев хидроксид (за коригиране на pH)

### **6.2 Несъвместимости**

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

Неотворен флакон: 30 месеца

Стабилност на получения разтвор (приготвен съгласно инструкциите, дадени в точка 6.6):  
След разтваряне, химичната и физичната стабилност е доказана в продължение на 24 часа при 25°C. От микробиологична гледна точка, освен ако методите на отваряне и реконституиране изключват риска от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение са отговорност на потребителя.

Стабилност на получения разтвор след съответно разреждане (приготвен съгласно инструкциите, дадени в точка 6.6): химичната и физичната стабилност е доказана в продължение на 24 часа при 25°C и 7 дни при температура от 2°C до 8°C. От микробиологична гледна точка, освен ако методите на отваряне и разреждане изключват риска от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение са отговорност на потребителя и не трябва продуктът да се съхранява повече от 24 часа при температура 2°C – 8°C, освен ако разтварянето и разреждането не са извършени при контролирани и валидирани асептични условия.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.



За условията на съхранение след реконституиране и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

#### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачен, стъклен флакон, хидролитичен клас I, със сива, бромбутилова гумена запушалка, запечатан с алуминиева обкатка и бяло капаче.

Размер на опаковката: 1 и 5 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

#### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Приготвяне на инфузионния разтвор:

##### *Реконституиране*

Прибавете 4,8 ml стерилна вода за инжекции към флакона азитромицин 500 mg прах за инфузионен разтвор, за да разтворите 5 ml от първоначалния разтвор. Съдържанието на флакона трябва да се разклаща, докато праха се разтвори напълно. Един ml от получения разтвор съдържа 100 mg азитромицин.

Полученият концентрат за инфузионен разтвор е стабилен 24 часа при температура под 25°C.

Той трябва да бъде допълнително разреден, преди прилагане.

##### *Разреждане*

Разтвор, съдържащ 1 mg/ml или 2 mg/ml азитромицин се получава чрез разреждане на получените 5 ml концентрат за инфузионен разтвор (с концентрация 100 mg/ml) със съвместим разтворител, както е изброено по-долу:

- 0,9 % разтвор на натриев хлорид
- 5% разтвор на глюкоза или
- Разтвор на Рингер

Концентрация на азитромицин(mg/ml) в крайния инфузионен разтвор	Количество разредител (ml)	Време на инфузията
1.0 mg/ml	500 ml	3 часа
2.0 mg/ml	250 ml	1 час

Полученият инфузионен разтвор, приготвен съгласно инструкциите, е физически и химически стабилен за 24 часа при температура под 25°C или 7 дни при температура между 2 - 8°C.

Преди приложение разтворените и разредени разтвори трябва да бъдат проверени визуално за наличие на видими частици. Ако разтворът съдържа видими частици, трябва да се унищожи.

Препоръчително е 500 mg доза азитромицин като прах за инфузионен разтвор, разтворен и разреден, както е описано по-горе, да се прилага като интравенозна инфузия в продължение на поне 60 минути.

Азитромицин Ромфарм не трябва да се прилага като интравенозна болус инжекция или интрамускулна инжекция.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА





S.C. Rompharm Company S.R.L.  
Eroilor Street, no. 1A, Otopeni, Ilfov County, 075100, Румъния

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Регистрационен номер: 20200031

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

Дата на първо разрешаване:

27.02.2020

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

11/2024

