

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

**Azitromicin Lek 500 mg filmsko obložene tablete**

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 500 mg filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg azitromicina, kar ustreza 512 mg azitromicin monohidrata.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 500 mg tableta vsebuje 0,36 mg sojinega lecitina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

500 mg filmsko obložene tablete: bele do skoraj bele, podolgovate filmsko obložene tablete z globoko zarezo na eni in z zarezo na drugi strani. Razdelilna zareza je namenjena delitvi tablete na dva enaka odmerka.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Azitromicin Lek je indicirano za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo na azitromicin občutljivi mikroorganizmi (glejte poglavje 5.1), in sicer za zdravljenje:

- okužb zgornjega dela dihal: sinusitis, faringitis, tonzilitis
- akutnega vnetja srednjega ušesa
- okužb spodnjega dela dihal: akutni bakterijski bronhitis, akutna eksacerbacija kroničnega bronhitisa in blaga do zmerno huda intersticijska ali alveolarna zunajbolnišnična pljučnica
- okužb kože in podkožnega tkiva: erythema chronicum migrans (prvi stadij Lymške borelioze), erizipel, impetigo in sekundarna piodermija
- nezapletenega uretritisa povzročene s *Chlamydia trachomatis* in cervicitisa

Upoštevati je treba uradne smernice o ustrezni uporabi protibakterijskih zdravil.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Azitromicin Lek se vzame kot enkratni dnevni odmerek. Tablete se lahko vzame neodvisno od hrane.

#### *Odrasli*

Pri nezapletenem uretritisu in cervicitisu povzročene s *Chlamydia trachomatis* je odmerek 1000 mg v enkratnem peroralnem odmerku.

Erythema chronicum migrans: prvi dan 1000 mg (dve tableti po 500 mg hkrati) enkrat na dan, nato od drugega do petega dne po 500 mg (ena tableta po 500 mg) enkrat na dan.

Za vse ostale indikacije je odmerek 1500 mg, ki ga bolniki jemljejo tri dni zapored po 500 mg na dan. Drugo možnost predstavlja jemanje enakega skupnega odmerka (1500 mg) pet dni zapored in sicer prvi dan 500 mg, nato pa od drugega do petega dne po 250 mg.

#### *Starejši*

Za starejše osebe se uporablja enak odmerek kot za odrasle bolnike. Ker so starejše osebe lahko bolniki z napredujočimi proaritmičnimi stanji, je pri njih potrebna posebna previdnost zaradi tveganja razvoja srčne aritmije in *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.4).

#### *Pediatrična populacija*

Zdravilo Azitromicin Lek smejo jemati samo otroci, ki tehtajo več kot 45 kg, ko je mogoče uporabiti običajen odmerek za odrasle. Pri otrocih, lažjih od 45 kg, se lahko uporabljajo druge farmacevtske oblike azitromicina, npr. suspenzija.

#### *Okvara ledvic*

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije 0,17 do 1,3 ml/s) odmerka zdravila ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 0,13 ml/s) je treba zdravilo uporabljati previdno.

#### *Okvara jeter*

Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter odmerka zdravila ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 4.4).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino, eritromicin, kateri koli makrolidni ali ketolidni antibiotik, sojin lecitin ali katero koli drugo pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Alergijske reakcije

Kot pri eritromicinu in drugih makrolidih so poročali o redkih resnih alergijskih reakcijah, vključno z angionevrotičnim edemom in anafilaksijo (redko s smrtnim izidom) in dermatološkimi reakcijami vključno z akutno generalizirano eksantematozno pustulozo (AGEP), Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo (TEN) (redko s smrtnim izidom) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS »drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms«). Pri nekaterih izmed teh reakcij na azitromicin je prišlo do ponovitve simptomov, zato je bilo potrebno daljše obdobje opazovanja in zdravljenja.

Če se pojavi alergijska reakcija, je treba uporabo zdravila prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Zdravniki se morajo zavedati, da se ob prekinitvi simptomatskega zdravljenja alergijski simptomi lahko ponovno pojavijo.

#### Hepatotoksičnost

Ker jetra predstavljajo najpomembnejšo pot izločanja azitromicina iz telesa, je treba pri bolnikih s hudo boleznijo jeter azitromicin uporabljati previdno. Pri zdravljenju z azitromicinom so poročali o primerih fulminantnega hepatitisa, ki bi lahko imel za posledico smrtno nevarno odpoved delovanja jeter (glejte poglavje 4.8). Nekateri bolniki so že imeli bolezen jeter ali pa so jemali hepatotoksična zdravila.

V primeru pojava znakov in simptomov motenega delovanja jeter, kot je hitro razvijajoča se astenija, povezana z zlatenico, temen seč, nagnjenost h krvavitvam ali jetrna encefalopatija, je

potrebno takoj opraviti funkcijske teste/preiskave delovanja jeter. Jemanje azitromcina je potrebno prekiniti, če so okvarjene jetrne funkcije.

Nenormalno delovanje jeter, hepatitis, holestatska zlatenica, jetrna nekroza in jetrna odpoved so neželeni učinki, o katerih so poročali in so lahko imeli smrtni izid. Če se pojavijo znaki in simptomi hepatitisa, je treba zdravljenje z azitromicinom takoj prekiniti.

#### Infantilna hipertrofična pilorična stenoza (IHPS)

Po uporabi azitromicina pri novorojenčkih (zdravljenje do starosti 42 dni) so poročali o infantilni hipertrofični pilorični stenozni (IHPS).

Starše in skrbnike je treba obvestiti, da se posvetujejo z zdravnikom, če pride do bruhanja ali razdražljivosti zaradi hranjenja.

#### Pseudomembranski kolitis

Pri uporabi makrolidnih antibiotikov so poročali o pseudomembranskem kolitisu. O tej diagnozi je treba razmisliti pri bolnikih, ki po začetku zdravljenja z azitromicinom, dobijo drisko.

#### Derivati ergotamina

Pri bolnikih, ki so prejeli derivate ergotamina, je sočasno jemanje nekaterih makrolidnih antibiotikov povzročilo ergotizem. Ni nobenih podatkov glede možnosti medsebojnega delovanja med derivati ergotamina in azitromicinom. Kljub temu pa se zaradi teoretične možnosti pojava ergotizma, azitromicina in derivatov ergot alkaloidov ne sme jemati sočasno (glejte poglavje 4.5).

#### Superinfekcija

Tako kot pri vseh antibiotičnih zdravilih se priporoča opazovanje morebitnih znakov superinfekcije, ki jo povzročijo neobčutljivi mikroorganizmi, vključno z glivicami.

#### Navzkrižna odpornost

Zaradi obstoječe navzkrižne odpornosti uporaba azitromicina ni priporočljiva za grampozitivne seve, odporne na eritromicin in večino sevov stafilokokov, odpornih na meticilin.

Upoštevati je treba lokalne epidemiološke predpise in vzorce občutljivosti na azitromicin.

#### Diareja, povezana z bakterijo *Clostridium difficile* (CDAD)

Pri uporabi skoraj vseh protibakterijskih zdravil, vključno z azitromicinom, so poročali o diareji, povezani z bakterijo *Clostridium difficile* (CDAD). Resnost obolenja lahko sega od blage diareje do kolitisa s smrtnim izidom. Zdravljenje s protibakterijskimi zdravili spremeni normalno floro v debelem črevesju, kar ima za posledico razrast *C. difficile*.

*C. difficile* proizvaja toksine A in B, ki prispevajo k razvoju CDAD. Sevi *C. difficile*, ki proizvajajo hipertoksin, povzročajo povečano obolevnost in smrtnost, saj je mogoče, da se te okužbe ne odzivajo na zdravljenje s protimikrobnimi zdravili in bi utegnili biti pri njih potrebna kolektomija. Možnost pojava CDAD obstaja pri vseh bolnikih, pri katerih po jemanju antibiotikov pride do pojava driske. Treba je pridobiti natančno zdravstveno anamnezo, ker so poročali, da je do pojava CDAD prišlo tudi več kot dva meseca po jemanju protimikrobnih zdravil.

#### Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije (GFR) <10 ml/min) so opazili 33% povečanje sistemske izpostavljenosti azitromicinu (glejte poglavje 5.2).

#### Srčno-žilni dogodki

Pri zdravljenju z makrolidi, vključno z azitromicinom, sta bila opažena podaljšana srčna repolarizacija in interval QT, kar povzroči tveganje za razvoj srčne aritmije in *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.8). Ker lahko ta stanja zvečajo tveganje za ventrikularne aritmije (vključno s *torsades de pointes*) in posledično srčni zastoj, je treba azitromicin uporabljati previdno pri bolnikih z napredujočimi proaritmičnimi stanji (posebno pri ženskah in starejših osebah), kot so bolniki :

- s prirojenim ali dokumentirano pridobljenim podaljšanjem QT intervala

- ki se trenutno zdravijo z drugimi zdravilnimi učinkovinami, za katere je znano, da podaljšujejo QT interval, kot so antiaritmiki razreda IA (kinidin in prokainamid) in razreda III (dofetilid, amiodaron in sotalol), cisaprid in terfenadin (glejte poglavje 4.5); antipsihotiki, kot je pimozid; antidepressivi, kot je citalopram; in fluorokinoloni kot sta moksifloksacin in levofloksacin
- z elektrolitskimi motnjami, posebno hipokaliemijo in hipomagneziemijo
- s klinično pomembno bradikardijo, srčno aritmijo ali hudo srčno insuficienco

V epidemioloških študijah, v katerih so preučevali tveganje neželenih srčno-žilnih izidov z makrolidi, so se pokazali različni rezultati. V nekaterih opazovalnih študijah so ugotovili redko kratkoročno tveganje aritmije, miokardnega infarkta in umrljivosti v povezavi z makrolidi, vključno s azitromicinom. Pri predpisovanju azitromicina je treba ob koristih zdravljenja upoštevati tudi te ugotovitve.

#### Miastenija gravis

Pri bolnikih, ki so se zdravili z azitromicinom, so poročali o pojavu ali poslabšanju simptomov miastenije gravis in ponovnem pojavu sindroma miastenije (glejte poglavje 4.8).

#### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost za preprečevanje ali zdravljenje kompleksa *Mycobacterium Avium* (MAC) pri otrocih nista bili dokazani.

#### Nevrološke in psihiatrične bolezni

Pri bolnikih z nevrološkimi in psihiatričnimi motnjami je treba azitromicin uporabljati previdno.

Zdravilo Azitromicin Lek vsebuje sojo in natrij

To zdravilo vsebuje sojin lecitin, ki je lahko vir sojinih beljakovin, zato ga ne smejo jemati bolniki, alergični na sojo ali arašide.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### *Antacidi*

V farmakokinetični raziskavi, v kateri so preučevali učinke sočasne uporabe antacidov in azitromicina, niso opazili vpliva na skupno biološko uporabnost, čeprav so se največje koncentracije v serumu zmanjšale za približno 25 %. Bolniki, ki se zdravijo tako z azitromicinom kot antacidi, teh zdravil ne smejo jemati sočasno, ampak v presledku približno 2 ur.

#### *Cetirizin*

Pri zdravih prostovoljcih pet dni trajajoče sočasno jemanje azitromicina skupaj z 20 mg cetirizina v stanju dinamičnega ravnotežja ni imelo za posledico nobenih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj in nobenih pomembnih sprememb v intervalu QT.

#### *Didanozini (Dideoksiinozin)*

Pri šestih preiskovancih, pozitivnih na HIV, ki so dnevno zaužili 1200 mg azitromicina skupaj s 400 mg didanozina, se v primerjavi s tistimi, ki so dobivali placebo, niso pokazali vplivi na farmakokinetiko didanozina v stanju dinamičnega ravnotežja.

#### *Digoksin in kolhicin*

Poročali so, da sočasna uporaba makrolidnih antibiotikov, vključno z azitromicinom, in substratov P-glikoproteina, kot sta digoksin in kolhicin, povzroči zvišanje koncentracij substrata P-glikoproteina v serumu. Zato je treba v primeru sočasne uporabe azitromicina in substratov P-glikoproteina, kot je digoksin, upoštevati možnost povečanih koncentracij digoksina v serumu. Med zdravljenjem in po prekinitvi zdravljenja z azitromicinom sta potrebna klinično spremljanje in morebiti spremljanje koncentracije digoksina v serumu.

### *Zidovudin*

Enkratni odmerki 1000 mg azitromicina in večkratni odmerki 600 mg ali 1200 mg azitromicina so le malo vplivali na plazemsko farmakokinetiko ali izločanje zidovudina oziroma njegovega glukuronidnega presnovka s sečem. Vendar pa so se ob jemanju azitromicina povečale koncentracije fosforiliranega zidovudina, klinično aktivnega presnovka, v perifernih mononuklearnih krvnih celicah. Klinični pomen te ugotovitve ni jasen, je pa lahko to koristno za bolnike.

Azitromcin nima pomembnega medsebojnega delovanja z jetrnim sistemom citokroma P450. Domnevno nima farmakokinetičnega medsebojnega delovanja, opaženega pri eritromicinu in drugih makrolidnih antibiotikih. Med uporabo azitromicina se ne pojavi indukcija ali inaktivacija jetrnega citokroma P450 preko citokrom-metabolit kompleksa.

### *Derivati ergotamina*

Zaradi teoretične možnosti pojava ergotizma sočasno jemanje azitromicina in derivatov ergot alkaloidov ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4).

Opravljenе so bile farmakokinetične raziskave med azitromicinom in spodaj navedenimi zdravili, za katera je znano, da so v veliki meri podvržena presnavljanju, ki poteka preko citokroma P450.

### *Atorvastatin*

Sočasno jemanje atorvastatina (10 mg dnevno) in azitromicina (500 mg dnevno) ni spremenilo plazemskih koncentracij atorvastatina (na osnovi preizkusa z zavrtjem HMG CoA-reduktaze). V obdobju po prihodu zdravila na trg pa so poročali o primerih rabdmiolize pri bolnikih, ki so sočasno prejemali azitromicin in statine.

### *Karbamazepin*

V raziskavi farmakokinetičnih medsebojnih delovanj, v kateri so sodelovali zdravi prostovoljci, niso opazili nikakršnega pomembnega vpliva na koncentracijo karbamazepina oziroma njegovega aktivnega presnovka v plazmi pri bolnikih, ki so sočasno prejemali azitromicin.

### *Cimetidin*

V farmakokinetični raziskavi, v kateri so ugotavljali učinke enkratnega odmerka cimetidina, ki so ga dali dve uri pred azitromicinom, na farmakokinetiko azitromicina, niso opazili nobene spremembe pri farmakokinetiki azitromicina.

### *Peroralni antikoagulanti kumarinske vrste*

V raziskavi farmakokinetičnih medsebojnih delovanj azitromicin ni vplival na antikoagulantni učinek enkratnega 15-mg odmerka varfarina, ki so ga prejeli zdravi prostovoljci. V obdobju trženja so se pojavljala poročila o okrepljenem antikoagulantnem delovanju po sočasnem jemanju azitromicina in peroralnih antikoagulantov kumarinske vrste. Čeprav vzročna povezanost ni ugotovljena, je treba bolnikom, ki dobivajo azitromicin hkrati s peroralnimi antikoagulanti kumarinske vrste, dovolj pogosto preverjati protrombinski čas.

### *Ciklosporin*

V farmakokinetični raziskavi pri zdravih prostovoljcih, ki so jim tri dni peroralno dajali azitromicin v odmerkih 500 mg/dan, nato pa so jim peroralno dali enkratni odmerek ciklosporina v količini 10 mg/kg, so ugotovili, da sta bili vrednosti  $C_{maks}$  in  $AUC_{0-5}$  pri ciklosporinu pomembno povečani. Zato se je treba za sočasno uporabo teh zdravil odločiti previdno. V primeru, da je sočasno jemanje teh dveh zdravil potrebno, je treba spremljati koncentracije ciklosporina, odmerek pa ustrezno prilagoditi.

### *Efavirenz*

Sočasno dajanje enkratnega 600 mg odmerka azitromicina in 400 mg efavirenta dnevno v obdobju 7 dni ni imelo za posledico nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj.

### *Flukonazol*

Sočasno dajanje enkratnega 1200 mg odmerka azitromicina ni vplivalo na farmakokinetiko enkratnega 800 mg odmerka flukonazola. Celokupna izpostavljenost in razpolovni čas azitromicina sta po sočasnem dajanju flukonazola ostala nespremenjena, so pa opazili klinično nepomembno zmanjšanje  $C_{maks}$  (18 %) azitromicina.

#### *Indinavir*

Sočasna uporaba enkratnega 1200 mg odmerka azitromicina ni statistično pomembno vplivala na farmakokinetiko indinavira, ki so ga v odmerku 800 mg dajali trikrat dnevno v časovnem obdobju 5 dni.

#### *Metilprednizolon*

V raziskavi farmakokinetičnih medsebojnih delovanj pri zdravih prostovoljcih azitromicin ni imel pomembnega vpliva na farmakokinetiko metilprednizolona.

#### *Midazolam*

Pri zdravih prostovoljcih sočasno dajanje azitromicina v odmerku 500 mg/dan v časovnem obdobju 3 dni ni povzročilo nobenih klinično pomembnih sprememb v farmakokinetiki in farmakodinamiki enkratnega 15 mg odmerka midazolama.

#### *Nelfinavir*

Sočasno dajanje azitromicina (1200 mg) in nelfinavira v stanju dinamičnega ravnotežja (750 mg trikrat dnevno) je imelo za posledico povečane koncentracije azitromicina. Niso opazili nobenih klinično pomembnih neželenih učinkov, prilagajanje odmerkov pa ni potrebno.

#### *Rifabutin*

Sočasno jemanje azitromicina in rifabutina ni vplivalo na serumske koncentracije omenjenih zdravilnih učinkovin.

Pri osebah, ki so sočasno prejemale azitromicin in rifabutin, so opazili nevtropenijo. Čeprav je bila nevtropenija povezana z jemanjem rifabutina, pa vzročna povezava s sočasnim jemanjem azitromicina ni bila dokazana (glejte poglavje 4.8).

#### *Sildenafil*

Pri normalnih, zdravih prostovoljcih moškega spola, ni bilo opaziti nikakršnih dokazov o vplivu azitromicina (500 mg dnevno v časovnem obdobju treh dni) na AUC in  $C_{maks}$  sildenafila ali njegovega najpomembnejšega presnovka v obtoku.

#### *Terfenadin*

Pri farmakokinetičnih raziskavah niso ugotovili nobenega dokaza o medsebojnem delovanju med azitromicinom in terfenadinom. Poročali so o nekaterih redkih primerih, pri katerih možnosti takega medsebojnega delovanja ni bilo mogoče popolnoma izključiti; vendar pa ni bilo nobenega specifičnega dokaza za to, da je do takega medsebojnega delovanja prišlo.

#### *Teofilin*

Ni nobenega dokaza o klinično pomembnem farmakokinetičnem medsebojnem delovanju, kadar se azitromicin in teofilin sočasno dajeta zdravim prostovoljcem.

#### *Triazolam*

Pri 14 zdravih prostovoljcih sočasno dajanje azitromicina v odmerku 500 mg prvi dan in 250 mg drugi dan, skupaj z 0,125 mg triazolama drugi dan, ni imelo nobenega pomembnega vpliva na katerokoli izmed farmakokinetičnih spremenljivk pri triazolamu v primerjavi s triazolamom in placebo.

#### *Trimetoprim/sulfametoksazol*

Sočasno, sedem dni trajajoče dajanje trimetoprima / sulfametoksazola (160 mg/800 mg) skupaj s 1200 mg azitromicina sedmi dan ni imelo nobenega pomembnega vpliva na najvišje koncentracije,

na celokupno izpostavljenost ali izločanje s sečem tako trimetoprima kot sulfametoksazola. Serumske koncentracije azitromicina so bile podobne tistim, ki so jih opazili v drugih raziskavah.

#### *Drugi antibiotiki*

Upoštevati je treba možno navzkrižno rezistenco med makrolidnimi antibiotiki in azitromicinom (npr. eritromicinom) ter linkomicinom in klindamicinom. Sočasna uporaba več zdravil iz iste skupine ni priporočljiva.

#### *Zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT*

Azitromicin ne smete dajati sočasno z drugimi zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT (glejte poglavje 4.4).

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Ustreznih podatkov o uporabi azitromicina pri nosečnicah ni. V študijah reproduktivne toksičnosti na živalih je azitromicin sicer prehajal skozi placento, vendar znakov teratogenih učinkov na plod niso opazili (glejte poglavje 5.3). Kar zadeva uporabo zdravilne učinkovine med nosečnostjo, varnost azitromicina ni bila potrjena. Zato se sme azitromicin med nosečnostjo uporabljati samo, če so morebitne koristi večje od možnih tveganj.

#### Dojenje

Poročali so, da se azitromicin izloča v materino mleko, vendar pa ni ustreznih in dobro nadzorovanih kliničnih raziskav pri doječih materah, ki bi opisale farmakokinetiko izločanja azitromicina v materino mleko pri človeku.

Resnih neželenih učinkov azitromicina pri dojenih otrocih niso opazili. Sprejeti je treba odločitev, ali prekiniti dojenje ali zdravljenje z azitromicinom. Pri tem je treba upoštevati tako koristi dojenja za otroka kot tudi terapevtske koristi za žensko.

#### Plodnost

V študijah plodnosti, izvedenih na podganah, so po uporabi azitromicina opazili zmanjšano stopnjo nosečnosti. Pomen te ugotovitve za človeka ni znan.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Ni dokazov, da bi azitromicin vplival na bolnikovo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Okvara vida in zamegljen vid lahko vplivata na bolnikovo sposobnost upravljanja vozil in strojev (glejte poglavje 4.8).

### **4.8 Neželeni učinki**

V spodnji razpredelnici so neželeni učinki, ki so jih ugotovili v kliničnih izkušnjah in med spremljanjem v obdobju trženja, navedeni po organskih sistemih in pogostnosti pojavljanja. Neželeni učinki, ki so jih ugotovili v obdobju trženja, so navedeni v poševnem tisku. Pogostnost pojavljanja je opredeljena ob uporabi naslednjega dogovora:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana (iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

V okviru vsake skupine z določeno pogostnostjo pojavljanja so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Neželeni učinki, ki so morebiti ali verjetno povezani z azitromicinom, temeljijo pa na izkušnjah, dobljenih v kliničnih preizkušnjah in spremljanju v obdobju trženja.**

Infekcijske in parazitske bolezni

*Občasno:* Kandidoza, vaginalna okužba, pljučnica, glivične okužbe, bakterijska okužba, faringitis, gastroenteritis, bolezen dihal, rinitis, ustna kandidoza

*Neznana:* Pseudomembranski kolitis (glejte poglavje 4.4)

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

*Občasno:* Levkopenija, nevtropenija, eozinofilija

*Neznana:* Trombocitopenija, hemolitična anemija

Bolezni imunskega sistema

*Občasno:* Angioedem, hipersenzitivnost

*Neznana:* Anafilaktična reakcija (glejte poglavje 4.4)

Presnovne in prehranske motnje

*Občasno:* Anoreksija

Psihiatrične motnje

*Občasno:* Živčnost, nespečnost

*Redko:* Vznemirjenost

*Neznana:* Agresija, anksioznost, delirij, halucinacije

Bolezni živčevja

*Pogosto:* Glavobol

*Občasno:* Omotičnost, zaspanost, disgevizija, parestezija

*Neznana:* Sinkopa, konvulzije, hipoestezija, psihomotorična hiperaktivnost, anozmija, agevizija, parozmija, miastenija gravis (glejte poglavje 4.4)

Očesne bolezni

*Občasno:* Motnje vida

*Neznana:* Okvara vida, zamegljen vid

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

*Občasno:* Ušesna bolezen, vrtoglavica

*Neznano:* Motnje sluha, vključno z gluhoto in/ali tinitusom

Srčne bolezni

*Občasno:* Palpitacije

*Neznana:* *Torsades de pointes* (glejte poglavje 4.4), aritmija (glejte poglavje 4.4), vključno z ventrikularno tahikardijo, podaljšan QT interval na elektrokardiogramu (glejte poglavje 4.4)

Žilne bolezni

*Občasno:* Vročinski oblivi

*Neznana:* Hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

*Občasno:* Dispneja, epistaksa

Bolezni prebavil

*Zelo pogosto:* Driska

*Pogosto:* Bruhanje, bolečine v trebuhu, navzea

*Občasno:* Zaprtje, flatulenca, dispepsija, gastritis, disfagija, abdominalna distenzija, suha usta, eruktacija, razjede v ustni votlini, povečano izločanje slin



*Neznana*: Pankreatitis, spremenjena barva jezika

#### Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

*Redko*: Nenormalno delovanje jeter, holestatska zlatenica

*Neznana*: Odpoved delovanja jeter (ki je imela redko za posledico smrt) (glejte poglavje 4.4), fulminantni hepatitis, jetrna nekroza

#### Bolezni kože in podkožja

*Občasno*: Kožni izpuščaji, pruritus, urtikarija, dermatitis, suha koža, hiperhidroza

*Redko*: Preobčutljivostna reakcija na svetlobo, akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)

*Neznana*: Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem

#### Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

*Občasno*: osteoartritis, mialgija, bolečine v hrbtu, bolečine v vratu

*Neznana*: Artralgija

#### Bolezni sečil

*Občasno*: Disurija, ledvična bolečina

*Neznana*: Akutna odpoved delovanja ledvic, intersticijski nefritis

#### Motnje reprodukcije in dojk

*Občasno*: Metroragija, bolezen testisov

#### Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

*Občasno*: Edemi, astenija, slabo počutje, utrujenost, edem obraza, bolečine v prsnem košu, pireksija, bolečine, periferni edem

#### Preiskave

*Pogosto*: Zmanjšanje števila limfocitov, povečanje števila eozinofilcev, zmanjšanje koncentracije bikarbonata v krvi, povečanje števila bazofilcev, povečanje števila monocitov, povečanje števila nevtrofilcev

*Občasno*: Zvišana aspartatna aminotransferaza, zvišana alaninska aminotransferaza, zvišan bilirubin v krvi, zvišana sečnina v krvi, zvišan kreatinin v krvi, nenormalne koncentracije kalija v krvi, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišan klorid, zvišana glukoza, povečanje števila trombocitov, znižan hematokrit, zvečanje koncentracije bikarbonata, nenormalne koncentracije natrija v krvi

#### Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih

*Neznana*: Zapleti po posegih

**Neželene učinki, ki so morebiti ali verjetno povezani s profilakso in z zdravljenjem kompleksa *Mycobacterium Avium* in temeljijo na izkušnjah, dobljenih v kliničnih preizkušnjah in spremljanju v obdobju trženja. Ti neželeni učinki se razlikujejo od tistih, o katerih poročajo pri formulacijah s takojšnjim ali podaljšanim sproščanjem, bodisi po naravi bodisi po pogostnosti:**

#### Presnovne in prehranske motnje

*Pogosto*: Anoreksija

#### Bolezni živčevja

*Pogosto*: Omotičnost, glavobol, parestezija, disgevizija

*Občasno*: Hipoestezija

#### Očesne bolezni

*Pogosto*: Motnje vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

*Pogosto:* Gluhota

*Občasno:* Okvara sluha, tinitus

Srčne bolezni

*Občasno:* Palpitacije

Bolezni prebavil

*Zelo pogosto:* Driska, bolečine v trebuhu, navzea, flatulenca, neprijeten občutek v trebuhu, mehko blato

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

*Občasno:* Hepatitis

Bolezni kože in podkožja

*Pogosto:* Izpuščaj, pruritus

*Občasno:* Stevens-Johnsonov sindrom, preobčutljivostne reakcije na svetlobo

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

*Pogosto:* Artralgija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

*Pogosto:* Utrujenost

*Občasno:* Astenija, slabo počutje

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (8) 2000 500

Faks: +386 (8) 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Neželeni dogodki, ki se pojavijo po zaužitju odmerkov, večjih od priporočenih, so podobni tistim, ki se pojavijo med jemanjem normalnih odmerkov.

##### **Simptomi**

Tipični simptomi prevelikega odmerjanja makrolidnih antibiotikov vključujejo reverzibilno izgubo sluha, hudo slabost, bruhanje in drisko.

##### **Zdravljenje**

V primeru prevelikega odmerjanja so indicirani jemanje medicinskega oglja, splošni simptomatski in splošni podporni ukrepi.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

#### Splošne lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij; Makrolidni antibiotiki; azitromicin  
Oznaka ATC: J01FA10

#### Mehanizem delovanja

Azitromicin spada med azalide, ki so podskupina makrolidnih antibiotikov. Z vezavo na 50S ribosomsko podenoto azitromicin preprečuje prenos peptidnih verig z ene strani ribosoma na drugo stran. Posledica tega je, da je v občutljivih organizmih preprečena sinteza beljakovin, ki je odvisna od RNA.

#### Razmerje PK/PD

Pri azitromicinu je AUC/MIC najpomembnejši PK/PD parameter, ki je v najtesnejši zvezi z učinkovitostjo azitromicina.

Po oceni študij izvedenih pri otrocih, uporaba azitromicina za zdravljenje malarije ni priporočljiva niti kot monoterapija, niti v kombinaciji z zdravili na osnovi klorokina ali artemizina, saj ni bila dokazana neinferiornost v primerjavi z antimalariki, ki se priporočajo pri zdravljenju nezapletene malarije.

#### Mehanizem nastanka odpornosti

Odpornost na azitromicin je lahko prirojena ali pridobljena. Obstajajo trije glavni mehanizmi nastanka odpornosti pri bakterijah: sprememba ciljnega mesta, sprememba pri prenosu antibiotika in sprememba antibiotika.

Popolna navzkrižna odpornost obstaja med *Streptococcus pneumoniae*, beta hemolitičnim streptokokom iz skupine A, *Enterococcus faecalis* in *Staphylococcus aureus*, vključno z na meticilin odpornim *S. aureus* (MRSA) na eritromicin, azitromicin, druge makrolide in linkozamide.

#### Mejne vrednosti

Evropski odbor za preverjanje občutljivosti na protimikrobna zdravila - EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) je podal naslednje mejne vrednosti:

Patogeni	občutljivi (mg/l)	odporni (mg/l)
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (Skupine A, B, C, G)	≤ 0,25	> 0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0,12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

#### Občutljivost

Glede na to, da se prevalenca odpornosti mikroorganizmov geografsko in časovno za izbrane vrste lahko spreminja, so lokalne informacije o odpornosti zaželeno, še posebej pri zdravljenju hudih okužb. Potrebno je poiskati nasvet strokovnjaka, kadar je lokalna prevalenca odpornosti taka, da je uporaba zdravila, vsaj pri nekaterih tipih okužb, vprašljiva.

Patogeni mikroorganizmi, pri katerih bi odpornost lahko predstavljala težavo: pogostnost pojavljanja odpornosti je enaka ali večja od 10% v najmanj eni državi Evropske unije.

## Razpredelnica občutljivosti

<b>Običajno občutljive vrste</b>
Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> *
Drugi mikroorganizmi <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<b>Vrste, pri katerih bi pridobljena odpornost lahko predstavljala težavo</b>
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> *
Drugi mikroorganizmi <i>Ureaplasma urealyticum</i>
<b>Naravno odporni mikroorganizmi</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> – sevi odporni na meticilin in eritromicin <i>Streptococcus pneumoniae</i> – sevi odporni na penicilin <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> spp.

\* Klinična učinkovitost je dokazana z občutljivimi izoliranimi mikroorganizmi za odobrene klinične indikacije.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Biološka uporabnost azitromicina po njegovi peroralni uporabi je približno 37-odstotna. Plazemske koncentracije so največje čez dve do tri ure ( $C_{maks}$  po peroralnem zaužitju enkratnega 500-miligramskega odmerka je bila približno 0,4 mg/l).

### Porazdelitev

V raziskavah o kinetičnih lastnostih azitromicina so ugotovili, da so njegove koncentracije v tkivih bistveno večje kot v plazmi (do več kot 50-krat večje od največje v plazmi ugotovljene koncentracije), kar pomeni, da se zdravilna učinkovina v veliki meri veže na tkiva (porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnotežja je približno 31 l/kg). Koncentracije v tarčnih organih, npr. pljučih, mandeljnih in prostati, po zaužitju enkratnega 500-miligramskega odmerka presegajo  $MIC_{90}$  za možne patogene mikroorganizme.

V raziskavah *in vitro* in *in vivo* se je azitromicin kopičil v fagocitih, sproščanje pa je stimulirala aktivna fagocitoza. V raziskavah pri živalih je kazalo, da ta proces pripomore h kopičenju azitromicina v tkivih.

Vezava azitromicina na serumske beljakovine je spremenljiva in je odvisna od serumske koncentracije: pri koncentraciji 0,05 mg/l je 50-odstotna, pri koncentraciji 0,5 mg/l pa 12-odstotna.

### *Biotransformacija*

Identificirani presnovki (nastali z N- in O-demetilacijo, s hidroksilacijo dezosamina in aglikonskega obroča ter spojitvijo kladinoznega konjugata) so mikrobiološko neaktivni.

### *Izločanje*

Končni plazemski razpolovni čas natančno odseva razpolovni čas v tkivih, ki znaša dva do štiri dni. Po intravenski uporabi odmerka se ga s sečem v nespremenjeni obliki v treh dneh izloči približno 12 %, večina v prvih 24 urah. Azitromicin se izloči večinoma z žolčem, v glavnem v nespremenjeni obliki.

Po petih dnevih zdravljenja so bile vrednosti AUC pri starejših prostovoljcih (starih več kot 65 let) nekoliko večje (29 %) kot pri mlajših prostovoljcih (starih manj kot 45 let). Razlike niso klinično pomembne, zato prilagajanje odmerka ni priporočeno.

### Farmakokinetika pri posebnih skupinah

#### *Bolniki z ledvično okvaro*

Pri bolnikih z blago do zmerno zmanjšanim delovanjem ledvic (hitrost glomerularne filtracije 0,17 - 1,3 ml/s) sta se po enkratnem odmerku 1 g azitromicina vrednosti  $C_{maks}$  in AUC<sub>0-120</sub> povečali za 5,1 % oziroma 4,2 % v primerjavi z normalnim delovanjem ledvic (hitrost glomerularne filtracije >1,3 ml/s). Pri bolnikih z zelo izrazito zmanjšanim delovanjem ledvic sta se vrednosti  $C_{maks}$  in AUC<sub>0-120</sub> povečali za 61 % oziroma 33 % v primerjavi z normalnim delovanjem ledvic.

#### *Bolniki z jetrno okvaro*

Pri bolnikih z blago do zmerno zmanjšanim delovanjem jeter ni dokazov o izrazitih spremembah serumske farmakokinetike azitromicina v primerjavi z normalnim delovanjem jeter. Pri teh bolnikih se zdi, da se izločanje azitromicina preko ledvic poveča, morebiti zato, da se na ta način nadomesti zmanjšano izločanje preko jeter.

#### *Starejši*

Farmakokinetika azitromicina pri starejših moških je bila podobna farmakokinetiki pri mladih odraslih osebah. Pri starejših ženskah pa so se največje koncentracije zvišale za 30 do 50 %, vendar ni prišlo do pomembnega kopičenja azitromicina.

#### *Dojenčki, otroci in mladostniki*

Farmakokinetiko so preučevali pri otrocih, starih 4 mesece do 15 let, ki so jemali kapsule, granule ali suspenzijo. Pri odmerjanju 10 mg/kg 1. dan, ki mu je sledil odmerek 5 mg/kg 2. do 5. dan, je bila  $C_{maks}$  po 3 dneh malo manjša kot pri odraslih, in sicer je znašala 224 µg/l pri otrocih, starih 6 mesecev do 5 let, in 383 µg/l pri otrocih, starih 6 do 15 let. Razpolovni čas pri starejših otrocih je bil 36 ur, kar je v območju pričakovanih vrednosti za odrasle.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V raziskavah pri živalih, ki so dobivale velike odmerke zdravila (40-krat večje od tistih, ki se uporabljajo v klinični praksi), je azitromicin povzročil pojav reverzibilne fosfolipidoze, na splošno brez vidnih toksikoloških posledic. Dokazov za to, da je to pomembno za normalno uporabo azitromicina pri ljudeh, ni.

#### *Kancerogenost:*

Dolgotrajne raziskave pri živalih za ugotavljanje karcinogenosti niso bile izvedene.

#### *Mutagenost:*

Azitromicin ni pokazal mutagenega potenciala pri običajnih laboratorijskih preizkusih: limfomski test pri miših, limfocitni klastogeni test pri ljudeh, klastogeni test kostnega mozga pri miših.

#### *Vpliv na sposobnost razmnoževanja:*

V raziskavah embriotoksičnosti pri živalih niso ugotovili teratogenih učinkov pri miših in podganah. Pri podganah je azitromicin v odmerkih 100 do 200 mg/kg telesne mase/dan povzročil blago upočasnitev zakostenevanja pri plodu in povečanje teže breje podganje samice. Pri peri-/postnatalnih raziskavah pri podganah so po zdravljenju z odmerkom azitromicina 50 mg/kg/dan ali večjim opazali blage retardacije.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro:

mikrokristalna celuloza  
predgelirani koruzni škrob  
natrijev karboksimetilškrob  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
natrijev lavrilsulfat  
magnezijev stearat

#### Obloga:

polivinilalkohol  
titanov dioksid (E 171)  
smukec  
sojin lecitin  
ksantanski gumi

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Pretisni omot iz PVC/PVDC/Al: 3 leta

HDPE plastenka: 18 mesecev

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Pretisni omot iz PVC/PVDC/Al: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

HDPE plastenka: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot iz PVC/PVDC/Al ali HDPE plastenka

Velikosti pakiranja:

- škatla z 2 tabletama (1 x 2 tableti v pretisnem omotu), škatla s 3 tabletami (1 x 3 tablete v pretisnem omotu)
- HDPE plastenka s 30 tabletami

### **6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

**8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Azitromicin Lek 500 mg filmsko obložene tablete (2 tableti): H/04/00247/002  
Azitromicin Lek 500 mg filmsko obložene tablete (3 tablete): H/04/00247/003  
Azitromicin Lek 500 mg filmsko obložene tablete (30 tablet): H/04/00247/004

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 09.09.2004  
Datum zadnjega podaljšanja: 04.03.2011

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

15. 11. 2022