

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

SUMAMED za otroke 20 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml peroralne suspenzije vsebuje 20 mg azitromicina v obliki 20,96 mg azitromicina dihidrata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 ml peroralne suspenzije vsebuje 0,776 g saharoze.

1 ml peroralne suspenzije vsebuje 7,04 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za peroralno suspenzijo

Sumamed za otroke 20 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo je bel do rumenkast prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

- okužb zgornjega dela dihal: bakterijski faringitis/tonzilitis, sinuzitis, vnetje srednjega ušesa;
- okužb spodnjega dela dihal: bakterijski bronhitis, intersticijska in alveolna pljučnica;
- okužb kože in podkožnega tkiva: erythema chronicum migrans (prvi stadij lymske borelioze), erizipel, impetigo in sekundarna piodermija.

Pri predpisovanju je treba upoštevati uradna lokalna priporočila za racionalno predpisovanje antibiotikov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje za otroke s telesno maso pod 45 kg

Celokupni odmerek azitromicina za zdravljenje okužb zgornjega in spodnjega dela dihal, kože in mehkih tkiv (razen za zdravljenje migrirajočega eritema) je 30 mg/kg, ki se jemlje tri dni (po 10 mg/kg enkrat na dan) po sledeči shemi:

Telesna masa (kg)	Sumamed za otroke 20 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo	Sumamed 40 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo
5	2,5 ml (50 mg)	/
6	3 ml (60 mg)	/
7	3,5 ml (70 mg)	/
8	4 ml (80 mg)	/

9	4,5 ml (90 mg)	/
10-14	5 ml (100 mg)	2,5 ml (100 mg)
15-24	/	5 ml (200 mg)
25-34	/	7,5 ml (300 mg)
35-44	/	10 ml (400 mg)
≥ 45	/	odmerek za odrasle

Azitromicin, dan v odmerkih 10 mg/kg/dan ali 20 mg/kg/dan tri dni, je učinkovit pri zdravljenju streptokoknega faringitisa pri otrocih. Ko so omenjena odmerka primerjali v kliničnih študijah, so zabeležili primerljivo klinično učinkovitost, čeprav je bila bakterijska eradikacija izrazitejša pri odmerku 20 mg/kg/dan. Kljub temu je penicilin zdravilo prve izbire preprečevanja okužb s *Streptococcus pyogenes* in posledične revmatične vročine.

Celokupni odmerek azitromicina za zdravljenje kroničnega migrirajočega eritema je 60 mg/kg. Daje se po sledeči shemi: 20 mg/kg prvi dan, nato od drugega do petega dneva po 10 mg/kg enkrat dnevno.

Odmerjanje za otroke s telesno maso nad 45 kg in za odrasle

Celokupni odmerek azitromicina za zdravljenje okužb zgornjega in spodnjega dela dihal, kože in mehkih tkiv (razen za zdravljenje migrirajočega eritema) je 1500 mg azitromicina. Jemlje naj se tri dni po 500 mg enkrat na dan (12,5 ml zdravila Sumamed 40 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo).

Celokupni odmerek azitromicina za zdravljenje migrirajočega eritema je 3000 mg. Daje se po sledeči shemi: prvi dan 1000 mg v enkratnem odmerku (25 ml zdravila Sumamed 40 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo), nato od drugega do petega dneva po 500 mg enkrat na dan (12,5 ml zdravila Sumamed 40 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo).

Bolniki z ledvično okvaro

Bolnikom z blago ledvično okvaro (očistek kreatinina > 40 ml/min) odmerka zdravila ni potrebno prilagajati. Previdnost je potrebna pri bolnikih, katerih očistek kreatinina je manjši od 40 ml/min (< 40 ml/min).

Bolniki z jetrno okvaro

Ker se azitromicin metabolizira v jetrih in izloča z žolčem, se ga ne sme predpisati bolnikom s hudo okvaro jeter. Podatkov o uporabi azitromicina pri takšnih bolnikih iz kliničnih raziskav ni.

Uporaba pri starejših

Odmerjanje za starejše bolnike je enako kot za odrasle. Ker pa lahko imajo starejši bolniki že izražena proaritmčna stanja, je še posebej priporočljiva previdnost zaradi tveganja za razvoj srčne aritmije in torsades de pointes (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Zdravilo Sumamed za otroke 20 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo je potrebno jemati v enkratnem dnevnem odmerku, vsaj eno uro pred jedjo ali dve uri po jedi. Odmerek je potrebno odmeriti s priloženo odmerno brizgo za peroralno suspenzijo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Preobčutljivost na eritromicin, katerikoli makrolidni ali ketolidni antibiotik.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kot pri eritromicinu in drugih makrolidih so poročali o redkih resnih alergijskih reakcijah, vključno z angionevrotičnim edemom in anafilaksijo (redko s smrtnim izidom), dermatološkimi reakcijami, vključno z akutno generalizirano eksantematozno pustulozo (AGEP), Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) (redko s smrtnim izidom) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS). Nekateri od teh reakcij pri azitromicinu so povzročile ponavljajoče se simptome in potrebno je bilo 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.

Ker jetra predstavljajo najpomembnejšo pot izločanja azitromicina iz telesa, je treba pri bolnikih s pomembno 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 druga hepatotoksična zdravila.

V primerih, ko pride do 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 treba opraviti teste/preiskave delovanja jeter. V primeru hude okvare delovanja jeter je potrebno zdravljenje z azitromicinom prekiniti.

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).

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

Pri uporabi skoraj vseh protibakterijskih zdravil, vključno z azitromicinom, so poročali o driski, povezani z bakterijo *Clostridium difficile* (CDAD). Resnost obolenja lahko sega od blage driske 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.

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (hitrost glomerularne filtracije (GFR) < 0,16 ml/s) so opazili 33 % povečanje sistemske izpostavljenosti azitromicinu (glejte poglavje 5.2).

Pri zdravljenju z drugimi makrolidi, vključno z azitromicinom, so opazili *podaljšano srčno repolarizacijo in QT interval*, ki lahko privedeta do nevarnosti razvoja srčnih aritmij in torsades de pointes (glejte poglavje 4.8). Ker zgoraj opisani dogodki lahko povzročijo povečano tveganje za ventrikularno aritmijo (vključno s torsades de pointes), ta pa lahko vodi do srčnega zastoja, je potrebna previdnost pri uporabi azitromicina pri bolnikih s proaritmичnim stanjem (posebej pri bolnicah in starejših bolnikih) kot tudi pri bolnikih:

- s prirojenim ali dokumentiranim pridobljenim podaljšanim QT intervalom;
- ki se trenutno zdravijo z drugimi 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; antipsihotiki kot je pimozid; antidepresivi kot je citalopram; in fluorokinolonski antibiotiki kot sta moksifloksacin in levofloksacin ter klorokin in hidroksiklorokin;
- z elektrolitskimi motnjami, posebno s hipokaliemijo in hipomagneziemijo;
- s klinično pomembno bradikardijo, srčno aritmijo ali hudo srčno insuficienco.

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).

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

Pomožne snovi

Saharoza

Bolniki s sladkorno boleznijo: 1 ml rekonstituirane suspenzije vsebuje 0,776 g saharoze.

Zdravilo Sumamed za otroke 20 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo vsebuje 0,776 g saharoze na 1 ml suspenzije. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje 35,2 mg natrija v 5 ml rekonstituirane peroralne suspenzije, kar je enako 1,8 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

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 prejemajo azitromicin in antacide, ne smejo jemati obeh zdravil sočasno.

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.

Didanozin (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 (substrati P-glikoproteina)

Poročali so, da sočasna uporaba makrolidnih antibiotikov, vključno z azitromicinom, in substratov P-glikoproteina, kot sta digoksin in kolhicin, vpliva na povečanje serumske ravni P-glikoproteina. Zato je potrebno pri sočasni uporabi azitromicina in substratov P-glikoproteina, kot je digoksin, upoštevati možnosti povečanja serumskih koncentracij substrata. Med zdravljenjem in po prekinitvi zdravljenja z azitromicinom sta potrebna klinično spremljanje in morebiti spremljanje ravni digoksina v serumu.

Zidovudin

Enkratni 1000 mg odmerki azitromicina in večkratni 600 mg ali 1200 mg odmerki 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. Ni verjetno, da bi pri njem prihajalo do farmakokinetičnih medsebojnih delovanj zdravil, kakršna je mogoče opaziti pri eritromicinu in drugih makrolidih. Azitromicin ne povzroča indukcije ali inaktivacije jetrnega citokroma P450 preko kompleksa citokrom-presnovkov.

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 o medsebojnem delovanju azitromicina in naslednjih zdravil, 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). Kljub temu so po prihodu zdravila na trg poročali o rabdomiolizi pri bolnikih, ki so prejeli azitromicin skupaj s statini.

Karbamazepin

V raziskavi farmakokinetičnih medsebojnih delovanj, v kateri so sodelovali zdravi prostovoljci, niso opazili nikakršnega pomembnega vpliva na ravni karbamazepina oziroma njegovega aktivnega presnovka v plazmi pri bolnikih, ki so sočasno prejeli 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 antikoagulantni 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 zveza ni bila potrjena, pa je treba bolnikom, ki dobivajo azitromicin hkrati s peroralnimi antikoagulantni kumarinske vrste, dovolj pogosto preverjati protrombinski čas.

Ciklosporin

V farmakokinetični raziskavi pri zdravih prostovoljcih, ki so jim tri dni peroralno dajali azitromicin v odmerkih po 500 mg/dan, nato pa so jim peroralno dali enkratni odmerek ciklosporina v količini 10 mg/kg, so ugotovili, da sta bili vrednosti C_{max} 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 odmerka efavirenza 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. Celokupno izpostavljanje in razpolovni čas azitromicina sta po sočasnem dajanju flukonazola ostala nespremenjena, so pa opazili klinično nepomembno zmanjšanje $C_{\max}$ (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 nikakršnega pomembnega vpliva na farmakokinetiko metilprednizolona.

Midazolam

Pri zdravih prostovoljcih sočasno dajanje azitromicina v odmerku po 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. Opazili niso nobenih klinično pomembnih neželenih učinkov, prilagajanje odmerkov pa ni potrebno.

Rifabutin

Sočasno jemanje azitromicina in rifabutina ni vplivalo na serumske koncentracije obeh zdravil.

So pa pri osebah, ki so sočasno prejemale azitromicin in rifabutin, opazili nevtropenijo. Nevtropenijo so sicer povezali z uporabo rifabutina, vzročne povezave s kombinacijo z azitromicinom pa niso dokazali (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 $C_{\max}$ sildenafil ali njegovega najpomembnejšega presnovka v obtoku.

Terfenadin

Ni nobenega dokaza o klinično pomembnem farmakokinetičnem medsebojnem delovanju azitromicina in terfenadina. V nekaterih redkih primerih sicer niso mogli povsem izključiti možnosti interakcij, vendar pa zanje tudi niso mogli zabeležiti nikakršnih neposrednih dokazov.

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 placebom.

Trimetoprim/sulfametoksazol

Sočasno, sedem dni trajajoče dajanje trimetoprima/sulfametoksazola DS (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.

Hidroksiklorokin, klorokin

Azitromicin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo QT interval in lahko povzročijo srčno aritmijo, npr. hidroksiklorokin in klorokin.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Na razpolago ni ustreznih podatkov o uporabi azitromicina pri nosečnicah. Raziskave toksičnosti na razmnoževanje pri živalih so pokazale, da azitromicin prehaja skozi placento, vendar pri tem niso opazili teratogenih učinkov. Varnost uporabe učinkovine azitromicin med nosečnostjo ni bila potrjena. Zato se sme azitromicin med nosečnostjo uporabljati le v primeru, da zdravnik presodi, da so morebitne koristi večje od možnosti tveganja.

Dojenje

Poročali so o izločanju azitromicina v materino mleko, vendar pa ni na voljo ustreznih in dobro nadzorovanih kliničnih študij doječih mater s farmakokinetiko izločanja azitromicina v materino mleko.

Plodnost

V študijah plodnosti na podganah so pri uporabi azitromicina opazili znižanje stopnje nosečnosti. Pomembnost te ugotovitve za človeka ni znana.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni dokazov, da bi azitromicin imel vpliv na bolnikovo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

V spodnji tabeli so navedeni vsi neželeni učinki, ki so bili ugotovljeni v kliničnih preizkušanjih in med spremljanjem v obdobju trženja, glede na organske sisteme in pogostnost.

Pogostnost pojavljanja je opredeljena z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

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

Infekcijske in parazitske bolezni

občasni:	kandidoza, vaginalna okužba, pljučnica, glivična okužba, bakterijska okužba, faringitis, gastroenteritis, motnje dihanja, rinitis, oralna kandidoza
neznani:	pseudomembranski kolitis (glejte poglavje 4.4)

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

občasni: levkopenija, nevtropenija, eozinofilija
 neznani: trombocitopenija, hemolitična anemija

Bolezni imunskega sistema

občasni: angioedem, hipersenzitivnost
 neznani: anafilaktična reakcija (glejte poglavje 4.4)

Presnovne in prehranske motnje

občasni: anoreksija

Psihiatrične motnje

občasni: živčnost, nespečnost
 redki: vznemirjenost
 neznani: agresija, anksioznost, delirij, halucinacije

Bolezni živčevja

pogosti: glavobol
 občasni: omotica, zaspanost, disgevizija, parestezija
 neznani: sinkopa, konvulzije, hipestezija, psihomotorična hiperaktivnost, anozmija, agevzija, parozmija, miastenija gravis (glejte poglavje 4.4)

Očesne bolezni

občasni: poslabšanje vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

občasni: motnje sluha, vrtoglavica
 neznani: poslabšanje sluha vključno z naglušnostjo in/ali tinitus

Srčne bolezni

občasni: palpitacije
 neznani: torsades de pointes in aritmija (glejte poglavje 4.4) vključno z ventrikularno tahikardijo, podaljšanje QT intervala na elektrokardiogramu (glejte poglavje 4.4)

Žilne bolezni

občasni: vročinski oblivi
 neznani: hipotenzija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

občasni: dispneja, epistaksa

Bolezni prebavil

zelo pogosti: driska
 pogosti: bruhanje, bolečine v trebuhu, navzea
 občasni: zaprtje, napenjanje, dispepsija, gastritis, disfagija, napihnjenost trebuha, suha usta, spahovanje, razjede v ustih, povečano izločanje slin
 neznani: pankreatitis, spremenjena barva jezika

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

redki: nenormalno delovanje jeter, holestatična zlatenica

neznani: odpoved delovanja jeter (redko je imela za posledico smrt) (glejte poglavje 4.4), fulminantni hepatitis, jetrna nekroza

Bolezni kože in podkožja

občasni: kožni izpuščaji, pruritus, urtikarija, dermatitis, suha koža, čezmerno potenje
redki: preobčutljivostna reakcija na svetlobo, akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP)
neznani: Steven-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

občasni: osteoartritis, mialgija, bolečina na hrbtu, bolečina v vratu
neznani: artralgijska

Bolezni sečil

občasni: disurija, bolečina v ledvicah
neznani: akutna odpoved delovanja ledvic, intersticijski nefritis

Motnje reprodukcije in dojk

občasni: metroragija, bolezninski mod

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

občasni: edemi, astenija, slabo počutje, utrujenost, obrazni edemi, bolečine v prsnem košu, povišana telesna temperatura, bolečina, periferni edemi

Preiskave

pogosti: znižanje števila limfocitov, povečanje števila eozinofilcev, zmanjšanje koncentracije bikarbonata v krvi, povečanje: bazofilcev, monocitov, nevtrofilcev v krvi
občasni: povečanje aspartat-aminotransferaz, povečanje alanin-aminotransferaz, povečanje bilirubina v krvi, povečanje sečnine v krvi, povečanje kreatinina v krvi, nenormalne vrednosti kalija v krvi, povečane vrednosti: alkalne fosfataze, klorida, glukoze, trombocitov, zmanjšanje hematokrita, povečanje vrednosti bikarbonata, nenormalne vrednosti natrija

Poškodbe in zastrupitve

občasni: zapleti po opravljenem posegu

Neželeni učinki, ki so morebiti ali verjetno povezani s profilakso in z zdravljenjem kompleksa Mycobacterium Avium in temeljijo na izkušnjah, dobljenih v kliničnih preizkušanjih 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

pogosti: anoreksija

Bolezni živčevja

pogosti: omotičnost, glavobol, parestezija, disgevizija
občasni: hipestezija

Očesne bolezni

pogosti: motnje vida

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

pogosti: gluhost
 občasni: okvara sluha, tinitus

Srčne bolezni

občasni: palpitacije

Bolezni prebavil

zelo pogosti: driska, bolečine v trebuhu, navzea, napenjanje, neprijeten občutek v trebuhu, mehko blato

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

občasni: hepatitis

Bolezni kože in podkožja

pogosti: izpuščaj, pruritus
 občasni: Stevens-Johnsonov sindrom, preobčutljivostne reakcije na svetlobo

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

pogosti: artralgijs

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogosti: utrujenost
 občasni: 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 zdravila 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 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)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. V primeru prevelikega odmerjanja so v skladu s potrebami indicirani splošni simptomatski in splošni podporni ukrepi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij; Makrolidni antibiotiki; oznaka ATC: J01FA10.

Mehanizem delovanja

Azitromicin je makrolidni antibiotik iz skupine azalidov. Molekula je bila sintetizirana z vključitvijo dušikovega atoma v laktonski obroč eritromicina A. Kemijsko ime je 9-deoksi-9a-azo-9a-metil-9a-homoeritromicin A. Molekulska masa je 749,0. Deluje tako, da se veže na ribosomsko podenoto 50 S in tako zavira nastajanje bakterijskih beljakovin in inhibira translokacijo peptidov.

Mehanizem rezistence

Rezistenca na azitromicin je lahko podedovana ali pridobljena. Trije glavni mehanizmi rezistence pri bakterijah so sprememba tarčnega mesta, sprememba transporta antibiotika in prilagoditev na antibiotik. Popolna navzkrižna rezistenca na eritromicin, azitromicin, ostale makrolide in linkozamide obstaja med *Streptococcus pneumoniae*, betahemolitičnimi streptokoki skupine A, *Enterococcus faecalis* in *Staphylococcus aureus*, vključno z na meticilin rezistentnim *S. aureus* (MRSA).

Mejne vrednosti

Evropski odbor za preverjanje občutljivosti na protimikrobna zdravila EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (verzija 1.4, 2009):

Patogeni	Mejne vrednosti občutljivosti značilne za posamezno vrsto (občutljivi ≤/odporni>) ¹	
	občutljivi	odporni
<i>Staphylococcus</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> ²	≤ 0,12 mg/l	> 4 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

¹ Eritromicin se lahko uporablja za določanje občutljivosti na bakterije, ki so navedene v seznamu, za ostale makrolide (azitromicin, klaritromicin in roxithromicin). Makrolidi, ki se dajejo intravensko, delujejo proti *Legionella pneumophila* (eritromicin ≤ 1 mg/L za divji tip izolatov). Makrolidi se uporabljajo za zdravljenje okužb z *Campylobacter jejuni* (eritromicin ≤ 4 mg/L za divji tip izolatov). Azitromicin se uporablja za zdravljenje okužb z *S. Typhi* (≤ 16 mg/L za divji tip izolatov) in *Shigella spp.*

² Korelacija med minimalno inhibitorno koncentracijo (MIC) *H. Influenzae* makrolidom in kliničnim izidom je šibka. Zaradi tega so mejne vrednosti za makrolide in sorodne antibiotike merilo za razporeditev v kategorijo divjega tipa *H. Influenzae* kot intermediata.

Občutljivost

Prevalenca pridobljene odpornosti se razlikuje glede na geografsko področje, čas in določeno vrsto mikroorganizma. Zlasti pri zdravljenju težkih okužb je zato potrebno upoštevati lokalne podatke o odpornosti. Če je učinkovitost azitromicina pri zdravljenju nekaterih okužb vprašljiva, se je potrebno o stanju lokalne odpornosti posvetovati z ustrezno ustanovo ali odgovorno osebo.

Protibakterijski spekter azitromicina:

Mikroorganizmi, občutljivi na azitromicin
Aerobni grampozitivni mikroorganizmi
<i>Staphylococcus aureus</i> občutljiv na meticilin

<i>Streptococcus pneumoniae</i> občutljiv na penicilin
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobni gramnegativni mikroorganizmi
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Anaerobni mikroorganizmi
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
Ostali mikroorganizmi
<i>Chlamydia trachomatis</i>
Vrste mikroorganizmov, ki so lahko odporni
Aerobni grampozitivni mikroorganizmi
<i>Streptococcus pneumoniae</i> delno odporen na penicilin odporen na penicilin
Prirojeno odporni mikroorganizmi
Aerobni grampozitivni mikroorganizmi
<i>Enterococcus faecalis</i>
Staphylococci MRSA, MRSE*
Anaerobni mikroorganizmi
<i>Bacteroides fragilis</i> group

*stafilokoki, odporni na meticilin, imajo zelo visoko prevalenco odpornosti na makrolide in so uvrščeni v to polje, ker so redko občutljivi na azitromicin

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Biološka uporabnost po peroralnem dajanju je približno 37 %. Največje koncentracije v plazmi doseže azitromicin v dveh do treh urah po zaužitju.

Porazdelitev

Peroralno zaužit azitromicin se dobro porazdeli po telesu. Farmakokinetične raziskave so pokazale, da je koncentracija azitromicina v tkivih precej večja (tudi do 50-krat) od koncentracije v plazmi. Ta podatek kaže na močno porazdelitev v tkiva.

Vezava na beljakovine plazme je v območju od 12 % pri koncentraciji 0,5 µg/ml do 52 % pri koncentraciji 0,05 µg/ml. Povprečen volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{Vss}) je 31,1 l/kg.

Biotransformacija in izločanje

Razpolovni čas v plazmi odraža razpolovni čas v tkivih in znaša od 2 do 4 dni.

Približno 12 % intravensko danega odmerka azitromicina se izloči nespremenjenega v treh dneh z urinom.

Zelo velike koncentracije nespremenjenega azitromicina so našli v žolču. V žolču so odkrili tudi 10 presnovkov, ki so nastali z N- in O-demetilacijo, s hidroksilacijo dezozaminskih in aglikonskih obročev in z razgradnjo kladinoznega konjugata.

Primerjava rezultatov tekočinske kromatografije in mikrobiološke analize je pokazala, da presnovki azitromicina niso mikrobiološko aktivni.

V raziskavah na živalih so našli velike koncentracije azitromicina v fagocitih. Ugotovili so tudi, da se med aktivno fagocitozo izloči več azitromicina kot iz neaktivnih fagocitov. Posledično so bile v raziskavah na živalih koncentracije azitromicina v vnetnih žariščih zelo velike.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V raziskavah na živalih, v katerih so bili odmerki azitromicina do 40-krat večji od terapevtskih, je azitromicin povzročil reverzibilno fosfolipidozo, vendar v povezavi z njo niso zabeležili nikakršnih toksičnih učinkov. Pri bolnikih, ki so prejeli priporočene odmerke azitromicina, niso zabeležili nobenih toksičnih učinkov.

Kancerogenost

Ker je azitromicin namenjen kratkotrajnemu zdravljenju, dolgotrajnih raziskav na živalih z namenom ugotavljanja kancerogenosti niso izvedli. Znakov, ki bi kazali na morebitno kancerogenost, niso zabeležili.

Mutagenost

Z uporabo *in vivo* in *in vitro* testnih modelov niso našli nikakršnih dokazov za genetske ali kromosomske mutacije.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V raziskavah na živalih, v katerih so ugotavljali embriotoksičnost, niso na miših in podganah zabeležili nikakršnega teratogenega učinka. Pri podganah je azitromicin v odmerkih 100 in 200 mg/kg telesne mase na dan povzročil blago upočasnitev fetalne osifikacije in pridobivanja na telesni masi mater. V peri- in postnatalnih raziskavah na podganah so pri odmerku 50 mg/kg/dan in več zabeležili blago retardacijo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

- saharoza
- brezvodni natrijev fosfat (E339)
- hidroksipropilceluloza (E463)
- ksantanski gumi (E415*)
- aroma češnje
- aroma banane
- aroma vanilije
- brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Pripravljena peroralna suspenzija: 5 dni

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Pripravljena peroralna suspenzija: shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Sumamed za otroke 20 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo 20 ml je v obliki 50 ml HDPE-plastenke (polietilen visoke gostote) z za otroke varno zaporko.

Zdravilo Sumamed 20 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo je bel do rumenkast prašek z značilnim vonjem češnje/banane.

Vsaka HDPE-plastenka je v škatli s priloženo odmerni brizgo za peroralno odmerjanje; prostornina odmerne brizge je 5 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom*Priprava peroralne suspenzije*

Sumamed za otroke 20 mg/ml prašku za peroralno suspenzijo (20,925 g praška vsebuje 500 mg azitromicina) je potrebno dodati 12,0 ml prečiščene vode, da dobimo 25 ml homogene suspenzije. Po rekonstituciji vsaka plastenka vsebuje dodatnih 5 ml suspenzije, da se zagotovi popolno odmerjanje. 20 ml peroralne suspenzije vsebuje 400 mg azitromicina.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pliva Ljubljana d.o.o., Pot k sejmišču 35, 1231 Ljubljana-Črnuče, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/01472/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17.07.1992

Datum zadnjega podaljšanja: 13.10.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

04.10.2023