

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

SUMAMED S 500 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg azitromicina v obliki 524,109 mg azitromicina dihidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Sumamed S 500 mg filmsko obložene tablete so tablete svetlo modre barve, podolgovate, bikonveksne oblike z oznako »Pliva« na eni strani in »500« na drugi strani.

## 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, akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa, intersticijska in alveolarna pljučnica;
- okužb kože in podkožnega tkiva: srednje težke navadne akne, erythema chronicum migrans (prva stopnja lymške borelioze), erizipel, impetigo in sekundarna piodermija;
- spolno prenosljive bolezni: nezapleten uretritis/cervicitis;
- okužb želodca in dvanajstnika s *H. Pylori*.

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

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

*Odrasli, vključno s starostniki, in otroci s telesno maso, večjo od 45 kg*

Celokupni odmerek azitromicina za zdravljenje okužb zgornjega in spodnjega dela dihal, kože in mehkih tkiv (razen kroničnega migrirajočega eritema) je 1500 mg. Daje se tri dni po 500 mg na dan.

Celokupni odmerek za zdravljenje srednje težkih navadnih aken je 6000 mg. Priporočeno odmerjanje je: po 500 mg (ena tableta) enkrat dnevno prve tri dni, nato 500 mg sedmi dan zdravljenja ter nato po eno tableto vsakih 7 dni (enkrat tedensko). Celotno zdravljenje traja devet tednov.

Celokupni odmerek azitromicina za zdravljenje kroničnega migrirajočega eritema je 3000 mg. Daje se po sledeči shemi: 1000 mg (dve tableti v enkratnem odmerku) prvi dan, nato od drugega do petega dne po 500 mg (ena tableta) enkrat dnevno.

Priporočeni odmerek za zdravljenje nezapletenih genitalnih okužb, ki jih povzroča *Chlamydia trachomatis*, je 1000 mg v enkratnem odmerku.

Priporočeni odmerek za zdravljenje okužb želodca in dvanajstnika, ki jih povzroča *Helicobacter pylori*, je 1000 mg dnevno v kombinaciji z zdravili, ki zmanjšujejo izločanje želodčne kisline, in drugimi zdravili po navodilih zdravnika.

Zdravilo Sumamed S 500 mg filmsko obložene tablete je primerno le za otroke s telesno maso, večjo od 45 kg; ti lahko prejemajo odmerke za odrasle.

#### *Bolniki z ledvično okvaro*

Bolnikom z blago ledvično okvaro (očistek kreatenina > 40 ml/min) odmerka zdravila ni potrebno prilagajati. Previdnost je potrebna pri bolnikih, katerih očistek kreatenina 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 proaritmična stanja, je še posebej priporočljiva previdnost zaradi tveganja za razvoj srčne aritmije in torsades de pointes (glejte poglavje 4.4).

#### Način uporabe

Zdravilo Sumamed S 500 mg filmsko obložene tablete je potrebno jemati v enkratnem dnevnem odmerku. Pogoltniti je potrebno cele tablete.

Zdravilo Sumamed S 500 mg filmsko obložene tablete se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

### **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 proaritmičnim 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;
- 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.

#### 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 prejema 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).

Opravljene 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 rbdomiolizi 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 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 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 osehah, 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  $C_{max}$  sildenafila 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.

### **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 ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznan (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: psevdomembranski 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: ometica, zaspanost, disgevizija, parestezija  
 neznani: sinkopa, konvulzije, hipestezija, psihomotorična hiperaktivnost, anozmija, agevizija, 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: artralgija

**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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://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>) <sup>1</sup>	
	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> <sup>2</sup>	≤ 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

<sup>1</sup> 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.*

<sup>2</sup> 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 ustrežno ustanovo ali odgovorno osebo.

Protibakterijski spekter azitromicina:

<b>Običajno občutljive vrste</b>
<b>Aerobni grampozitivni mikroorganizmi</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> občutljiv na meticilin
<i>Streptococcus pneumoniae</i> občutljiv na penicilin
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<b>Aerobni gramnegativni mikroorganizmi</b>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<b>Anaerobni mikroorganizmi</b>
<i>Clostridium perfringens</i>

<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp</i>
<i>Porphyriomonas spp.</i>
<b>Ostali mikroorganizmi</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<b>Vrste mikroorganizmov, ki so lahko odporni</b>
<b>Aerobni grampozitivni mikroorganizmi</b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> delno odporen na penicilin odporen na penicilin
<b>Prirojeno odporni mikroorganizmi</b>
<b>Aerobni grampozitivni mikroorganizmi</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococci MRSA, MRSE*</i>
<b>Anaerobni mikroorganizmi</b>
<i>Bacteroides fragilis group</i>

\*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<sub>V<sub>ss</sub></sub>) 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 dezoaminskih 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 vnetih 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**

#### Jedro tablete:

- brezvodni kalcijev hidrogenfosfat (E341)
- hipromeloza (E464)
- koruzni škrob
- predgelirani škrob
- mikrokristalna celuloza (E460)
- natrijev lavrilsulfat
- magnezijev stearat (E572)

#### Filmska obloga:

- hipromeloza (E464)
- indigotin (E132)
- titanov dioksid (E171)
- polisorbat 80 (E433)
- smukec (E553b)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

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

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

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

Škatla z 2 filmsko obloženima tabletama (1 x 2 filmsko obloženih tablet v PVC/Al pretisnem omotu).

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

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

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

#### **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/92/01472/004

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

Datum prve odobritve: 17.07.1992

Datum zadnjega podaljšanja: 10.10.2008

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

18.05.2020