

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

## 1. IME ZDRAVILA

Azitromicin Krka 20 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo  
 Azitromicin Krka 40 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Azitromicin Krka 20 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo

1 ml peroralne suspenzije vsebuje 20 mg azitromicina (v obliki azitromicina dihidrata).

Azitromicin Krka 40 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo

1 ml peroralne suspenzije vsebuje 40 mg azitromicina (v obliki azitromicina dihidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 ml peroralne suspenzije vsebuje 773,24 mg saharoze in 1,47 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za peroralno suspenzijo

Bel do skoraj bel prašek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Azitromicin Krka se uporablja za zdravljenje naslednjih bakterijskih okužb, ki jih povzročajo za azitromicin občutljivi mikroorganizmi (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- akutni bakterijski sinusitis (primerno diagnosticiran)
- akutno bakterijsko vnetje srednjega ušesa (primerno diagnosticirano)
- faringitis, tonzilitis
- akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa (primerno diagnosticiranega)
- blaga do srednje huda zunajbolnišnična pljučnica
- blage do srednje hude okužbe kože in mehkih tkiv, npr. folikulitis, celulitis, erizipel
- nezapleten uretritis in cervicitis, ki ju povzroča *Chlamydia trachomatis*

Upoštevati je treba uradne smernice o ustrezni uporabi protibakterijskih zdravil.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Zdravilo Azitromicin Krka se vzame kot enkratni dnevni odmerek. Trajanje zdravljenja za različne infekcijske bolezni je navedeno spodaj.

#### Otroci in mladostniki, težki 45 kg ali več, odrasli in starejši:

Skupni odmerek je 1500 mg, ki ga bolniki jemljejo tri dni zapored po 500 mg. Alternativno lahko enak odmerek (1500 mg) bolniki jemljejo pet dni zapored, in sicer prvi dan 500 mg v enkratnem odmerku ter nato od drugega do petega dne po 250 mg enkrat dnevno.

PI_Text036659_3	- Updated:	Page 1 of 18
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri nezapletenem uretritisu in cervicitisu, ki ju povzroča *Chlamydia trachomatis*, je odmerek 1000 mg v enkratnem peroralnem odmerku.

Otroci in mladostniki, lažji od 45 kg:

Pri otrocih je skupni odmerek 30 mg/kg, odmerjanje je enkrat dnevno. Pri odmerjanju, ki traja tri dni se daje po 10 mg/kg. Pri odmerjanju, ki traja pet dni pa je prvi dan enkratni odmerek 10 mg/kg, nato pa naslednje štiri dni po 5 mg/kg na dan, kot to prikazujejo spodnje preglednice.

Azitromicin Krka 20 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo

Telesna masa (kg)	3-dnevno zdravljenje	5-dnevno zdravljenje		Vsebina steklenice
	1. do 3. dan 10 mg/kg/dan	1. dan 10 mg/kg/dan	2. do 5. dan 5 mg/kg/dan	
5 kg	2,5 ml	2,5 ml	1,25 ml	20 ml
6 kg	3 ml	3 ml	1,5 ml	20 ml
7 kg	3,5 ml	3,5 ml	1,75 ml	20 ml
8 kg	4 ml	4 ml	2 ml	20 ml
9 kg	4,5 ml	4,5 ml	2,25 ml	20 ml
10 kg	5 ml	5 ml	2,5 ml	20 ml
12 kg	6 ml	6 ml	3 ml	20 ml

Azitromicin Krka 40 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo

Telesna masa (kg)	3-dnevno zdravljenje	5-dnevno zdravljenje		Vsebina steklenice
	1. do 3. dan 10 mg/kg/dan	1. dan 10 mg/kg/dan	2. do 5. dan 5 mg/kg/dan	
10 kg	2,5 ml	2,5 ml	1,25 ml	15 ml
12 kg	3 ml	3 ml	1,5 ml	15 ml
14 kg	3,5 ml	3,5 ml	1,75 ml	15 ml
16 kg	4 ml	4 ml	2 ml	15 ml
17–25 kg	5 ml	5 ml	2,5 ml	15 ml
26–35 kg	7,5 ml	7,5 ml	3,75 ml	22,5 ml
36–45 kg	10 ml	10 ml	5 ml	30 ml
> 45 kg	12,5 ml	12,5 ml	6,25 ml	37,5 ml

Pri zdravljenju faringitisa, ki ga povzroča *Streptococcus pyogenes*, je odmerjanje specifično: v teh primerih je bil azitromicin učinkovit, kadar so ga otroci dobivali v enkratnem odmerku 10 mg/kg ali 20 mg/kg 3 dni, največji dnevni odmerek pa je bil 500 mg. Pri teh dveh odmerjanjih so opazili primerljiv klinični učinek, četudi je bila eradikacija bakterij pomembnejša pri dnevnom odmerjanju 20 mg/kg.

Vendar pa je penicilin za zdravljenje faringitisa, ki ga povzroča *Streptococcus pyogenes*, in za preprečevanje revmatske vročice, ki je njegova posledica, zdravilo prvega izbora.

Starejši bolniki:

Odmerjanje za starejše bolnike je enako kot za odrasle. Ker so lahko pri starejših bolnikih prisotna proaritmčna stanja, je pri teh bolnikih priporočljiva posebna previdnost zaradi tveganja za pojav srčne aritmije in *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.4).

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

#### Bolniki z ledvično okvaro:

Bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro (hitrost glomerularne filtracije 10–80 ml/min) odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.4).

Pri dajanju azitromicina bolnikom s hudo ledvično okvaro (hitrost glomerularne filtracije < 10 ml/min) je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### Bolniki z jetrno okvaro:

Bolnikom z blago do zmerno jetrno okvaro (razred A ali B po Child-Pughu) odmerka ni treba prilagajati. Ker se azitromicin presnavlja v jetrih in izloča z žolčem, ga je pri bolnikih s hudo boleznijo jeter treba uporabljati previdno. Raziskave z azitromicinom pri teh bolnikih niso bile opravljene (glejte poglavje 4.4).

#### Način uporabe

Pred uporabo je treba prašek za peroralno suspenzijo pripraviti z vodo, tako da nastane homogena suspenzija, glejte poglavje 6.6. Po pripravi se zdravilo lahko daje s pomočjo merilne brizge za peroralno dajanje. Prašek za peroralno suspenzijo, ki vsebuje azitromicin se daje v enkratnem dnevnem odmerku. Suspenzijo se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na azitromicin, eritromicin, kateri koli makrolidni ali ketolidni antibiotik ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

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

#### **Preobčutljivost**

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). 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 zdravilo prenehati jemati in uvesti ustrezno zdravljenje. Zdravniki morajo vedeti, da se lahko po prekinitvi simptomatskega zdravljenja simptomi alergije ponovno pojavijo.

#### **Hepatotoksičnost**

Ker se azitromicin izloča pretežno skozi jetra, je treba pri bolnikih s hudo boleznijo jeter azitromicin uporabljati previdno. Pri zdravljenju z azitromicinom so poročali o fulminantnem hepatitisu, ki bi lahko vodil v smrtno nevarno odpoved jeter (glejte poglavje 4.8). Nekateri bolniki so morda imeli že obstoječo bolezen jeter ali pa so jemali druga hepatotoksična zdravila.

Poročali so o nenormalnem delovanju jeter, hepatitisu, holestatski zlatenici, jetrni nekrozi in odpovedi jeter, od katerih so nekateri povzročili smrt.

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 treba takoj opraviti teste/preiskave delovanja jeter. Jemanje azitromicina je treba prekiniti, če pride do okvarjenega delovanja jeter.

#### **Infantilna hipertrofična pilorična stenoza (*IHPS-infantile hypertrophic pyloric stenosis*)**

Po uporabi azitromicina pri novorojenčkih (starih do 42 dni) so poročali o infantilni hipertrofični pilorični stenozii. Starše in skrbnike je treba poučiti, da morajo v primeru bruhanja ali razdražljivost pri

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

hranjenju obvestiti zdravnika.

### Derivati ergot alkaloidov

Pri bolnikih, ki so prejeli derivate ergot alkaloidov, je sočasno jemanje nekaterih makrolidnih antibiotikov povzročilo ergotizem. Podatkov o možnosti medsebojnega delovanja med derivati ergot alkaloidov in azitromicinom ni. Kljub temu pa se zaradi teoretične možnosti pojava ergotizma, azitromicin in derivati ergot alkaloidov ne smejo jemati sočasno.

### Superinfekcija

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

### Driska, povezana s *Clostridioides difficile*

Pri uporabi skoraj vseh protibakterijskih zdravil, vključno z azitromicinom, so poročali o driski, povezani z bakterijo *Clostridioides difficile* (CDAD). Resnost obolenja lahko sega od blage driske do kolitisa s smrtnim izidom. Zdravljenje s protibakterijskimi zdravili spremeni normalno floro v debelem črevesu, 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.

### Ledvična okvara

Bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro (hitrost glomerularne filtracije 10–80 ml/min) odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (hitrost glomerulne filtracije < 10 ml/min) so opazili 33 % povečanje sistemske izpostavljenosti azitromicinu (glejte poglavje 5.2).

### Podaljšanje intervala QT

Med zdravljenjem z drugimi makrolidi, tudi z azitromicinom, so opazili podaljšanje repolarizacije srca in intervala QT, kar povzroči tveganje za pojav srčnih aritmij in *torsades de pointes*. (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s proaritmičnimi stanji (zlasti ženskah in starejših bolnikih) je treba azitromicin uporabljati previdno, saj lahko pri njih obstaja povečano tveganje za pojav ventrikularnih aritmij (vključno s *torsades de pointes*), ki lahko povzročijo zastoj srca (lahko smrten); med te bolnike sodijo:

- bolniki s prirojenim ali dokumentiranim pridobljenim podaljšanim intervalom QT
- bolniki, ki se trenutno zdravijo z drugimi učinkovinami, za katere je znano, da podaljšujejo interval QT, kot so antiaritmiki razreda IA (kinidin in prokainamid) in III (dofetilid, amiodaron in sotalol), cisaprid in terfenadin; antipsihotiki, kot je pimozid; antidepresivi, kot je citalopram; in fluorokinoloni, kot sta moksifloksacin in levofloksacin; ter klorokin ali hidroksiklorokin
- bolniki z elektrolitskimi motnjami, zlasti s hipokaliemijo in hipomagneziemijo
- bolniki s klinično pomembno bradikardijo, srčno aritmijo ali hudim srčnim popuščanjem
- starejši bolniki so lahko bolj dovzetni za učinke, povezane z zdravili, na interval QT

### Miastenija gravis

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

### Streptokokne okužbe

Za zdravljenje faringitisa in tonzilitisa, ki ju povzroča *Streptococcus pyogenes*, in za preprečevanje akutne revmatične vročice je zdravilo prve izbire penicilin. Običajno je azitromicin učinkovit pri

PI_Text036659_3	- Updated:	Page 4 of 18
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

zdravljenju streptokoknih okužb orofarinksa, ni pa na voljo podatkov, ki bi pokazali učinkovitost azitromicina pri preprečevanju akutne revmatične vročice.

### **Pediatrična populacija**

Varnost in učinkovitost za preprečevanje ali zdravljenje MAC (*Mycobacterium avium complex*) pri otrocih nista bili ugotovljeni.

Azitromicin ni primeren za zdravljenje hudih okužb, pri katerih je treba hitro doseči visoko koncentracijo antibiotika v krvi.

### **Preden se predpiše azitromicin, je treba upoštevati naslednje:**

Pri izbiri azitromicina za zdravljenje posameznega bolnika je treba upoštevati primernost uporabe makrolidnega antibiotika na osnovi ustrezne diagnostike za potrditev bakterijske etiologije okužbe v odobrenih indikacijah in prevalece odpornosti na azitromicin ali druge makrolide.

Na področjih z veliko pogostostjo pojavljanja odpornosti na eritromicin A je še posebej pomembno, da se upošteva razvoj vzorca občutljivosti na azitromicin in druge antibiotike.

Tako kot velja za druge makrolide, so v nekaterih evropskih državah poročali o visoki stopnji odpornosti *Streptococcus pneumoniae* na azitromicin (glejte poglavje 5.1). To je treba upoštevati pri zdravljenju okužb, ki jih povzroča *Streptococcus pneumoniae*.

Pri bakterijskem faringitisu je uporaba azitromicina priporočena samo takrat, ko zdravljenje prvega izbora z betalaktami ni možno.

### **Okužbe kože in mehkih tkiv**

Najpogostejši povzročitelj okužb mehkih tkiv *Staphylococcus aureus* je pogosto odporen na azitromicin, zato je pred zdravljenjem okužb mehkih tkiv z azitromicinom treba opraviti test občutljivosti.

### **Okužene opekliške rane**

Azitromicin ni indiciran za zdravljenje okuženih opekliških ran.

### **Spolno prenosljive bolezni**

V primeru spolno prenosljivih bolezni je treba izključiti sočasno prisotno okužbo s *T. pallidum*.

### **Nevrološke ali psihiatrične bolezni**

Azitromicin je treba previdno uporabljati pri bolnikih z nevrološkimi ali s psihiatričnimi motnjami.

### **Saharoza**

6,5 ml suspenzije vsebuje 5 g saharoze. To morajo upoštevati sladkorni bolniki. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali s pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

### **Natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija v 12,5 ml suspenzije (to je najvišji 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 najvišje koncentracije v serumu zmanjšale za približno 25 %. Bolniki, ki prejemajo azitromicin in antacide, ne smejo jemati

PI_Text036659_3	- Updated:	Page 5 of 18
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

obeh zdravil sočasno. Sočasna uporaba azitromicina v zrnkih s podaljšanim sproščanjem za peroralno suspenzijo in enkratnega 20 ml odmerka zdravila, ki vsebuje aluminijev hidroksid in magnezijev hidroksid, ni vplivala na hitrost in obseg absorpcije azitromicina. Azitromicin je treba vzeti najmanj 1 uro pred antacidi ali 2 uri po antacidih.

*Cetirizin:* Pri zdravih prostovoljcih petdnevno sočasno jemanje azitromicina in 20 mg cetirizina v stanju dinamičnega ravnovesja ni imelo za posledico nobenih farmakokinetičnih interakcij in nobenih pomembnih sprememb v intervalu QT.

*Didanozin (dideoksiinozin):* Pri šestih preiskovancih, pozitivnih na HIV, ki so dnevno vzeli 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 ravnovesja.

*Digoksin in kolhicin:* Poročali so, da sočasna uporaba makrolidnih antibiotikov, vključno z azitromicinom, in substratov P-glikoproteina, kot sta digoksin in kolhicin, povzroči povišano serumsko koncentracijo substrata P-glikoproteina. Pri sočasnem dajanju azitromicina in substratov P-glikoproteina, kot je digoksin, je zato treba upoštevati možnost povišane serumske koncentracije digoksina. 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 z urinom. Vendar pa so se ob jemanju azitromicina povišale koncentracije klinično aktivnega presnovka fosforiliranega zidovudina 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 interakcij z zdravili, kakršne je mogoče opaziti pri eritromicinu in drugih makrolidih. Azitromicin ne povzroča indukcije ali inaktivacije jetrnega citokroma P450 preko kompleksa citokrom-presnovok.

*Ergot alkaloidi:* Zaradi teoretične možnosti pojava ergotizma sočasna uporaba azitromicina in derivatov ergot alkaloidov ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Opravljene so bile farmakokinetične raziskave o medsebojnem delovanju azitromicina in naslednjih zdravil, za katera je znano, da se v veliki meri presnavlja preko citokroma P450.

*Astemizol, alfentanil:* O medsebojnem delovanju z astemizolom in alfentanilom ni podatkov. Zaradi znanega povečanja učinka teh zdravil, kadar se uporabljata sočasno z makrolidnim antibiotikom eritromicinom, je pri sočasni uporabi teh zdravil z azitromicinom priporočljiva previdnost.

*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). Vendar pa so v obdobju trženja pri bolnikih, ki so sočasno prejemali azitromicin in statine, poročali o primerih rhabdomiolize.

*Karbamazepin:* V raziskavi farmakokinetičnih interakcij, v kateri so sodelovali zdravi prostovoljci, niso opazili pomembnega vpliva na plazemske koncentracije karbamazepina oziroma njegovega aktivnega presnovka pri bolnikih, ki so sočasno prejemali azitromicin.

*Cisaprid:* Cisaprid se v jetrih presnavlja z encimom CYP 3A4. Ker makrolidi ta encim zavirajo, lahko sočasno dajanje cisapridda povzroči dodatno podaljšanje QT intervala, ventrikularne aritmije in *torsades de pointes*.

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

*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 kumarinski antikoagulanti:* V raziskavi farmakokinetičnih interakcij pri zdravih prostovoljcih azitromicin ni spremenil antikoagulacijskega učinka enkratnega 15 mg odmerka varfarina. V obdobju trženja so pri sočasni uporabi azitromicina in peroralnih kumarinskih antikoagulantov poročali o okrepljenem antikoagulacijskem učinku. Čeprav vzročno razmerje ni bilo dokazano, je treba pri bolnikih, ki dobivajo azitromicin hkrati s peroralnimi kumarinskimi antikoagulanti, razmisliti o pogostnosti spremljanja protrombinskega časa.

*Ciklosporin:* V farmakokinetični raziskavi pri zdravih prostovoljcih, ki so tri dni prejeli peroralni odmerek azitromicina 500 mg/dan, nato pa so prejeli enkratni peroralni odmerek ciklosporina 10 mg/kg, sta bili vrednosti  $C_{max}$  in  $AUC_{0-5}$  ciklosporina pomembno povečani. Zato se je treba za sočasno uporabo teh zdravil odločiti previdno. Če je sočasno jemanje teh dveh zdravil nujno, je treba spremljati koncentracije ciklosporina, odmerek pa ustrezno prilagoditi.

#### *Efavirenz*

Pri sočasnem dajanju enkratnega 600 mg odmerka azitromicina in 400 mg odmerka efavirenza dnevno 7 dni ni prišlo do klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

*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  $C_{max}$  (18 %) azitromicina.

*Indinavir:* Sočasna uporaba enkratnega 1200 mg odmerka azitromicina ni statistično pomembno vplivala na farmakokinetiko indinavirja, ki so ga v odmerku po 800 mg dajali trikrat dnevno 5 dni.

*Metilprednizolon:* V raziskavi farmakokinetičnih interakcij pri zdravih prostovoljcih azitromicin ni imel pomembnega vpliva na farmakokinetiko metilprednizolona.

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

*Nelfinavir:* Pri sočasnem dajanju azitromicina (1200 mg) in nelfinavirja v stanju dinamičnega ravnovesja (750 mg trikrat dnevno) se je povešala koncentracija azitromicina. Opazili niso nobenih klinično pomembnih neželenih učinkov in prilagajanje odmerjanja 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 zdravih prostovoljcih moškega spola ni bilo dokazov o vplivu azitromicina (500 mg dnevno 3 dni) na AUC in  $C_{max}$  sildenafila ali njegovega glavnega presnovka v obtoku.

*Terfenadin:* V farmakokinetičnih raziskavah ni bilo dokazov o medsebojnem delovanju azitromicina in terfenadina. V redkih primerih možnosti takšnega medsebojnega delovanja niso mogli povsem izključiti, vendar pa ni bilo nobenih posebnih dokazov, da je do interakcije res prišlo.

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

*Teofilin:* Pri sočasnem dajanju azitromicina in teofilina zdravim prostovoljcem ni dokazov o klinično pomembnem farmakokinetičnem medsebojnem delovanju. Glede na to, da so poročali o medsebojnem delovanju drugih makrolidov s teofilinom, je priporočljivo biti pozoren na znake, ki nakazujejo povišanje koncentracij teofilina.

*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 pomembnega vpliva na nobeno farmakokinetično spremenljivko pri triazolamu v primerjavi s triazolamom in placebom.

*Trimetoprim/sulfametoksazol:* Sočasno dajanje trimetoprima/sulfametoksazola (160 mg/800 mg) 7 dni in 1200 mg azitromicina sedmi dan ni imelo nobenega pomembnega vpliva na najvišje koncentracije, na celokupno izpostavljenost ali izločanje z urinom tako trimetoprima kot sulfametoksazola. Serumske koncentracije azitromicina so bile podobne kot v drugih raziskavah.

*Učinkovine, ki podaljšajo interval QT:* Azitromicin se ne sme uporabljati sočasno z drugimi učinkovinami, ki podaljšajo interval QT npr. hidroksiklorokin in klorokin (glejte poglavje 4.4).

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi azitromicina pri nosečnicah. V raziskavah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih so za azitromicin dokazali, da prehaja preko placente, vendar niso opazili nobenih teratogenih učinkov (glejte poglavje 5.3). Kar zadeva uporabo učinkovine med nosečnostjo, varnost azitromicina ni bila potrjena, zato ga nosečnicam dajemo samo, če so koristi večje od tveganja.

##### Dojenje

Poročali so, da se azitromicin izloča v materino mleko. Omejeni podatki, ki so na voljo iz objavljene literature, kažejo, da je azitromicin prisoten v materinem mleku v ocenjenem najvišjem srednjem dnevnom odmerku od 0,1 do 0,7 mg/kg/dan. Pri dojenih otrocih niso opazili resnih neželenih učinkov azitromicina. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Azitromicin Krka, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

##### Plodnost

V raziskavah plodnosti pri podganah so po dajanju azitromicina opazili zmanjšano število brejosti. Pomen te ugotovitve pri človeku ni znan.

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

Ni dokazov, da bi azitromicin vplival na bolnikovo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Vendar pa se zaradi pojava neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8) lahko spremeni sposobnost reagiranja in zmanjša sposobnost aktivnega sodelovanja v cestnem prometu in upravljanja strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

V spodnji razpredelnici so neželeni učinki, ugotovljeni med kliničnimi raziskavami in 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 je definirana v skladu z naslednjim dogovorom:

- 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  $< 1/1.000$ ),



1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- zelo redki (< 1/10.000),
- neznana pogostnost (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 in temeljijo na izkušnjah iz kliničnih raziskav in spremljanju v obdobju trženja

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>			kandidoza, vaginalna okužba, pljučnica, glivična okužba, bakterijska okužba, faringitis, gastroenteritis, težave z dihalo, rinitis, oralna kandidoza		pseudomembranski kolitis (glejte poglavje 4.4)
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>			levkopenija, nevtropenija, eozinofilija		trombocitopenija, hemolitična anemija
<b>Bolezni imunskega sistema</b>			angioedem, preobčutljivost		anafilaktična reakcija (glejte poglavje 4.4)
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>			anoreksija		
<b>Psihiatrične motnje</b>			živčnost, nespečnost	agitacija	agresija, anksioznost, delirij, halucinacije
<b>Bolezni živčevja</b>		glavobol	omotica, zaspanost, disgevizija, parestezija		sinkopa, konvulzije, hipestezija, psihomotorična hiperaktivnost, anozmija, agevizija, parozmija, miastenija gravis (glejte poglavje 4.4)
<b>Očesne bolezni</b>			motnje vida		
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami</b>			motnje sluha, vrtoglavica		okvare sluha, vključno z gluhostjo in/ali s tinitusom

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

<b>labirinta</b>					
<b>Srčne bolezni</b>			palpitacije		<i>torsades de pointes</i> (glejte poglavje 4.4), aritmija (glejte poglavje 4.4), vključno z ventrikularno tahikardijo, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu (glejte poglavje 4.4),
<b>Žilne bolezni</b>			vročinski obliv		hipotenzija
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>			dispneja, epistaksa		
<b>Bolezni prebavil</b>	driska	bruhanje, bolečine v trebuhu, navzea	zaprtje, napenjanje, dispepsija, gastritis, disfagija, napihnjenost, suha usta, spahovanje, razjede v ustih, hipersalivacija		pankreatitis, spremenjena barva jezika
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>				nenormalno delovanje jeter, holestatična zlatenica	odpoved delovanja jeter (redko je imela za posledico smrt) (glejte poglavje 4.4), fulminantni hepatitis, jetrna nekroza
<b>Bolezni kože in podkožja</b>			izpuščaj, pruritus, koprivnica, dermatitis, suha koža, hiperhidroza	preobčutljivostna reakcija na svetlobo, akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (glejte poglavje 4.4)	Steven-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem
<b>Bolezni mišično-</b>			osteoartritis, mialgija,		artralgija

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

<b>skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>			bolečine v hrbtu, bolečine v vratu		
<b>Bolezni sečil</b>			dizurija, bolečina v ledvicah		akutna odpoved delovanja ledvic, intersticijski nefritis
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>			metroragija, testikularne motnje		
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>			edemi, astenija, slabo počutje, utrujenost, otekanje obraza, bolečine v prsnem košu, pireksija, bolečine, periferni edem		
<b>Preiskave</b>		zmanjšano število limfocitov, povečano število eozinofilcev, zmanjšana koncentracija bikarbonata v krvi, povečano število bazofilcev, monocitov in nevtrofilcev	povečanje aspartat-aminotransferaz, povečanje analin-aminotransferaz, povišana koncentracija bilirubina, sečnine in kreatinina v krvi, nenormalne vrednosti kalija v krvi, povišana koncentracija alkalne fosfataze v krvi, povišana koncentracija kloridnih ionov, povišana koncentracija glukoze, povišano število trombocitov, zmanjšan hematokrit, povišana koncentracija bikarbonata, nenormalne		

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

			vrednosti natrija		
<b>Poškodbe in zastrupitve</b>			zapleti po posegih		

Neželeni učinki, ki so morebiti ali verjetno povezani s preprečevanjem in z zdravljenjem okužbe z bakterijo *Mycobacterium avium complex* in temeljijo na izkušnjah iz kliničnih raziskav in spremljanju v obdobju trženja. Ti neželeni učinki se po vrsti ali pogostnosti razlikujejo od tistih, o katerih so poročali pri uporabi formulacij s takojšnjim ali podaljšanim sproščanjem.

	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 to < 1/100)
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>		anoreksija	
<b>Bolezni živčevja</b>		omotica, glavobol, parestezija, disgevizija	hipestezija
<b>Očesne bolezni</b>		motnje vida	
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>		gluhost	okvare sluha, tinitus
<b>Srčne bolezni</b>			palpitacije
<b>Bolezni prebavil</b>	driska, bolečine v trebuhu, navzea, napenjanje, neprijeten občutek v trebuhu, mehko blato		
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>			hepatitis
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		izpuščaj, pruritus	Stevens-Johnsonov sindrom, preobčutljivostna reakcija na svetlobo
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		artralgija	
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		utrujenost	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)

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

## 4.9 Preveliko odmerjanje

### Simptomi

Neželeni dogodki, ki se pojavijo po zaužitju odmerkov, večjih od priporočenih, so podobni tistim, ki se pojavijo med jemanjem priporočenih odmerkov. Običajni simptomi prevelikega odmerjanja makrolidnih antibiotikov so reverzibilna izguba sluha, huda navzea, bruhanje in driska.

### Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja so v skladu s potrebami indicirani splošni simptomatski in podporni ukrepi.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, makrolidni antibiotiki, oznaka ATC: J01FA10.

### Mehanizem delovanja:

Zdravilo Azitromicin Krka je makrolidni antibiotik iz skupine azalidov. Molekula je bila sintetizirana z vključitvijo dušikovega atoma v laktonski obroč eritromicina A. Mehanizem delovanja azitromicina temelji na zaviranju tvorbe bakterijskih beljakovin z vezavo na ribosomno podenoto 50S in zaviranjem translokacije peptidov.

### Razmerje med farmakokinetiko (FK) in farmakodinamiko (FD):

Pri azitromicinu je razmerje AUC/MIC najpomembnejši parameter FK/FD, ki je v najtesnejši zvezi z učinkovitostjo azitromicina.

### Mehanizem odpornosti:

Odpornost grampozitivnih mikroorganizmov na makrolide običajno vključuje spremembo v mestu vezave protimikrobnega zdravila. Vrsto odpornosti mLSB (glejte spodaj), ki je pri stafilokokih lahko konstitutivna ali pa jo pri stafilokokih in streptokokih sproži izpostavljenost določenim makrolidom, povzročijo različni pridobljeni geni (iz družine *erm*), ki kodirajo metilaze, katerih cilj delovanja je peptidiltransferazni center 23S ribosomske RNA.

Metilacija zavira vezavo antibakterijskih zdravil na ribosom, zato pride do navzkrižne odpornosti na makrolide (vsi makrolidi, kadar je odpornost konstitutivna), linkozamide in streptogramine vrste B, ne pa na streptogramine vrste A. Manj pogosti mehanizmi odpornosti vključujejo razgradnjo protimikrobnega zdravila z inaktivirajočimi encimi, kot so esteraze, in aktivni efluks protimikrobnega zdravila iz bakterije.

Gramnegativni mikroorganizmi so lahko naravno odporni na makrolide, ker makrolidi ne morejo učinkovito prodreti skozi njihovo zunanjo celično membrano. Makrolidi, ki imajo boljšo sposobnost penetracije, so lahko učinkoviti proti nekaterim gramnegativnim organizmom.

Gramnegativni organizmi lahko prav tako tvorijo ribosomske metilaze ali encime, ki inaktivirajo makrolide.

### Mejne vrednosti

Mejne vrednosti občutljivosti na azitromicin za tipične bakterijske patogene:

Evropski odbor za preverjanje občutljivosti na protimikrobna zdravila (EUCAST – European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

PI_Text036659_3	- Updated:	Page 13 of 18
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Patogeni	Mejna vrednost MIK (mg/l)	
	občutljivi (mg/l)	odporni (mg/l)
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus spp.</i> (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>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25	> 0,5

### Občutljivost

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

### Razpredelnica občutljivosti

<b>Običajno občutljive vrste</b>
<b>Aerobni, grampozitivni mikroorganizmi</b>
<i>Mycobacterium avium</i> <sup>o</sup>
<i>Streptococcus pyogenes</i> <sup>1</sup>
<b>Aerobni, gramnegativni mikroorganizmi</b>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>s</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>o</sup>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<b>Drugi mikroorganizmi</b>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <sup>o</sup>
<i>Chlamydia trachomatis</i> <sup>o</sup>
<i>Legionella spp.</i> <sup>o</sup>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <sup>o</sup>
<b>Vrste, pri katerih lahko pridobljena odpornost predstavlja težavo</b>
<b>Aerobni, grampozitivni mikroorganizmi</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (občutljiv na meticilin)
<i>Staphylococcus aureus</i> (odporen na meticilin) <sup>+</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<b>Naravno odporni organizmi</b>
<b>Aerobni, gramnegativni mikroorganizmi</b>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>

<sup>o</sup> V času priprave besedila posodobljeni podatki niso bili razpoložljivi. V primarni literaturi, standardnih delih in smernicah zdravljenja je občutljivost predpostavljena.

<sup>1</sup> Odpornost v nekaterih raziskavah ≥ 10 %.

<sup>s</sup> Vrste z naravno srednjo občutljivostjo (če ni prisoten pridobljen mehanizem odpornosti)

<sup>+</sup> Odpornost > 50 % v vsaj eni regiji EU.

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

### Pediatrična populacija

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 artemisinina, saj neinferiornost v primerjavi s zdravili proti malariji, priporočenih pri zdravljenju nezapletene malarije ni bila dosežena.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Biolška uporabnost po peroralnem dajanju je približno 37-odstotna. Najvišjo koncentracijo v plazmi doseže 2 do 3 ure po zaužitju. Srednja najvišja koncentracija ( $C_{max}$ ) po enkratnem peroralnem odmerku po 500 mg je približno 0,4 µg/ml.

### Porazdelitev

Peroralno uporabljen azitromicin se dobro porazdeli po celem telesu. Farmakokinetične raziskave so pokazale, da so koncentracije azitromicina v tkivih veliko večje kot v plazmi (do 50-krat), kar pomeni, da se zdravilo dobro veže na tkiva. Koncentracija v tarčnih tkivih, npr. pljučih, tonzilah in prostati, presega  $MIK_{90}$  za možne patogene mikroorganizme že po enkratnem odmerku po 500 mg. V raziskavah na živalih so našli visoke koncentracije azitromicina v fagocitih. Ugotovili so tudi, da se med aktivno fagocitozo sprostijo višje koncentracije azitromicina kot iz neaktivnih fagocitov. Posledično so bile v raziskavah na živalih koncentracije azitromicina v vnetnih žariščih velike. Vezava azitromicina na serumske beljakovine je odvisna od serumske koncentracije in znaša od 12 % pri koncentraciji 0,5 µg/ml do 52 % pri koncentraciji 0,05 µg/ml. Povprečen volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je 31,1 l/kg.

### Biotransformacija in izločanje

Končni razpolovni čas izločanja v plazmi odraža razpolovni čas v tkivih in znaša 2 do 4 dni. Približno 12 % intravensko danega odmerka se izloči nespremenjenega z urinom v treh dneh. Zelo visoke koncentracije nespremenjenega azitromicina so našli v žolču. V žolču so odkrili tudi 10 presnovkov, ki so nastali z N- in O-demetilacijo, hidroksilacijo dezozaminskega in aglikonskega obroča in razgradnjo kladinoznega konjugata. Primerjava rezultatov tekočinske kromatografije in mikrobioloških analiz je pokazala, da presnovki azitromicina niso mikrobiološko aktivni.

### Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov:

#### *Ledvična okvara*

Po enkratnem peroralnem odmerku 1 g azitromicina sta se pri osebah z blago do zmerno ledvično okvaro (hitrost glomerularne filtracije 10–80 ml/min) srednja  $C_{max}$  in  $AUC_{0-120}$  v primerjavi z normalnim delovanjem ledvic (hitrost glomerularne filtracije > 80 ml/min) povečali za 5,1 % oziroma 4,2 %. Pri osebah s hudo ledvično okvaro sta se v primerjavi z normalnim delovanjem ledvic srednja  $C_{max}$  in  $AUC_{0-120}$  zvišali za 61 % oziroma za 35 %.

#### *Jetrna okvara*

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro ni dokazov o pomembnejši spremembi serumske farmakokinetike azitromicina v primerjavi z normalnim delovanjem jeter. Pri teh bolnikih se zdi, da se koncentracija azitromicina v urinu poveča, morda zato, da se na ta način nadomesti zmanjšan jetrni očistek.

#### *Starejši*

Farmakokinetika azitromicina pri starejših moških je bila podobna kot pri mladih odraslih. Pri starejših ženskah so opazili zvišanje najvišje plazemske koncentracije (30 do 50 %), vendar pa ni prišlo do pomembnega kopičenja azitromicina.

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri starejših prostovoljcih (> 65 let) so po 5-dnevnem zdravljenju vedno opazili večje (29 %) vrednosti AUC kot pri mlajših prostovoljcih (< 40 let). Vendar se te razlike ne zdijo klinično pomembne; prilagoditev odmerka ni potrebna.

#### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetiko so preučevali pri pediatričnih bolnikih, starih od 4 mesecev do 15 let, ki so prejeli kapsule, granule ali suspenzijo. Pri odmerku 10 mg/kg prvi dan, ki mu je sledil odmerek 5 mg/kg drugi do peti dan, je bila  $C_{max}$  po treh dneh nekoliko manjša kot pri odraslih, in sicer 224 µg/l pri otrocih, starih od 0,6 do 5 let, in 383 µg/l pri otrocih, starih od 6 do 15 let. Razpolovni čas pri starejših otrocih in mladostnikih, ki je znašal 36 h, je bil v območju pričakovanih vrednosti za odrasle.

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

V poskusih na živalih je azitromicin v odmerkih, ki so bili do 40-krat večji od terapevtskih, povzročil reverzibilno fosfolipidozo, ki pa praviloma ni imela toksikoloških posledic.

Elektrofiziološke raziskave so pokazale, da azitromicin podaljša interval QT.

#### Kancerogeni potencial:

Ker je zdravilo namenjeno samo za kratkotrajno zdravljenje, dolgotrajnih raziskav na živalih z namenom ugotavljanja kancerogenosti niso izvedli. V drugih raziskavah niso opazili znakov kancerogenega delovanja.

#### Mutageni potencial:

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

#### Vpliv na sposobnost razmnoževanja:

V raziskavah embriotoksičnosti azitromicina pri miših in podganah niso opazili teratogenih učinkov. Pri podganah je azitromicin v odmerkih 100 in 200 mg/kg telesne mase na dan povzročil blago zapoznelo zakostenevanje pri plodu in pridobivanje na teži breje podganje samice. V peri- in postnatalnih raziskavah pri podganah so po zdravljenju z odmerkom azitromicina 50 mg/kg na dan ali več opazili blago retardacijo.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

saharoza  
hidroksipropilceluloza  
brezvodni natrijev fosfat (E339)  
ksantanski gumi  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
aroma banane (saharoza, maltodekstrin, arabski gumi, aroma)  
aroma divje češnje (saharoza, maltodekstrin, arabski gumi, aroma)  
aroma vanilje (maltodekstrin, aroma, naravna aroma)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.



1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

### 6.3 Rok uporabnosti

*Pred pripravo:* 2 leti

*Po rekonstituciji:*

Steklenice po 15 ml, 20 ml in 22,5 ml suspenzije:

Po rekonstituciji je treba zdravilo porabiti v 5 dneh. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Steklenice po 30 ml in 37,5 ml suspenzije:

Po rekonstituciji je treba zdravilo porabiti v 10 dneh. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenica (rjavo steklo), za otroke varna navojna zaporka iz PP/PE z obročkom:

20 mg/ml:

- 16,38 g praška za pripravo 20 ml peroralne suspenzije (s 400 mg azitromicina), v škatli.

40 mg/ml:

- 12,6 g praška za pripravo 15 ml peroralne suspenzije (s 600 mg azitromicina), v škatli.

- 18,9 g praška za pripravo 22,5 ml peroralne suspenzije (z 900 mg azitromicina), v škatli.

- 25,2 g praška za pripravo 30 ml peroralne suspenzije (s 1200 mg azitromicina), v škatli.

- 31,5 g praška za pripravo 37,5 ml peroralne suspenzije (s 1500 mg azitromicina), v škatli.

V pakiranju je priložena 10 ml brizga za peroralno dajanje iz PE/PP, umerjena na 0,25 ml, z nastavkom.

Da se zagotovi dajanje celotnega odmerka, vsebuje pripravljena suspenzija dodatnih 5 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

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

Peroralna suspenzija je homogena suspenzija od blede rumene do rjavkasto rumene barve z značilnim okusom po banani in divji češnji.

#### Azitromicin Krka 20 mg/ml

Priprava suspenzije:

Dobro pretresite vsebnik s praškom. Z merilno pipeto/valjem/brizgo (priloženo v škatli) dodajte 11 ml prečiščene vode prašku. Med dodajanjem vode držite steklenico nagnjeno, tako da večina prahu ni na dnu steklenice, sicer se lahko zatakne na dno. Ko dodate navedeno količino vode, steklenico tesno zaprite in jo takoj obrnite, tako da se prašek pomeša z vodo, in dobro pretresite. To pomaga pri oblikovanju homogene suspenzije. Prašek mora biti popolnoma dispergirani!

Zaradi izgube pri dajanju se pripravi večja količina suspenzije.

#### Azitromicin Krka 40 mg/ml

Priprava suspenzije:

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Dobro pretresite vsebnik s praškom. Z merilno pipeto/valjem/brizgo (priloženo v škatli) dodajte spodaj navedeno količino vode prašku.

Zaradi izgube pri dajanju se pripravi večja količina suspenzije.

Za pripravo 15 ml (600 mg) suspenzije: dodajte 9,0 ml vode.

Za pripravo 22,5 ml (900 mg) suspenzije: dodajte 12,5 ml vode.

Za pripravo 30 ml (1200 mg) suspenzije: dodajte 16,0 ml vode.

Za pripravo 37,5 ml (1500 mg) suspenzije: dodajte 19,0 ml vode.

Med dodajanjem vode držite steklenico nagnjeno, tako da večina prahu ni na dnu steklenice, sicer se lahko zatakne na dno.

Ko dodate navedeno količino vode, steklenico tesno zaprite in jo takoj obrnite, tako da se prašek pomeša z vodo, in dobro pretresite. To pomaga pri oblikovanju homogene suspenzije. Prašek mora biti popolnoma dispergirani!

Pred uporabo steklenico odprite in namestite nastavek za brizgo v vrat steklenice.

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

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/14/00246/006-010

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

Datum prve odobritve: 5. 4. 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 28. 10. 2021

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

30. 8. 2022