

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Azitromicin Lek 200 mg/5 ml prašek za peroralno suspenzijo

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

5 ml pripravljene peroralne suspenzije zdravila Azitromicin Lek vsebuje 204,8 mg azitromicina v obliki monohidrata, kar ustreza 200 mg azitromicina.

1 ml pripravljene peroralne suspenzije zdravila Azitromicin Lek vsebuje 40,96 mg azitromicina v obliki monohidrata, kar ustreza 40 mg azitromicina.

Pomožne snovi: saharoza in aspartam (E951). 5 ml peroralne suspenzije vsebuje 3,70483 g saharoze in 0,030 g aspartama.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za peroralno suspenzijo

Bel ali skoraj bel kristalinični prašek.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Azitromicin Lek prašek za peroralno suspenzijo je indicirano za zdravljenje naslednjih infekcij, kadar jih povzročajo mikroorganizmi, ki so občutljivi za azitromicin (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- infekcije zgornjih dihalnih poti: sinuzitis, faringitis, tonzilitis
- akutno vnetje srednjega ušesa
- infekcije spodnjih dihalnih poti, akutni bronhitis in blaga do zmerna izvenbolnišnična pljučnica
- infekcije kože in mehkih tkiv
- nezapleten uretritis in cervicitis, ki ju povzroča *Chlamydia trachomatis*

Upoštevati je potrebno uradne smernice o pravilni uporabi antimikrobnih zdravil. Zdravilo Azitromicin Lek ni zdravilo prvega izbora za empirično zdravljenje infekcij na področjih, kjer je prevalenca rezistentnih sevov 10 % ali več (glejte poglavje 5.1).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odrasli

Za zdravljenje nezapletenega uretritisa in cervitisa, ki ju povzroča *Chlamydia trachomatis*, je odmerjanje 1000 mg v enkratnem peroralnem odmerku.

Pri vseh drugih indikacijah je celotni odmerek 1500 mg, ki ga bolnik jemlje po 500 mg na dan, tri dni zaporedoma. Enak celotni odmerek (1500 mg) se alternativno lahko jemlje tudi 5 dni, in sicer 500 mg prvi dan in nato po 250 mg od 2. do 5. dne.

Za zdravljenje teh bolnikov so na voljo tudi druge farmacevtske oblike.

### Starejši bolniki

Starejšim bolnikom se lahko daje enak odmerek kot odraslim.

### Otroci in mladostniki (< 18 let)

Pri otrocih, starejših od enega leta, je celotni odmerek 30 mg/kg, ki se ga jemlje enkrat na dan po 10 mg/kg tri ali pet dni, in sicer prvi dan enkratni odmerek 10 mg/kg, nato pa naslednje 4 dni po 5 mg/kg na dan, kot to prikazujejo spodnje preglednice. O uporabi pri otrocih, mlajših od 1 leta, je podatkov malo.

Teža (kg)	3-dnevno zdravljenje	5-dnevno zdravljenje		Vsebina stekleničke
	1. – 3. dan 10 mg/kg/dan	1. dan 10 mg/kg/dan	2. – 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	22,5 ml + 15 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 opazovali primerljiv klinični učinek, četudi je bila eradikacija bakterij pomembnejša pri dnevnem 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.

### Bolniki z ledvično insuficienco

Pri bolnikih z blago do zmerno ledvično insuficienco (GFR 10–80 ml/min (0,17–1,33 ml/s)) odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 4.4).

### Bolniki z jetrno insuficienco

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno insuficienco odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 4.4).

### Način uporabe

Pred uporabo je treba prašek pripraviti z vodo, tako da nastane bela do zmerno bela homogena suspenzija (glejte poglavje 6.6). Po pripravi se zdravilo lahko daje s pomočjo PE/PP brizge za peroralno uporabo.

Grenak priokus po zaužitju suspenzije lahko preprečimo tako, da takoj zatem popijemo sadni sok. Zdravilo Azitromicin prašek za peroralno suspenzijo se daje v enkratnem dnevnem odmerku. Suspenzijo se lahko jemlje skupaj s hrano.

### 4.3 Kontraindikacije

Uporaba zdravila je kontraindicirana pri bolnikih s preobčutljivostjo za azitromicin, eritromicin, vse makrolidne ali ketolidne antibiotike ali katerokoli pomožno snov (glejte poglavje 4.4 in 6.1).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tako kot pri eritromicinu in drugih makrolidih so tudi pri azitromicinu opazili redke resne alergijske reakcije, vključno z angioedemom in anafilakso (redko s smrtnim izidom). Pri nekaterih izmed teh reakcij na azitromicin je prišlo do ponovitve simptomov, zato je bilo potrebno daljše opazovanje in zdravljenje.

Ker so jetra glavna pot izločanja azitromicina, je potrebna pozornost pri uporabi azitromicina pri bolnikih z znatnim obolenjem jeter. Pri azitromicinu so poročali o primerih fulminantnega hepatitisa, ki lahko vodi do smrtno nevarne odpovedi jeter (glejte poglavje 4.8). Če se pojavijo znaki in simptomi jetrne disfunkcije, kot je hitro razvijajoča astenija v povezavi z zlatenico, temnim urinom, nagnjenostjo h krvavitvam ali jetrno encefalopatijo, je potrebno izvesti teste/preiskave delovanja jeter.

Pri bolnikih, ki prejemajo derivate ergotamina in sočasno jemljejo tudi nekatere makrolidne antibiotike, se lahko pojavi ergotizem. Podatkov o možnih interakcijah med derivati ergotamina in azitromicina ni. Zaradi teoretične možnosti ergotizma bolnik ne sme sočasno jemati azitromicina in derivatov ergotamine (glejte poglavje 4.5).

Kot pri pripravi kateregakoli antibiotika se priporoča opazovanje znakov superinfekcije z neobčutljivimi organizmi, vključno z glivicami.

Pri uporabi skoraj vseh antibiotikov, vključno z azitromicinom, so poročali o driski, ki jo povzroča *Clostridium difficile* (CDAD), njena stopnja izraženosti pa lahko sega od blage driske do usodnega kolitisa. Zdravljenje z antibiotiki spremeni normalno floro debelega črevesa, kar lahko vodi v razrast *C. difficile*.

*C. difficile* proizvaja toksine A in B, ki pripomorejo k razvoju CDAD. Sevi *C. difficile*, ki proizvajajo hipertoksine, povzročajo povečano obolevnost in smrtnost, saj so te okužbe odporne na zdravljenje z antibiotiki in lahko zahtevajo kolektomijo. Pri vseh bolnikih, pri katerih se po uporabi antibiotikov pojavi driska, je potrebno pomisliti na CDAD. Poznati moramo natančno zgodovino zdravljenja, saj so o pojavu CDAD poročali tudi dva meseca po antibiotičnem zdravljenju..

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (GFR < 10 ml/min), so opazili 33% povečanje sistemske izpostavljenosti na azitromicin (glejte poglavje 5.2).

Pri zdravljenju z drugimi makrolidi so opazili podaljšano repolarizacijo in QT interval, kar je imelo za posledico tveganje pojava srčnih aritmij in torsade de pointes. Primerljivega učinka z azitromicinom ne moremo v celoti izključiti pri bolnikih, pri katerih je tveganje podaljšane

repolarizacije srca večje (glejte poglavje 4.8). Zaradi tega je potrebna previdnost pri zdravljenju z azitromicinom pri bolnikih:

- s kongenitalno ali dokumentirano pridobljeno QT prolongacijo,
- ki se trenutno zdravijo skupaj z drugimi zdravilnimi učinkovinami, ki so znane po tem, da podaljšujejo QT interval, kot so antiaritmiki razreda IA in III, cisaprid in terfenadin,
- z elektrolitnimi motnjami, posebno v primerih hipokaliemije in hipomagneziemije,
- s klinično relevantno bradikardijo, srčno aritmijo ali hudo srčno insuficienco.

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

Varnost in učinkovitost uporabe zdravila Azitromicin Lek za preprečevanje ali zdravljenje okužbe z mikobakterijo (MAC) pri otrocih ni bila ugotovljena.

### **Preden predpišemo azitromicin, moramo upoštevati sledeče:**

Zdravilo Azitromicin Lek prašek za peroralno raztopino ni primerno za zdravljenje hudih okužb, kjer je hitro potrebna visoka koncentracija antibiotika v krvi.

Na področjih z visoko incidenco rezistence na eritromicin A je še posebej pomembno upoštevati evolucijo vzorca občutljivosti za azitromicin in druge antibiotike.

Tako kot za druge makrolide obstajajo v nekaterih evropskih državah poročila o visokem nivoju rezistence *Streptococcus pneumoniae* (> 30 %) na azitromicin (glejte poglavje 5.1). To je treba upoštevati pri zdravljenju infekcij, ki jih povzroča *Streptococcus pneumoniae*.

#### Faringitis/tonzilitis

Azitromicin ni zdravilo prvega izbora za zdravljenje faringitisa in tonzilitisa, ki ju povzroča *Streptococcus pyogenes*. Za zdravljenje omenjenih obolenj in profilakso revmatske vročice je zdravilo prvega izbora penicilin.

#### Sinusitis

Pogosto azitromicin ni učinkovina prvega izbora za zdravljenje sinusitisa.

#### Akutni otitis media

Pogosto azitromicin ni učinkovina prvega izbora za zdravljenje akutnega vnetja srednjega ušesa.

#### Inficirane opekline

Azitromicin ni indiciran za zdravljenje inficiranih opeklin.

#### Spolno prenosljive bolezni

V primeru spolno prenosljivih bolezni je potrebno izključiti sočasno infekcijo s *T. palladium*.

Azitromicin moramo uporabljati previdno pri bolnikih z nevrološkimi ali psihiatričnimi motnjami.

Previdnost pri bolnikih z diabetesom: 5 ml rekonstituirane suspenzije vsebuje 3,7 g saharoze.

Zdravilo vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali s pomanjkanjem saharaza-izomaltaze ne smejo uporabljati tega zdravila.

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

### *Antacidi*

V farmakokinetični raziskavi učinka sočasnega jemanja antacidov in azitromicina ni bilo opaziti učinka na celotno biološko razpoložljivost, čeprav so se maksimalne koncentracije v serumu zmanjšale za približno 25 %. Azitromicin je treba zaužiti vsaj 1 uro pred ali 2 uri po antacidih.

### *Cetirizin*

Petdnevna sočasna uporaba azitromicina in 20 mg cetirizina pri zdravih prostovoljcih v stanju dinamičnega ravnovesja ni pokazala farmakokinetičnih interakcij in signifikantnih sprememb v QT intervalu.

### *Didanozini (Dideoksiinozin)*

Sočasna uporaba 1200 mg azitromicina na dan s 400 mg didanozina na dan pri 6, HIV pozitivnih, preiskovancih v primerjavi s placebom ni imela vpliva na farmakokinetiko didanozina v stanju dnamičnega ravnovesja.

### *Digoksin*

Znano je, da nekateri makrolidni antibiotiki poslabšajo presnovo digoksina v črevesju. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z azitromicinom in digoksinom, je treba upoštevati možnost povečanja koncentracije.

### *Zidovudin*

Enkratni odmerki 1000 mg azitromicina in večkratni odmerki 600 mg ali 1200 mg azitromicina niso vplivali na plazemsko farmakokinetiko ali izločanje zidovudina ali njegovega presnovka glukuronida z urinom. Vendar pa se je ob jemanju azitromicina koncentracija fosforiliranega zidovudina, klinično aktivnega presnovka, povečala v perifernih mononuklearnih krvnih celicah. Klinični pomen te ugotovitve še ni znan, vendar pa bi utegnila za bolnike predstavljati prednost.

Azitromicin nima pomembnih interakcij s sistemom citokromov P450 v jetrih. Najverjetneje ni podvržen enakim farmakokinetičnim interakcijam, kot jih poznamo pri eritromicinu in drugih makrolidih. Do indukcije ali inaktivacije jetrnih citokromov P450 preko kompleksa citokrom-metabolit pri azitromicinu ne pride.

### *Derivati ergotamina*

Ker obstaja teoretična možnost pojava ergotizma, sočasna uporaba azitromicina in ergot derivatov ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Izvedene so bile farmakokinetične študije azitromicina in spodaj naštetih učinkovin, za katere je znano, da so podvržene znatni presnovi preko sistema citokrom P450.

### *Astemizol, alfentanil*

O medsebojnem delovanju z astemizolom ali alfentanilom ni znanih podatkov. Pri sočasni uporabi teh dveh zdravil z azitromicinom je kljub temu potrebna previdnost, saj je znano, da se učinek teh dveh zdravil ob sočasnem jemanju z makrolidnim antibiotikom eritromicinom okrepi.

#### *Atorvastatin*

Ob sočasni uporabi atorvastatina (10 mg dnevno) in azitromicina (500 mg dnevno) se plazemska koncentracija atorvastatina ne spremeni (na podlagi testa inhibicije HMG CoA-reduktaze).

#### *Karbamazepin*

V študiji farmakokinetičnih interakcij na zdravih prostovoljcih niso opazili pomembnega učinka na farmakokinetiko karbamazepina ali aktivni presnovek karbamazepina.

#### *Cimetidin*

V farmakokinetični študiji, kjer so preiskovali učinek enkratnega odmerka cimetidina, vzetega 2 uri pred azitromicinom, niso opazili vpliva na farmakokinetiko azitromicina.

#### *Peroralni kumarinski antikoagulanti*

V študiji farmakokinetičnih interakcij na zdravih prostovoljcih azitromicin ni spremenil antikoagulacijskega učinka enega odmerka 15 mg varfarina. V postmarketinškem obdobju poročajo o povečani antikoagulaciji pri sočasnem jemanju azitromicina in peroralnih kumarinskih antikoagulantov. Čeprav vzročne povezanosti niso potrdili, je treba pogosto meriti protrombinski čas pri bolnikih, ki jemljejo peroralne kumarinske antikoagulate.

#### *Ciklosporin*

V farmakokinetični študiji na zdravih prostovoljcih, ki so 3 dni peroralno prejeli 500 mg azitromicina na dan, po tem pa še peroralni odmerek 10 mg/kg ciklosporina, sta se vrednosti  $C_{max}$  in  $AUC_{0-5}$  ciklosporina znatno povečali. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi teh učinkovin. Če je sočasna uporaba potrebna, je treba nadzorovati koncentracijo ciklosporina in po potrebi odmerke ustrezno prilagoditi.

#### *Efavirenz*

Pri sočasni uporabi enkratnega odmerka 600 mg azitromicina in 400 mg efavirenza dnevno, 7 dni, niso poročali o nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcijah.

#### *Flukonazol*

Sočasna uporaba enkratnega odmerka 1200 mg azitromicina ni vplivala na farmakokinetiko enkratnega odmerka 800 mg flukonazola. Celokupna izpostavljenost in razpolovni čas azitromicina sta ostala nespremenjena po sočasni uporabi z flukonazolom, vendar pa so poročali o nesignifikantnem zmanjšanju  $C_{max}$  (18 %) azitromicina.

#### *Indinavir*

Sočasna uporaba enkratnega odmerka 1200 mg azitromicina ni imela statistično pomembnega učinka na farmakokinetiko indinavirja, danega v odmerku 800 mg trikrat dnevno, 5 dni zapored.

#### *Metilprednizolon*

V farmakokinetični študiji medsebojnega delovanja pri zdravih prostovoljcih azitromicin ni imel pomembnejšega učinka na farmakokinetiko metilprednizolona.

#### *Midazolam*

Pri zdravih prostovoljcih sočasna uporaba 500 mg azitromicina dnevno, 3 dni, ni povzročila klinično signifikantnih sprememb v farmakokinetiki in farmakodinamiki enkratnega odmerka 15 mg midazolama.

### *Nelfinavir*

Sočasna uporaba 1200 mg azitromicina in nelfinavirja v stanju dinamičnega ravnovesja (750 mg trikrat dnevno) se je odražala v zvišanju koncentracije azitromicina. Klinično signifikantni neželeni učinki niso bili opaženi in prilagajanje odmerka ni potrebno.

### *Rifabutin*

Sočasno jemanje azitromicina in rifabutina ni vplivalo na serumsko koncentracijo enega ali drugega zdravila.

Pri bolnikih, ki so sočasno prejeli azitromicin in rifabutin, so opazili nevtropenijo. Kljub dejstvu, da so nevtropenijo povezovali z uporabo rifabutina, pa niso ugotovili vzročne povezave s kombinacijo z azitromicinom (glejte poglavje 4.8).

### *Sildenafil*

Pri normalnih zdravih moških prostovoljcih niso opazili nobenega učinka azitromicina (500 mg dnevno, 3 dni) na AUC in  $C_{max}$  sildenafilila ali njegovega glavnega metabolita v obtoku.

### *Terfenadin*

Iz farmakokinetičnih študij je razvidno, da interakcij med azitromicinom in terfenadinom ni. Poročali so o redkih primerih, ko take interakcije ne moremo v celoti izključiti, vendar pa ni dokaza, da se je taka interakcija zgodila.

### *Teofilin*

Farmakokinetične raziskave na zdravih prostovoljcih niso pokazale klinično significantne farmakokinetične interakcije ob sočasni uporabi azitromicina s teofilinom. Ker poročajo o medsebojnem delovanju drugih makrolidov s teofilinom, se priporoča natančno spremljanje bolnika, če pride do pojava znakov, ki nakazujejo dvig koncentracije teofilina.

### *Triazolam*

Pri 14 zdravih prostovoljcih sočasno dajanje 500 mg azitromicina prvi dan in 250 mg drugi dan, skupaj z 0,125 mg triazolama drugi dan, ni imelo nobenega pomembnega vpliva na katerikoli farmakokinetični parameter triazolama v primerjavi s triazolamom in placebom.

### *Trimetopim/sulfametoksazol*

Pri 7-dnevni sočasni uporabi trimetoprim/sulfametoksazol DS (160 mg/800 mg) in 1200 mg azitromicina na sedmi dan ni bilo significantnega učinka na najvišje koncentracije, celokupno izpostavljenost ali izločanje z urinom tako za trimetoprim kot za sulfametoksazol. Serumske koncentracije azitromicina so bile primerljive kot v drugih študijah.

## **4.6 Nosečnost in dojenje**

Izvedene so bile študije reprodukcije živali do odmerkov, ki povročajo toksičnost pri samičkah. Te študije niso pokazale, da bi azitromicin škodoval zarodku. Vendar pa ustreznih in dobro nadzorovanih študij na nosečnicah ni. Ker pa z reprodukcijskimi študijami na živalih ne moremo vedno napovedati učinka na ljudeh, se azitromicin med nosečnostjo lahko uporablja le kadar je to nujno potrebno.

Podatkov o izločanju v materino mleko ni. Ker pa se veliko zdravil izloča v materino mleko, se azitromicina v času dojenja ne sme uporabljati, razen če zdravnik določi, da morebitne koristi opravičujejo možna tveganja za otroka.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

O vplivu azitromicina na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji ni dokazov. Med izvajanjem teh dejavnosti je treba upoštevati možnost pojava neželenih učinkov, in sicer omotičnosti in konvulzij.

#### 4.8 Neželeni učinki

V tem poglavju so neželeni učinki definirani takole:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni možno oceniti).

Za vsako skupino so neželeni učinki naštetni po padajoči resnosti.

**Neželeni učinki, ki so morda ali verjetno povezani z azitromicinom, na podlagi kliničnih preskušanj in postmarketinškega nadzora:**

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcije in parazitske bolezni	Občasni	kandidiaza, ustna kandidiaza, vaginalne okužbe
	Neznana	pseudomembranski kolitis (glejte poglavje 4.4)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Občasni	levkopenija, nevtropenija
	Neznana	trombocitopenija, hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema	Občasni	angioedem, preobčutljivost
	Neznana	anafilaktična reakcija (glejte poglavje 4.4)
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti	anoreksija
Psihiatrične motnje	Občasni	nervoza
	Redki	vznemirjenost
	Neznana	agresivnost, anksioznost
Bolezni živčevja	Pogosti	omotica, glavobol, parastezija, disgevizija
	Občasni	hipoastezija, somnolenca, nespečnost
	Neznana	sinkopa, konvulzije, psihomotorična hiperaktivnost, spremembe vonja in/ali okusa, miastenija gravis (glejte poglavje 4.4)
Očesne bolezni	Pogosti	motnje vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Pogosti	izguba sluha
	Občasni	motnje sluha, tinitus
	Redki	vrtoglavica
Srčne bolezni	Občasni	palpitacije
	Neznana	Torsades de pointes (glejte poglavje 4.4), aritmija (glejte poglavje 4.4) vključno z ventrikularno tahikardijo
Žilne bolezni	Neznana	hipotenzija
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	driska, bolečina v trebuhu, slabost, napenjanje
	Pogosti	bruhanje, dispepsija
	Občasni	gastritis, zaprtje
	Neznana	pankreatitis, razbarvanje jezika
Bolezni jeter, žolčnika	Občasni	hepatitis

in žolčevodov	Redki	nenormalno delovanje jeter
	Neznana	odpoved jeter (glejte poglavje 4.4)*, fulminantni hepatitis, hepatična nekroza, holestatska zlatenica
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	izpuščaj, pruritus
	Občasni	Steven-Johnsonov sindrom, fotosenzibilna reakcija, urtikarija
	Neznana	toksična epidermalna nekroliza, eritema multiforme
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Pogosti	artralgija
Bolezni sečil	Neznana	akutna odpoved ledvic, intersticijski nefritis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pogosti	utrujenost
	Občasni	bolečina v prsnem košu, edem, slabo počutje, astenija
Preiskave	Pogosti	zmanjšano število limfocitov, zmanjšano število eozinofilcev, znižana vrednost bikarbonata v krvi
	Občasni	zvečana vrednost aspartat aminotransferaze, zvečana vrednost alanin aminotransferaze, zvečana vrednost bilirubina v krvi, zvečana vrednost sečne kisline v krvi, nenormala vrednost kalija v krvi
	Neznana	elektrokardiogram - podaljšan QT interval (glejte poglavje 4.4)

\* v redkih primerih s smrtnim izidom

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi, ki so se pojavili pri prevelikem odmerjanju, so bili podobni kot znani neželeni učinki pri običajnem odmerjanju. V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno izpiranje želodca ter ustrezno simptomatsko in splošno podporno zdravljenje.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

#### Splošne značilnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, makrolidni antibiotiki, azitromicin.

Oznaka ATC: J01FA10

#### Način delovanja

Azitromicin je azalid, podskupina makrolidnih antibiotikov. Z vezavo na 50S-ribosomsko podenoto se azitromicin izogne translokaciji peptidnih verig z ene strani ribosoma na drugo. Na ta način se prepreči od RNA odvisna proteinska sinteza v občutljivih organizmih.

#### PK/PD odnos

Za azitromicin je AUC/MIC glavni PK/PD parameter, ki dobro korelira z učinkovitostjo azitromicina.

#### Mehanizem rezistence

Rezistenca za azitromicin je lahko podedovana ali pridobljena. Obstajajo trije glavni mehanizmi bakterijske rezistence: alteracija ciljnega mesta, alteracija antibiotičnega transporta in modifikacija antibiotika.

Kompletna navzkrižna rezistenca obstaja med *Streptococcus pneumoniae*, betahemolitičnim streptokokom skupine A, *Enterococcus faecalis* in *Streptococcus aureus*, vključno z meticilin rezistentnim *S. aureus* (MRSA) za eritromicin, azitromicin, druge makrolide in linkozamide.

#### **Vrednosti (breakpoints)**

Skladno z CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) so bile za azitromicin določene naslednje vrednosti:

- občutljivost  $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ ; rezistenca  $\geq 8 \mu\text{g/ml}$
- *Haemophilus* spp.: občutljivost  $\leq 4 \mu\text{g/ml}$
- *Streptococcus pneumoniae* in *Streptococcus pyogenes*: občutljivost  $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ ; rezistenca  $\geq 2 \mu\text{g/ml}$

#### **Občutljivost**

Prevalenca pridobljene rezistence lahko varira geografsko in časovno za določene vrste; lokalna informacija o rezistenci je zaželeno, posebno ko gre za zdravljenje hudih infekcij. Če je potrebno, je smiselno poiskati strokovno pomoč, če je lokalna prevalenca rezistence taka, da je učinkovitost zdravljenja pri določenih tipih infekcije vprašljiva.

Patogeni, za katere je rezistenca lahko problem: prevalenca rezistence je enaka ali večja od 10 % v vsaj eni državi Evropske unije.

Tabela občutljivosti

<b>Običajno občutljive vrste</b>
Aerobni gramnegativni mikroorganizmi <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Drugi mikroorganizmi <i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella pneumophila</i>
<i>Mycobacterium avium</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
<b>Vrste, kjer je pridobljena rezistenca lahko problem</b>
Aerobni grampozitivni mikroorganizmi <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * <i>Streptococcus pyogenes</i> *
Drugi mikroorganizmi <i>Ureaplasma urealyticum</i>
<b>Mikroorganizmi z prirojeno rezistenco</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> – na meticilin in eritromicin odporni sevi

*Streptococcus pneumoniae* – na penicilin odporni sevi  
*Escherichia coli*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Klebsiella* spp.

\* Klinična učinkovitost je bila dokazana na občutljivih izoliranih organizmih za odobreno klinično indikacijo.

## 5.2 FARMAKOKINETIČNE LASTNOSTI

### *Absorpcija*

Biološka razpoložljivost azitromicina po peroralni aplikaciji je približno 37 %. Maksimalna koncentracija v serumu je bila dosežena 2–3 ure po zaužitju zdravila.

### *Porazdelitev*

Po peroralni aplikaciji se azitromicin porazdeli po celotnem organizmu. Farmakokinetične raziskave jasno kažejo višje koncentracije azitromicina v tkivih kot v plazmi (do 50-krat višje od najvišje opazovane koncentracije v plazmi). To kaže na to, da se substanca v tkivih veže v znatnih količinah.

Koncentracije v inficiranih tkivih, npr. pljučih, mandeljnih in prostati, so višje od  $MRC_{90}$  najbolj pogostih povzročiteljev po enkratnem odmerku 500 mg.

Vezava azitromicina na beljakovine v serumu je različna in je glede na koncentracijo v serumu od 52 % pri 0,05 mg/l do 12 % pri 0,5 mg/l. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je 31,1 l/kg.

### *Izločanje*

Končni razpolovni čas izločanja iz plazme tesno sledi razpolovnemu času izginjanja azitromicina iz tkiva, tj. 2 do 4 dni.

Približno 12 % intravensko apliciranega odmerka azitromicina se v 3 dneh izloči z urinom v nespremenjeni obliki. Visoke koncentracije nespremenjenega azitromicina so našli v človeškem žolču. Tu so zasledili tudi deset presnovkov (nastalih z N- in O-demetilacijo, hidroksilacijo dezozaminskih in aglikonskih obročev in s cepitvijo kladinoznega konjugata). Primerjava metod tekoče kromatografije in mikrobiološkega ocenjevanja kaže, da so presnovki mikrobiološko neaktivni.

Na živalskih modelih so našli visoke koncentracije azitromicina v fagocitih. Ugotovili so tudi, da se med aktivno fagocitozo sproščajo višje koncentracije azitromicina kot med neaktivno fagocitozo. Na živalskih modelih se je pokazalo, da ta proces prispeva k akumulaciji azitromicina v okuženem tkivu.

### Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

#### *Oslabljeno delovanje ledvic*

Po enkratnem peroralnem odmerku 1 g azitromicina se je pri osebah z blago do zmerno ledvično okvaro (hitrost glomerulne filtracije 10–80 ml/min (0,17–1,33 ml/s)) povprečna vrednost  $C_{max}$  in  $AUC_{0-120}$  povečala za 5,1 % in 4,2 % v primerjavi z osebami z normalnim ledvičnim delovanjem (GFR > 80 ml/min (0,17–1,33 ml/s)). Pri osebah s hudo ledvično okvaro pa se je povprečna vrednost  $C_{max}$  in  $AUC_{0-120}$  povečala za 61 % in 35 % v primerjavi z normalnimi vrednostmi.

#### *Oslabljeno delovanje jeter*

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro ni dokazov o izrazitih spremembah farmakokinetike azitromicina v serumu v primerjavi z bolniki, ki imajo normalno jetrno delovanje. Kaže, da se pri teh bolnikih izločanje azitromicina z urinom poveča. Morda se to zgodi zaradi kompenzacije zmanjšanega jetrnega očistka.

#### *Starejši*

Farmakokinetika azitromicina pri starejših moških je bila podobna farmakokinetiki pri mladih odraslih. Vendar pa pri starejših ženskah, kljub opaženim povečanim najvišjim koncentracijam (povečane za 30–50 %), ni prišlo do pomembne akumulacije zdravila.

#### *Dojenčki, malčki, otroci in mladostniki*

Farmakokinetiko so preučevali pri otrocih, starih od 4 mesece do 15 let, ki so jemali 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 dosežena  $C_{max}$  rahlo nižja kot pri odraslih, in sicer je znašala 224 mikrogramov/l pri otrocih, starih 0,6–5 let, ki so prejeli zdravilo tri dni, ter 383 mikrogramov/l pri otrocih, stari 6–15 let. Pri starejših otrocih je  $t_{1/2}$  znašal 36 ur in je bil v pričakovanih mejah, ki so običajne za odrasle.

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

V poskusih na živalih, v katerih so bili uporabljeni odmerki 40-krat višji od kliničnih terapevtskih odmerkov, so ugotovili, da je azitromicin povzročil reverzibilno fosfolipidozo, vendar pa v povezavi s tem praviloma niso opazili pravih toksikoloških posledic. Pomen tega odkritja za ljudi, ki jemljejo azitromicin v skladu s priporočili, ni znan.

Elektrofiziološke preiskave so pokazale, da azitromicin podaljša interval QT.

#### *Mutageni potencial*

Ni dokazov o možnih genetskih in kromosomskih mutacij v testnih modelih *in vivo* in *in vitro*.

#### *Vpliv na sposobnost razmnoževanja*

V študijah embriotoksičnosti pri miših in podganah niso opazili teratogenih učinkov. Pri podganah je azitromicin v odmerkih po 100 in 200 mg/kg telesne teže/dan vodil do blage retardacije v fetalni osifikaciji in do povečanja telesne teže pri materi. V peri-/postnatalnih študijah pri podganah so opazili blago retardacijo v psihičnem razvoju in zaostanek v razvoju refleksov po zdravljenju z azitromicinom v odmerkih po 50 mg/kg/dan in več.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

saharoza  
ksantanski gumi  
hidroksipropilceluloza (E463)  
brezvodni natrijev fosfat  
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)  
aspartam (E951)  
aroma karamele  
titanov dioksid (E171)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

36 mesecev

Pripravljena suspenzija: 10 dni.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Neodprta steklenička: Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Pripravljena suspenzija: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Steklenička iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno zaporko in obročkom..  
10 ml brizga za odmerjanje zdravila iz polietilena in polipropilena (PE/PP) granduirana na 0,25 ml.

Vsebina stekleničke po pripravi: 15 ml (600 mg), 20 ml (800 mg), 22,5 ml (900 mg), 30 ml (1200 mg) ali 37,5 ml (1500 mg).

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

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

Priprava suspenzije:

Stekleničko pretresite, da se prašek v njej razrahlja. Prašku dodajte spodaj navedeno količino vode.

15 ml (600 mg) steklenička: dodajte 7,5 ml vode

20 ml (800 mg) steklenička: dodajte 10,0 ml vode

22,5 ml (900 mg) steklenička: dodajte 11,0 ml vode

30 ml (1200 mg) steklenička: dodajte 15,0 ml vode

37,5 ml (1500 mg) steklenička: dodajte 18,5 ml vode

Stekleničko stresajte, da dobite belo do skoraj belo homogeno suspenzijo. Pri uporabi morate adapter brizge namestiti v vrat stekleničke in zamašek odpreti.

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

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

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

5363-I-212/08 (20 ml suspenzije)

5363-I-213/08 (30 ml suspenzije)

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

11.2.2008

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

27.5.2011