

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 je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

Pediatrični bolniki, stari 6 mesecev in več, s telesno maso manj kot 45 kg

- akutni streptokokni tonzilitis in faringitis;
- akutni bakterijski sinusitis;
- akutni bakterijski otitis media;
- zunajbolnišnična pljučnica (CAP – community-acquired pneumonia);
- akutne bakterijske okužbe kože in kožnih struktur (ABSSSI – acute bacterial skin and skin structure infections).

Odrasli in mladostniki s telesno maso vsaj 45 kg, ki ne morejo pogoltniti trdnih farmacevtskih oblik:

Poleg zgoraj navedenih indikacij je to zdravilo indicirano tudi za zdravljenje:

- uretritisa in cervicitisa, ki ju povzroča *Chlamydia trachomatis*;
- odraslih bolnikov z akutnim poslabšanjem kroničnega bronhitisa.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pediatrični bolniki, stari 6 mesecev in več, s telesno maso manj kot 45 kg

Azitromicin je treba dati v obliki enkratnega dnevnega odmerka (glejte preglednico 1).

Preglednica 1: Priporočila za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih, starih 6 mesecev in več, s telesno maso manj kot 45 kg

Indikacija	Režim odmerjanja azitromicina
Akutni bakterijski sinusitis Zunajbolnišnična pljučnica Akutne bakterijske okužbe kože in kožnih struktur	10 mg/kg/dan, 3 dni ali 10 mg/kg na 1. dan, nato 5 mg/kg/dan od 2. do 5. dne
Akutni bakterijski otitis media	30 mg/kg v enkratnem odmerku ali 10 mg/kg/dan, 3 dni ali 10 mg/kg na 1. dan, nato 5 mg/kg/dan od 2. do 5. dne
Akutni streptokokni tonzilitis in faringitis	20 mg/kg/dan, 3 dni ali 12 mg/kg/dan, 5 dni
Upoštevati je treba režime zdravljenja, odmerke in trajanje zdravljenja, ki so priporočeni v posodobljenih smernicah zdravljenja za posamezno indikacijo.	

Dnevni odmerek azitromicina ne sme preseči odmerka za odrasle 500 mg na dan, z izjemo 1-dnevnega zdravljenja (enkratni odmerek) akutnega bakterijskega otitisa media, pri katerem se ne sme preseči največjega skupnega odmerka 1500 mg. Največji priporočeni skupni odmerek pri katerem koli zdravljenju pediatričnih bolnikov s telesno maso manj kot 45 kg je 1500 mg, z izjemo 5-dnevnega zdravljenja akutnega streptokoknega tonzilitisa in faringitisa. Glejte preglednico 2.

Preglednica 2: Največji priporočeni dnevni odmerki azitromicina glede na režim odmerjanja

Telesna masa (kg)	Največji odmerek azitromicina na dan				
	5 mg/kg (5-dnevni režim, od 2. do 5. dne)	10 mg/kg (3-dnevni režim ali 5- dnevni režim, 1. dan)	12 mg/kg (5-dnevni režim, streptokokni faringotonzilitis)	20 mg/kg (3-dnevni režim, streptokokni faringotonzilitis)	30 mg/kg (režim z enkratnim odmerkom, akutni otitis media)
7	35 mg	70 mg	84 mg	140 mg	210 mg
8	40 mg	80 mg	96 mg	160 mg	240 mg
9	45 mg	90 mg	108 mg	180 mg	270 mg
10	50 mg	100 mg	120 mg	200 mg	300 mg
11	55 mg	110 mg	132 mg	220 mg	330 mg
12	60 mg	120 mg	144 mg	240 mg	360 mg
13	65 mg	130 mg	156 mg	260 mg	390 mg
14	70 mg	140 mg	168 mg	280 mg	420 mg
15	75 mg	150 mg	180 mg	300 mg	450 mg
16–25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26–35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg#	900 mg

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

36–< 45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg [#]	1200 mg
---------	--------	--------	--------	---------------------	---------

[#] ne sme preseči odmerka za odrasle 500 mg na dan

Volumen, ki ga je treba dati, da se dosežejo zgoraj navedeni odmerki, je naveden v preglednici 3 in preglednici 4.

Preglednica 3: Priporočeni največji dnevni odmerki in ustrezni volumni peroralne suspenzije (20 mg/ml) za pediatrične bolnike, stare 6 mesecev in več, s telesno maso manj kot 45 kg

Telesna masa (kg)	Največji odmerek azitromicina na dan				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
7	2,00 ml (40 mg) ⁺	3,50 ml (70 mg)	4,50 ml (90 mg) ⁺⁺	7,00 ml (140 mg) [*]	10,50 ml (210 mg) [*]
8	2,00 ml (40 mg)	4,00 ml (80 mg)	5,00 ml (100 mg) ⁺⁺	8,00 ml (160 mg) [*]	12,00 ml (240 mg) [*]
9	2,50 ml (50 mg) ⁺	4,50 ml (90 mg)	5,50 ml (110 mg) ^{++*}	9,00 ml (180 mg) [*]	13,50 ml (270 mg) [*]
10	2,50 ml (50 mg)	5,00 ml (100 mg)	6,00 ml (120 mg) [*]	10,00 ml (200 mg) [*]	15,0 ml (300 mg) [*]
11	3,00 ml (60 mg) ⁺	5,50 ml (110 mg) [*]	6,50 ml (130 mg) ^{++*}	11,00 ml (220 mg) [*]	16,50 ml (330 mg) [*]
12	3,00 ml (60 mg)	6,00 ml (120 mg) [*]	7,50 ml (150 mg) ^{++*}	12,00 ml (240 mg) [*]	18,00 ml (360 mg) [*]
13	3,50 ml (70 mg) ⁺	6,50 ml (130 mg) [*]	8,00 ml (160 mg) ^{++*}	13,00 ml (260 mg) [*]	19,50 ml (390 mg) [*]
14	3,50 ml (70 mg)	7,00 ml (140 mg) [*]	8,50 ml (170 mg) ^{++*}	14,00 ml (280 mg) [*]	21,00 ml (420 mg) [*]
15	4,00 ml (80 mg) ⁺	7,50 ml (150 mg) [*]	9,00 ml (180 mg) [*]	15,00 ml (300 mg) [*]	22,50 ml (450 mg) [*]
16–25	5,00 ml (100 mg)	10,00 ml (200 mg) [*]	12,50 ml (250 mg) [*]	20,00 ml (400 mg) [*]	30,00 ml (600 mg) [*]
26–35	7,50 ml (150 mg) [*]	15,00 ml (300 mg) [*]	17,50 ml (350 mg) [*]	25,00 ml (500 mg) ^{*#}	45,00 ml (900 mg) [*]
36–< 45	10,00 ml (200 mg) [*]	20,00 ml (400 mg) [*]	22,50 ml (450 mg) [*]	25,00 ml (500 mg) ^{*#}	60,00 ml (1200 mg) [*]

⁺ Odmerek 5 mg/kg: priporočeni odmerki so 1,75 ml (35 mg), 2,25 ml (45 mg), 2,75 ml (55 mg), 3,25 ml (65 mg) in 3,75 ml (75 mg), ki jih je mogoče dati samo z brizgo za peroralno dajanje z oznakami po 0,25 ml. Te vrednosti so zaokrožene na ustrezen odmerek, ki ga je mogoče dati v primeru uporabe brizge za peroralno dajanje z oznakami po 0,50 ml.

⁺⁺ Odmerek 12 mg/kg: priporočeni odmerki so 4,20 ml (84 mg), 4,8 ml (96 mg), 5,4 ml (108 mg), 6,6 ml (132 mg), 7,2 ml (144 mg), 7,8 ml (156 mg) in 8,4 ml (168 mg), ki jih je mogoče dati samo z brizgo za peroralno dajanje z oznakami po 0,20 ml. Te vrednosti so zaokrožene na ustrezen odmerek, ki ga je mogoče dati v primeru uporabe brizge za peroralno dajanje z oznakami po 0,50 ml.

^{*} Za zdravljenje teh bolnikov je najprimernejši azitromicin 40 mg/ml (200 mg/5 ml) prašek za peroralno suspenzijo.

[#] ne sme preseči odmerka za odrasle 500 mg na dan

Preglednica 4: Priporočeni največji dnevni odmerki in ustrezni volumni peroralne suspenzije (40 mg/ml) za pediatrične bolnike, stare 6 mesecev in več, s telesno maso manj kot 45 kg

Telesna masa (kg)	Največji odmerek azitromicina na dan				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
7	1,00 ml	1,75 ml	2,25 ml	3,50 ml	5,25 ml

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	(40 mg)+*	(70 mg)*	(90 mg)++	(140 mg)	(210 mg)
8	1,00 ml (40 mg)*	2,00 ml (80 mg)*	2,50 ml (100 mg)++	4,00 ml (160 mg)	6,00 ml (240 mg)
9	1,25 ml (50 mg)+*	2,25 ml (90 mg)	2,75 ml (110 mg)++	4,50 ml (180 mg)	6,75 ml (270 mg)
10	1,25 ml (50 mg)*	2,50 ml (100 mg)	3,00 ml (120 mg)	5,00 ml (200 mg)	7,50 ml (300 mg)
11	1,50 ml (60 mg)+*	2,75 ml (110 mg)	3,25 ml (130 mg)++	5,50 ml (220 mg)	8,25 ml (330 mg)
12	1,50 ml (60 mg)*	3,00 ml (120 mg)	3,75 ml (150 mg)++	6,00 ml (240 mg)	9,00 ml (360 mg)
13	1,75 ml (70 mg)+*	3,25 ml (130 mg)	4,00 ml (160 mg)++	6,50 ml (260 mg)	9,75 ml (390 mg)
14	1,75 ml (70 mg)*	3,50 ml (140 mg)	4,25 ml (170 mg)++	7,00 ml (280 mg)	10,50 ml (420 mg)
15	2,00 ml (80 mg)+*	3,75 ml (150 mg)	4,50 ml (180 mg)	7,50 ml (300 mg)	11,25 ml (450 mg)
16–25	2,50 ml (100 mg)	5,00 ml (200 mg)	6,25 ml (250 mg)	10,00 ml (400 mg)	15,00 ml (600 mg)
26–35	3,75 ml (150 mg)	7,50 ml (300 mg)	8,75 ml (350 mg)	12,50 ml (500 mg)#	22,50 ml (900 mg)
36–< 45	5,00 ml (200 mg)	10,00 ml (400 mg)	11,25 ml (450 mg)	12,50 ml (500 mg)#	30,00 ml (1200 mg)

+ Odmerek 5 mg/kg: priporočeni odmerki so 0,875 ml (35 mg), 1,125 ml (45 mg), 1,375 ml (55 mg), 1,625 ml (65 mg) in 1,875 ml (75 mg). Te vrednosti so zaokrožene na ustrezen odmerek, ki ga je mogoče dati.

++ 12 mg/kg: priporočeni odmerki so 2,10 ml (84 mg), 2,40 ml (96 mg), 2,70 ml (108 mg), 3,30 ml (132 mg), 3,60 ml (144 mg), 3,9 ml (156 mg) in 4,2 ml (168 mg). Te vrednosti so zaokrožene na ustrezen odmerek, ki ga je mogoče dati.

* Za zdravljenje teh bolnikov je najprimernejši azitromicin 20 mg/ml (100 mg/5 ml) prašek za peroralno suspenzijo.

ne sme preseči odmerka za odrasle 500 mg na dan

Odrasli in mladostniki s telesno maso vsaj 45 kg, ki ne morejo pogoltniti trdnih farmacevtskih oblik
Azitromicin je treba dati v obliki enkratnega dnevnega odmerka (glejte preglednico 5).

Preglednica 5: Priporočila za odmerjanje pri odraslih in mladostnikih s telesno maso vsaj 45 kg, ki ne morejo pogoltniti trdnih farmacevtskih oblik

Indikacija	Režim odmerjanja azitromicina
Akutni streptokokni tonzilitis in faringitis	500 mg/dan, 3 dni
Akutni bakterijski sinusitis	ali
Akutni bakterijski otitis media	500 mg na 1. dan, nato 250 mg/dan od
Akutna poslabšanja kroničnega bronhitisa*	2. do 5. dne
Zunajbolnišnična pljučnica#	
Akutne bakterijske okužbe kože in kožnih struktur	

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Urethritis in cervicitis, ki ju povzroča <i>Chlamydia trachomatis</i>	1000 mg v enkratnem odmerku
*Samo za zdravljenje odraslih. #Pri odraslih lahko peroralno zdravljenje tudi sledi intravenskemu zdravljenju, če je klinično indicirano, do dokončanja celotnega 7- do 10-dnevnega cikla zdravljenja (za podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za i.v. formulacije azitromicina). Upoštevati je treba režime zdravljenja, odmerke in trajanje zdravljenja, ki so priporočeni v posodobljenih smernicah zdravljenja za posamezno indikacijo.	

Pozabljeni odmerek

Če je od pozabljenega odmerka minilo 12 ur ali manj, je treba bolniku svetovati, naj ga vzame čim prej in nato naslednji odmerek vzame ob običajnem času. Če je od časa, ko bolnik običajno vzame odmerek, minilo več kot 12 ur, mu je treba svetovati, naj počaka do naslednjega načrtovanega odmerka.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR – *glomerular filtration rate*) ≥ 10 ml/min prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih z GFR < 10 ml/min je treba azitromicin dajati previdno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughu) ali zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu) prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Podatkov pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) ni na voljo. Zato je treba pri teh bolnikih azitromicin dajati previdno (glejte poglavje 4.4).

Starejši

Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Ker je pri starejših bolnikih večja možnost za pojav proaritmčnih stanj, je zaradi tveganja za pojav srčne aritmije in *torsades de pointes* priporočljiva posebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost azitromicina pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, nista bili dokazani za nobeno od indikacij, navedenih v poglavju 4.1.

Zdravilo Azitromicin Krka ni namenjeno za zdravljenje akutnih poslabšanj kroničnega bronhitisa pri pediatričnih bolnikih.

Način uporabe

za peroralno uporabo po rekonstituciji

Prašek za peroralno suspenzijo je treba vzeti kot enkratni dnevni odmerek, z obrokom ali brez njega. Dajanje tik pred obrokom lahko izboljša gastrointestinalno prenašanje zdravila.

Bolnikom je treba svetovati, naj pred vsakim novim odmerkom steklenico/plastenko z rekonstituirano peroralno suspenzijo pretresejo.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

PI Text110334 1	- Updated:	Page 5 of 21
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Potencial za odpornost

Pri uporabi azitromicina bi lahko prišlo do razvoja odpornosti, povezanega z dolgotrajno prisotnostjo in zniževanjem ravni v plazmi in tkivih po koncu zdravljenja (glejte poglavje 5.2). Zdravljenje z azitromicinom se sme uvesti šele po skrbni oceni koristi in tveganj, z upoštevanjem lokalne prevalece odpornosti, in kadar prednostni režimi zdravljenja niso indicirani.

Hude kožne in preobčutljivostne reakcije

V povezavi z zdravljenjem z azitromicinom so poročali o redkih resnih alergijskih reakcijah, vključno z angioedemom in anafilaksijo (redko s smrtnim izidom), hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR – severe cutaneous adverse reaction), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN), reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) in akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP), ki so lahko življenje ogrožajoči ali smrtni (glejte poglavje 4.8). Pri predpisovanju zdravila je treba bolnike opozoriti na znake in simptome ter jih skrbno spremljati glede kožnih reakcij. Nekatere od teh reakcij pri uporabi azitromicina so povzročile ponavljajoče se simptome ter so zahtevale daljše obdobje opazovanja in zdravljenja. Ob pojavu alergijske reakcije je treba zdravljenje z azitromicinom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Zdravniki se morajo zavedati, da po prekinitvi simptomatskega zdravljenja lahko pride do ponovnega pojava simptomov alergije.

Podaljšanje intervala QT

Pri zdravljenju z drugimi makrolidi, vključno z azitromicinom, so opazili podaljšano srčno repolarizacijo in podaljšanje intervala QT, ki pomenita tveganje za pojav srčne aritmije in *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.8). Ker naslednje situacije lahko povzročijo povečano tveganje za ventrikularne aritmije (vključno s *torsades de pointes*), ki lahko privedejo do srčnega zastoja, je treba azitromicin uporabljati previdno pri bolnikih z obstoječimi proaritmičnimi stanji (zlasti pri ženskah in starejših bolnikih), kot so bolniki:

- s prirojenim ali dokumentiranim podaljšanjem intervala QT;
- ki trenutno prejemajo zdravljenje z drugimi učinkovinami, za katere je znano, da podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.5);
- z motnjami elektrolitov, zlasti v primeru hipokaliemije in hipomagneziemije;
- s klinično pomembno bradikardijo, srčno aritmijo ali hudo srčno insuficienco;
- starejši bolniki: starejši bolniki so lahko dovzetnejši za učinke na interval QT, povezane z zdravilom.

Hepatotoksičnost

Ker so jetra glavna pot izločanja azitromicina, je treba azitromicin pri bolnikih s pomembno boleznijo jeter uporabljati previdno. Pri uporabi azitromicina so poročali o primerih fulminantnega hepatitisa, ki lahko privede do odpovedi jeter, ki je lahko življenje ogrožajoča. Pri uporabi azitromicina so poročali tudi o hepatitisu, holestatski zlatenici, nekrozi jeter in odpovedi jeter; nekateri med njimi so bili smrtni (glejte poglavje 4.8). Nekateri bolniki imajo lahko obstoječo bolezen jeter ali jemljejo druga hepatotoksična zdravila. Bolnikom je treba svetovati, naj ob pojavu znakov in simptomov disfunkcije jeter, kot je hitro razvijajoča se astenija v povezavi z zlatenico, temnim urinom, dovzetnostjo za krvavitve ali encefalopatijo jeter, prenehajo z uporabo azitromicina in se posvetujejo z zdravnikom. V takšnih primerih je treba nemudoma opraviti teste/preiskave delovanja jeter.

Driska, povezana s *Clostridioides difficile* (CDAD – *Clostridioides difficile* associated diarrhoea), in

PI Text110334 1	- Updated:	Page 6 of 21
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

psevdOMEMBRANSKI kolitis

Pri uporabi azitromicina so poročali o CDAD in psevdOMEMBRANSKEM kolitisu, ki sta lahko v razponu od blage driske do kolitisa s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki se jim med dajanjem azitromicina ali po tem pojavi driska, je treba pomisliti na CDAD in psevdOMEMBRANSKI kolitis. Treba je razmisliti o prekinitvi zdravljenja z azitromicinom in uporabi podpornih ukrepov, skupaj z dajanjem specifičnega zdravljenja za *C. difficile*. Zdravil, ki zavirajo peristaltiko, se ne sme dajati.

Spolno prenosljive okužbe

Verjetnost za odpornost *Neisseria gonorrhoeae* proti makrolidom, vključno z azalidom azitromicinom, je zelo velika (glejte poglavje 5.1). Zato azitromicin ni priporočljiv za zdravljenje nezapletene gonoreje in medenične vnetne bolezni, razen če laboratorijski izvidi potrjujejo občutljivost organizma na azitromicin. Če tega stanja ne zdravimo ali ga zdravimo suboptimalno, lahko pride do poznega pojava zapletov, kot sta neplodnost in ektopična nosečnost.

Če razmišljamo o uporabi enkratnega odmerka azitromicina za zdravljenje uretritisa in cervicitisa, ki ju povzroča *N. gonorrhoeae* ali *C. trachomatis* (glejte poglavje 4.2), je treba izključiti sočasno urogenitalno okužbo z *Mycoplasma genitalium* zaradi velikega tveganja za pojav odpornosti pri tem organizmu.

Izključiti je treba tudi sočasno okužbo s *Treponema pallidum*, saj so simptomi sifilisa v inkubacijski dobi lahko prikriti, kar zakasni postavitve diagnoze.

Pri vseh bolnikih s spolno prenosljivimi urogenitalnimi okužbami je treba uvesti ustrezno protibakterijsko zdravljenje in opraviti kontrolne mikrobiološke preiskave.

Miastenija gravis

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z azitromicinom, so poročali o poslabšanih simptomov miastenije gravis in novem pojavu miasteničnega sindroma (glejte poglavje 4.8).

Neobčutljivi organizmi

Uporaba azitromicina lahko povzroči razrast neobčutljivih organizmov. V primeru pojava superinfekcije bodo morda potrebni začasna prekinitev zdravljenja ali drugi ustrezni ukrepi.

Derivati alkaloidov ergot

Pri bolnikih, ki so prejeli derivate alkaloidov ergot, je sočasno dajanje nekaterih makrolidnih antibiotikov povzročilo ergotizem. Podatkov o možnosti medsebojnega delovanja med alkaloidom ergot in azitromicinom ni. Zaradi teoretične možnosti pojava ergotizma azitromicina ne smemo dajati sočasno z derivati alkaloidov ergot.

Pediatrična populacija

Infantilna hipertrofična pilorična stenoza (IHPS)

Po dajanju azitromicina v prvih 42 dneh po rojstvu so poročali o primerih infantilne hipertrofične pilorične stenoze. Bolnikom in negovalcem je treba naročiti, naj se ob pojavu bruhanja v loku ali razdražljivosti ob hranjenju posvetujejo z zdravnikom.

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".

PI Text110334 1	- Updated:	Page 7 of 21
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Čeprav je azitromicin šibak zaviralec CYP450 in nima pomembnega medsebojnega delovanja s substrati CYP450, zaviranja CYP3A4 ni mogoče popolnoma izključiti. Zato je v primeru sočasnega dajanja substratov CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom priporočljiva previdnost.

Azitromicin je zaviralec prenašalca P-glikoproteina (P-gp). Sočasno dajanje azitromicina in substratov P-gp, kot sta digoksin in kolhicin, lahko poveča izpostavljenost tem substratom. Kar zadeva zdravila z ozkim terapevtskim indeksom, so potrebni previdnost ter ustrezno klinično in/ali terapevtsko spremljanje koncentracije zdravila in prilagajanje odmerka. V tem kontekstu je treba upoštevati razmeroma dolg razpolovni čas azitromicina (glejte poglavje 5.2).

Zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QT

Azitromicin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.4), kot so antiaritmiki razredov IA (npr. kinidin in prokainamid) in III (npr. dofetilid, amjodaron in sotalol), antipsihotiki (npr. pimozid), antidepresivi (npr. citalopram), fluorokinoloni (npr. moksifloksacin in levofloksacin), cisaprid, klorokin in hidroksiklorokin.

Informacije o medsebojnem delovanju azitromicina in morebitnih sočasnih zdravil so povzete v preglednici in besedilu spodaj. Opisana medsebojna delovanja zdravil temeljijo na kliničnih študijah medsebojnega delovanja zdravil, ki so jih opravili z azitromicinom, ali pa, kjer je navedeno, gre za morebitna medsebojna delovanja zdravil, do katerih lahko pride pri uporabi azitromicina.

Preglednica 6: Klinično pomembna medsebojna delovanja azitromicina in drugih zdravil

Zdravilo (terapevtsko področje)	Medsebojno delovanje učinek na izpostavljenost	Mehanizem	Priporočilo glede sočasnega dajanja
Atorvastatin (zaviralec reduktaze HMG CoA) Azitromicin 500 mg peroralno enkrat na dan, 3 dni. Atorvastatin 10 mg peroralno enkrat na dan.	azitromicin: ND atorvastatin: ↔ AUC ↔ C _{max}	Atorvastatin je substrat CYP3A4 in P-gp.	Potrebna je previdnost, ker so v obdobju trženja pri bolnikih, ki so prejemali azitromicin sočasno s statini, poročali o primerih rhabdomiolize.
Ciklosporin (imunosupresiv) Azitromicin 500 mg peroralno enkrat na dan, 3 dni. Ciklosporin 10 mg/kg peroralno v obliki enkratnega odmerka.	azitromicin: ND ciklosporin: ↔ AUC ↑C _{max} 24 %	Ciklosporin je substrat CYP3A4 in P-gp z ozkim terapevtskim indeksom in/ali deluje kompetitivno pri izločanju z žolčem.	Med zdravljenjem z azitromicinom in po njem je treba izvajati ustrezno klinično spremljanje in terapevtsko spremljanje koncentracije zdravila. Po potrebi je treba prilagoditi odmere ciklosporina.
Kolhicin (protin)	azitromicin: ND kolhicin:	Kolhicin je substrat P-gp z ozkim terapevtskim	Med zdravljenjem z azitromicinom in po njem je potrebno

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	↑ 57 % AUC _{0-t} ↑ 22 % C _{max}	indeksom.	klinično spremljanje.
Dabigatran (peroralni antikoagulant)	ND <i>pričakovano:</i> ↑ dabigatran	Dabigatran je substrat P-gp z ozkim terapevtskim indeksom.	Potrebna je previdnost, ker podatki iz obdobja trženja kažejo na povečano tveganje za krvavitve pri bolnikih, ki prejemajo azitromicin sočasno z dabigatranom.
Digoksin (srčni glikozidi)	ND <i>pričakovano:</i> ↑ digoksin	Digoksin je substrat P-gp z ozkim terapevtskim indeksom.	Med zdravljenjem z azitromicinom in po njem je potrebno klinično spremljanje in po možnosti spremljanje ravni digoksina.
Varfarin (peroralni antikoagulant) Azitromicin 500 mg peroralno enkrat na dan 1. dan in nato 250 mg peroralno enkrat na dan, 4 dni. Varfarin 15 mg peroralno v obliki enkratnega odmerka.	azitromicin: ND varfarin: ND V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil ni prišlo do sprememb protrombinskega časa, obstajajo pa poročila iz obdobja trženja o okrepljenem antikoagulantnem delovanju peroralnih antikoagulantov kumarinskega tipa ob sočasnem dajanju azitromicina.	Ni znan.	Med zdravljenjem z azitromicinom in po njem je treba razmisliti o pogostejšem spremljanju protrombinskega časa.
Opomba: statistično pomembne spremembe za več kot 10 % so prikazane kot „↑“ ali „↓“, brez spremembe kot „↔“, ni določeno pa kot „ND“.			

V kliničnih študijah, v katerih so ocenjevali morebitna medsebojna delovanja azitromicina in peroralnih antacidov (aluminijev hidroksid/magnezijev hidroksid), karbamazepina, cetirizina, cimetidina, efavirenza, flukonazola, metilprednizolona, midazolama, rifabutina, sildenafil, teofilina, triazolama, trimetoprima/sulfametoksazola in zidovudina, ni bilo klinično pomembnih sprememb v izpostavljenosti azitromicinu ali sočasno danim zdravilom.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije vpliva na razmnoževanje pri živalih so izvedli pri koncentracijah odmerkov, ki so bili največ

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

zmerno toksični za mater. V teh študijah ni bilo dokazov o teratogenih učinkih. Ustrezni in dobro nadzorovani študij pri nosečnicah pa niso opravili.

Iz opazovalnih študij obstaja velika količina podatkov o izpostavljenosti azitromicinu med nosečnostjo (več kot 7000 nosečnosti, izpostavljenih azitromicinu). Večina teh študij ne kaže povečanega tveganja za neželene učinke na plod, kot so večje prirojene malformacije ali srčno-žilne malformacije.

Epidemiološki dokazi, povezani s tveganjem za splav po izpostavljenosti azitromicinu v zgodnji nosečnosti, so nejasni. Študije na živalih ne kažejo škodljivega vpliva na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Azitromicin se lahko uporablja med nosečnostjo samo, če je klinično potrebno.

Dojenje

Azitromicin se v veliki meri izloča v materino mleko. Resnih neželenih učinkov azitromicina na dojene otroke niso opazili, vendar pa se pri dojenih novorojenčkih/otrocih tudi pri subterapevtskih odmerkih lahko pojavijo učinki, kot so driska, glivična okužba sluznice in preobčutljivost. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z azitromicinom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

V študijah plodnosti, ki so jih izvedli pri podganah, so po dajanju azitromicina opazili zmanjšano število nosečnosti. Pomen te ugotovitve za človeka ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Azitromicin Krka ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali azitromicin, so poročali o omotici, dremavosti in konvulzijah, pri nekaterih bolnikih pa je prišlo do okvare vida in/ali sluha. To je treba upoštevati pri ocenjevanju bolnikove sposobnosti vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so med zdravljenjem najpogosteje poročali, vključujejo drisko, glavobol, bruhanje, bolečino v trebuhu, navzeo in nenormalne vrednosti laboratorijskih preiskav. Drugi pomembni neželeni učinki vključujejo anafilaktične reakcije, *torsades de pointes*, aritmijo, vključno z ventrikularno tahikardijo, psevdomembranski kolitis in odpoved jeter (glejte poglavje 4.4). V povezavi z zdravljenjem z azitromicinom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN), reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) in akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP) (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so jih ugotovili na podlagi izkušenj iz kliničnih preskušanj in nadzora v obdobju trženja, so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti.

Pogostnosti pojava neželenih učinkov so opredeljene kot 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 pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 7: Seznam neželenih učinkov

Organski	Zelo	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
PI Text110334 1	- Updated:				Page 10 of 21

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

sistem	pogosti				pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni			okužba s <i>kandido</i> pljučnica glivična okužba bakterijska okužba vaginalna okužba faringitis gastroenteritis rinitis oralna kandidoza		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		zmanjšano število limfocitov zvečano število eozinofilcev zvečano število bazofilcev zvečano število monocitov zvečanje število nevtrofilcev	levkopenija nevtropenija eozinofilija zvečano število trombocitov znižane vrednosti hematokrita		trombocitopenija hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema			angioedem preobčutljivost (glejte poglavje 4.4)		anafilaktična reakcija
Presnovne in prehranske motnje			pomanjkanje apetita		
Psihiatrične motnje			živčnost nespečnost	agitacija	tesnoba delirij halucinacije agresivnost
Bolezni živčevja		glavobol	omotica disgevizija parestezija somnolenca		miastenija gravis (glejte poglavje 4.4) epileptični napadi anozmija agevizija hipestezija psihomotorična hiperaktivnost parozmija sinkopa
Očesne			okvara vida		

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

bolezni					
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			ušesna bolezen vrtoglavica		gluhost naglušnost tinitus
Srčne bolezni			palpitacije		<i>torsades de pointes</i> (glejte poglavje 4.4) aritmija, vključno z ventrikularno tahikardijo (glejte poglavje 4.4) podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu (glejte poglavje 4.4)
Žilne bolezni			vročinski oblivi		hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			dispneja bolezen dihal epistaksa		
Bolezni prebavil	driska	bruhanje bolečina v trebuhi navzea	gastritis zaprtje dispepsija disfagija napihnenost trebuha suha usta razjede v ustih čezmerno izločanje sline eruktacija flatulenca		pankreatitis pseudomembranski kolitis (glejte poglavje 4.4) sprememba barve jezika
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			zvišane vrednosti aspartat-aminotransferaze zvišane vrednosti alanin-aminotransferaze zvišane vrednosti bilirubina v krvi zvišane vrednosti alkalne fosfataze v krvi	nenormalno delovanje jeter holestatska zlatenica	odpoved jeter (glejte poglavje 4.4) fulminantni hepatitis nekroza jeter
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj pruritus urtikarija	akutna generalizirana eksantemska	toksična epidermalna nekroliza

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

			dermatitis suha koža hiperhidroza	pustuloza (AGEP) reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) fotosenzitivna reakcija	Stevens-Johnsonov sindrom multiformni eritem
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva			osteoartritis mialgija bolečina v hrbtu bolečina v vratu		artralgija
Bolezni sečil			disurija bolečina v ledvicah zvišane vrednosti sečnine v krvi zvišane vrednosti kreatinina v krvi		akutna okvara ledvic tubulointersticijski nefritis
Motnje reprodukcije in dojk			vmesna krvavitev bolezen testisov		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			edem astenija splošno slabo počutje utrujenost edem obraza bolečina v prsni koši pireksija bolečina periferni edem		
Preiskave		znižane vrednosti bikarbonata v krvi	nenormalne vrednosti kalija v krvi zvišane vrednosti klorida v krvi zvišane vrednosti glukoze v krvi zvišane vrednosti bikarbonata v krvi		

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

			nenormalne vrednosti natrija v krvi		
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih			zaplet po posegu		

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Neželeni učinki, ki so se pojavili pri odmerkih, večjih od priporočenih, so bili podobni tistim, ki so jih opazili pri običajnih odmerkih (glejte poglavje 4.8). Tipični simptomi prevelikega odmerjanja azitromicina vključujejo gastrointestinalne simptome, tj. bruhanje, drisko, bolečino v trebuhu in navzeo.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja sta indicirana splošno simptomatsko zdravljenje in podpora vitalnih funkcij ter po potrebi dajanje medicinskega oglja ali izpiranje želodca.

Podatkov o učinkih dialize na izločanje azitromicina ni. Zaradi mehanizma izločanja azitromicina pa ni verjetno, da bi se učinkovina z dializo izločila v pomembnem obsegu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, makrolidi
oznaka ATC: J01FA10

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja azitromicina temelji na zaviranju sinteze bakterijskih beljakovin z vezavo na ribosomsko podenoto 50 S in zaviranjem translokacije peptidov.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Učinkovitost je v glavnem odvisna od razmerja med AUC (površina pod krivuljo) in MIK (minimalna inhibitorna koncentracija) povzročitelja.

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Mehanizmi odpornosti

Odpornost proti azitromicinu lahko temelji na naslednjih mehanizmi:

- Izločanje: Odpornost je lahko posledica povečanja števila izločevalnih črpalk v citoplazemski membrani. To velja samo za makrolide s 14- ali 15-členskimi obroči (t. i. fenotip M).
- Sprememba ciljne strukture: Afiniteta za vezavna mesta na ribosomih se zmanjša zaradi metilacije 23S rRNA, kar povzroči odpornost proti makrolidom (M), linkozamidom (L) in streptograminom skupine B (SB) (t. i. fenotip MLSB). Metilaze, ki povzročajo odpornost, kodirajo geni *erm*. Afiniteta za vezavna mesta na ribosomih se zmanjša tudi zaradi mutacij v ciljni strukturi 23S rRNA ali zaradi mutacij v beljakovinah velike podenote ribosomov.
- Encimska inaktivacija makrolidov je s kliničnega vidika manj pomembna.

Pri fenotipu M so opazili popolno navzkrižno odpornost med azitromicinom, klaritromicinom, eritromicinom in roksitromicinom. Fenotip MLSB izkazuje dodatno navzkrižno odpornost s klindamicinom in streptograminom B. Pri makrolidu spiramicinu s 16-členskimi obroči prihaja do delne navzkrižne odpornosti.

Zaradi majhne permeabilnosti zunanje membrane je večina gramnegativnih vrst inherentno odpornih proti makrolidom.

Kriteriji za interpretacijo testiranja občutljivosti

Kriterije za interpretacijo testiranja občutljivosti, MIK (minimalna inhibitorna koncentracija), za azitromicin je določil odbor *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) in so navedeni tukaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalenca pridobljene odpornosti

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko pri izbranih vrstah geografsko in časovno spreminja, zato so zaželeno lokalne informacije o odpornosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost zdravljenja vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva, se je treba po potrebi posvetovati s strokovnjakom. Zlasti v primeru hudih okužb ali neučinkovitosti zdravljenja je treba opraviti mikrobiološko diagnostiko z identifikacijo povzročitelja okužbe in določitvijo njegove občutljivosti na azitromicin.

Preglednica 8: Prevalenca pridobljene odpornosti

Na splošno občutljive vrste		
<i>Aerobni grampozitivni mikroorganizmi</i>		
<i>Streptococcus pyogenes</i>		
<i>Aerobni gramnegativni mikroorganizmi</i>		
<i>Haemophilus influenzae</i>		
<i>Legionella pneumophila</i> ^o		
<i>Moraxella catarrhalis</i>		
<i>Anaerobni mikroorganizmi</i>		
<i>Peptostreptococcus</i> spp.		
<i>Drugi mikroorganizmi</i>		
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o		
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o		
<i>Chlamydophila psittaci</i>		
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o		
Vrste, pri katerih je lahko težava pridobljena odpornost		
<i>Aerobni grampozitivni mikroorganizmi</i>		
PI Text110334 1	- Updated:	Page 15 of 21

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺⁺
streptokoki viridans
Anaerobni mikroorganizmi
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Inherentno odporni organizmi
Aerobni gramnegativni mikroorganizmi
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobni mikroorganizmi
<i>Bacteroides</i> spp.

^oOb izdaji preglednic ni bilo na voljo posodobljenih podatkov. V primarni literaturi, standardni znanstveni literaturi in terapevtskih priporočilih je predpostavljena občutljivost.

⁺Vsaj v eni regiji je izkazana stopnja odpornosti pri *Staphylococcus aureus*, odpornem proti meticilinu, višja od 50 %.

⁺⁺Na penicilin občutljivi sevi *Streptococcus pneumoniae* so verjetneje občutljivi na azitromicin kot proti penicilinu odporni sevi *Streptococcus pneumoniae*.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Maksimalne koncentracije azitromicina v serumu (C_{max}) po jemanju 500 mg v obliki peroralne suspenzije (40 mg/ml), 1000 mg v obliki praška za peroralno suspenzijo, 500 mg (2 × 250 mg) tablet in 1000 mg (4 × 250 mg) v obliki kapsul pri zdravih prostovoljcih na tešče so bile 0,29, 0,75, 0,34 oziroma 1,07 mg/l. Čas do maksimalnih koncentracij azitromicina v plazmi (T_{max}) po peroralnem dajanju je bil v razponu od 2 do 3 ur. Povprečna absolutna biološka uporabnost pri zdravih prostovoljcih na tešče po jemanju 500 mg peroralne suspenzije je bila 37 %, po jemanju 1000 mg praška za peroralno suspenzijo v vrečici pa 44 %.

Učinek hrane na relativno peroralno biološko uporabnost azitromicina je odvisen od formulacije. Po dajanju 500 mg v obliki peroralne suspenzije (40 mg/ml), 1000 mg v obliki praška za peroralno suspenzijo in 500 mg peroralnega odmerka azitromicina v obliki tablet (2 × 250 mg) je bila izpostavljenost pri obroku z veliko vsebnostjo maščob podobna kot pri dajanju na tešče. Po dajanju enkratnega odmerka 500 mg (2 × 250 mg) v obliki kapsul z obrokom z veliko vsebnostjo maščob je bila povprečna vrednost C_{max} in AUC_{0-24} 52 % oziroma 43 % nižja v primerjavi z dajanjem na tešče.

V preglednici 5 so prikazane povprečne vrednosti (SD) farmakokinetičnih parametrov pri odraslih zdravih prostovoljcih po standardnih režimih odmerjanja s tabletami in kapsulami.

Preglednica 9: Vrednosti AUC_{0-24} in C_{max} azitromicina pri 3-dnevem in 5-dnevem režimu na zadnji dan odmerjanja

Režim odmerjanja, formulacija	AUC_{0-24} (μg•h/ml)	C_{max} (μg/ml)
3-dnevni režim (500 mg na dan), tableta	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
5-dnevni režim (500 mg na 1. dan, 250 mg od	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)

PI Text110334 1	- Updated:	Page 16 of 21
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

2. do 5. dne), tableta		
5-dnevni režim (500 mg na 1. dan, 250 mg od 2. do 5. dne), kapsula	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

Porazdelitev

Azitromicin se obsežno in hitro porazdeli iz plazme v zunajžilni prostor, vključno s tkivi, kot so tonzile, pljuča in ginekološka tkiva, kot tudi v znotrajcelični prostor, zlasti v polimorfonuklearne levkocite, makrofage in monocite. Farmakokinetične študije so pokazale pomembno višje koncentracije azitromicina v določenih tkivih (do 50-kratnik maksimalne koncentracije, ki so jo opazili v plazmi). To kaže na obsežno vezavo v teh tkivih, s porazdelitvenim volumnom v stanju dinamičnega ravnovesja v razponu od 23 do 31 l/kg. Faza prerazporeditve iz znotrajceličnega v zunajcelični prostor in plazmo lahko povzroči dolgotrajne nizke koncentracije po prenehanju zdravljenja.

Azitromicin izkazuje majhno stopnjo vezave na beljakovine v plazmi, večinoma na alfa 1-kisli glikoprotein, ta stopnja pa se ob višanju koncentracije antibiotika še zmanjšuje: vezava na beljakovine je 50 %, 23 % in 7 % pri koncentracijah 0,05 mg/l, 0,1 mg/l oziroma 1 mg/l.

Biotransformacija

Azitromicin se minimalno presnavlja v jetrih. Glavna pot biotransformacije je N-demetilacija sladkorja desozamina. Druge poti vključujejo O-demetilacijo, hidrolizo kladinoze (dekonjugacija sladkorja kladinoze) in hidroksilacijo sladkorja desozamina in makrolidnega obroča.

Dokazov o klinično pomembni indukciji ali zaviranju jetrnega citokroma CYP 3A4 prek nastanka kompleksa citokroma in presnovka ni. Ravno tako niso zaznali samoinducirane presnove azitromicina po tej poti.

Izločanje

Azitromicin se večinoma (aktivno) izloča z žolčem, v glavnem v obliki nespremenjenega zdravila, a tudi v obliki presnovkov, ki nimajo protibakterijske aktivnosti. Izločanje z urinom predstavlja manj pomembno pot izločanja, pri čemer se z urinom izloči manj kot 6 % peroralnega odmerka in približno 20 % zdravila, ki doseže sistemski obtok. Več kot 50 % zdravila, ki se izloči z blatom, in 12 % zdravila, ki se izloči z urinom, je v obliki nespremenjene spojine.

Po dajanju enkratnega 500 mg odmerka azitromicina je ocenjeni plazemski očistek 630 ml/min, s končnim razpolovnim časom približno 68 ur. Ledvični očistek je na splošno v razponu 100–189 ml/min, tj. pomembno manjši od plazemskega očistka, kar je v skladu s pričakovanji zaradi razmeroma majhnega prispevka ledvične poti k izločanju.

Linearnost/nelinearnost

Po peroralnem dajanju formulacije s takojšnjim sproščanjem so dokazali sorazmernost AUC_{0-24} in C_{max} glede na odmerek v razponu od 250 mg do 1000 mg.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Farmakokinetiko azitromicina so preučevali pri 43 odraslih (starih od 21 do 85 let) po peroralnem dajanju enkratnega 1,0 g odmerka azitromicina (4 × 250 mg kapsule) preskušancem z $GFR > 80$ ml/min (n = 12), preskušancem z GFR med 10 in 80 ml/min (n = 12) ter preskušancem z $GFR < 10$ ml/min (n = 19).

Vpliva na farmakokinetiko azitromicina pri preskušancih z GFR med 10 in 80 ml/min ni bilo (povprečna vrednost C_{max} se je zvišala za 5,1 %, povprečna vrednost AUC_{0-120} pa za 4,2 % v primerjavi s preskušanci z $GFR > 80$ ml/min). Pri preskušancih z $GFR < 10$ ml se je v primerjavi s preskušanci z $GFR > 80$ ml/min povprečna vrednost C_{max} zvišala za 61 %, povprečna vrednost AUC_{0-120} pa za 35 %.

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Podatkov pri preskušancih na dializi ni na voljo, vendar zaradi mehanizma izločanja azitromicina ni verjetno, da bi se učinkovina z dializo izločila v pomembnem obsegu.

Okvara jeter

Farmakokinetiko azitromicina so preučevali pri 22 odraslih po peroralnem dajanju enkratnega 500 mg odmerka azitromicina (2×250 mg kapsule) preskušancem z normalnim delovanjem jeter ($n = 6$), preskušancem z okvaro jeter razreda A po Child-Pughu ($n = 10$) in preskušancem z okvaro jeter razreda B po Child-Pughu ($n = 6$). Farmakokinetika azitromicina pri preskušancih z okvaro jeter razredov A in B po Child-Pughu je bila za 3 % oziroma 19 % nižja v smislu vrednosti $AUC_{0-\infty}$ ter za 34 % oziroma 72 % višja v smislu vrednosti C_{max} v primerjavi s preskušanci z normalnim delovanjem jeter.

Starejši

Pri starejših prostovoljcih (starih > 65 let), ki so na tešče prejeli azitromicin 500 mg (2×250 mg kapsule) na 1. dan in nato 250 mg od 2. do 5. dne, je bila vrednost AUC_{0-24} na 1. dan $3,0 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, na 5. dan pa $2,7 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Na 5. dan so opazili 29 % višje vrednosti AUC_{0-24} , 8 % večje vrednosti C_{max} in 37,5 % višje vrednosti T_{max} v primerjavi z mlajšimi prostovoljci (starih < 40 let). Ker te razlike ne veljajo za klinično pomembne, prilagajanje odmerka pri starejših osebah z normalnim delovanjem ledvic in jeter ni potrebno.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko peroralne suspenzije azitromicina so opredelili pri 14 otrocih, starih od 6 do 15 let, s faringitisom in pri 7 otrocih, starih od 1 do 5 let, z otitisom media. V teh 2 študijah so peroralno suspenzijo azitromicina dajali v odmerku 10 mg/kg na 1. dan in nato 5 mg/kg od 2. do 5. dne. Po 5 dneh zdravljenja so bile povprečne vrednosti AUC_{0-24} $3,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ oziroma $1,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Povprečna vrednost C_{max} je bila $0,38 \mu\text{g/ml}$, ustrezna povprečna vrednost T_{max} pa 2,4 ure pri otrocih, starih od 6 do 15 let, in $0,22 \mu\text{g/ml}$ oziroma 1,9 ure pri otrocih, starih od 1 do 5 let. Povprečni vrednosti C_{max} in AUC_{0-24} sta bili pri otrocih, starih od 6 do 15 let, 1,7-krat večji kot pri otrocih, starih od 1 do 4 leta.

Farmakokinetiko 3-dnevnega cikla zdravljenja s peroralno suspenzijo azitromicina v odmerku 10 mg/kg na dan so ocenili tudi pri 16 otrocih, starih od 6 mesecev do 10 let, z bakterijskimi okužbami. Povprečna vrednost AUC_{0-24} pri 7 otrocih, starih od 2 do 4 leta, je bila $2,90 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, pri 8 otrocih, starih od 5 do 10 let, pa $2,08 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Pri enem samem otroku iz starostne skupine od 6 mesecev do 2 leti so zabeležili nizko vrednost AUC_{0-24} $0,74 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$.

Farmakokinetike enkratnega odmerka azitromicina pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli odmerke 30 mg/kg, niso preučevali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo neželenih učinkov, nedvomno relevantnih za človeka, ki niso že obravnavani v drugih poglavjih povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Opazili pa so fosfolipidozo (znotrajcelično kopičenje fosfolipidov) v več tkivih miši, podgan in psuv, ki so prejeli več odmerkov azitromicina. Fosfolipidozo so v podobnem obsegu opazili v tkivih novoskotenih podgan in psuv. Dokazali so, da je učinek po prenehanju zdravljenja z azitromicinom reverzibilen. Pomen te ugotovitve za človeka na splošno ni znan.

V študijah na živalih, v katerih so preučevali embriotoksične učinke in ki so jih izvedli z odmerki, do zmerno toksičnimi za mater (od 2- do 3-kratnik največjega priporočenega dnevnega odmerka za odrasle 500 mg na podlagi telesne površine), pri miših in podganah niso opazili teratogenih učinkov. Dokazali so, da azitromicin prehaja skozi placento. Pri podganah so odmerki azitromicina 100 in

PI Text110334 1	- Updated:	Page 18 of 21
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

200 mg/kg telesne mase/dan (od 2- do 3-kratnik največjega priporočenega dnevnega odmerka za odrasle 500 mg na podlagi telesne površine) povzročili blago zakasnitev osifikacije pri plodu in zvečanja telesne mase samic-mater. V peri- in postnatalnih študijah na podganah so opazili blag zastoj v razvoju po dajanju odmerkov azitromicina 200 mg/kg/dan (3-kratnik največjega priporočenega dnevnega odmerka za odrasle 500 mg na podlagi telesne površine).

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.

6.3 Rok uporabnosti

Pred pripravo:

Azitromicin Krka 20 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo: 2 leti

Azitromicin Krka 40 mg/ml prašek za peroralno suspenzijo: 3 leta

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 (trjavo 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.

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- 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 zavrzite 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 dispergiran!

Zaradi izgube pri dajanju se pripravi večja količina suspenzije.

Azitromicin Krka 40 mg/ml

Priprava suspenzije:

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 dispergiran!

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

PI Text110334 1	- Updated:	Page 20 of 21
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

5. 3. 2026