

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zitraval 2 g zrnca s podaljšanim sproščanjem za peroralno suspenzijo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zrnca s podaljšanim sproščanjem za peroralno suspenzijo 2,0 g: azitromicin dihidrat v količini, ki ustreza 2,0 g azitromicina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena plastenka zrnca s podaljšanim sproščanjem za peroralno suspenzijo vsebuje 19,36 g saharoze in 148 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Zrnca s podaljšanim sproščanjem za peroralno suspenzijo.

Mešanica belega do skoraj belega praška/zrnca z aromo češnje in banane.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zrnca azitromicina s podaljšanim sproščanjem za peroralno suspenzijo so indicirana za zdravljenje naslednjih obolenj odraslih, ki imajo blage do zmerno hude okužbe, povzročene z mikroorganizmi, občutljivimi za azitromicin:

- Akutna bakterijska poslabšanja kroničnega bronhitisa (ustrezno diagnosticirana v skladu z nacionalnimi in/ali lokalnimi smernicami za zdravljenje okužb dihal in kadar ni primerna uporaba običajnih protibakterijskih zdravil za začetno zdravljenje takšne okužbe, ali pa ta zdravila okužbe niso odpravila).

- Akutni bakterijski sinuzitis (ustrezno diagnosticiran v skladu z nacionalnimi in/ali lokalnimi smernicami za zdravljenje okužb dihal in kadar ni primerna uporaba običajnih protibakterijskih zdravil za začetno zdravljenje takšne okužbe, ali pa ta zdravila okužbe niso odpravila).

- Pljučnica, dobljena v domačem okolju (ustrezno diagnosticirana v skladu z nacionalnimi in/ali lokalnimi smernicami za zdravljenje okužb dihal in kadar ni primerna uporaba običajnih protibakterijskih zdravil za začetno zdravljenje takšne okužbe).

- Faringitis/tonzilitis, povzročen s *Streptococcus pyogenes* (ustrezno diagnosticiran v skladu z nacionalnimi in/ali lokalnimi smernicami za zdravljenje okužb dihal) pri osebah, ki ne prenesejo betalaktamskih antibiotikov.

Azitromicin lahko ni primeren za izkustveno zdravljenje okužb v področjih, kjer je prevalenca izolatov, odpornih na makrolide, 10 % ali več.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil in lokalne podatke o občutljivosti določenih bakterij.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Bolniki naj azitromicin v zrnih s podaljšanim sproščanjem za peroralno suspenzijo vzamejo na prazen želodec (vsaj 1 uro pred obrokom ali 2 uri po njem) (glejte poglavje 5.2).

Priporočeni odmerek za odrasle je en 2,0 mg odmerek azitromicina v zrnih s podaljšanim sproščanjem za peroralno suspenzijo.

Če bolnik v 5 minutah po zaužitju zdravila bruha, mora vzeti dodatni odmerek ali prejeti drugo antibiotično zdravljenje. O absorpciji azitromicina v primeru bruhanja od 5 do 60 minut po zaužitju zdravila ni dovolj podatkov, zato je treba razmisliti o drugem zdravljenju. Če bolnik, ki ima sicer normalno praznjenje želodca, bruha ≥ 60 minut po zaužitju zdravila, ni potreben dodatni odmerek zrn azitromicina s podaljšanim sproščanjem za peroralno suspenzijo.

Pediatrska populacija

Uporaba zrn azitromicina s podaljšanim sproščanjem za peroralno suspenzijo ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 18 let, ker ni na voljo dovolj podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila.

Uporaba pri starejših

Izkušnje pri bolnikih, starejših od 75 let, je malo (glejte poglavje 5.2).

Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije od 10 do 80 ml/min) odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 10 ml/min) je treba azitromicin v zrnih s podaljšanim sproščanjem za peroralno suspenzijo uporabljati previdno.

Uporaba pri bolnikih z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter farmakokinetike azitromicina v zrnih s podaljšanim sproščanjem za peroralno suspenzijo niso preučili. Glede na izsledke raziskav oblik s takojšnjim sproščanjem bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je treba azitromicin uporabljati previdno.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tako kot pri eritromicinu in drugih makrolidih so bile tudi pri azitromicinu opisane redke resne alergijske reakcije, vključno z angioedemom in anafilaksijo (redko s smrtnim izidom). Pri azitromicinu so nekatere od teh reakcij povzročile ponovitev simptomov in so zahtevale dolgotrajnejše opazovanje in zdravljenje.

Jetra so glavna pot izločanja azitromicina, zato je treba to zdravilo uporabljati previdno pri bolnikih s hudo boleznijo jeter. Med uporabo azitromicina so bili opisani primeri fulminantnega hepatitisa, ki lahko povzroči smrtno nevarno odpoved jeter (glejte poglavje 4.8). Nekateri bolniki so že lahko imeli obstoječo bolezen jeter ali so že lahko jemali druga hepatotoksična zdravila. Če se pojavijo znaki in simptomi motenega delovanja jeter, npr. hitro napredujoča astenija v povezavi z zlatenico, temnim urinom, nagnjenostjo h krvavitvam ali jetrno encefalopatijo, je treba takoj opraviti teste/preiskave delovanja jeter. Jemanje azitromicina je treba prekiniti, če pride do motenega delovanja jeter.

Pri bolnikih, ki so dobivali derivate rženih rožičkov (alkaloide ergot), je sočasna uporaba nekaterih makrolidnih antibiotikov izzvala ergotizem. Podatkov o možnosti medsebojnega delovanja med

derivati rženih rožičkov in azitromicinom ni. Vendar zaradi teoretične možnosti ergotizma azitromicina in derivatov rženih rožičkov ne smete uporabljati sočasno.

Tako kot velja za vse antibiotike, je treba biti tudi pri azitromicinu pozoren na znake superinfekcije z neobčutljivimi klicami, vključno z glivicami.

S *Clostridium difficile* povezana driska (CDAD - *Clostridium difficile* associated diarrhea) je bila opisana pri skoraj vseh protibakterijskih zdravilih, vključno z azitromicinom. Resnost obolenja lahko sega od blage driske do kolitisa s smrtnim izidom. Zdravljenje s protibakterijskimi zdravili spremeni normalno floro v debelem črevesu in povzroči prekomerno rast *C. difficile*.

C. difficile tvori toksina A in B, ki prispevata k nastanku CDAD. Sevi *C. difficile*, ki izločajo hipertoksin, povzročajo večjo obolevnost in umrljivost, saj so okužbe z njimi lahko odporne na protimikrobno zdravljenje in lahko terjajo kolektomijo. Možnost CDAD je treba upoštevati pri vsakem bolniku, ki po jemanju antibiotika dobi drisko. Potrebna je natančna zdravstvena anamneza, kajti pojav CDAD je možen tudi po več kot dveh mesecih po uporabi protibakterijskih zdravil.

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 10 ml/min) so opazili 33 % povečanje sistemske izpostavljenosti azitromicinu (glejte poglavje 5.2).

Med zdravljenjem z drugimi makrolidi so opažali podaljšanje repolarizacije srca in intervala QT, kar povzroča tveganje za pojav motenj srčnega ritma in *torsades de pointes*. Pri bolnikih z večjim tveganjem za podaljšanje repolarizacije srca (glejte poglavje 4.8) ni mogoče povsem izključiti podobnega učinka azitromicina, zato je potrebna previdnost pri zdravljenju bolnikov:

- s prirojenim ali dokumentiranim podaljšanjem intervala QT,
- ki trenutno dobivajo druge učinkovine, za katere je znano, da podaljšajo interval QT, npr. antiaritmike iz skupine IA ali III, cisaprid ali terfenadin,
- z elektrolitskimi motnjami, zlasti v primeru hipokaliemije ali hipomagneziemije,
- s klinično pomembno bradikardijo, motnjami srčnega ritma ali hudo insuficienco srca.

Pri bolnikih, zdravljenih z azitromicinom, so bili opisani simptomi poslabšanja miastenije gravis in pojava novega sindroma miastenije (glejte poglavje 4.8).

Azitromicin zrnca s podaljšanim sproščanjem za peroralno suspenzijo vsebujejo 19,36 g saharoze. Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so intoleranca za fruktozo, malabsorpcija glukoze-galaktoze ali pomanjkanje saharaze-izomaltaze, tega zdravila ne smejo jemati.

Azitromicin zrnca s podaljšanim sproščanjem za peroralno suspenzijo vsebujejo 6,4 mmol natrija na odmerek.

Pediatrična populacija
Glejte poglavje 4.2.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antacidi:

V farmakokinetični študiji učinkov sočasne uporabe antacida z azitromicinom niso opazili vpliva na celotno biološko uporabnost, toda največja koncentracija v serumu se je zmanjšala za približno 25 %. Bolniki, ki jemljejo azitromicin in antacide, teh zdravil ne smejo vzeti sočasno.

Cetirizin:

Pri zdravih prostovoljcih sočasna 5-dnevna uporaba azitromicina in 20 mg cetirizina v stanju dinamičnega ravnovesja ni povzročila farmakokinetičnih interakcij ali pomembnih sprememb intervala QT.

Didanozin:

Sočasna uporaba 1.200 mg azitromicina na dan in 400 mg didanozina na dan pri 6 HIV-pozitivnih preiskovancih v primerjavi s placebom ni vplivala na farmakokinetiko didanozina v stanju dinamičnega ravnovesja.

Digoksin:

Ugotovili so, da nekateri makrolidni antibiotiki okvarijo mikrobno presnovo digoksina v črevesu nekaterih bolnikov. Pri bolnikih, ki dobivajo azitromicin (soroden azalidni antibiotik) sočasno z digoksinom, je treba upoštevati možnost povečane koncentracije digoksina.

Zidovudin:

Enkratni 1.000 mg odmerki in večkratni 1.200 mg ali 600 mg odmerki azitromicina so le malo vplivali na plazemsko farmakokinetiko ali izločanje zidovudina ali njegovega glukuronidnega presnovka z urinom. Je pa uporaba azitromicina povečala koncentracijo fosforiliranega zidovudina (ki je klinično aktiven presnovek) v mononuklearnih celicah periferne krvi. Klinični pomen tega zvečanja ni jasen, a bi bolnikom lahko koristilo.

Azitromicin nima pomembnega medsebojnega delovanja z jetrnim sistemom citokroma P450. Domnevno nima farmakokinetičnega medsebojnega delovanja, opaženega pri eritromicinu in drugih makrolidnih antibiotikih. Med uporabo azitromicina ne pride do indukcije ali inaktivacije jetrnega citokroma P450 preko kompleksa citokrom-metabolit.

Alkaloidi ergot:

Zaradi teoretične možnosti ergotizma sočasna uporaba azitromicina in derivatov rženih rožičkov ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Izvedene so bile farmakokinetične raziskave med azitromicinom in naslednjimi zdravili, ki se v veliki meri presnavljajo preko citokroma P450.

Atorvastatin:

Sočasna uporaba atorvastatina (10 mg na dan) in azitromicina (500 mg na dan) ni spremenila koncentracije atorvastatina v plazmi (na podlagi preizkusa zavrtja reduktaze HMG CoA).

Karbamazepin:

Raziskava farmakokinetičnih interakcij pri zdravih prostovoljcih ni pokazala pomembnih sprememb koncentracije karbamazepina ali njegovega aktivnega presnovka v plazmi pri bolnikih, ki so sočasno dobivali azitromicin.

Cimetidin:

Farmakokinetična raziskava učinkov enkratnega odmerka cimetidina, ki so ga uporabili 2 uri pred azitromicinom, na farmakokinetiko azitromicina ni pokazala sprememb v njegovi farmakokinetiki.

Peroralni antikoagulantni kumarinskega tipa:

V raziskavi farmakokinetičnih interakcij azitromicin ni spremenil antikoagulantnega učinka enkratnega 15 mg odmerka varfarina, uporabljenega pri zdravih prostovoljcih. V obdobju trženja so zabeležili primere močnejšega antikoagulantnega učinka po sočasni uporabi azitromicina in peroralnih antikoagulantov kumarinskega tipa. Čeprav vzročna povezanost ni ugotovljena, je treba bolnikom, ki dobivajo azitromicin sočasno s peroralnimi antikoagulantni kumarinskega tipa, dovolj pogosto kontrolirati protrombinski čas.

Ciklosporin:

V farmakokinetični raziskavi pri zdravih prostovoljcih, ki so 3 dni peroralno jemali 500 mg azitromicina na dan in so nato dobili enkratni peroralni odmerek ciklosporina 10 mg/kg, so ugotovili pomembno zvečanje C_{max} in AUC_{0-5} ciklosporina. Zato se je treba za sočasno uporabo teh zdravil odločiti previdno. Če je njuna sočasna uporaba potrebna, je treba nadzirati koncentracijo ciklosporina in odmerke ustrezno prilagoditi.

Efavirenz:

Sočasna uporaba enkratnega 600 mg odmerka azitromicina in 400 mg efavirenza na dan 7 dni ni povzročila klinično pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja.

Flukonazol:

Sočasna uporaba enkratnega odmerka 1.200 mg azitromicina ni spremenila farmakokinetike enkratnega odmerka 800 mg flukonazola. Med sočasno uporabo flukonazola se celotna izpostavljenost in razpolovni čas azitromicina nista spremenila, opazili pa so klinično nepomembno zmanjšanje C_{max} (18 %) azitromicina.

Indinavir:

Sočasna uporaba enkratnega 1.200 mg odmerka azitromicina ni statistično pomembno vplivala na farmakokinetiko indinavirja, uporabljenega v odmerku 800 mg trikrat na dan 5 dni.

Metilprednizolon:

V raziskavi farmakokinetičnih interakcij pri zdravih prostovoljcih azitromicin ni pomembno vplival na farmakokinetiko metilprednizolona.

Midazolam:

Pri zdravih prostovoljcih sočasna uporaba azitromicina 500 mg/dan 3 dni ni klinično pomembno spremenila farmakokinetike in farmakodinamike enkratnega odmerka 15 mg midazolama.

Nelfinavir:

Sočasna uporaba azitromicina (1.200 mg) in nelfinavirja v stanju dinamičnega ravnovesja (750 mg trikrat na dan) je povečala koncentracijo azitromicina. Klinično pomembnih neželenih učinkov niso opazili in prilagajanje odmerka ni potrebno.

Rifabutin:

Sočasna uporaba azitromicina in rifabutina ni vplivala na koncentracijo enega ali drugega zdravila v serumu.

Pri preiskovancih, ki so sočasno dobivali azitromicin in rifabutin, so opazili nevtropenijo. Čeprav je bila nevtropenija povezana z uporabo rifabutina, vzročne povezanosti pri sočasnem jemanju azitromicina niso ugotovili (glejte poglavje 4.8).

Sildenafil:

Pri normalnih zdravih moških prostovoljcih niso ugotovili, da bi azitromicin (500 mg na dan 3 dni) vplival na AUC ali C_{max} sildenafila ali njegovega glavnega presnovka v obtoku.

Terfenadin:

V farmakokinetičnih raziskavah niso ugotovili medsebojnega delovanja med azitromicinom in terfenadinom. Opisani so redki primeri, pri katerih možnosti takšnega medsebojnega delovanja ni mogoče povsem izključiti, vendar pa ni specifičnih dokazov, da se je takšno medsebojno delovanje pojavilo.

Teofilin:

Med sočasno uporabo azitromicina in teofilina pri zdravih prostovoljcih ni bilo znakov klinično pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja.

Triazolam:

Pri 14 zdravih prostovoljcih sočasna uporaba 500 mg azitromicina 1. dan in 250 mg 2. dan skupaj z 0,125 mg triazolama 2. dan ni pomembno vplivala na katerokoli farmakokinetično spremenljivko triazolama v primerjavi s sočasno uporabo triazolama in placeba.

Trimetoprim/sulfametoksazol:

Sočasna uporaba trimetoprima/sulfametoksazola (160 mg/800 mg) 7 dni s 1.200 mg odmerkom azitromicina na 7. dan ni pomembno vplivala na največjo koncentracijo, celotno izpostavljenost ali

izločanje trimetoprima ali sulfametoksazola z urinom. Koncentracija azitromicina v serumu je bila podobna kot v drugih raziskavah.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja so izvedli na živalih z odmerki, ki so segali do zmerno toksične koncentracije za mater. V teh raziskavah niso ugotovili škodljivih učinkov azitromicina na plod (glejte poglavje 5.3). Vendar pa pri nosečnicah ne obstajajo ustrezne in dobro nadzorovane raziskave. Ker študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na živalih ne napovejo vedno tudi človeškega odziva, se naj azitromicin med nosečnostjo uporabi le, če je to nujno potrebno.

Podatkov o izločanju v materino mleko ni. Ker se veliko zdravil izloča v človeško mleko, azitromicina ne smemo uporabiti za zdravljenje doječih mater, razen če zdravnik presodi, da morebitna korist za mater opravičuje morebitno tveganje za dojenčka.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni dokazov, da bi azitromicin vplival na bolnikovo sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Spodnja preglednica navaja neželene učinke, ugotovljene v kliničnih preskušanjih in med spremljanjem v obdobju trženja, razvrščene po organskih sistemih in pogostnosti. Neželeni učinki, zabeleženi v obdobju trženja, so napisani s poševno pisavo. Razvrstitev pogostnosti je opredeljena po naslednjem dogovoru: 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 $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in ni znano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki, ki so morda ali verjetno povezani z azitromicinom, na podlagi izkušenj iz kliničnih preskušanj in spremljanja v obdobju trženja:

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	kandidoza, oralna kandidoza, okužba nožnice	občasni
	<i>pseudomembranski kolitis (glejte poglavje 4.4)</i>	ni znano
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	levkopenija, nevtropenija	občasni
	<i>trombocitopenija, hemolitična anemija</i>	ni znano
Bolezni imunskega sistema	angioedem, preobčutljivost	občasni
	<i>anafilaksija (glejte poglavje 4.4)</i>	ni znano
Presnovne in prehranske motnje	anoreksija	pogosti
Psihiatrične motnje	živčnost	občasni
	agitiranost	redki
	<i>agresivnost, anksioznost</i>	ni znano
Bolezni živčevja	omotica, glavobol, parestezija, dizgevizija	pogosti
	<i>hipestezija, somnolenca, nespečnost</i>	občasni
	<i>sinkopa, konvulzije, psihomotorična hiperaktivnost, anozmija, agevzija, parozmija</i>	ni znano
	<i>miastenija gravis (glejte poglavje 4.4)</i>	
Očesne bolezni	okvara vida	pogosti
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	naglušnost	pogosti
	okvara sluha, tinitus	občasni
	vrtoглаvica	redki
	palpitacije	občasni

	<i>torsades de pointes</i> (glejte poglavje 4.4), <i>motnja srčnega ritma</i> (glejte poglavje 4.4), <i> vključno z ventrikularno tahikardijo</i>	ni znano
Žilne bolezni	<i>hipotenzija</i>	ni znano
Bolezni prebavil	driska, bolečine v trebuhu, navzea, flatulenca	zelo pogosti
	bruhanje, dispepsija	pogosti
	gastritis, zaprtje	občasni
	<i>pankreatitis, spremenjena barva jezika</i>	ni znano
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis	občasni
	nenormalno delovanje jeter	redki
	<i>odpoved jeter (glejte poglavje 4.4)**</i> , <i>fulminantni hepatitis, nekroza jeter,</i> <i>holestatska zlatenica</i>	ni znano
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj, srbenje	pogosti
	Stevens-Johnsonov sindrom, fotosenzitivnostna reakcija, urtikarija	občasni
	<i>toksična epidermalna nekroliza (glejte poglavje 4.4), multiiformni eritem</i>	ni znano
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgiya	pogosti
Bolezni sečil	<i>akutna odpoved ledvic, intersticijski nefritis</i>	ni znano
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina na mestu injiciranja,* vnetje na mestu injiciranja,* utrujenost	pogosti
	bolečina v prsnem košu, edemi, splošno slabo počutje, astenija	občasni
Preiskave	zmanjšano število limfocitov, povečano število eozinofilcev, znižanje bikarbonata v krvi	pogosti
	zvečanje aspartat-aminotransferaze, zvečanje alanin-aminotransferaze, zvečanje bilirubina v krvi, zvečanje sečnine v krvi, zvečanje kreatinina v krvi, nenormalna vrednost kalija v krvi	občasni
	<i>podaljšanje QT na elektrokardiogramu (glejte poglavje 4.4)</i>	ni znano

*samo za prašek za raztopino za infundiranje

** v redkih primerih s smrtnim izidom

4.9 Preveliko odmerjanje

Neželeni učinki pri odmerkih, večjih od priporočenih, so podobni neželenim učinkom pri normalnih odmerkih. V primeru prevelikega odmerjanja so indicirani splošni simptomatski in podporni ukrepi, odvisno od potreb.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja:

Azitromicin je prvi iz podskupine makrolidnih antibiotikov, imenovanih azalidi, in se kemično razlikuje od eritromicina. Kemično je pridobljen z vstavitvijo dušikovega atoma v laktonski obroč eritromicina A. Njegovo kemijsko ime je 9-deoksi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A. Njegova molekulska masa je 749,0.

Mehanizem delovanja azitromicina je zavrtje bakterijske beljakovinske sinteze z vezavo na ribosomske podenote 50s in preprečitev translokacije peptidov, brez vpliva na sintezo polinukleotidov.

Mehanizem odpornosti:

Pri kliničnih izolatih *Streptococcus pneumoniae* in *Streptococcus pyogenes* obstajata dve glavni determinanti odpornosti: *mef* in *erm*. *Mef* kodira iztočno črpalko, ki posreduje le odpornost proti 14- in 15-členskim makrolidom. *Mef* je opisan tudi pri različnih drugih vrstah. Gen *erm* pa kodira 23S-rRNA metiltransferazo, ki doda metilno skupino na adenin 2058 pri 23S rRNA (sistem številčenja rRNA *E. coli*). Metilirani nukleotid se nahaja v domeni V in ugotovili so, da poleg makrolidov reagira še z linkozamidi in streptograminom B, s čimer oblikuje fenotip, znan kot odpornost MLSB. *Erm* (B) in *erm* (A) se nahajata v kliničnih izolatih *S. pneumoniae* in *S. pyogenes*.

Črpalka AcrAB-TolC pri *Haemophilus influenzae* je vzrok svojstvenim večjim vrednostim MIK za makrolide.

V kliničnih izolatih so redke mutacije na 23S rRNA, še posebej pri nukleotidih 2057-2059 ali 2611 v domeni V, ali mutacije ribosomskih beljakovin L4 ali L22.

Mejne vrednosti:

Vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) je treba določiti s standardnimi laboratorijskimi metodami, kot jih npr. opredeljujejo CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*), DIN (*Deutsches Institut für Normung*) or BSAC (*British Society for Antimicrobial Chemotherapy*). Mejne vrednosti MIK, ki jih je določil EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*), so:

Haemophilus spp: občutljivi $\leq 0,12$ mg/l in odporni > 4 mg/l:

M. catarrhalis: občutljivi $\leq 0,5$ mg/l in odporni $> 0,5$ mg/l:

Streptokoki (vključno s *S. pneumoniae* in *S. pyogenes*): občutljivi $\leq 0,25$ mg/l in odporni $> 0,5$ mg/l.

Protibakterijski spekter:

Občutljivost bakterijskih vrst za azitromicin prikazuje spodnja preglednica.

Prevalenca pridobljene odpornosti pri določenih vrstah se lahko spreminja geografsko in s časom, zato je zaželeno, da pridobite lokalne podatke o odpornosti mikroorganizmov, še posebej, ko gre za zdravljenje hudih okužb. Po potrebi je treba poiskati nasvet strokovnjaka, če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost tega zdravila vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva.

Pogosto občutljive vrste	Raven odpornosti ¹
Aerobne grampozitivne bakterije	
<i>Streptococcus agalactiae</i> , streptokoki (skupine C, F, G) in skupina streptokokov viridans.	
Aerobne gramnegativne bakterije	
<i>Bordetella pertussis</i> , <i>Haemophilus ducreyi</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> **, <i>Haemophilus</i> <i>parainfluenzae</i> *, <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> * in <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
Drugi	
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> *, <i>Chlamydia</i> <i>trachomatis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> * in <i>Ureaplasma urealyticum</i>	
Vrste, pri katerih pridobljena odpornost lahko predstavlja težavo	

Aerobne grampozitivne bakterije	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	13 %
<i>Streptococcus pyogenes</i> *	10–14 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	28 %
Inherentno odporni organizmi	
<i>Enterobacteriaceae</i>	
<i>Pseudomonas</i> spp.	

¹ Raven odpornosti odraža vrednosti novjših objavljenih raziskav.

Opomba: Azitromicin izkazuje navzkrižno odpornost na grampozitivne seve, ki so odporni na eritromicin.

* Vrste, za katere je bila učinkovitost dokazana v kliničnih preskušanjih

** Vrste z naravno zmerno občutljivostjo

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Azitromicin v zrnih s podaljšanim sproščanjem za peroralno suspenzijo je oblika s prirejenim sproščanjem, ki zagotavlja celoten potek protibakterijskega zdravljenja z enim samim peroralnim odmerkom. Podatki ločenih farmakokinetičnih raziskav pri zdravih odraslih preiskovancih kažejo, da je na dan uporabe enkratnega odmerka azitromicina v zrnih s podaljšanim sproščanjem za peroralno suspenzijo dosežena višja največja koncentracija v serumu (C_{max}) in večja sistemska izpostavljenost (AUC) azitromicinu kot pri uporabi običajnih oblik s takojšnjim sproščanjem.

Absorpcija:

Azitromicin v zrnih s podaljšanim sproščanjem za peroralno suspenzijo je pripravljen tako, da se počasi sprošča v tankem črevesu.

Relativna biološka uporabnost azitromicina v zrnih s podaljšanim sproščanjem za peroralno suspenzijo je v primerjavi z azitromicinom v vrečki 83 %. Največja koncentracija v serumu je dosežena po približno 2,5 urah.

Učinek sočasnega uživanja hrane:

Ko so 2,0 g odmerki azitromicina v zrnih s podaljšanim sproščanjem za peroralno suspenzijo uporabili pri zdravih preiskovancih po mastnem obroku, sta se največja koncentracija v serumu in sistemska izpostavljenost povečali (prva za 115 %, druga za 23 %). Po standardnem obroku se je največja koncentracija v serumu pri zdravih preiskovancih povečala za 119 %, sistemska izpostavljenost pa se ni spremenila.

Rezultati kliničnih raziskav kažejo, da bolniki azitromicin v zrnih s podaljšanim sproščanjem za peroralno suspenzijo bolje prenašajo, če ga zaužijejo na tešče.

Porazdelitev:

Vezava azitromicina na beljakovine v serumu je odvisna od koncentracije in se zmanjša z 51 % pri 0,02 µg/ml na 7 % pri 2,0 µg/ml. Po peroralni uporabi se azitromicin široko porazdeli po telesu in ima v stanju dinamičnega ravnovesja navidezni volumen porazdelitve 31,1 l/kg.

Koncentracija azitromicina je v tkivih večja kot v plazmi in serumu. Izdatna porazdelitev zdravila v tkiva je morda pomembna za klinično delovanje. Protimikrobno delovanje azitromicina je povezano s pH in kaže, da se z zniževanjem pH zmanjšuje. Zato ni mogoče reči, da je visoka koncentracija v tkivih kvantitativno povezana s klinično učinkovitostjo.

Biotransformacija:

Večina sistemsko razpoložljivega azitromicina se nespremenjenega izloči v žolč. *In vitro* in *in vivo* raziskave za ugotavljanje presnove azitromicina niso bile opravljene.

Izločanje:

Koncentracija azitromicina v serumu je po enkratnem 2,0 g odmerku azitromicina v zrnih s podaljšanim sproščanjem za peroralno suspenzijo upadala večfazno, s končnim razpolovnim časom izločanja 59 ur. Podaljšan končni razpolovni čas je domnevno posledica večjega navideznega volumna porazdelitve.

Glavna pot izločanja azitromicina je izločanje z žolčem, v glavnem v nespremenjeni obliki. V enem tednu se približno 6 % uporabljenega odmerka izloči v urin kot nespremenjeno zdravilo.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov:

Okvara ledvic

Pri osebah z blago do zmerno okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije od 10 do 80 ml/min) farmakokinetika azitromicina po enkratnem 1 g odmerku zdravila s takojšnjim sproščanjem ni bila spremenjena. AUC_{0-120} , C_{max} in CLr so se statistično pomembno razlikovali med skupino s hudo okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 10 ml/min) in skupino z normalnim delovanjem ledvic (AUC_{0-120} : 8,8 mg × hr/ml v primerjavi z 11,7 mg × hr/ml; C_{max} : 1,0 mg/ml v primerjavi z 1,6 mg/ml; CLr: 2,3 ml/min/kg v primerjavi z 0,2 ml/min/kg).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago (razred A) do zmerno (razred B) okvaro jeter ni znakov izrazito spremenjene serumske farmakokinetike azitromicina v primerjavi s preiskovanci z normalnim delovanjem jeter. Kaže, da je urinski očistek azitromicina pri teh bolnikih večji, morda kot kompenzacija zmanjšanega jetrnega očistka.

Starejši

Starejši prostovoljci (> 65 let) so imeli po 5-dnevni uporabi nekoliko večjo AUC kot mladi (< 40 let), vendar razlika ni klinično pomembna in prilagoditev odmerka ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V več tkivih (npr. obeh, ganglijah dorzalnih korenin, jetrih, žolčniku, ledvicah, vranici in/ali trebušni slinavki) podgan in psov, ki so dobili več odmerkov azitromicina, so opazili fosfolipidozo (znotrajcelično kopičenje fosfolipidov). Podoben obseg fosfolipidoze so opazili v tkivih novorojenih podgan in psov. Ugotovili so, da je ta učinek po prenehanju zdravljenja z azitromicinom reverzibilen. Pomen te ugotovitve za človeka ni znan.

Elektrofiziološke preiskave so pokazale šibek potencial za podaljšanje intervala QT.

Azitromicin v preizkusih *in vitro* in *in vivo* ni bil genotoksičen.

Raziskave kancerogenosti niso bile izvedene.

V raziskavah na podganah, miših in kuncih niso opazili teratogenih učinkov. Blago upočasnjeno kostenenje pri plodu in upočasnen postnatalni razvoj so opazili le pri odmerkih, toksičnih za matere.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glicerildibehenat

poloksameri

saharoza

brezvodni trinatrijev fosfat

magnezijev hidroksid

hidroksipropilceluloza

ksantanski gumi
brezvodni koloidni silicijev dioksid
titanov dioksid (E171)
umetna aroma češnje (št. 11929)
umetna aroma banane (št. 15223)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta za suha zrnca
12 ur po pripravi

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Zitaval za odrasle je na voljo v plastenkah, ki vsebujejo 2,0 g azitromicina (v obliki dihidrata), in ga je treba pripraviti s 60 ml vode.

Zdravilo je na voljo v plastenki iz polietilena velike gostote (HDPE), ki ima za otroke varno zaporko (polipropilen (PP)).

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Za pripravo dodajte vodo do debele polnilne črte (debela črna črta, ki se nahaja med dvema tankima črtama) na nalepki plastenke in znova namestite zaporko. Pripravljeno suspenzijo uporabite v 12 urah. Pred uporabo dobro pretresite. Popijte celotno vsebino plastenke.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Luxembourg SARL
51, Avenue J. F. Kennedy
L-1855 Luxembourg
Luksemburg

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

5363-I-343/14

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 06.04.2009
Datum zadnjega podaljšanja: 17.03.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21.06.2013