

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zigilex® 500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje azitromicin dihidrat v količini, ki ustreza 500 mg azitromicina.
Pomožna snov: laktoza monohidrat. Ena tableta vsebuje 10,80 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložene tablete.

Bele do umazano bele filmsko obložene tablete v obliki kapsule s približno 17,7 mm dolžine, 9,2 mm širine in 7,1 mm debeline, z vtisnjenima oznakama "AZ" in "500" in vsaki strani razdelilne zareze na eni strani tablete in gladke na drugi strani tablete.
Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje naslednjih bakterijskih okužb, ki jih povzročajo na azitromicin občutljivi mikroorganizmi (glejte poglavje 4.4 in 5.1):

- okužbe spodnjih dihal: akutna poslabšanja kroničnega bronhitisa (ustrezno diagnosticirana) in blaga do zmerna pljučnica domačega okolja;
- okužbe zgornjih dihal: sinusitis in faringitis/tonzilitis;
- akutno vnetje srednjega ušesa;
- blage do srednje težke okužbe kože in mehkih tkiv, npr. folikulitis, celulitis, erizipel;
- nezapleteni uretritis in cervicitis, ki ju povzroči *Chlamydia trachomatis*

Pri predpisovanju je treba upoštevati uradna priporočila o ustrezni uporabi protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Otroci in mladostniki s telesno maso, večjo od 45 kg, odrasli in starostniki:

Celokupni odmerek azitromicina je 1500 mg, razdeljeno na tri dni (500 mg enkrat na dan).

Alternativno se odmerek lahko razdeli na 5 dni (500 mg v enkratnem odmerku prvi dan, nato 250 mg enkrat na dan).

V primeru nezapletenega uretritisa in cervicitisa, povzročenega s *Chlamydia trachomatis*, je odmerjanje 1000 mg v obliki enkratnega peroralnega odmerka.

Otroci in mladostniki s telesno maso, manjšo od 45 kg:

Za te bolnike tablete niso primerne. Uporabiti je mogoče druge farmacevtske oblike, na primer suspenzije.

Starejši bolniki

Pri starostnikih prilagoditev odmerka ni potrebna.

Bolniki z okvaro ledvic:

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic (GFR 10-80 ml/min) odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro jeter:

Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Zdravilo je potrebno jemati v enkratnem dnevnem odmerku. Tablete je potrebno pogoltniti cele in se lahko jemljejo s hrano ali brez hrane. Trajanje zdravljenja za različne infekcijske bolezni je podano v nadaljevanju.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba azitromicina je kontraindicirana pri bolnikih s preobčutljivostjo na azitromicin, eritromicin, katerikoli makrolidni ali ketolidni antibiotik ali na katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (Seznam pomožnih snovi).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

Kot velja tudi za druge makrolide, so poročali, da je v nekaterih evropskih državah pri *Streptococcus pneumoniae* stopnja odpornosti na azitromicin visoka (glejte poglavje 5.1). Pri zdravljenju okužb, ki jih povzroča *Streptococcus pneumoniae*, je to treba upoštevati.

Pri bakterijskem faringitisu je uporaba azitromicina priporočena samo v primerih, ko zdravljenje prvega izbora z beta-laktami ni možno.

Alergijske reakcije

Kot pri eritromicinu in drugih makrolidih so poročali o redkih resnih alergijskih reakcijah, vključno z angioedemom in anafilakso (redko s smrtnim izidom). Nekatere izmed teh reakcij na azitromicin so vodile v ponavljajoče se simptome in zahtevale daljši čas opazovanja in zdravljenja.

Odpoved ledvic:

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro delovanja ledvic (GFR 10-80 ml/min) prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro delovanja ledvic (GFR <10 ml/min) so opazili 33% porast sistemske izpostavitve azitromicinu (glejte poglavje 5.2 Farmakokinetične lastnosti).

Odpoved jeter:

Ker se azitromicin pretežno izloča skozi jetra, je treba pri bolnikih z boleznijo jeter v hujši obliki azitromicin uporabljati previdno. Ob uporabi azitromicina so poročali o fulminantnem hepatitisu, ki bi lahko vodil v življenje ogrožajočo odpoved jeter (glejte poglavje 4.8). Nekateri bolniki so morda že imeli obstoječo bolezen jeter ali pa so jemali druga hepatotoksična zdravila.

V primerih, pri katerih pride do pojava znakov in simptomov motenega delovanja jeter, kot je hitro razvijajoča se astenija, povezana z zlatenico, temen seč, nagnjenost h krvavitvam ali jetrna encefalopatija, je potrebno takoj opraviti teste/preiskave delovanja jeter. V primeru hude okvare

delovanja jeter je potrebno zdravljenje z azitromicinom prekiniti.

Ergot alkaloidi in azitromicin:

Pri bolnikih, ki prejemajo derivate ergotamina, se lahko med sočasno uporabo nekaterih makrolidnih antibiotikov pojavi ergotizem. Podatkov o možnosti medsebojnega delovanja med derivati ergotamina in azitromicinom ni. Vseeno se zaradi teoretične možnosti pojava ergotizma azitromicin in derivati ergotamina ne smejo sočasno uporabljati (glejte poglavje 4.5).

Podaljšanje QT intervala

Pri zdravljenju z drugimi makrolidi so opazili, da sta podaljšana kardialna repolarizacija in interval QT povečala tveganje za nastanek srčne aritmije in »torsades de pointes«. Pri bolnikih z zvečanim tveganjem za podaljšano kardialno repolarizacijo podobnega učinka azitromicina ne moremo popolnoma izključiti (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki), zato je potrebna previdnost pri zdravljenju bolnikov:

- s prirojenim ali dokumentiranim podaljšanjem intervala QT
- ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, za katera je znano, da podaljšajo QT interval, kot so antiaritmiki razreda IA in III, cisaprid in terfenadin.
- z motnjami elektrolitov, zlasti v primerih hipokaliemije in hipomagneziemije.
- s klinično pomembno bradikardijo, srčno aritmijo ali hudim srčnim popuščanjem.

Okužbe s pnevmokoki:

Kot velja tudi za druge makrolide, so poročali, da je v nekaterih evropskih državah pri *Streptococcus pneumoniae* stopnja odpornosti na azitromicin visoka (>30 %)(glejte poglavje 5.1). Pri zdravljenju okužb, ki jih povzroča *Streptococcus pneumoniae*, je to treba upoštevati.

Zaradi navzkrižne odpornosti med makrolidi je v področjih z visoko incidenco rezistence na eritromicin še posebej pomembno upoštevati razvoj vzorca občutljivosti na azitromicin in druge antibiotike (glejte poglavje 5.1).

Superinfekcije:

Pozoren je treba biti na možne simptome superinfekcij, povzročenih z neobčutljivimi povzročitelji, kot so npr. glivice. Zaradi superinfekcije lahko nastopi potreba po prekinitvi zdravljenja z azitromicinom in uvedbi ustreznih ukrepov.

Nevrološke ali psihiatrične bolezni:

Bolnikom z nevrološkimi ali psihiatričnimi boleznimi je treba azitromicin dajati previdno.

Pseudomembranski kolitis:

Po uporabi makrolidnih antibiotikov so poročali o pseudomembranskem kolitisu. To diagnozo je torej treba upoštevati pri bolnikih, ki po začetku zdravljenja z azitromicinom trpijo zaradi driske. Če je pseudomembranski kolitis nastopil zaradi uporabe azitromicina, so antiperistaltiki kontraindicirani.

Diska, povezana z bakterijo Clostridium difficile

O driski, povezani z bakterijo *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile* associated diarrhea (CDAD)), so poročali po uporabi skoraj vseh antibiotikov, vključno z azitromicinom, razpon njene resnosti pa sega od blage driske do smrtnega kolitisa. Zdravljenje z antibiotiki vodi v spremembo normalne flore kolona, kar vodi v razrast *C. difficile*.

C. difficile tvori toksina A in B, ki pripomoreta k razvoju CDAD. Sevi *C. difficile*, ki tvorijo hipertoksine, lahko povzročijo povišanje obolevnosti in smrtnosti, saj je mogoče, da so te okužbe odporne na zdravljenje z antibiotiki in lahko vodijo v potrebo po kolektomiji. Na CDAD je treba pomisliti pri vseh bolnikih, ki po uporabi antibiotikov dobijo drisko. Potrebna je natančna anamneza, saj so poročali, da je prišlo do pojava CDAD več kot dva meseca po uporabi antibiotikov.

Dolgotrajna uporaba:

Izkušnje glede varnosti in učinkovitosti dolgotrajne uporabe azitromicina pri omenjenih indikacijah ni. V primeru hitro ponavljajočih se okužb je treba razmisliti o uporabi drugih antibiotikov.

Azitromicin ni indiciran za zdravljenje okuženih opeklin.

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

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

Zdravilo ni primerno za zdravljenje hudih okužb, pri katerih je v krvi potrebno hitro vzpostaviti visoke koncentracije antibiotika.

Varnost in učinkovitost za preprečevanje ali zdravljenje MAC pri otrocih nista bili ugotovljeni.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antacidi:

V farmakokinetični študiji vpliva sočasne uporabe antacidov in azitromicina niso zabeležili vpliva na celokupno biološko uporabnost, čeprav so bile najvišje serumske koncentracije azitromicina znižane za približno 25%. Bolniki, ki prejemajo azitromicin in antacide, zdravil ne smejo jemati sočasno.

Cetirizin:

Pri zdravih prostovoljcih sočasna uporaba 5-dnevnega režima odmerjanja azitromicina in 20 mg cetirizina v stanju dinamičnega ravnotežja ni vodila v farmakokinetične interakcije in ne v pomembne spremembe QT intervala.

Didanozin (Dideoksiinozin):

Pri sočasni uporabi azitromicina v odmerku 1200 mg/dan in didanozina v odmerku 400 mg/dan šestim HIV-pozitivnim bolnikom v primerjavi s placebom niso opazili vpliva na farmakokinetiko dinamičnega ravnotežja didanozina.

Digoksin:

Pri nekaterih makrolidnih antibiotikih so poročali, da ovirajo mikrobo presnovo digoksina v črevesju nekaterih bolnikov. Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z azitromicinom, sorodnim azalidnim antibiotikom in digoksinom je treba upoštevati možnost zvišanih ravni digoksina.

Zidovudin:

Azitromicin v enkratnem odmerku 1000 mg ali večkratnem odmerjanju 1200 mg ali 600 mg ni vplival na plazemsko farmakokinetiko zidovudina in njegovega glukoronida ali na njuno izločanje z urinom. Vendar pa je dajanje azitromicina povečalo koncentracije fosforiliranega zidovudina, klinično aktivnega presnovka, v mononuklearnih levkocitih v periferni cirkulaciji. Klinični pomen tega odkritja ni znan, morda pa je koristen za bolnike.

Azitromicin nima pomembnega vpliva na jetrni sistem citokroma P450. Ni verjetno, da bi farmakokinetično medsebojno deloval z zdravili, kot je to opazno pri eritromicinu in drugih makrolidih. Ob uporabi azitromicina ne pride do indukcije ali inaktivacije jetrnega citokroma P450 sistema preko kompleksa citokrom-presnovek.

Ergotamin:

Zaradi teoretične možnosti pojava ergotizma sočasna uporaba azitromicina in ergot derivatov ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4 **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**).

Farmakokinetične študije so bile opravljene z azitromicinom in naslednjimi zdravili, za katera je znano, da so podvržena znatni presnovi preko sistema citokrom P450:

Atorvastatin:

Sočasna uporaba atorvastatina (10 mg na dan) in azitromicina (500 mg na dan) ni spremenila plazemskih koncentracij atorvastatina (na osnovi določitve zaviranja HMG CoA-reduktaze).

Karbamazepin:

V študiji farmakokinetičnih interakcij pri zdravih prostovoljcih ob sočasni uporabi azitromicina niso opazili značilnega vpliva na plazemske ravni karbamazepina ali njegovega aktivnega presnovka.

Cimetidin:

V farmakokinetični študiji kako enkratni odmerek cimetidina 2 uri pred dajanjem azitromicina vpliva na farmakokinetiko azitromicina, niso opazili spremembe farmakokinetike azitromicina.

Peroralni kumarinski antikoagulant:

V farmakokinetični študiji medsebojnega delovanja pri zdravih prostovoljcih azitromicin ni spremenil antikoagulacijskega delovanja enkratnega 15-miligramskega odmerka varfarina. V času po prihodu zdravila na trg so po sočasni uporabi azitromicina in peroralnih kumarinskih antikoagulantov poročali o okrepljenem antikoagulacijskem učinku. Čeprav vzročno razmerje ni bilo dokazano, je treba razmisliti o pogostnosti spremljanja protrombinskega časa, kadar se azitromicin uporablja pri bolnikih, ki prejemajo peroralne kumarinske antikoagulate.

Ciklosporin:

V farmakokinetični študiji z zdravimi prostovoljci, ki so 3 dni peroralno prejemali 500 mg azitromicina/dan, nato pa prejeli enkratni peroralni odmerek ciklosporina 10 mg/kg, sta bili C_{max} in AUC_{0-5} ciklosporina značilno zvišani. Zato je treba biti pred uvedbo sočasnega zdravljenja s tema zdraviloma zelo previden. Če je sočasna uporaba teh zdravil nujna, je treba spremljati ravni ciklosporina in ustrezno prilagoditi odmerek.

Efavirenz:

Sočasna uporaba enkratnega odmerka 600 mg azitromicina in 400 mg efavirenza na dan 7 dni ni vodila v klinično pomembne farmakokinetične interakcije.

Flukonazol:

Sočasna uporaba enkratnega odmerka 1200 mg azitromicina ni spremenila farmakokinetike enkratnega odmerka 800 mg flukonazola. Celokupna izpostavljenost in razpolovni čas azitromicina sta bila ob sočasni uporabi flukonazola nespremenjena, opazili so klinično pomembno zmanjšanje C_{max} (18%) azitromicina.

Indinavir:

Sočasna uporaba enkratnega odmerka 1200 mg azitromicina ni imela značilnega vpliva na farmakokinetiko indinavirja, danega v odmerku 800 mg trikrat na dan, 5 dni.

Metilprednizolon:

V farmakokinetični študiji medsebojnega delovanja pri zdravih prostovoljcih azitromicin ni imel pomembnega vpliva na farmakokinetiko metilprednizolona.

Midazolam:

Pri zdravih prostovoljcih sočasna uporaba azitromicina v odmerku 500 mg/dan 3 dni ni povzročila klinično pomembnih sprememb farmakokinetike in farmakodinamike enkratnega odmerka 15 mg midazolama.

Nelfinavir:

Sočasna uporaba azitromicina (1200 mg) in nelfinavirja v stanju dinamičnega ravnovesja (750 mg trikrat na dan) je vodila v zvišane koncentracije azitromicina. Klinično pomembnih neželenih učinkov niso opazili, prilagoditev odmerka ni potrebna.

Rifabutin:

Sočasna uporaba azitromicina in rifabutina ni vplivala na serumske koncentracije nobenega izmed obeh zdravil.

Pri osebah, ki so sočasno prejemale azitromicin in rifabutin, so opazili nevtropenijo. Čeprav je bila nevtropenija povezana z uporabo rifabutina, vzročne povezave s kombinacijo z azitromicinom niso ugotovili (glejte poglavje 4.8 **Neželeni učinki**).

Sildenafil:

Pri normalnih, zdravih prostovoljcih moškega spola ni bilo dokazov o vplivu azitromicina (500 mg na dan, 3 dni) na AUC in C_{max} sildenafil ali njegovega glavnega krožečega presnovka.

Terfenadin:

Farmakokinetične študije niso dale dokazov o medsebojnem delovanju azitromicina in terfenadina. Poročali so o redkih primerih, kjer možnosti takšnega medsebojnega delovanja ne moremo popolnoma izključiti; ni pa bilo podanih posebnih dokazov, da je do takšnega medsebojnega delovanja prišlo.

Teofilin:

Ob sočasni uporabi azitromicina in teofilina pri zdravih prostovoljcih ni dokazov o klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcijah.

Triazolam:

Pri 14 zdravih prostovoljcih sočasna uporaba azitromicina v odmerku 500 mg prvi dan in 250 mg drugi dan skupaj z 0,125 mg triazolama drugi dan ni imela pomembnega vpliva na farmakokinetične spremenljivke triazolama v primerjavi s triazolamom in placebom.

Trimetoprim/sulfametoksazol:

Sočasna uporaba trimetoprima/sulfametoksazola DS (160 mg/800 mg) 7dni in azitromicina v odmerku 1200 mg sedmi dan ni imela pomembnega vpliva na najvišje koncentracije, celokupno izpostavitve ali izločanje z urinom niti pri trimetoprimu niti pri sulfametoksazolu. Serumske koncentracije azitromicina so bile podobne kot pri drugih študijah.

CYP3A4 substrati:

Čeprav ni videti, da bi azitromicin zaviral encim CYP3A4, je pri kombiniranju zdravila s kinidinom, ciklosporinom, cisapridom, astemizolom, terfenadinom, ergot alkaloidi, pimozidom ali drugimi zdravili z ozkim terapevtskim indeksom, ki se pretežno presnavljajo preko CYP3A4, potrebna previdnost.

Cisaprid:

Cisaprid se v jetrih presnavlja preko encima CYP 3A4. Ker makrolidi zavirajo ta encim, sočasno dajanje cisparida lahko povzroči podaljšanje QT intervala, ventrikularne aritmije in *torsades de pointes*.

Astemizol in alfentanil:

O medsebojnem delovanju z astemizolom in alfentanilom ni podatkov. Ob sočasni uporabi teh zdravil in azitromicina je glede na opisano stopnjevanje njegovega učinka ob sočasni uporabi z makrolidnim antibiotikom eritromicinom potrebna previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ustrezni in dobro kontrolirani študij o uporabi azitromicina pri nosečnicah ni. Maloštevilni podatki uporabe pri ljudeh ne kažejo povečanega tveganja za porodne okvare. Azitromicin v omejenih količinah prehaja preko posteljice.

Podatki iz študij na živalih ne kažejo posrednih ali neposrednih toksičnih vplivov v povezavi s sposobnostjo razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Azitromicin naj se med nosečnostjo uporablja samo, če je nujno potrebno.

Dojenje

Omejeni podatki kažejo, da azitromicin v omejenih količinah prehaja v mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Zdravilo Zigilex naj se ne uporablja za zdravljenje doječih žensk, v kolikor morebitna korist ne upravičuje morebitnega tveganja za otroka.

Plodnost

Podatki, pridobljeni iz raziskav na živalih, ne kažejo, da bi zdravljenje z azitromicinom vplivalo na plodnost moškega ali ženske. Podatkov za ljudi ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

V spodnji tabeli so naštetí neželeni učinki, ki so jih ugotovili med kliničnimi preskušnji in ob spremljanju obdobja po prihodu zdravila na trg. Razdeljeni so glede na organske sisteme in pogostnost. Neželeni učinki, zabeleženi po prihodu zdravila na trg, so pisani poševno. Pogostnost je definirana v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$); in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki, možno ali verjetno povezani z azitromicinom na osnovi izkušenj iz kliničnih raziskav in spremljanja po prihodu na trg:

zelo pogosti: $\geq 1/10$	pogosti: $\geq 1/100$ do $< 1/10$	občasni: $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$	redki: $1/10.000$ do $< 1/1.000$	zelo redki: $< 1/10.000$	Neznana pogostnost : pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti
Infekcije in parazitske bolezni					
		kandidoza oralna kandidoza vaginalne okužbe			<i>pseudomembranski kolitis (glejte 4.4)</i>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema					
		levkopenija nevtropenija			<i>trombocitopenija, hemolitična anemija</i>

Bolezni imunskega sistema					
		angioedem preobčutljivost			<i>anafilaktična reakcija (glejte poglavje 4.4.)</i>
Presnovne in prehranske motnje					
	anoreksija				
Psihiatrične motnje					
		živčnost	vznemirjenje		<i>agresija anksioznost</i>
Bolezni živčevja					
	omotica glavobol parestezija motnje okušanja	zmanjšana občutljivost na dotik somnia nespečnost			<i>sinkopa konvulzije psihomotorična hiperaktivnost anozmija agevzija parozmija izbruh ali poslabšanje miastenije gravis (glejte 4.4)</i>
Očesne bolezni					
	motnje vida				
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta					
	gluhost	okvara sluha tinitus	vertigo		
Srčne bolezni					
		palpitacije			<i>torsades de pointes (glejte 4.4) aritmija, vključno z ventrikularno tahikardijo</i>
Žilne bolezni					
					<i>hipotenzija</i>
Bolezni prebavil					
driska bolečine v trebuhi navzea napenjanje	bruhanje dispepsija	gastritis zaprtje			<i>pankreatitis obarvanje jezika</i>
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov					
		hepatitis	nenormalno delovanje jeter		<i>jetrna odpoved (glejte 4.4), ki je redko vodila v smrt fulminantni hepatitis jetrna nekroza holestatska zlatenica</i>

Bolezni kože in podkožja					
	izpuščaj pruritus	Stevens-Johnsonov sindrom fotosenzitivna reakcija koprivnica	alergijske reakcije, vključno z angionevrotskim edemom		<i>toksična epidermalna nekroliza multiformni eritem</i>
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva					
	bolečine v sklepih				
Bolezni sečil					
					<i>akutna odpoved ledvic intersticijski nefritis</i>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije					
	utrujenost	bolečina v prsnem košu edem splošno slabo počutje astenija			
Preiskave					
	zmanjšano število limfocitov povečano število eozinofilcev znižan bikarbonat v krvi	zvišana vrednost aspartat aminotransferaze zvišana vrednost alanin aminotransferaze zvišan krvni bilirubin zvišana sečnina v krvi zvišan krvni kreatinin nenormalne krvne vrednosti kalija			<i>EKG: podaljšani QT (glejte 4.4)</i>

4.9 Preveliko odmerjanje

Neželeni učinki, ki so jih opazili ob prevelikem odmerjanju, so bili podobni kot pri normalnih odmerkih. V primeru prevelikega odmerjanja so po potrebi indicirani ustrezni splošni simptomatski in podporni ukrepi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antibiotiki za sistemske uporabo, makrolidi
Oznaka ATC: J01FA10

Azitromicin je makrolidni antibiotik iz skupine azalidov. Molekula je bila sintetizirana z vključitvijo dušikovega atoma v laktonski obroč eritromicina A.

Mehanizem delovanja:

Mehanizem delovanja azitromicina temelji na zaviranju tvorbe beljakovin z vezavo na ribosomno podenoto 50S, s čimer zavre translokacijo beljakovin.

PK/PD razmerje:

Za azitromicin predstavlja razmerje AUC/MIC glavni PK/PD parameter, ki najbolje korelira z učinkovitostjo azitromicina.

Mehanizem rezistence:

V splošnem so poročali, da se rezistenca različnih bakterijskih vrst na makrolide pojavi glede na tri mehanizme, povezane s spremembami tarčnega mesta, spremembo antibiotika ali spremembo transporta antibiotika (efluksa). Efluks se pri streptokokih prenaša z mef geni in vodi v na makrolide omejeno rezistenco (fenotip M). Spremembo tarčnega mesta nadzorujejo erm-kodirane metilaze.

Popolna navzkrižna rezistenca na eritromicin, azitromicin, ostale makrolide in linkozamide obstaja med *Streptococcus pneumoniae*, beta-hemolitičnim streptokokom skupine A, *Enterococcus spp.* in *Staphylococcus aureus*, vključno z na meticilin rezistentnim *Staphylococcus aureus* (MRSA). Pri na penicilin občutljivih sevih *Streptococcus pneumoniae* je verjetnost, da bodo občutljivi na azitromicin, večja, kot pri na penicilin rezistentnih sevih *Streptococcus pneumoniae*. Pri proti meticilinu odpornih sevih *Staphylococcus aureus* (MRSA) je verjetnost, da bodo občutljivi na azitromicin, manjša, kot pri za meticilin občutljivih sevih *Staphylococcus aureus* (MSSA).

Indukcija pomembne rezistence v *in vitro* in *in vivo* modelih je < 1 porast razredčitve MIC za *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* in *Enterobacteriaceae* po devetih subletalnih prehodih zdravilne učinkovine in treh povečanjih razredčitve, razvoj *in vitro* rezistence pri *Staphylococcus aureus* zaradi mutacije je redek.

Mejniki

Mejniki občutljivosti na azitromicin za tipične bakterijske patogene:

EUCAST:

- *Staphylococcus spp.*: občutljiv ≤ 1 mg/l; odporen > 2 mg/l
- *Haemophilus spp.*: občutljiv $\leq 0,12$ mg/l; odporen > 4 mg/l
- *Streptococcus pneumoniae* in *Streptococcus A, B, C, G*: občutljiv $\leq 0,25$ mg/l; odporen $> 0,5$ mg/l
- *Moraxella catarrhalis*: $\leq 0,5$ mg/l; odporen $> 0,5$ mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: $\leq 0,25$ mg/l; odporen $> 0,5$ mg/l

Prevalenca odpornosti se lahko razlikuje glede na geografsko področje, čas in določeno vrsto mikroorganizma, zato je zlasti pri zdravljenju hudih okužb dobro pridobiti lokalne podatke o odpornosti. Ti podatki predstavljajo le približne smernice verjetnosti, da je organizem občutljiv za azitromicin.

Preglednica: antibakterijski spekter azitromicina

Splošno občutljive vrste:
Gram negativni aerobi
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Drugi mikroorganizmi
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
Vrste, pri katerih pridobljena odpornost lahko predstavlja težavo:
Gram pozitivni aerobi
<i>Staphylococcus aureus</i> (občutljiv na meticilin) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> (intermediat eritromicina) Drugi <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Po naravi odporni organizmi
Gram pozitivni aerobi
<i>Staphylococci MRSA, MRSE</i>
Gram negativni aerobi
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobi
skupina <i>Bacteroides fragilis</i>

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Biološka uporabnost po peroralnem dajanju je 37 %. Največje koncentracije v plazmi doseže azitromicin 2-3 ure po zaužitju. Srednja najvišja plazemska koncentracija (C_{max}) po peroralnem zaužitju enkratnega 500-miligramskega odmerka je bila približno 0,4 µg/ml.

Porazdelitev:

Peroralno uporabljen azitromicin se dobro porazdeli po celem telesu.

Farmakokinetične študije so pokazale, da je koncentracija azitromicina v tkivih precej višja (tudi do 50-krat višja od najvišje koncentracije, ki so jo opazili v plazmi) kot v plazmi. Ta podatek kaže na obsežno vezavo v tkivih (volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 31 l/kg).

Ob priporočenem odmerjanju ne prihaja do kopičenja zdravila v serumu/plazmi. Do kopičenja prihaja v tkivih, kjer so ravni precej višje kot v serumu/plazmi. Koncentracije v tarčnih organih, npr. pljučih, mandeljnih in prostati, po zaužitju enkratnega 500 miligramskega odmerka presegajo MIC₉₀ za možne patogene mikroorganizme.

V eksperimentalnih študijah *in vitro* in *in vivo* se je azitromicin kopičil v fagocitih, sproščanje pa je stimulirala aktivna fagocitoza. V živalskih modelih je kazalo, da ta proces pripomore h kopičenju azitromicina v tkivih. Vezava azitromicina na serumske beljakovine je spremenljiva in se spreminja od 52% pri koncentraciji 0,05 µg/ml do 18% pri koncentraciji 0,5 µg/ml.

Presnova in izločanje:

Končni razpolovni čas izločanja v plazmi odraža razpolovni čas v tkivih in znaša 2 do 4 dni.

Približno 12 % intravensko danega odmerka se izloči nespremenjenega z urinom v treh dneh; pretežni del v prvih 24 urah. Koncentracije do 237 µg/ml azitromicina so našli v žolču dva dni po koncu petdnevnega zdravljenja. Odkrili so deset presnovkov (ki so nastali z N- in O-demetilacijo, hidroksilacijo, dezozaminskega in aglikonskega obroča in cepitvijo kladinoznega konjugata). Preiskave so pokazale, da presnovki azitromicina niso mikrobiološko aktivni.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov:

Okvara delovanja ledvic:

Po enkratnem peroralnem odmerku 1 g azitromicina sta se pri osebah z blago do srednje močno okvaro delovanja ledvic (hitrost glomerularne filtracije 10-80 ml/min) srednja C_{max} in AUC₀₋₁₂₀ v primerjavi z normalnim delovanjem ledvic (GFR > 80 ml/min) zvišali za 5,1% oziroma 4,2%. Pri osebah s hudo okvaro delovanja ledvic sta se v primerjavi z normalnim delovanjem ledvic srednja C_{max} in AUC₀₋₁₂₀ zvišali za 61% oziroma za 35%.

Okvara delovanja jeter:

Pri bolnikih z blago do srednjo okvaro delovanja jeter ni dokazov o pomembnejši spremembi serumske farmakokinetike azitromicina v primerjavi z normalnim delovanjem jeter. Pri teh bolnikih kaže, da se zviša koncentracija azitromicina v urinu, morda zato, da kompenzira zmanjšan jetrni očistek.

Starejši:

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

Pri starejših prostovoljcih (>65 let), so po 5-dnevnem zdravljenju vedno opazili višje (29 %) AUC vrednosti kot pri mlajših prostovoljcih (<45 let). Vendar se te razlike ne zdijo klinično pomembne; prilagoditev odmerka ni potrebna.

Dojenčki, majhni otroci, otroci in mladostniki:

Farmakokinetiko so raziskovali pri otrocih, starih 4 mesece do 15 let, in sicer so jemali kapsule, granule ali suspenzijo. Pri odmerku 10 mg/kg prvi dan, ki mu je sledil odmerek 5 mg/kg 2.-5. dan, je bila dosežena C_{max} nekoliko nižja kot pri odraslih - 224 µg/l pri otrocih v starosti od 0,6-5 let in 383 µg/l po 3-dnevnom odmerjanju pri otrocih v starosti 6-15 let. Razpolovni čas 36 h je bil pri starejših otrocih znotraj pričakovanega razpona za odrasle.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah na živalih, v katerih so bili odmerki azitromicina do 40-krat večji od terapevtskih, je azitromicin povzročil reverzibilno fosfolipidozo, vendar v povezavi z njo praviloma niso zabeležili nikakršnih toksikoloških posledic. Pomen teh ugotovitev za ljudi, ki prejemajo azitromicin v skladu s priporočili, ni znan.

Elektrofiziološke raziskave so pokazale, da azitromicin podaljša QT interval.

Kancerogeni potencial:

Dolgotrajnih študij na živalih z namenom ugotavljanja kancerogenosti niso izvedli.

Mutageni potencial

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

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah niso opazili teratogenih učinkov. Pri blago toksičnih odmerkih za samico so opazili upočasnitev fetalne osifikacije. V peri- in postnatalnih študijah na podganah so zabeležili manjši zastoj v telesnem razvoju in razvoju refleksov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

brezvodni kalcijev hidrogenfosfat
hipromeloza (E464)
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat (E470b)
predgelirani koruzni škrob
natrijev lavrilsulfat

Obloga tablete:

hipromeloza (E464)
laktoza monohidrat
titanov dioksid (E171)
triacetin

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Beli, neprozorni pretisni omoti iz PVC/PVdC-Al

Pretisni omot: 2, 3, 6 ali 30 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Marifarm d.o.o.
Minařikova ulica 8
2000 Maribor
Slovenija

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

řkatla s 3 tabletami (1 x 3 tablete v pretisnem omotu) 5363-I-1343/11

9. DATUM PRIDOBITVE / PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

11.02.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

03.09.2012