

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Azitromicin PharmaS 500 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg azitromicina u obliku azitromicin dihidrata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka tableta sadrži 10,80 mg laktoze (vidjeti dio 4.4.).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Bijela do gotovo bijela, filmom obložena tableta oblika kapsule, dužine približno 17,7 mm i širine približno 9,2 mm, s utisnutim oznakama „AZ“ i „500“ sa svake strane ureza, te bez oznake na drugoj strani tablete. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Azitromicin PharmaS je indiciran za liječenje sljedećih infekcija uzrokovanih uzročnicima koji su osjetljivi na azitromicin (vidjeti dio 4.4 i 5.1):

- Infekcije gornjih dišnih putova, uključujući sinusitis faringitis, tonzilitis,.
- Infekcije donjih dišnih putova, uključujući bronhitis i pneumoniju.
- Akutne upale srednjeg uha.
- Infekcije kože i potkožnog tkiva
- Nekomplicirane genitalne infekcije uzrokovane bakterijama *Chlamydia trachomatis* ili *Neisseria gonorrhoeae* (ne i multirezistentnim sojevima)

Kod određivanja liječenja treba uzeti u obzir važeće kliničke smjernice o pravilnoj primjeni antibiotika.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Azitromicin se od drugih antibiotika razlikuje po svojem visokom afinitetu vezanja u ciljnim tkivima. Koncentracija u tkivu prelazi koncentraciju lijeka u serumu do 50 puta, dok se poluvrijeme eliminacije lijeka iz tkiva kreće između 2 i 4 dana. Radi navedenog postoji razlika u režimu doziranja Azitromicin PharmaS filmom obloženih tableta u odnosu na druge antimikrobne lijekove.

#### Doziranje

Odrasli, uključujući starije bolesnike i djecu tjelesne težine preko 45 kg

Doziranje kod liječenja:

- infekcija gornjih i donjih dišnih putova
- akutnih upala srednjeg uha
- infekcija kože i mekih tkiva

Ukupna doza azitromicina iznosi 1,5 g, a može se uzimati tijekom 3 dana ili 5 dana.

Trodnevna terapija

Uzima se 500 mg jednom dnevno tijekom 3 dana.

Petodnevna terapija

Alternativno, može se provesti petodnevna terapija tako da se prvog dana liječenja uzme 500 mg jednom dnevno, dok se slijedeća 4 dana uzima 250 mg jednom dnevno (polu Azitromicin PharmaS filmom obložene tablete).

Doziranje kod liječenja nekomplikiranih genitalnih infekcija

- *Chlamydia trachomatis*: ukupna doza azitromicina iznosi 1 g i daje se jednokratno
- *osjetljiva vrsta Neisseria gonorrhoeae*: preporučena doza iznosi 1000 mg ili 2000 mg azitromicina u kombinaciji s 250 mg ili 500 mg ceftriaksona, u skladu s lokalnim kliničkim smjernicama. Za bolesnike koji su alergični na penicilin i/ili cefalosporine, propisivači trebaju uzeti u obzir lokalne kliničke smjernice.

Stariji bolesnici

U liječenju starijih bolesnika koriste se jednake doze kao i u odraslih bolesnika. Potreban je oprez kod starijih bolesnika s predispozicijom za srčane aritmije jer predstavlja rizik nastanka srčanih aritmija i "torsades de pointes" (vidjeti dio 4.4.)

*Pedijatrijska populacija*

Tablete nisu pogodne za djecu tjelesne težine manje od 45 kg.

*Oštećenje bubrega*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika čija brzina glomerularne filtracije iznosi 10 – 80 ml/min (vidjeti dio 4.4. i 5.2.).

*Oštećenje jetre*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.4. i 5.2.).

Način primjene

Azitromicin PharmaS filmom obložene tablete se mogu uzimati neovisno o hrani. Tablete treba progutati cijele s tekućinom.

U slučaju petodnevne terapije, tableta se može razdijeliti na jednake doze.

#### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na azitromicin, eritromicin ili bilo koji makrolidni antibiotik ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

*Hepatotoksičnost*

Budući da je jetra glavni put eliminacije azitromicina, azitromicin se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s ozbiljnom bolesti jetre. Pri primjeni azitromicina zabilježeni su slučajevi hepatitisa,

poremećaja jetrene funkcije, kolestatke žutice, nekroze jetre i zatajenja jetre, od kojih su neki s fatalnim ishodom (vidjeti dio 4.8.). Kod nekih pacijenata je već bila prisutna određena bolest jetre ili su uzimali drugi hepatotoksični lijek.

U slučaju pojave simptoma poremećaja funkcije jetre, poput nagle pojave astenije sa žuticom, tamnim urinom, sklonosti krvarenju ili hepatičkom encefalopatijom, potrebno je hitno provesti pretrage/testove jetrene funkcije. Ukoliko rezultati pokažu poremećaj funkcije jetre, primjenu azitromicina potrebno je prekinuti.

#### *Hipertrofična stenoza pilorusa*

Pojava hipertrofične stenozе pilorusa zabilježena je pri primjeni azitromicina kod novorođenčadi (liječenje u prvih 42 dana života). Roditelje je potrebno savjetovati da kontaktiraju liječnika u slučaju pojave povraćanja ili iritacije prilikom hranjenja.

#### *Proljev povezan s Clostridium difficile*

Proljev povezan s *Clostridium difficile* (engl. *Clostridium difficile* associated diarrhoea, CDAD) javlja se prilikom primjene gotovo svih antibiotika, uključujući azitromicin, a može se javiti u rasponu ozbiljnosti od blagih proljeva do kolitisa s fatalnim ishodom. Terapija antibioticima mijenja normalnu crijevnu floru što rezultira prekomjernim rastom *C. difficile*. Bakterija *Clostridium difficile* proizvodi hipertoksine A i B koji doprinose razvoju proljeva CDAD. Sojevi *Clostridium difficile* koji proizvode hipertoksine uzrokuju povećani morbiditet i mortalitet, budući da ove infekcije mogu biti neosjetljive na antimikrobnu terapiju i zahtijevati kolektomiju. CDAD se mora uzeti u obzir kod svakog bolesnika u kojeg se javi proljev tijekom ili nakon primjene bilo kojeg antibiotika. Nužno je uzeti detaljnu anamnezu budući da je pojava CDAD zabilježena nakon čak i više od 2 mjeseca poslije primjene antibakterijskih lijekova.

#### *Pseudomembranozni kolitis*

Pojava pseudomembranoznog kolitisa zabilježena je nakon primjene makrolidnih antibiotika. Stoga, ovu dijagnozu treba uzeti u obzir kod pacijenata kod kojih se pojavi proljev na početku liječenja ili do oko 3 tjedna poslije početka liječenja. Ukoliko je pseudomembranozni kolitis izazvan azitromicinom, u tom slučaju su kontraindicirani antiperistaltici.

#### *Superinfekcije*

Preporučuje se praćenje znakova superinfekcija neosjetljivim organizmima, uključujući i gljivice. Pojava superinfekcije može zahtijevati prekid liječenja s azitromicinom te uvođenje odgovarajućih mjera liječenja.

#### *Križna rezistencija*

Radi postojeće križne rezistencije sa grampozitivnim bakterijskim sojevima otpornim na eritromicin te većinom stafilokoka otpornim na meticilin, azitromicin se u navedenim slučajevima ne bi trebao uzimati. Potrebno je uzeti u obzir lokalne informacije o rezistenciji na azitromicin i druge antibiotike.

#### *Oštećenje bubrega*

Potreban je oprez kod bolesnika s brzinom glomerularne filtracije < 10 ml/min jer je zabilježeno 33%-tno povećanje sistemske izloženost azitromicinu (vidjeti dio 5.2.).

#### *Teške infekcije*

Azitromicin PharmaS filmom obložene tablete nisu pogodne za liječenje teških infekcija kod kojih je potrebno brzo postizanje visokih koncentracija antibiotika u krvi.

#### *Dugotrajna primjena*

Nema iskustava vezanih za sigurnost i učinkovitost pri dugotrajnoj upotrebi azitromicina kod gore spomenutih indikacija. U slučaju brzog recidiva infekcije, treba razmotriti terapiju nekim drugim antibioticima.

#### *Faringitis/tonsilitis*

Azitromicin nije lijek prvog izbora za liječenje faringitisa i tonzilitisa koje izaziva *Streptococcus pyogenes*. U ovom slučaju, kao i za profilaksu akutne reumatske groznice, penicilin predstavlja terapiju prvog izbora.

#### *Sinusitis*

Azitromicin često nije lijek prvog izbora za liječenje sinusitisa.

#### *Akutna upala srednjeg uha*

Azitromicin često nije lijek prvog izbora za liječenje akutnog *otitis media*.

#### *Inficirane opekline*

Azitromicin nije indiciran za liječenje inficiranih opekline.

#### *Spolno prenosive bolesti*

Kod liječenja bolesti koje se prenose spolnim putem treba isključiti istovremenu infekciju sa *Treponema pallidum*.

#### *Neurološki i psihijatrijski poremećaji*

Azitromicin treba primijenjivati s oprezom kod bolesnika s neurološkim i psihijatrijskim poremećajima.

#### *Preosjetljivost*

Kao s eritromicinom i drugim makrolidima, prijavljene su rijetke ozbiljne alergijske reakcije, uključujući angioneurotski edem i anafilaksiju (rijetko sa smrtnim ishodom), dermatološke reakcije uključujući akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) (rijetko sa smrtnim ishodom) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). Neke od ovih reakcija na azitromicin su rezultirale rekurentnim simptomima te su zahtijevale dulje razdoblje promatranja i liječenja. Ako se pojavi alergijska reakcija, potrebno je prekinuti uzimanje lijeka i uvesti odgovarajuću terapiju. Liječnici bi trebali biti svjesni da se simptomi alergije mogu ponovno pojaviti nakon prekida simptomatske terapije.

#### *Derivati ergotamina*

U pacijenata koji uzimaju derivate ergotamina, prilikom istovremenog uzimanja nekog makrolidnog antibiotika može doći do pojačanja ergotizma. Nema podataka o mogućoj interakciji između ergotamina i azitromicina, no obzirom na teoretsku mogućnost ergotizma, ne preporučuje se istovremena primjena azitromicina i derivata ergotamina (vidjeti dio 4.5.).

#### *Produljenje QT intervala*

Produljenja srčane repolarizacije i QT intervala predstavljaju rizik nastanka srčanih aritmija i "torsades de pointes", a zabilježeni su pri liječenju makrolidima, uključujući azitromicin. Potrebna je procjena rizika i koristi pri liječenju s azitromicinom kod određenih rizičnih skupina bolesnika, uzimajući u obzir činjenicu da produljenje QT intervala može uzrokovati zastoj srca (ponekad smrtonosan).

Rizične skupine: :

- bolesnici s nasljednim ili dokumentiranim produljenjem QT intervala
- bolesnici koji uzimaju lijekove s drugom aktivnom tvari za koju je poznato da produljuje QT interval kao što su: antiaritmici klase IA (kinidin i prokainamid) i klase III (dofetilid, amiodaron, sotalol), cisaprid i terfenadin (vidjeti dio 4.5.); antipsihotici kao što je pimozid; antidepresivi kao što je citalopram; fluorokinolone kao što je moksifloksacin i levofloksacin
- bolesnici s poremećajem elektrolita, osobito u slučaju hipokalemije i hipomagnezemije
- bolesnici s klinički značajnom bradikardijom, srčanom aritmijom ili teškom srčanom insuficijencijom

- žene i stariji pacijenti s postojećim proaritmijama

#### *Miastenija gravis*

Egzacerbacija simptoma miastenije gravis i pojava novih slučajeva miastenije gravis zabilježena je u bolesnika koji su primali azitromicin (vidjeti dio 4.8.).

#### *Azitromicin PharmaS sadrži laktozu i natrij*

Azitromicin tablete u ovojnici sadrže malu količinu laktoze. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom Lapp laktaze ili glukoza-galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### *Antacidi i inhibitori lučenja želučane kiseline*

Antacidi se ne smiju primjenjivati istovremeno s tabletama azitromicina, s obzirom da su u jednoj studiji vršne koncentracije azitromicina u serumu bile smanjene za do 24%. Ove lijekove treba primijeniti u vremenskom razmaku od 2 do 3 sata u odnosu na primjenu azitromicina. Učinak na resorpciju (parametar AUC) nije ispitan.

*Cimetidin* ne utječe na farmakokinetiku azitromicina. Može se uzimati istovremeno s azitromicinom.

#### *Cetirizin*

U zdravih dobrovoljaca istodobna primjena azitromicina u trajanju od 5 dana i cetirizina u dozi od 20 mg nije dovela do farmakokinetičkih interakcija ili značajnih promjena u QT intervalu.

#### *Derivati ergotamina*

Iako nema odgovarajućih studija, vazokonstriktorni učinak s poremećajem cirkulacije, pogotovo na prstima šaka i stopala, ne može se u potpunosti isključiti kod istovremenog uzimanja azitromicina i dihidroergotamina ili ergot alkaloida. Iz sigurnosnih razloga se istovremena upotreba azitromicina i ergot alkaloida ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.).

#### *Zidovudin*

Azitromicin u jednokratnoj dozi od 1000 mg i u višekratnim dozama od 1200 mg ili 600 mg imao je manji učinak na farmakokinetiku u plazmi ili na urinarnu ekskreciju zidovudina i njegovog glukuronidnog metabolita. Azitromicin je povećao koncentraciju fosforiliranog zidovudina, klinički aktivnog metabolita, u mononuklearnim stanicama u perifernoj cirkulaciji. Klinički značaj ovog nalaza nije jasan.

#### *Didanozin*

Istodobna primjena 1200 mg azitromicina na dan sa 400 mg didanozina na dan kod 6 HIV pozitivnih ispitanika nije utjecala na farmakokinetiku didanozina u stanju dinamičke ravnoteže u usporedbi s placebom.

#### *Rifabutin*

Istodobna primjena azitromicina i rifabutina nije utjecala na koncentracije bilo kojeg od ta dva lijeka u serumu. Neutropenija je zabilježena kod ispitanika koji su istodobno primali azitromicin i rifabutin. Iako je neutropenija povezana s uporabom rifabutina, nije utvrđena uzročno-posljedična veza u kombinaciji s azitromicinom (vidjeti dio 4.8.).

#### *Digoksin (supstrat P-glikoproteina i kolhicin)*

Zabilježeno je da istodobna primjena makrolidnih antibiotika, uključujući i azitromicin, sa supstratima P-glikoproteina kao što su digoksin i kolhicin dovodi do porasta razine supstrata P-glikoproteina u serumu. Stoga je u slučaju istodobne primjene azitromicina i supstrata P-glikoproteina kao što je

digoksin potrebno uzeti u obzir mogućnost porasta koncentracije digoksina u serumu. Tijekom liječenja azitromicinom i nakon prestanka njegove primjene potrebno je kliničko praćenje, a po mogućnosti i praćenje razina digoksina u serumu.

Azitromicin nema značajnih interakcija putem jetrenog sustava citokroma P450. Ne smatra se da ulazi u farmakokinetičke interakcije lijekova kao što je slučaj sa eritromicinom i drugim makrolidima. Kod primjene azitromicina ne dolazi do indukcije jetrenog sustava citokroma P450 ili inaktivacije putem kompleksa citokroma i metabolita.

Sljedeći lijekovi se značajno metaboliziraju putem sustava citokroma P450, ali tijekom kliničkih ispitivanja nisu zabilježene značajne interakcije: atorvastatin, karbamazepin, efavirenz, flukonazol, indinavir, metilprednizolon, midazolam, sildenafil, triazolam, trimetoprim/sulfametoksazol. Potreban je oprez prilikom primjene ovih lijekova istovremeno s azitromicinom.

#### *Atorvastatin*

Istodobna primjena atorvastatina (10 mg dnevno) i azitromicina (500 mg dnevno) ne mijenja koncentraciju atorvastatina u plazmi (na temelju ispitivanja inhibitora HMG CoA reduktaze). Međutim zabilježeni su slučajevi rhabdomiolize u bolesnika koji su uzimali azitromicin i statine tijekom postmarketinškog praćenja lijeka.

#### *Teofilin*

U ispitivanju farmakokinetičkih interakcija nije bilo dokaza o klinički značajnoj farmakokinetičkoj interakciji kada su se azitromicin i teofilin istodobno primijenili kod zdravih dobrovoljaca. Ipak, pri istodobnoj primjeni azitromicina i derivata teofilina zabilježeni su slučajevi povećanja razine teofilina u plazmi.

#### *Oralni kumarinski antikoagulansi*

U ispitivanju farmakokinetičkih interakcija, azitromicin nije mijenjao antikoagulantni učinak jednokratne doze od 15 mg varfarina kod zdravih dobrovoljaca. U postmarketinškoj primjeni lijeka zabilježeni su slučajevi pojačanog antikoagulantnog učinka nakon istodobne primjene azitromicina i varfarina ili kumarinu sličnih oralnih antikoagulansa. Iako uzročno-posljedična veza nije utvrđena, tijekom istodobnog liječenja preporučuje se češće nadziranje protrombinskog vremena.

#### *Ciklosporin*

U farmakokinetičkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima kod kojih je primijenjen azitromicin u dozi od 500 mg/na dan oralno tijekom tri dana i koji su nakon toga oralno uzeli 10 mg/kg ciklosporina, zabilježeno je značajno povišenje  $C_{max}$  i  $AUC_{0-5}$  za ciklosporin. Zbog toga je kod istodobne primjene azitromicina i ciklosporina potreban oprez. Ako se oba lijeka primjenjuju istodobno, potrebno je kontrolirati koncentraciju ciklosporina u plazmi i po potrebi prilagođavati dozu.

#### *Terfenadin*

U ispitivanju farmakokinetičkih interakcija nisu dokazane interakcije između azitromicina i terfenadina. U rijetkim slučajevima zabilježemo je da se njihova interakcija nije mogla u potpunosti isključiti, no nije bilo specifičnog dokaza za postojanje interakcije. Kao i kod drugih makrolida, potreban je oprez pri istodobnoj primjeni azitromicina i terfenadina.

#### *Drugi antibiotici*

Treba uzeti u obzir moguću križnu rezistenciju između azitromicina i ostalih makrolidnih antibiotika (kao npr. eritromicin), te linkomicina i klindamicina. Ne preporučuje se istovremena primjena gore navedenih antibiotika.

#### *Lijekovi koji mogu produljiti QT interval*

Azitromicin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji primaju lijekove za koje je poznato da produljuju QT interval te potencijalno mogu izazvati srčanu aritmiju, npr. hidroksiklorokin (vidjeti dio 4.4.)

#### *Nelfinavir*

Istodobna primjena azitromicina (1200 mg) i nelfinavira u stanju dinamičke ravnoteže (750 mg tri puta dnevno) rezultirala je povećanim koncentracijama azitromicina. Nisu zabilježene klinički značajne nuspojave i dozu nije potrebno prilagođavati.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Plodnost

U ispitivanjima koja su provedena na štakorima, zabilježena je smanjena stopa trudnoće nakon primjene azitromicina. Relevantnost ovog nalaza za ljude nije poznata.

#### Trudnoća

Ispitivanja na životinjama su pokazala da azitromicin prolazi kroz placentu u fetus, ali nije uočena teratogenost (vidjeti dio 5.3.). Nema adekvatnih i kontroliranih ispitivanja kod trudnica. Budući da se na temelju ispitivanja na životinjama ne može uvijek predvidjeti odgovor kod ljudi, primjenu azitromicina u trudnoći treba izbjegavati i primijeniti samo kad je neophodno.

#### Dojenje

Azitromicin prolazi u majčino mlijeko. Obzirom da nije poznato da li azitromicin može imati negativne posljedice na dojenje novorođenčad, dojenje treba prekinuti tokom terapije azitromicinom. Između ostalog, kod novorođenčadi može doći do proljeva, gljivične infekcije sluzokože kao i do senzibilizacije. Preporučuje se da se mlijeko baca tijekom terapije, kao i 2 dana poslije završetka terapije. Nakon toga se dojenje može nastaviti.

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Prema prijašnjem iskustvu, azitromicin općenito ne utječe na koncentraciju i sposobnost reagiranja. Međutim, neke nuspojave (vidjeti dio 4.8.) mogu promijeniti sposobnost reagiranja, te utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8. Nuspojave**

Učestalost nuspojava određena je prema sljedećoj klasifikaciji: vrlo česte ( $\geq 1/10$ ), česte ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje česte ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetke ( $\geq 1/10000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetke ( $< 1/10000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Od svih pacijenata koji su bili uključeni u klinička ispitivanja, njih oko 13% je prijavilo nuspojave, među kojima su poremećaji probavnog sustava bili najučestaliji.

Popis nuspojava koje su, temeljeno na kliničkim ispitivanjima i postmarketinškom praćenju lijeka, moguće ili vjerojatno povezane s azitromicinom.

#### ***Infekcije i infestacije***

*Manje često:* Kandidijaza, oralna kandidijaza, vaginalna infekcija, pneumonija, gljivične infekcije, bakterijske infekcije, faringitis, gastroenteritis, rinitis, respiratorne bolesti.

*Nije poznato:* Pseudomembranozni kolitis (vidjeti dio 4.4.).

#### ***Poremećaji krvi i limfnog sustava***

*Manje često:* Leukopenija, neutropenija, eozinofilija.

*Nije poznato:* Trombocitopenija, hemolitička anemija.



### **Poremećaji imunološkog sustava**

*Manje često:* Angioneurotski edem, reakcije preosjetljivosti.

*Nije poznato:* Ozbiljne (po život opasne) anafilaktičke reakcije (na primjer anafilaktički šok) (vidjeti dio 4.4).

### **Poremećaji metabolizma i prehrane**

*Manje često:* Anoreksija.

### **Psihijatrijski poremećaji**

*Manje često:* Nervoza, nesanica.

*Rijetko:* Nemir.

*Nije poznato:* Agresija, strah, halucinacije, delirij.

### **Poremećaji živčanog sustava**

*Često:* Glavobolja.

*Manje često:* Vrtoglavica, pospanost, parestezija, poremećaj okusa.

*Nije poznato:* Sinkopa, konvulzije, hipoestezija, psihomotorna hiperaktivnost, gubitak njuha, gubitak okusa, parasomnija, miastenija gravis (vidjeti dio 4.4).

### **Poremećaji oka**

*Manje često:* Zamagljen vid.

### **Poremećaji uha i labirinta**

*Manje često:* Vrtoglavica, bolesti uha.

*Nije poznato:* Poremećaji sluha uključujući gluhoću i tinitus.

### **Srčani poremećaji**

*Manje često:* Palpitacije.

*Nije poznato:* Aritmije s pridruženom ventrikularnom tahikardijom, produljenje QT intervala i "Torsade de pointes" (vidjeti dio 4.4).

### **Krvožilni poremećaji**

*Manje često:* Navale vrućine (valunzi).

*Nije poznato:* Hipotenzija.

### **Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta**

*Manje često:* Dispneja, epistaksa.

### **Poremećaji probavnog sustava**

*Vrlo često:* Proljev.

*Često:* Bolovi u trbuhu, povraćanje, mučnina.

*Manje često:* Zatvor, nadutost, dispepsija, gastritis, disfagija, suha usta, eruktacija, ulceracije sluznice usne šupljine, pojačano izlučivanje sline, meke stolice.

*Nije poznato:* Pankreatitis, promjena boje jezika.

### **Poremećaji jetre i žuči**

*Rijetko:* Poremećaj funkcije jetre, žutica, kolestaza

*Nije poznato:* Zatajenje jetre (u rijetkim slučajevima sa smrtonosnim ishodom), nekroza jetre, hepatitis.

### **Poremećaji kože i potkožnog tkiva**

*Manje često:* Svrbež, osip, dermatitis, suha koža, urtikarija, hiperhidroza.

*Rijetko:* Fotosjetljivost, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)

*Nije poznato:* Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem.



**Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva**

*Manje često:* Osteoartritis, mijalgija, bol u vratu, bol u leđima.

*Nije poznato:* Artralgiya.

**Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava**

*Manje često:* Bol pri mokrenju, bol u bubrežima.

*Nije poznato:* Akutno bubrežno zatajenje, intersticijski nefritis.

**Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki**

*Manje često:* Metroragija, orhitis.

**Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene**

*Manje često:* Bol u prsima, edem, slabost, umor, astenija, groznica, bol, edem lica, periferni edem.

**Pretrage**

*Često:* Smanjen broj limfocita, povećan broj eozinofila, smanjeni bikarbonati u krvi, povećan broj bazofila, monocita i neutrofila.

*Manje često:* Povišena vrijednost aspartat aminotransferaze, povišena vrijednost alanin aminotransferaze, povišena vrijednost bilirubina u krvi, povećana vrijednost uree u krvi, povećana vrijednost kreatinina u krvi, poremećene vrijednosti kalija u krvi, povišena razina alkalne fosfataze u krvi, povišena razina klorida u krvi, povišena razina glukoze u krvi, povećanje broja trombocita, smanjen hematokrit, povišena vrijednost bikarbonata, poremećene vrijednosti natrija u krvi.

**Ozljede i trovanja**

*Manje često:* Komplikacije nakon operacija.

Popis nuspojava koje su moguće ili vrlo vjerojatno uzrokovane profilaksom ili liječenjem *Mycobacterium avium* infekcije. Podaci su prikupljeni iz kliničkih studija ili postmarkentiškog praćenja lijeka.

**Poremećaji metabolizma i prehrane**

*Često:* Anoreksija.

**Poremećaji živčanog sustava**

*Često:* Vrtoglavica, glavobolja, parestezija, poremećaj okusa.

*Rijetko:* Hipoestezija.

**Poremećaji oka**

*Često:* Pogoršanje vida.

**Poremećaji uha i labirinta**

*Često:* Gluhoća.

*Rijetko:* Oštećenje sluha, tinitus.

**Srčani poremećaji**

*Rijetko:* Palpitacije.

**Poremećaji probavnog sustava**

*Vrlo često:* Proljev, bol u trbuhu, mučnina, nadutost, nelagoda u trbuhu, mekana stolica.

**Poremećaji jetre i žučni**

*Rijetko:* Hepatitis.

**Poremećaji kože i potkožnog tkiva**

*Često:* Osip, svrbež.

*Rijetko:* Stevens-Johnsonov sindrom, fotoosjetljivost.

#### ***Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva***

*Često:* Artralgija.

#### ***Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene***

*Često:* Umor.

*Rijetko:* Astenija, slabost.

#### **Prijavljivanje sumnji na nuspojavu**

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#).**

### **4.9. Predoziranje**

Nuspojave uočene pri dozama višim od preporučenih, bile su slične onima nakon primjene normalnih doza. Uobičajeni simptomi predoziranja makrolidnim antibioticima uključuju reverzibilni gubitak sluha, jaku mučninu, povraćanje i proljev. U slučaju predoziranja, ako je potrebno, indicirano je primijeniti medicinski ugljen i opće simptomatsko liječenje, kao i mjere za održavanje vitalnih funkcija.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, makrolidi; ATK oznaka: J01FA10

#### **Mehanizam djelovanja**

Mehanizam djelovanja azitromicina temelji se na inhibiciji biosinteze proteina vezanjem na 50 S podjedinicu ribosoma, što rezultira uglavnom bakteriostatskim učinkom.

#### **Odnos između farmakokinetike i farmakodinamike**

U osnovi, učinkovitost ovisi od kvocijenta AUC (površina ispod krivulje) i minimalne inhibitorne koncentracije.

#### **Mehanizam rezistencije**

Rezistencija na azitromicin može se temeljiti na sljedećim mehanizmima:

-efluksni mehanizam: rezistencija može biti uzrokovana povećanim brojem efluksnih pumpi u citoplazmatskoj membrani, na koje utječu isključivo 14 i 15-člani makrolidi (M-fenotip).

-promjena ciljne strukture: metilacijom 23S rRNA smanjuje se afinitet prema ribosomalnom mjestu vezivanja, čime uzrokuje rezistenciju na makrolide, linkozamine i streptogramine B (MLSB-fenotip).

-enzimatska inaktivacija makrolida je od manjeg kliničkog značaja.

M-fenotip uključuje potpunu križnu rezistenciju azitromicina s klaritromicinom, eritromicinom ili roksitromicinom.

MLSP-fenotip je križna rezistencija klindamicina i streptogramina B.

S 16-članim makrolidom spiramicinom postoji djelomična križna rezistencija.

### Granične koncentracije

Ispitivanja azitromicina se provodi s uobičajenom serijom razrjeđenja. U tablici su navedene minimalne inhibitorne koncentracije za osjetljive (O) i otporne sojeve (R).

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) granične koncentracije minimalnih inhibitornih koncentracija:

Uzročnik	Granične koncentracije vezane uz vrstu (S≤/R>)	
	Osjetljiv (S)	Otporan (R)
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1</sup>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

<sup>1</sup> Eritromicin se može upotrebljavati u određivanju osjetljivosti navedenih bakterija na azitromicin.

<sup>2</sup> Granične koncentracije se odnose na jednokratnu dozu od 2 g u monoterapiji.

### Osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije može se razlikovati geografski i vremenski za odabrane uzročnike te su potrebne lokalne informacije o rezistenciji, osobito kada se liječe teže infekcije. Kada je potrebno, treba zatražiti savjet stručnjaka ako je lokalna prevalencija rezistencije takva da je upitna korist lijeka kod pojedinih tipova infekcija.

Antimikrobni spektar azitromicina

UOBIČAJENO OSJETLJIVI UZROČNICI	
<b>Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi</b>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	
<i>Mycobacterium avium</i>	
<b>Aerobni gram-negativni mikroorganizmi</b>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	
<i>Legionella pneumophila</i>	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
<b>Aerobni mikroorganizmi</b>	
<i>Clostridium perfringens</i>	
<i>Fusobacterium</i> spp.	
<i>Prevotella</i> spp	
<i>Porphyriomonas</i> spp.	
<b>Ostali mikroorganizmi</b>	
<i>Chlamydia trachomatis</i>	
<b>UZROČNICI ČIJA STEČENA REZISTENCIJA MOŽE BITI PROBLEM</b>	
<b>Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi</b>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Penicilin-intermedijarno rezistentan	
Penicilin -rezistentan	
<i>Staphylococcus aureus</i> - Meticilin-osjetljiv	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> – Penicilin-osjetljiv	
<b>PRIROĐENO REZISTENTNI MIKROORGANIZMI</b>	
<b>Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi</b>	
<i>Enterococcus faecalis</i>	

<i>Staphylococci MRSA, MRSE*</i>
<b>Anaerobni mikroorganizmi</b>
<i>Bacteroides fragilis grupa</i>

\* Meticilin rezistentni stafilocoki imaju visoku prevalenciju stečene rezistencije na makrolide i ovdje su navedeni jer su rijetko osjetljivi na azitromicin.

Nakon procjene studija provedenih u djece, uporaba azitromicina se ne preporuča za liječenje malarije, niti kao monoterapija niti u kombinaciji s lijekovima na bazi klorokina ili artemizina jer nije utvrđena neinferiornost anti-malarijskih lijekova preporučenih za liječenje nekomplirane malarije.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon oralne primjene, vršne koncentracije u plazmi postižu se 2-3 sata nakon uzimanja lijeka, a završni poluvijek eliminacije izlučivanja iz plazme odražava poluvrijeme izlučivanja iz tkiva i iznosi 2-4 dana. Kod starijih bolesnika (iznad 65 godina) je pronađena nešto viša vrijednost AUC nakon petodnevne terapije nego u bolesnika mlađih od 40 godina. Klinički značaj je nizak te dozu nije potrebno prilagođavati.

U ispitivanjima na životinjama nađene su visoke koncentracije azitromicina u fagocitima. Također, utvrđeno je da se više koncentracije azitromicina oslobađaju za vrijeme aktivne fagocitoze nego za vrijeme inaktivne fagocitoze. Stoga je, u ispitivanjima na životinjama, izmjerena visoka koncentracija azitromicina u upalnim fokusima.

### Distribucija

Azitromicin u tkivima postiže koncentracije i do 50 puta višu nego u plazmi, što ukazuje da se lijek snažno veže za tkiva. Koncentracije u ciljnim tkivima kao što su pluća, tonzile i prostata prelaze MIC90 za očekivane patogene nakon jedne doze od 500 mg.

Vežanje za proteine u serumu varira ovisno o koncentraciji u plazmi i u rasponu je od 12% pri 0,5 mikrogram/ml do 52% pri 0,05 mikrogram/ml serumu. Srednja vrijednost volumena raspodjele azitromicina u stanju dinamičke ravnoteže (VV<sub>ss</sub>) je 31 l/kg.

### Eliminacija

U studiji koja je uključivala višestruke doze i 12 ispitanika, te se azitromicin 500 mg primjenjivao kao jednosatna infuzija (koncentracija: 1 mg/ml) tijekom 5 dana, količina izlučena u urinu nakon 24 sata je iznosila oko 11%, a nakon 5. doze 14%. Ove vrijednosti su bile više nego pripadajuće vrijednosti kod oralnog uzimanja (6% azitromicina je izlučen nepromijenjen u urinu). Oko 12% intravenski primijenjenog azitromicina izlučuje se nepromijenjeno u urinu tijekom sljedeća 3 dana. Poslije oralne administracije, azitromicin se većinom nepromijenjen izlučuje putem žuči. Vrlo visoke koncentracije nepromijenjenog azitromicina prisutne su u žuči. Također, u žuči je nađeno deset metabolita, koji su nastali N- i O-demetilacijom, hidroksilacijom dezozamina i aglikonskog prstena te cijepanjem kladinoznih konjugata.

Ispitivanja pokazuju da metaboliti imaju zanemarivu antimikrobnu aktivnost.

### Linearnost/nelinearnost

Podaci u istraživanjima sugeriraju nelinearnost farmakokinetike azitromicina u terapijskom području.

### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Kod pacijenata sa pneumonijom iz opće populacije koji su primali azitromicinom 500 mg tokom 2 do 5 dana (jednosatna infuzija sa koncentracijom 2 mg/ml), prosječan Cmax je bio  $3.63 \pm 1.60 \mu\text{g} / \text{ml}$ , a  $\text{AUC}_{24} 9.60 \pm 4.80 \mu\text{g} \times \text{h} / \text{ml}$ .

Kod ispitanika koji su primili 3-satnu infuziju 500 mg azitromicina u koncentraciji 1 mg/ml, srednja vrijednost Cmax and  $\text{AUC}_{24} 1.14 \pm 0.14 \mu\text{g} / \text{ml}$  ili  $8.03 \pm 0.86 \mu\text{g} \times \text{h} / \text{ml}$ .

#### Oštećenje bubrega

Kod bolesnika sa zatajenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije 10-80 ml/min) farmakokinetika je ostala nepromijenjena nakon jednokratnog oralnog unosa azitromicina od 1 g. Kod bolesnika s brzinom glomerularne filtracije <10 ml / min bilo je statistički značajnih razlika u  $\text{AUC}_{0-120}$  ( $8,8 \mu\text{g} \times \text{h} / \text{ml}$  u odnosu na  $11,7 \mu\text{g} \times \text{h} / \text{ml}$ ), Cmax ( $1,0 \mu\text{g} / \text{ml}$  u odnosu na  $1,6 \mu\text{g} / \text{ml}$ ) i CLr ( $2,3 \text{ ml} / \text{min} / \text{kg}$  u odnosu na  $0,2 \text{ ml} / \text{min} / \text{kg}$ ), u odnosu na bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom.

#### Oštećenje jetre

Nema dokaza o promjeni farmakokinetike azitromicina u serumu kod bolesnika s blagim (kategorija A prema klasifikaciji Child-Pugh) do umjerenim oštećenjem jetre (kategorija B prema klasifikaciji Child-Pugh) u odnosu na bolesnike s normalnom funkcijom jetre. Čini se da je kod tih bolesnika povećano izlučivanje azitromicina u urin, moguće kao kompenzacija za smanjenu eliminaciju iz jetre.

#### Bioraspoloživost

Bioraspoloživost nakon oralne primjene je približno 37%. Otvoreno, randomizirano ukriženo ispitivanje gdje je azitromicin 500 mg primijenjen kao 250 mg filmom obložene tablete, kod 36 zdravih muškaraca su u odnosu na 250 mg tvrde kapsule dobiveni sljedeći rezultati:

	<b>250 mg filmom obložene tablete</b>	<b>250 mg tvrde kapsule</b>
Najviša koncentracija lijeka u plazmi nakon primjene (Cmax) ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), [CV]	0,51 [41,0 %] 0,48* [48,6 %]	0,48 [39,7 %] 0,45* [50,0 %]
Vrijeme postizanja najviše koncentracije lijeka u plami (tmax) (h), [CV]	2,2 [40,3 %]	2,1 [37,0 %]
Površina ispod c-t krivulje ( $\text{AUC}_{0-72}$ ) ( $\mu\text{g} \times \text{h}/\text{ml}$ ), [CV]	4,26 [27,8 %] 4,12* [18,4 %]	4,06 [29,5 %] 3,91* [21,7 %]

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Pronađena je reverzibilna fosfolipidoza (unutarstanično nakupljanje fosfolipida) u različitim tkivima (npr. oko, žučni mjehur, spinalni gangliji, jetra, bubreg, slezena i /ili gušterača) nakon primjene visokih doza azitromicina kod miševa, štakora i pasa. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

Elektrofiziološka ispitivanja su pokazala da azitromicin produžava QT interval. Azitromicin nije pokazao mutageni potencijal u standardnim *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima genske i kromosomske mutagenosti.

Karcinogenost azitromicina nije ispitivana obzirom na predviđenu kratkotrajnu primjenu kod čovjeka i odsutnost znakova karcinogenog potencijala.

Embriotoksičnost je ispitivana na miševima i štakorima. Nisu opaženi teratogeni učinci azitromicina. Kod skotnih štakorica koje su primale doze od 100 i 200 mg/kg azitromicina dnevno, opaženo je smanjeno dobivanje na težini i slabija fetalna osifikacija. U ispitivanju perinatalne i postnatalne toksičnosti kod štakora je uz doze  $\geq 50 \text{ mg}/\text{kg}/\text{dnevno}$  opažena blaga retardacija fizičkog razvoja. U

neonatalnim ispitivanjima, štakori i psi nisu imali višu osjetljivost na azitromicin u odnosu na odrasle jedinke.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Jezgra:

kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni  
karmelozanatrij, umrežena  
škrob, prethodno geliran  
hipromeloza (E464)  
natrijev laurilsulfat  
magnezijev stearat

Ovojnica:

laktoza hidrat  
hipromeloza (E464)  
titanijev dioksid (E 171)  
triacetin.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Azitromicin PharmaS 500 mg filmom obložene tablete:  
3 (1x3) filmom obložene tablete u PVC/PVdC//Al blisteru

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PharmaS d.o.o.  
Radnička cesta 47  
10000 Zagreb

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-142938149

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 07. kolovoza 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 05. rujna 2019.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

09. lipnja 2023.