

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Azibiot 20 mg/ml prašak za oralnu suspenziju  
Azibiot 40 mg/ml prašak za oralnu suspenziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### Azibiot 20 mg/ml prašak za oralnu suspenziju

1 ml oralne suspenzije sadrži 20 mg azitromicina (u obliku azitromicin dihidrata).

#### Azibiot 40 mg/ml prašak za oralnu suspenziju

1 ml oralne suspenzije sadrži 40 mg azitromicina (u obliku azitromicin dihidrata).

#### Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

1 ml oralne suspenzije sadrži 773,24 mg saharoze i 1,47 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu suspenziju

Bijeli ili gotovo bijeli prašak.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Azitromicin je indiciran za liječenje sljedećih bakterijskih infekcija izazvanih mikroorganizmima osjetljivim na azitromicin (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.):

- bronhitisa
- izvanbolnički stečene pneumonije
- sinusitisa
- faringitisa/tonzilitisa (vidjeti dio 4.4. vezano uz streptokokne infekcije)
- otitisa media
- infekcije kože i mekih tkiva
- nekomplicirane genitalne infekcije uzrokovane bakterijom *Chlamydia trachomatis* i *Neisseria gonorrhoeae*.

Potrebno je slijediti službene smjernice o primjerenj uporabi antibiotika.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Azibiot se mora davati kao jedna dnevna doza svakoga dana u isto vrijeme. Lijek se može uzeti uz hranu ili natašte.

##### Djeca i adolescenti s tjelesnom masom 45 kg ili više, odrasli i stariji:

Ukupna doza azitromicina je 1500 mg, primijenjena kao 500 mg jednom dnevno tijekom 3 dana.

Alternativno, ista ukupna doza (1500 mg) može se dati tijekom 5 dana, i to 500 mg prvi dan, a zatim 250 mg jednom dnevno od drugog do petog dana.

U liječenju nekomplikiranih genitalnih infekcija uzrokovanih s *Chlamydia trachomatis* daje se jednokratna oralna doza od 1000 mg. Za liječenje infekcije uzrokovane osjetljivim sojem *Neisseria gonorrhoeae* preporučena doza je 1000 ili 2000 mg azitromicina u kombinaciji s 250 ili 500 mg ceftriaksona sukladno relevantnim terapijskim smjernicama. U bolesnika koji su alergični na penicilin i/ili cefalosporin se propisuje drugi lijek sukladno relevantnim terapijskim smjernicama.

Djeca i adolescenti s tjelesnom masom manjom od 45 kg:

Azibiot oralna suspenzija namijenjena je za primjenu u djece s tjelesnom masom manjom od 45 kg. Nema podataka o primjeni lijeka u djece mlađe od 6 mjeseci. Ukupna doza u djece je 30 mg/kg primijenjena kao 10 mg/kg jednom dnevno tijekom 3 dana. Alternativno, ista ukupna doza može se primijeniti tijekom razdoblja od pet dana počevši s jednokratnom dozom od 10 mg/kg prvog dana, potom s dozom od 5 mg/kg na dan sljedeća 4 dana, u skladu s tablicama prikazanim ispod.

U djece tjelesne mase do 15 kg (mlađa od 3 godine) potrebno je izmjeriti dozu što pažljivije koristeći priloženu štrcaljku od 10 ml. S obzirom na graduaciju od 0,25 ml, doza od 5 mg, odnosno 10 mg se lako može odmjeriti.

Azibiot 20 mg/ml prašak za oralnu suspenziju

Tjelesna masa (kg)	Ukupna doza 30 mg/kg	3-dnevna terapija	5-dnevna terapija		Sadržaj bočice
		1.-3. dan 10 mg/kg/dan	1. dan 10 mg/kg/dan	2.-5. dan 5 mg/kg/dan	
≤ 10 kg	300 mg (15 ml)	5 ml	5 ml	2,5 ml	20 ml
11-12 kg	360 mg (18 ml)	6 ml	6 ml	3 ml	

Azibiot 40 mg/ml prašak za oralnu suspenziju

Tjelesna masa (kg)	Ukupna doza 30 mg/kg	3-dnevna terapija	5-dnevna terapija		Sadržaj bočice
		1.-3. dan 10 mg/kg/dan	1. dan 10 mg/kg/dan	2.-5. dan 5 mg/kg/dan	
≤ 10 kg	300 mg (7,5 ml)	2,5 ml	2,5 ml	1,25 ml	15 ml
11-12 kg	360 mg (9 ml)	3 ml	3 ml	1,5 ml	
13-14 kg	420 mg (10,5 ml)	3,5 ml	3,5 ml	1,75 ml	
15-16 kg	480 mg (12 ml)	4 ml	4 ml	2 ml	
17-25 kg	600 mg (15 ml)	5 ml	5 ml	2,5 ml	
26-35 kg	900 mg (22,5 ml)	7,5 ml	7,5 ml	3,75 ml	22,5 ml
36-45 kg	1200 mg (30 ml)	10 ml	10 ml	5 ml	30 ml
> 45 kg	1500 mg (37,5 ml)	12,5 ml	12,5 ml	6,25 ml	37,5 ml

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega:

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR 10–80 ml/min) (vidjeti dio 4.4.).

Potreban je oprez kada se azitromicin primjenjuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR <10 ml/min) (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre:

Budući da se azitromicin metabolizira u jetri i izlučuje putem žuči, lijek se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s teškom bolešću jetre. Nisu provedena ispitivanja s azitromicinom u liječenju takvih bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

### Način primjene

Kroz usta. Prije uporabe prašak za oralnu suspenziju treba pomiješati s vodom u homogenu suspenziju, vidjeti dio 6.6. Nakon rekonstitucije lijek se može davati korištenjem graduirane štrcaljke za oralnu primjenu.

### **4.3. Kontraindikacije**

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

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

#### Preosjetljivost

Kao s eritromicinom i drugim makrolidima, zabilježene su ozbiljne alergijske reakcije, uključujući angioneurotski edem i anafilaksiju (rijetko smrtonosnu), 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 (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS). Neke od tih reakcija na azitromicin dovele su do ponovljenih simptoma i zahtijevale su duže 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.

#### Hepatotoksičnost

Budući je jetra glavni put eliminacije azitromicina, lijek se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika sa značajnom bolešću jetre. Pri primjeni azitromicina zabilježeni su slučajevi fulminantnog hepatitisa koji može dovesti do zatajenja jetre opasnog po život (vidjeti dio 4.8.). Neki bolesnici su možda imali i od ranije bolest jetre ili su uzimali druge hepatotoksične lijekove.

Zabilježeni su abnormalna funkcija jetre, hepatitis, kolestatska žutica, nekroza jetre i zatajenje jetre, od kojih su neki imali smrtni ishod. Odmah prekinite primjenu azitromicina ako se pojave znakovi i simptomi hepatitisa.

U slučaju pojave znakova i simptoma disfunkcije jetre, poput brzog razvoja astenije povezane sa žuticom, pojave tamnog urina, sklonosti krvarenju ili jetrene encefalopatije, moraju se odmah provesti pretrage funkcije jetre. Primjena azitromicina mora se prekinuti u slučaju pojave poremećaja funkcije jetre.

#### Infantilna hipertrofična pilorična stenoza (engl. *Infantile hypertrophic pyloric stenosis*, IHPS)

Nakon primjene azitromicina u novorođenčadi (liječenje do 42. dana života), prijavljena je infantilna hipertrofična pilorična stenoza (IHPS). Roditelje i skrbnike treba obavijestiti da se obrate svom liječniku ako dođe do povraćanja ili razdražljivosti tijekom hranjenja.

#### Derivati ergot alkaloida

U bolesnika koji primaju derivate ergotamina, pojava ergotizma može se ubrzati istodobnom primjenom nekih makrolidnih antibiotika. Ne postoje podaci koji se odnose na moguću interakciju između derivata ergotamina i azitromicina. Međutim, zbog teoretske mogućnosti pojave ergotizma, azitromicin i derivati ergotamina se ne smiju primjenjivati istodobno.

#### Produljenje QT intervala

Produljena srčana repolarizacija i QT-interval, koji povećavaju rizik od razvoja srčanih aritmija i *torsade de pointes*, primijećeni su u bolesnika liječenih drugim makrolidnim antibioticima (vidjeti dio 4.8.). Budući da sljedeće situacije mogu dovesti do povećanog rizika za ventrikularne aritmije (uključujući *torsade de pointes*), to može dovesti do zastoja srca (moguće sa smrtnim ishodom). Sličan učinak s azitromicinom ne može se u potpunosti isključiti, stoga je potreban oprez u liječenju bolesnika:

- s prirodnim ili potvrđenim produljenjem QT-intervalu
- koji trenutno dobivaju druge djelatne tvari za koje se zna da produljuju QT-interval, kao što su antiaritmici skupine IA i skupine III, cisaprid i terfenadins; antipsihotika kao što je pimozid; antidepresiva kao što je citalopram i fluorokinolona kao što su moksifloksacin, levofloksacin i hidroksiklorokin
- s poremećajem ravnoteže elektrolita, osobito u slučajevima hipokalemije i hipomagnezemije
- s klinički značajnom bradikardijom, srčanom aritmijom ili teškim oblikom zatajivanja srca
- stariji bolesnici mogu biti osjetljiviji na učinke lijekova na QT interval.

#### Superinfekcije

Kao i sa svim drugim antibioticima, preporučuje se pažljivo pratiti znakove superinfekcije neosjetljivim mikroorganizmima, uključujući i gljivične infekcije.

#### Proljevanje izazvano bakterijom *Clostridium difficile*

Proljevanje povezano s infekcijom s *Clostridium difficile* (CDAD, od engl. *Clostridium difficile associated diarrhea*) javlja se prilikom primjene gotovo svih antibakterijskih lijekova, uključujući i azitromicin, a može se javiti u rasponu od blagih proljeva do kolitisa s fatalnim ishodom. Bakterija *Clostridium difficile* proizvodi toksine A i B koji doprinose razvoju CDAD. Sojevi *Clostridium difficile* koji proizvode mnogo toksina mogu prouzročiti povećani morbiditet i mortalitet, budući da ove infekcije mogu biti neosjetljive na antimikrobnu terapiju i stoga zahtijevati kolektomiju. Na CDAD treba posumnjati u svakog bolesnika u kojeg se javi proljevanje nakon primjene antibiotika. Nužno je uzeti detaljnu anamnezu budući da ima izvješća o pojavi CDAD i više od 2 mjeseca nakon primjene antimikrobnih lijekova. Treba uzeti u obzir prekid terapije azitromicinom i primjena specifičnog liječenja *C. difficile*.

#### Streptokokne infekcije

Penicilin je obično prvi izbor u liječenju faringitisa/tonzilitisa uzrokovanog mikroorganizmom *Streptococcus pyogenes* te za profilaksu akutne reumatske groznice. Azitromicin je općenito učinkovit protiv streptokoka ždrijela, ali ne postoje podaci koji pokazuju njegovu djelotvornost u prevenciji akutne reumatske groznice.

#### Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR <10 ml/min) utvrđeno je 33%-tno povećanje sistemske ekspozicije azitromicinu (vidjeti dio 5.2.).

#### Miastenija gravis

U bolesnika koji su dobivali azitromicin zabilježeni su slučajevi egzacerbacije simptoma miastenije gravis te novi nastup sindroma mijastenije (vidjeti dio 4.8.).

#### Saharoza

6,5 ml suspenzije sadrži 5 g saharoze. O tome treba voditi računa u bolesnika sa šećernom bolešću. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, glukoza-galaktoza malapsorpcijom ili saharaza/izomaltaza insuficijencijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

#### Natrij

15,6 ml suspenzije sadrži 1 mmol (ili 23 mg) natrija. O tome treba voditi računa u bolesnika s ograničenjem unosa natrija.

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

**Antacidi:** U farmakokinetičkom ispitivanju učinaka istodobne primjene anatacida i azitromicina nije zabilježen učinak na ukupnu bioraspoloživost, iako su vršne koncentracije u serumu bile smanjene za oko 24%. U bolesnika koji uzimaju i azitromicin i antacide, lijekovi se ne smiju uzeti istodobno.

**Cetirizin:** U zdravih ispitanika istodobna 5-dnevna primjena azitromicina i cetirizina od 20 mg u stanju dinamičke ravnoteže nije rezultirala nikakvom farmakokinetičkom interakcijom niti značajnim

promjenama QT intervala.

*Didanozin (Dideoksidinozin):* Čini se da istodobna primjena azitromicina u dozi od 1200 mg/dan i didanozina u dozi od 400 mg/dan u 6 HIV-pozitivnih ispitanika nije utjecala na farmakokinetiku didanozina u stanju dinamičke ravnoteže.

*Digoksin 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.

*Zidovudin:* Jednokratne doze od 1000 mg i višekratne doze od 1200 mg ili 600 mg azitromicina imale su mali učinak na farmakokinetiku u plazmi odnosno izlučivanje zidovudina ili njegovog glukuronidnog metabolita u urinu. Međutim, primjena azitromicina povisila je koncentracije fosforiliranog zidovudina, njegovog klinički aktivnog metabolita, u mononuklearnim stanicama periferne krvi. Iako je klinički značaj ovoga nalaza nejasan, on bi mogao biti od koristi za bolesnike.

Azitromicin ne stupa u značajniju interakciju s hepatičkim sustavom citokroma P450. Smatra se da ne stupa u farmakokinetičke interakcije poput onih utvrđenih kod eritromicina i drugih makrolida. Prigodom primjene azitromicina ne dolazi do indukcije ili inaktivacije hepatičkog citokroma P450 putem citokromskog metaboličkog kompleksa.

*Derivati ergotamina:* Zbog teoretske mogućnosti ergotizma, istodobna primjena azitromicina i derivata ergotamina (rašene glavice) se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.).

Provedena su farmakokinetička ispitivanja interakcija azitromicina i sljedećih lijekova za koje je poznato da se značajno metaboliziraju posredstvom citokroma P450.

*Atorvastatin:* Istodobna primjena atorvastatina (10 mg dnevno) i azitromicina (500 mg dnevno) nije promijenila koncentracije atorvastatina u plazmi (na osnovi pokusa inhibicije HMG CoA reduktaze).

*Karbamazepin:* U provedenom ispitivanju farmakokinetičkih interakcija u zdravih ispitanika nije uočen značajniji učinak na razinu karbamazepina ili njegovog aktivnog metabolita u plazmi ispitanika koji su istodobno primali azitromicin.

*Cimetidin:* U farmakokinetičkom ispitivanju učinaka jednokratne doze cimetidina na farmakokinetiku azitromicina, nije uočena promjena farmakokinetike azitromicina u slučajevima kada je cimetidin primijenjen 2 sata prije azitromicina.

*Oralni antikoagulansi kumarinskog tipa:* U farmakokinetičkom ispitivanju interakcija, azitromicin nije promijenio antikoagulacijski učinak jednokratne doze od 15 mg varfarina primijenjenog u zdravih ispitanika. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi pojačanog antikoagulacijskog učinka nakon istodobne primjene azitromicina i antikoagulansa kumarinskog tipa. Iako nije utvrđena uzročno-posljedična veza, potrebno je razmotriti učestalost kontrole protrombinskog vremena kada se azitromicin primjenjuje u bolesnika na terapiji oralnim antikoagulansima kumarinskog tipa.

*Ciklosporin:* U farmakokinetičkom ispitivanju u zdravih ispitanika kojima je primjenjivana dnevna oralna doza od 500 mg azitromicina tijekom 3 dana, a nakon toga jednokratna oralna doza od 10 mg/kg ciklosporina, uočene su značajno povišene vrijednosti  $C_{max}$  i  $AUC_{0-5}$  ciklosporina (za 24%, odnosno 21%), međutim, nisu uočene značajne promjene  $AUC_{0-\infty}$ . Stoga je potreban oprez prije no što se razmotri istodobna primjena tih dvaju lijekova. Ako je istodobna primjena nužna, potrebno je pratiti razine ciklosporina i po potrebi prilagođavati dozu.

*Efavirenz*: Istodobna primjena jednokratne doze od 600 mg azitromicina i 400 mg efavirenza dnevno tijekom 7 dana nije rezultirala nikakvim klinički značajnim farmakokinetičkim interakcijama.

*Flukonazol*: Istodobna primjena jednokratne doze od 1200 mg azitromicina nije promijenila farmakokinetiku jednokratne doze od 800 mg flukonazola. Ukupna izloženost i poluživot azitromicina ostali su nepromijenjeni pri istodobnoj primjeni flukonazola, iako je uočen klinički značajno smanjenje  $C_{max}$  (18%) azitromicina.

*Indinavir*: Istodobna primjena jednokratne doze od 1200 mg azitromicina nije imala statistički značajan učinak na farmakokinetiku indinavira u dozama od 800 mg tri puta na dan tijekom 5 dana.

*Metilprednizolon*: U farmakokinetičkom ispitivanju interakcije u zdravih ispitanika, azitromicin nije imao značajnog učinka na farmakokinetiku metilprednizolona.

*Midazolam*: U zdravih ispitanika, istodobna primjena azitromicina u dozi od 500 mg/dan tijekom 3 dana nije uzrokovala klinički značajne promjene farmakokinetike i farmakodinamike jednokratne doze od 15 mg midazolama.

*Nelfinavir*: Istodobna primjena azitromicina (1200 mg) i nelfinavira (750 mg 3 puta dnevno) u stanju dinamičke ravnoteže imala je za posljedicu povećane koncentracije azitromicina. Nisu zabilježene klinički značajne nuspojave te nije potrebna prilagodba doze.

*Rifabutin*: Istodobna primjena azitromicina i rifabutina nije utjecala na njihove serumske koncentracije.

Neutropenija je uočena u osoba na istodobnoj terapiji azitromicinom i rifabutinom. Iako se neutropenija povezuje s primjenom rifabutina, nije utvrđena uzročno-posljedična povezanost s primjenom u kombinaciji s azitromicinom (vidjeti dio 4.8.).

*Sildenafil*: U normalnih zdravih muških ispitanika nije uočen učinak azitromicina (500 mg dnevno tijekom 3 dana) na AUC i  $C_{max}$  sildenafilila ili njegovog glavnog cirkulirajućeg metabolita.

*Terfenadin*: Farmakokinetička ispitivanja nisu utvrdila postojanje interakcije između azitromicina i terfenadina. U rijetkim zabilježenim slučajevima nije se posve mogla isključiti mogućnost takve interakcije; međutim, nije bilo specifičnih pokazatelja da je zaista došlo do takve interakcije.

*Teofilin*: Ne postoje dokazi o klinički značajnim farmakokinetičkim interakcijama tijekom istodobne primjene azitromicina i teofilina u zdravih ispitanika.

*Triazolam*: U 14 zdravih ispitanika, istodobna primjena azitromicina 500 mg prvi dan i 250 mg drugi dan uz 0,125 mg triazolama drugog dana nije značajno utjecala na farmakokinetičke varijable triazolama u odnosu na istodobnu primjenu triazolama i placeba.

*Trimetoprim/sulfametoksazol*: Istodobna primjena trimetoprima/sulfametoksazola DS (160 mg/800 mg) tijekom 7 dana i azitromicina u dozi od 1200 mg na 7. dan nije značajno utjecala na vršne koncentracije, ukupnu izloženost ili izlučivanje urinom trimetoprima i sulfametoksazola. Koncentracije azitromicina u serumu bile su slične onima zamijećenim u drugim ispitivanjima.

*Tvari koje produljuju QT interval*: Azitromicin se ne smije koristiti istodobno s drugim djelatnim tvarima koje produljuju QT interval, poput hidrosiklorokina (vidjeti dio 4.4.).

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

##### Trudnoća

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na životinjama najviše primjenjene doze su uzrokovale umjerenu toksičnost skotnih ženki. U tim ispitivanjima nije utvrđena štetnost azitromicina za fetus. Nema odgovarajućih i dobro kontroliranih ispitivanja provedenih u trudnica. Obzirom da ispitivanja

na životinjama nisu uvijek prediktivna za učinak lijeka u ljudi, azitromicin se tijekom trudnoće smije primijeniti samo ukoliko je neizostavno potreban.

#### Dojenje

Nema podataka o izlučivanju azitromicina u majčino mlijeko. Ograničene informacije dostupne iz objavljene literature pokazuju da je azitromicin prisutan u majčinom mlijeku u procijenjenoj najvišoj srednjoj dnevnoj dozi od 0,1 do 0,7 mg/kg/dan. Nisu primijećeni ozbiljni štetni učinci azitromicina na dojenčad. Mora se donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili prekinuti terapija azitromicinom uzimajući u obzir dobrobit dojenja za dijete i korist terapije za majku.

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

Nema podataka koji bi ukazivali da azitromicin utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8. Nuspojave**

Azitromicin se dobro podnosi s niskom stopom učestalosti nuspojava.

U donjoj tablici su navedene nuspojave prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, prema organskim sustavima i učestalosti.

Kategorije učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rijetko ( $> 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave se u svakoj kategoriji učestalosti navode u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Nuspojave moguće ili vjerojatno povezane s azitromicinom, na temelju iskustava iz kliničkih ispitivanja te praćenja nakon stavljanja lijeka u promet:

<b>Organski sustav</b>	<b>Vrlo često</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Rijetko</b>	<b>Nepoznato</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>			Kandidijaza, oralna kandidijaza, vaginalna infekcija		Pseudomembranozni kolitis (vidjeti dio 4.4.)
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>			Leukopenija, neutropenija		Trombocitopenija, hemolitička anemija
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>			Angioedem, preosjetljivost		Anafilaktička reakcija (vidjeti dio 4.4.)
<b>Poremećaj metabolizma i prehrane</b>		Anoreksija			
<b>Psihijatrijski i poremećaji</b>			Nervoza	Agitacija	Agresija, anksioznost
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>		Omaglica, glavobolja, parestezija, disgezija	Hipoestezija, somnolencija, nesаница		Sinkopa, konvulzije, psihomotorička hiperaktivnost, anosmija, agezija, parosmija, miastenija gravis (vidjeti dio 4.4.)

<b>Organski sustav</b>	<b>Vrlo često</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Rijetko</b>	<b>Nepoznato</b>
<b>Poremećaji oka</b>		Poremećaj vida			
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>		Gluhoća	Poremećaj sluha, tinitus	Vrtoglavica	
<b>Srčani poremećaji</b>			Palpitacije		<i>Torsades de pointes</i> (vidjeti dio 4.4.), aritmija (vidjeti dio 4.4.) uključujući ventrikularnu tahikardiju
<b>Krvožilni poremećaji</b>					Hipotenzija
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Dijareja, bol u abdomenu, mučnina, flatulencija	Povraćanje, dispepsija	Konstipacija, gastritis		Pankreatitis, diskoloracija jezika
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>			Hepatitis	Abnormalna funkcija jetre	Zatajenje jetre (koje rijetko rezultira smrću) (vidjeti dio 4.4.), fulminantni hepatitis, nekroza jetre, kolestatska žutica
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		Osip, pruritus	Stevens-Johnsonov sindrom, reakcije fotosjetljivosti, urtikarija	Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), DRESS (vidjeti dio 4.4.)	Toksična epidermalna nekroliza, multififormni eritem
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		Artralgija			
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>					Akutno zatajenje bubrega, intersticijski nefritis
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		Umor	Bol u prsištu, edem, malaksalost, astenija		
<b>Pretrage</b>		Smanjen broj limfocita, povišen	Povišena aspartat aminotransferaza, povišena		QT produljenje na elektrokardiogramu (vidjeti dio 4.4.)



Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
		broj eozinofila, smanjeni bikarbonati u krvi	alanin aminotransferaza, povišen bilirubin u krvi, povišena urea u krvi, povišen kreatinin u krvi, abnormalne vrijednosti kalija u krvi		

#### 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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

#### **4.9. Predoziranje**

##### Simptomi

Nuspojave koje se javljaju prilikom primjene doza viših od preporučenih slične su onima nakon primjene normalnih doza. Tipični simptomi predoziranja makrolidnim antibioticima uključuju reverzibilni gubitak sluha, jaku mučninu, povraćanje i proljev.

##### Liječenje

U slučaju predoziranja treba primijeniti medicinski ugljen te provoditi opće simptomatske i suportivne mjere prema potrebi.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antibakterijski lijekovi za sustavnu primjenu, makrolidi;  
ATK oznaka: J01FA10

##### Mehanizam djelovanja

Azitromicin je makrolidni antibiotik koji pripada skupini azalida. Molekula je konstruirana dodavanjem atoma dušika na laktonski prsten eritromicina A. Kemijsko ime azitromicina je 9-deoksi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeitromicin A. Molekulska masa je 749,0. Mehanizam djelovanja azitromicina jest inhibicija sinteze bakterijskih proteina vezanjem na 50s podjedinicu ribosoma i sprječavanjem translokacije peptida.

##### Elektrofiziologija srca:

Produljenje QTc-interval je ispitano u randomiziranom, placebom kontroliranom paralelnom ispitivanju u 116 zdravih ispitanika koji su primili klorokin (1000 mg), sam ili u kombinaciji s azitromicinom (500 mg, 1000 mg i 1500 mg, jednom dnevno). Istodobna primjena azitromicina produljila je QTc-interval, ovisno o dozi i koncentraciji u plazmi. U usporedbi sa samim klorokinom, maksimalna srednja vrijednost (gornja granica 95% intervala pouzdanosti) povećava QTcF za 5 (10) ms, 7 (12) ms, i 9 (14) ms uz 500 mg, 1000 mg i 1500 mg azitromicina.

##### Mehanizam rezistencije:

Rezistencija na azitromicin može biti prirođena ili stečena. Tri su osnovna mehanizma rezistencije u bakterija: alteracija ciljnog mjesta, alteracija u antibiotskom transportu i modifikacija antibiotika.

Azitromicin pokazuje križnu rezistenciju na bakterije *Streptococcus pneumoniae*, betahemolitične streptokoke skupine A, *Enterococcus faecalis* i *Staphylococcus aureus*, uključujući meticilin rezistentni *S. aureus* (MRSA) na eritromicin, azitromicin, druge makrolide i linkozamide.

#### Granične koncentracije (Breakpoints)

Granične koncentracije osjetljivosti azitromicina za tipične patogene bakterije:

NCCLS:

- Osjetljivi  $\leq 2$  mg/l; rezistentni  $\geq 8$  mg/l
- *Haemophilus* spp.: osjetljivi  $\leq 4$  mg/l
- *Streptococcus pneumoniae* i *Streptococcus pyogenes*: osjetljivi  $\leq 0,5$  mg/l; rezistentni  $\geq 2$  mg/l

#### Osjetljivost

Prevalencija stečene otpornosti može se varirati geografski i s vremenom za odabrane uzročnike te je poželjno raspolagati s lokalnim informacijama o rezistenciji, posebice pri liječenju teških infekcija. Kada je potrebno, treba zatražiti savjet stručnjaka kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je upitna korist lijeka bar za neke tipove infekcija.

#### Tablica osjetljivosti

<b>Obično osjetljive vrste</b>
<b>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> Meticilin-osjetljiv
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicilin-osjetljiv
<i>Streptococcus pyogenes</i> (skupina A)
<b>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</b>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<b>Anaerobni mikroorganizmi</b>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Porphyromonas</i> spp.
<b>Drugi mikroorganizmi</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<b>Uzročnici čija stečena otpornost može biti problem</b>
<b>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicilin-intermedijarno rezistentan Penicilin-rezistentan
<b>Prirodno rezistentni mikroorganizmi</b>
<b>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococci</i> MRSA, MRSE*
<b>Anaerobni mikroorganizmi</b>
<i>Bacteroides fragilis</i> skupina

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

### Pedijatrijska populacija

Nakon procjene studija provedenih na djeci, primjena azitromicina se ne preporučuje za liječenje malarije, niti kao monoterapija niti u kombinaciji s lijekovima na bazi klorokina ili artemisinina, jer nije ustanovljena neinferiornost u odnosu na antimalarike koji se preporučuju u liječenju nekomplicirane malarije.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Bioraspoloživost azitromicina nakon oralne primjene iznosi približno 37%. Vršne koncentracije u plazmi postižu se za 2-3 sata nakon uzimanja lijeka.

### Distribucija

Nakon oralne primjene, azitromicin se raspodjeljuje po čitavom tijelu. Farmakokinetičke studije su pokazale značajno više razine azitromicina u tkivima nego li u plazmi (do 50 puta). Postotak vezanja azitromicina za proteine u plazmi je ovisan o koncentraciji i kreće se u rasponu od 12% pri koncentraciji od 0,5 µg/ml do 52% pri koncentraciji od 0,05 µg/ml. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi oko 31,1 l/kg.

### Biotransformacija i eliminacija

Terminalno poluvrijeme eliminacije iz plazme vrlo je blisko poluvremenu deplecije ovog antibiotika iz tkiva, a iznosi 2 do 4 dana.

Oko 12% intravenski primijenjenog azitromicina izluči se urinom u nepromijenjenom obliku tijekom 3 dana. U ljudi su visoke koncentracije nepromijenjenog azitromicina nađene u žuči. U njoj je također utvrđeno i deset metabolita koji su nastali N- i O- demetilacijom, hidroksilacijom dezozamina i aglikonskih prstena, te cijepanjem kladinoznih konjugata. Usporedba rezultata tekućinske kromatografije i mikrobiološke analize pokazala je kako su metaboliti mikrobiološki neaktivni.

Ispitivanja na životinjama su pokazala da se azitromicin u visokim koncentracijama nakuplja u fagocitima. Također se pokazalo kako se tijekom aktivne fagocitoze oslobađaju veće koncentracije azitromicina nego tijekom inaktivne fagocitoze. Na životinjskim modelima se pokazalo kako ovaj proces doprinosi nakupljanju azitromicina na mjestu infekcije.

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

Ispitivanja na miševima, štakorima i psima pokazala su da je azitromicin pri višestrukim dozama uzrokovao fosfolipidozu (intracelularna akumulacija fosfolipida), a zahvaćeni organi su bili oko, gangliji dorzalnog korijena, jetra, žučni mjehur, bubreg, slezena i/ili gušterača. Fosfolipidoza je zamijećena u istom opsegu i u tkivima okota štakora i pasa. Pokazalo se da je učinak reverzibilan nakon prestanka primjene azitromicinom. Značaj ovih ispitivanja za životinje i ljude je nepoznat.

### Kancerogeni potencijal:

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja na životinjama da bi se procijenio kancerogeni potencijal jer je lijek namijenjen samo za kratkotrajno liječenje. Nisu uočeni znakovi koji ukazuju na kancerogeno djelovanje.

### Mutageni potencijal:

Nije bilo dokaza o potencijalu za genske i kromosomske mutacije na ispitivanim *in vivo* i *in vitro* modelima.

### Reproduktivna toksičnost:

U ispitivanjima embriotoksičnosti azitromicina na miševima i štakorima nisu utvrđeni teratogeni učinci. U štakora je azitromicin u dozama od 100 i 200 mg/kg tjelesne mase/dan uzrokovao lagano zaostajanje u okoštavanju plodova i prirastu tjelesne mase gravidnih ženki. U perinatalnom i postnatalnom ispitivanju na štakorima, primjenom doze 50 mg/kg/dan ili više utvrđeno je blago zaostajanje u razvoju.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

saharoza  
hidroksipropilceluloza  
tribazični natrijev fosfat, bezvodni (E339)  
ksantanska guma  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
aroma banane (saharoza, maltodekstrin, arapska guma, aroma)  
aroma divlje trešnje (saharoza, maltodekstrin, arapska guma, aroma)  
aroma vanilije (maltodekstrin, arome, prirodne arome)

### 6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3. Rok valjanosti

*Prije rekonstitucije:* 2 godine

*Nakon rekonstitucije:*

Bočice s 15 ml, 20 ml i 22,5 ml suspenzije:

Nakon rekonstitucije, lijek se mora upotrijebiti unutar 5 dana. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Bočice s 30 ml i 37,5 ml suspenzije:

Nakon rekonstitucije, lijek se mora upotrijebiti unutar 10 dana. Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.  
Ovaj lijek ne zahtijeva posebne temperaturne uvjete čuvanja.

Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije pogledajte dio 6.3.

### 6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Boca (smeđe staklo), sigurnosni PP/PE zatvarač za djecu sa sigurnosnim prstenom:

20 mg/ml:

- 16,38 g praška za rekonstituciju 20 ml oralne suspenzije (s 400 mg azitromicina), u kutiji,

40 mg/ml:

- 12,6 g praška za rekonstituciju 15 ml oralne suspenzije (s 600 mg azitromicina), u kutiji,
- 18,9 g praška za rekonstituciju 22,5 ml oralne suspenzije (s 900 mg azitromicina), u kutiji.
- 25,2 g praška za rekonstituciju 30 ml oralne suspenzije (s 1200 mg azitromicina), u kutiji,
- 31,5 g praška za rekonstituciju 37,5 ml oralne suspenzije (s 1500 mg azitromicina), u kutiji.

Pakiranje je opremljeno s 10 ml PE/PP štrcaljkom za usta, s podjelama od po 0,25 ml.  
Kako bi se osiguralo davanje cijele doze, rekonstituirana suspenzija sadrži dodatnih 5 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.  
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Oralna suspenzija je homogena suspenzija od blijedo žute do smečkaste boje, karakteristične arome banane i divlje trešnje.

#### Azibiot 20mg/ ml

Priprema suspenzije:

Dobro protresite spremnik s praškom. Koristeći odmjernu pipetu, odmjernu menzuru ili odmjernu štrcaljku (isporučeno u kutiji) za pripremu 20 ml suspenzije (400 mg) dodajte 11 ml pročišćene vode u prašak.

Nakon dodavanja navedene količine vode, zatvorite bočicu, okrenite ju tako da se prašak pomiješa s vodom te snažno protresite (provjerite je li prašak potpuno raspršen!).

Zbog gubitka prilikom davanja priprema se veća količina suspenzije.

#### Azibiot 40mg/ ml

Priprema suspenzije:

Dobro protresite spremnik s praškom. Koristeći odmjernu pipetu, odmjernu menzuru ili odmjernu štrcaljku (isporučeno u kutiji) dodajte ispod napisanu količinu pročišćene vode u prašak.

Zbog gubitka prilikom davanja priprema se veća količina suspenzije.

Za 15 ml (600 mg) rekonstituirane suspenzije: dodati 9,0 ml vode.

Za 22,5 ml (900 mg) rekonstituirane suspenzije: dodati 12,5 ml vode.

Za 30 ml (1 200 mg) rekonstituirane suspenzije: dodati 16,0 ml vode.

Za 37,5 ml (1 500 mg) rekonstituirane suspenzije: dodati 19,0 ml vode.

Nakon dodavanja navedene količine vode, zatvorite bočicu, okrenite ju tako da se prašak pomiješa s vodom te snažno protresite (provjerite je li prašak potpuno raspršen!).

Prije primjene bocu treba otvoriti i adapter štrcaljke smjestiti u grlo boce.

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

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

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

Azibiot 20 mg/ml prašak za oralnu suspenziju: HR-H-471226070

Azibiot 40 mg/ml prašak za oralnu suspenziju: HR-H-681324227

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

Datum prvog odobrenja: 20. lipnja 2017.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29.06.2022.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Lipanj 2022.