

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Azimed 500 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Blijedo plava, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta s otiskom PLIVA na jednoj strani i 500 na drugoj strani tablete. Dimenzije tablete su 19 mm x 8 mm. Jezgra filmom obložene tablete je gotovo bijele boje.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Azimed je indiciran za liječenje sljedećih infekcija ako se zna ili je vjerojatno da su izazvane s jednim ili više mikroorganizama osjetljivih na azitromicin (vidjeti dio 5.1.):

- bronhitis
- izvanbolnički stečena pneumonija
- sinusitis
- faringitis/tonzilitis (vidjeti dio 4.4. o streptokoknim infekcijama)
- otitis media
- infekcije kože i potkožnog tkiva
- nekomplikirane infekcije spolnih organa koje je uzrokovala *Chlamydia trachomatis* i *Neisseria gonorrhoeae*.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibakterijskih lijekova.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

*Odrasli, uključujući starije bolesnike i djecu tjelesne težine > 45 kg*

Ukupna doza azitromicina iznosi 1500 mg, koja se daje tijekom 3 dana (500 mg jedanput dnevno).

U liječenju nekomplikiranih infekcija spolnih organa uzrokovanih s *Chlamydia trachomatis* daje se jednokratna doza od 1000 mg (2 tablete odjednom). Za osjetljivu *Neisseria gonorrhoeae*, preporučena doza je 1000 mg ili 2000 mg azitromicina u kombinaciji s 250 mg ili 500 mg ceftriaksona u skladu s lokalnim kliničkim smjernicama za liječenje. Za bolesnike koji su alergični na penicilin i/ili cefalosporine, pri propisivanju lijeka potrebno je slijediti lokalne smjernice za liječenje.

#### *Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega*

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (GFR 10 - 80 ml/min) nije potrebno prilagođavanje doze. Potrebno je primijeniti oprez pri primjeni azitromicina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 10 ml/min) (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

#### *Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre*

Budući da se azitromicin metabolizira u jetri i izlučuje putem žuči, lijek se ne smije davati bolesnicima koji boluju od teškog oštećenja funkcije jetre. U tih bolesnika nisu provedena ispitivanja liječenja azitromicinom (vidjeti dio 4.4.).

#### *Pedijatrijska populacija*

##### *Djeca tjelesne težine < 45 kg*

Azimed 500 mg filmom obložene tablete nisu pogodne za djecu čija je tjelesna težina manja od 45 kg.

#### Način primjene

Lijek je namijenjen za oralnu primjenu.

Azimed filmom obložene tablete se uzimaju jedanput na dan. Tablete treba progutati cijele. Azimed treba uzeti ili 1 sat prije obroka ili 2 sata nakon obroka.

### **4.3. Kontraindikacije**

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

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

#### Preosjetljivost

Kao i s eritromicinom i drugim makrolidima, u rijetkim slučajevima prijavljene su ozbiljne alergijske reakcije uključujući angioedem i anafilaksiju (rijetko smrtonosne), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS – *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) te akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP). Neke od tih reakcija s azitromicinom izazvale su rekurentne simptome i zahtijevale su dulje razdoblje promatranja i liječenja.

#### Hepatotoksičnost

Budući da je jetra glavni put eliminacije azitromicina, azitromicin se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika sa značajnom bolesti jetre. Slučajevi fulminantnog hepatitisa koji može dovesti do životno ugrožavajućeg zatajenja jetre, zabilježeni su pri primjeni azitromicina (vidjeti dio 4.8.). Neki bolesnici su možda imali prethodno postojeću bolest jetre ili su uzimali druge hepatotoksične lijekove.

U slučaju pojave znakova i simptoma poremećaja funkcije jetre, kao što je nagli razvoj astenije povezan sa žuticom, tamnog urina, sklonosti krvarenju ili hepatičke encefalopatije, odmah se moraju provesti testovi funkcije jetre. Primjena azitromicina mora se prekinuti ako se razvije poremećaj funkcije jetre.

#### Derivati ergotamina

U bolesnika koji su primali derivate ergotamina, ergotizam je ubrzan istodobnom primjenom nekih makrolidnih antibiotika. Ne postoje podaci koji se odnose na mogućnost interakcije između ergota i azitromicina. Međutim, budući da postoji teoretska mogućnost ergotizma, azitromicin i derivati ergotamina ne smiju se primjenjivati istodobno.

#### Produljenje QT intervala

Produljena srčana repolarizacija i QT interval, koji doprinose riziku od razvoja srčane aritmije i *torsade de pointes*, prijavljeni su pri liječenju drugim makrolidima. Sličan učinak kod primjene azitromicina se ne može u potpunosti isključiti u bolesnika s povećanim rizikom za produljenu repolarizaciju srca (vidjeti dio 4.8.); stoga je potreban oprez u liječenju bolesnika:

- s prirodnim ili dokumentiranim produljenjem QT-intervalu;

- koji se trenutno liječe drugim djelatnim tvarima za koje je poznato da produljuju QT-interval, kao što su: antiaritmici iz skupina IA i III, cisaprid i terfenadin
- s elektrolitskim disbalansom, posebice hipokalemijom i hipomagnezijom,
- s klinički značajnom bradikardijom, srčanom aritmijom ili teškom insuficijencijom srca.

#### Superinfekcija

Kao i u slučaju drugih antibiotskih pripravaka, preporučuje se praćenje znakova sekundarnih infekcija neosjetljivim organizmima, uključujući i gljivice.

#### Proljev povezan s *Clostridium difficile*

Proljev povezan s *Clostridium difficile* zabilježen je pri primjeni skoro svih antibiotika, uključujući azitromicin, a po jačini se može kretati od blagog proljeva do smrtonosnog kolitisa.

Sojevi *C. difficile* koji proizvode hipertoksine A i B pridonose razvoju proljeva povezanog s *Clostridium difficile*. Sojevi *C. difficile* koji proizvode hipertoksine uzrokuju povećani morbiditet i mortalitet jer te infekcije mogu biti otporne na antimikrobnu terapiju i zahtijevati kolektomiju. Proljev povezan s *C. difficile* mora se razmotriti u svih bolesnika s proljevom nakon primjene antibiotika. Potrebno je pažljivo uzeti anamnezu jer je pojava proljeva povezanog s *Clostridium difficile* zabilježena i dva mjeseca nakon primjene antibakterijskih sredstava. Potrebno je razmotriti prekid liječenja s azitromicinom i primjenu specifičnog liječenja za *C. difficile*.

#### Streptokokne infekcije

Penicilin je obično prvi lijek izbora u liječenju faringitisa/tonzilitisa izazvanih sa *Streptococcus pyogenes* te u profilaksi akutne reumatske groznice. Općenito, azitromicin je učinkovit protiv streptokoka u orofarinksu, ali ne postoje podaci koji bi pokazivali djelotvornost azitromicina u prevenciji akutne reumatske groznice.

#### Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR <10 ml/min) zabilježena je 33% veća sistemska izloženost azitromicinu (vidjeti dio 5.2.).

#### Miastenija gravis

Pogoršanje simptoma miastenije gravis i novi početak miasteničkog sindroma zabilježeni su u bolesnika koji su primali azitromicin (vidjeti dio 4.8.).

#### Pomoćna tvar

##### *Natrij*

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:** U farmakokinetičkim ispitivanjima u kojima su ispitivani učinci istodobne primjene antacida i azitromicina, nisu zapažene promjene bioraspoloživosti, iako su izmjerene vršne koncentracije azitromicina u plazmi bile snižene za približno 24%. U bolesnika koji primaju i azitromicin i antacide, lijekovi se ne smiju uzimati istodobno.

**Cetirizin:** U zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena 5-dnevnog režima azitromicina s cetirizinom (20mg) u stanju dinamičke ravnoteže nije rezultirala farmakokinetičkim interakcijama i značajnim promjenama QT intervala.

**Didanozin (Dideoksinozin):** Istodobna primjena azitromicina u dnevnoj dozi od 1200 mg i didanozina u dozi od 400 mg/dnevno, u 6 HIV pozitivnih ispitanika, nije utjecala na farmakokinetiku didanozina u stanju dinamičke ravnoteže, u usporedbi s placebom.

**Digoksin i kolhicin:** Zabilježeno je da istodobna primjena makrolidnih antibiotika, uključujući i azitromicina, 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 razmotriti 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:** Azitromicin u jednokratnoj dozi od 1000 mg i u višekratnim dozama od 1200 mg ili 600 mg imao je mali učinak na farmakokinetiku u plazmi i na urinarnu ekskreciju zidovudina i njegovog glukuronidnog metabolita. Ipak, azitromicin je povećao koncentraciju fosforiliranog zidovudina, klinički aktivnog metabolita, u mononuklearnim stanicama u perifernoj cirkulaciji. Klinički značaj toga je nejasan, ali bi mogao biti koristan za bolesnika.

Azitromicin nema značajnih interakcija s jetrenim citokromom P450. Ne smatra se da ulazi u farmakokinetičke interakcije za razliku od eritromicina i drugih makrolida. Pri primjeni azitromicina ne dolazi do indukcije jetrenog citokroma P450 ili inaktivacije putem kompleksa citokroma i metabolita.

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

Provedena su ispitivanja farmakokinetičkih interakcija između azitromicina i sljedećih lijekova za koje se zna da se značajno metaboliziraju uz posredovanje citokroma P450.

**Atorvastatin:** Istodobnom primjenom atorvastatina (10 mg dnevno) i azitromicina (500 mg dnevno) nisu promijenjene koncentracije atorvastatina u plazmi (temeljeno na testu inhibicije HMG CoA reduktaze).

**Karbamazepin:** U farmakokinetičkoj studiji interakcija, provedenoj u zdravih dobrovoljaca, azitromicin nije imao značajan učinak na razinu karbamazepina u plazmi ili na njegovog aktivnog metabolita.

**Cimetidin:** U farmakokinetičkom ispitivanju učinaka jednokratne doze cimetidina, primijenjene 2 sata prije azitromicina, na farmakokinetiku azitromicina, nisu primijećene promjene u farmakokinetici azitromicina.

**Oralni kumarinski antikoagulansi:** U farmakokinetičkom ispitivanju interakcija, azitromicin nije promijenio učinak jednokratne doze varfarina od 15 mg primijenjene u zdravih dobrovoljaca. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je potencirani antikoagulacijski učinak nakon istodobne primjene azitromicina i varfarina ili kumarinu sličnih oralnih antikoagulansa. Iako uzročna veza nije ustanovljena, potrebno je razmotriti učestaliju kontrolu protrombinskog vremena kada se azitromicin primjenjuje u bolesnika koji su na terapiji oralnim kumarinskim antikoagulansima.

**Ciklosporin:** U farmakokinetičkom ispitivanju u kojem su zdravi dobrovoljci uzimali peroralnu dozu azitromicina od 500 mg dnevno u trajanju 3 dana, a zatim primijenili pojedinačnu dozu ciklosporina od 10 mg/kg tjelesne težine, zabilježena je značajno povišena  $C_{max}$  i  $AUC_{0-5}$  ciklosporina (24% odnosno 21%), međutim nisu primijećene značajne promjene  $AUC_{0-\infty}$ . Posljedično, potrebno je primijeniti oprez prije razmatranja istodobne primjene ovih lijekova. Ako se istodobno liječenje smatra opravdanim, pri istodobnoj primjeni azitromicina i ciklosporina potrebno je kontrolirati koncentracije ciklosporina te sukladno tome prilagoditi dozu.

**Efavirenz:** Istodobna primjena jednokratne doze azitromicina od 600 mg i efavirenza u dozi od 400 mg tijekom 7 dana nije dovela do klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija.

**Flukonazol:** Istodobna primjena jednokratne doze azitromicina od 1200 mg nije promijenila farmakokinetiku pojedinačne doze 800 mg flukonazola. Ukupna izloženost i poluvrijeme eliminacije azitromicina bili su nepromijenjeni uz istodobnu primjenu flukonazola, međutim, primijećeno je klinički beznačajno smanjenje  $C_{max}$  azitromicina (18%).

**Indinavir:** Istodobna primjena jednokratne doze azitromicina od 1200 mg nije statistički značajno utjecala na farmakokinetiku indinavira primijenjenog u dozi od 800 mg tri puta dnevno tijekom 5 dana.

**Metilprednizolon:** U farmakokinetičkoj studiji interakcija, provedenoj u zdravim dobrovoljacima, azitromicin nije imao značajan učinak na farmakokinetiku metilprednizolona.

**Midazolam:** U zdravim dobrovoljacima, istodobna primjena azitromicina u dozi od 500 mg dnevno tijekom 3 dana nije uzrokovala klinički značajne promjene u farmakokinetici i farmakodinamici jednokratne doze midazolama od 15 mg.

**Nelfinavir:** Istodobna primjena azitromicina (1200 mg) i nelfinavira u stanju ravnoteže (750 mg tri puta dnevno) rezultirala je povišenjem koncentracije azitromicina u stanju dinamičke ravnoteže. Nisu zabilježeni klinički značajni štetni događaji i nije bila potrebna prilagodba doze.

**Rifabutin:** Istodobna primjena azitromicina i rifabutina nije utjecala na njihove serumske koncentracije. Neutropenija je zabilježena u osoba koje su istodobno dobivale azitromicin i rifabutin. Iako je neutropenija povezana s uporabom rifabutina, uzročno-posljedična veza s kombinacijom s azitromicinom nije ustanovljena (vidjeti dio 4.8.).

**Sildenafil:** U zdravim muških dobrovoljaca, nije dokazan učinak azitromicina primijenjenog u dozi od 500 mg dnevno tijekom 3 dana na AUC i  $C_{max}$  sildenafilila ili njegovih glavnih cirkulirajućih metabolita.

**Terfenadin:** U farmakokinetičkim ispitivanjima nije dokazana interakcija između azitromicina i terfenadina. Zabilježeni su rijetki slučajevi u kojima se mogućnost takve interakcije nije mogla potpuno isključiti, međutim ne postoje specifični dokazi da se takva interakcija javila.

**Teofilin:** Nema dokaza o klinički značajnoj farmakokinetičkoj interakciji pri istodobnoj primjeni azitromicina i teofilina u zdravim dobrovoljacima.

**Triazolam:** U 14 zdravim dobrovoljacima, istodobna promjena azitromicina u dozi od 500 mg prvog dana i 250 mg drugog dana s triazolamom u dozi od 0,125 mg drugi dan nije imala značajan utjecaj na bilo koji farmakokinetički parametar triazolama u usporedbi s triazolamom i placebo.

**Trimetoprim/sulfametoksazol:** Istodobna primjena trimetopirima/sulfametoksazola u dozi 160 mg/800 mg tijekom 7 dana s azitromicinom u dozi od 1200 mg na dan 7 nije imala značajan učinak na vršne koncentracije, ukupnu izloženost ili izlučivanje trimetopirima/sulfametoksazola putem urina. Koncentracije azitromicina u serumu bile su slične onima zabilježenim u drugim ispitivanjima.

**Hidroksiklorokin:** 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.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama provedene su sa dozama sve do koncentracija doza umjereno toksičnih za majku. U tim ispitivanjima nije bilo dokaza o štetnim učincima za fetus uzrokovanih azitromicinom. Međutim, nema adekvatnih i dobro kontroliranih studija u trudnica. Budući da ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama ne mogu uvijek predvidjeti odgovor u ljudi, azitromicin se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je neophodno.

##### Dojenje

Nema podataka o izlučivanju u majčino mlijeko. Budući da se mnogi lijekovi izlučuju u majčino mlijeko, azitromicin se ne smije primjenjivati u liječenju žena koje doje osim ako liječnik smatra da potencijalna korist opravdava mogući rizik za dijete.

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

Nema dokaza koji upućuju na to da azitromicin utječe na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

#### 4.8. Nuspojave

##### Tablični popis nuspojava

Donja tablica pokazuje nuspojave prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, a navedene su po organskim sustavima i kategorijama učestalosti. Nuspojave prijavljene nakon stavljanje lijeka na tržište napisane su kurzivom.

Nuspojave su razvrstane po učestalosti kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1000$ ); vrlo rijetko ( $<1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti na temelju dostupnih podataka). Nuspojave se u svakoj skupini učestalosti navode u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije			kandidijaza, oralna kandidijaza, vaginalna infekcija			pseudomembranski kolitis (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji krvi i limfnog sustava			leukopenija, neutropenija			trombocitopenija, hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sustava			angioedem, preosjetljivost			anafilaktička reakcija (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji metabolizma i prehrane			anoreksija			
Psihijatrijski poremećaji			nervoza	agitacija		agresija, anksioznost
Poremećaji živčanog sustava		omaglica, glavobolja, parestezija, disgeuzija	hipoestezija, somnolencija, nesanic			sinkopa, konvulzije, psihomotorička hiperaktivnost, anosmija, ageuzija, parosmija, miastenija gravis (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji oka		oštećenje vida				
Poremećaji uha i labirinta		gluhoća	oštećenje sluha, tinitus	vertoglavica		
Srčani poremećaji			palpitacije			torsade de pointes (vidjeti dio 4.4.), aritmija uključujući ventrikularnu tahikardiju (vidjeti dio 4.4.)

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<b>Krvožilni poremećaji</b>						hipotenzija
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	proljevanje, bol u abdomenu, mučnina, flatulencija	povraćanje, dispepsija	gastritis, konstipacija			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>		pruritus, osip	Stevens-Johnsonov sindrom, fotosenzitivna reakcija, urtikarija	akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP)	reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	toksična epidermalna nekroliza (TEN), 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 broj eozinofila, snižene vrijednosti bikarbonata u krvi	povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti bilirubina u krvi, povišene vrijednosti uree u krvi, povišene vrijednosti kreatinina u krvi, abnormalne vrijednosti kalija u krvi			produljenje QT intervala na elektrokardiogramu (vidjeti dio 4.4.)

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 višima 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

Azitromicin je antibiotik širokog spektra djelovanja, koji pripada podskupini makrolidnih antibiotika nazvane azalidi. Molekula je konstruirana dodavanjem atoma dušika na laktonski prsten eritromicina A. Kemijsko ime azitromicina je 9-deoksi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A. Molekula teži 749,0. Mehanizam djelovanja azitromicina je vezanje na 50 S podjedinicu ribosoma, čime se remeti sinteza bakterijskih proteina i translokacija peptida.

##### *Kardijalna elektrofiziologija:*

Prolongacija QT intervala ispitivana je u randomiziranom, placebo kontrolirano paralelnom ispitivanju u 116 zdravih dobrovoljaca koji su primali klorokin (1000 mg) umonoterapiji ili u kombinaciji s azitromicinom (500 mg, 1000 mg ili 1500 mg jednom dnevno). Istodobna primjena azitromicina povećala je QTc interval u smislu ovisnosti i o dozi i o koncentraciji. U usporedbi sa samim klorokinom, najveće srednje vrijednosti (95% gornjeg intervala pouzdanosti) povećanja u QTcF bile su 5 (10) ms, 7 (12) ms i 9 (14) ms uz istodobnu primjenu 500 mg, 1000 mg ili 1500 mg azitromicina.

##### Mehanizam rezistencije

Rezistencija na azitromicin može biti prirođena ili stečena. Tri su osnovna mehanizma rezistencije u bakterija: alteracija targetirane strane, alteracija u antibiotskom transport i modifikacija antibiotika.

Azitromicin pokazuje križnu rezistenciju s eritromicin rezistentnim gram pozitivnim izolatima. Smanjenje makrolidne osjetljivosti tijekom vremena opaženo je osobito kod *Streptococcus pneumoniae* i *Staphylococcus aureus*. Slično, smanjena osjetljivost je opažena kod *Streptococcus viridans* i *Streptococcus agalactiae* (Grupa B) streptokoka prema drugim makrolidima i linkozamidima.

##### **Granične vrijednosti (Breakpoints)**

Granične vrijednosti azitromicina za tipične bakterijske patogene objavljene od EUCASTA-a (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) su:

Organizam	Granične vrijednosti minimalnih inhibitornih koncentracija (MIC breakpoints)(mg/L)	
	Osjetljiv (S≤)	Otporan (R>)



<i>Staphylococcus spp.</i>	1 1	2
<i>Streptococcus grupe A, B, C i G</i>	0,25	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,12	4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25	0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,25	0,5

### Osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije može varirati zemljopisno i s vremenom za odabrane vrste te su poželjne lokalne informacije o otpornosti, osobito pri liječenju teških infekcija. Prema potrebi, stručni savjet potrebno je potražiti kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korist lijeka u barem nekim vrstama infekcija upitna.

Antimikrobni spektar azitromicina

<b>OBIČNO OSJETLJIVI UZROČNICI</b>
<b>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> Meticilin-osjetljiv
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicilin-osjetljiv
<i>Streptococcus pyogenes (Grupa A)</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>
<i>Pasteurella multocida</i>
<b>Anaerobni mikroorganizmi</b>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
<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
<b>PRIROĐENO REZISTENTNI MIKROORGANIZMI</b>
<b>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococci MRSA, MRSE*</i>
<b>Anaerobni mikroorganizmi</b>

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

Nakon procjene ispitivanja provedenih u djece, primjena azitromicina se ne preporučuje za liječenje malarije, niti kao monoterapija, niti u kombinaciji s lijekovima na bazi klorokina ili artemisinina, budući da bolja učinkovitost u odnosu na antimalarijske lijekove preporučene u liječenju nekomplikirane malarije nije ustanovljena.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

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

### Distribucija

Oralno primijenjen azitromicin brzo prelazi iz plazme u tkiva i organe. U farmakokinetičkim ispitivanjima se pokazalo da azitromicin u tkivima postiže koncentracije i do 50 puta više nego u plazmi, što ukazuje da se lijek snažno veže za tkiva.

Vežanje za proteine u serumu varira u skladu s koncentracijom 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 31,1 l/kg.

### Eliminacija

Završno poluvrijeme eliminacije iz plazme odražava poluvrijeme eliminacije iz tkiva i iznosi 2-4 dana.

Oko 12% intravenski primijenjenog azitromicina izlučuje se nepromijenjeno u urinu tijekom sljedeća 3 dana. Osobito visoke koncentracije nepromijenjenog azitromicina prisutne su u humanoj žuči. Također je u žuči nađeno deset metabolita, koji su nastali N- i O-demetilacijom, hidroksilacijom dezozamina i aglikonskog prstena te cijepanjem kladinoznih konjugata. Usporedba HPLC i mikrobiološke metode pokazuje da metaboliti nisu mikrobiološki aktivni.

U ispitivanjima na životinjama nađene su visoke koncentracije azitromicina u fagocitima. Također je utvrđeno 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 na mjestu infestacije.

## 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Fosfolipidoza (unutarstanično nakupljanje fosfolipida) primijećena je u nekoliko tkiva (oči, u završecima dorzalnih ganglija, jetri, žučnom mjehuru, bubregu, slezeni i/ili pankreasu) kod miševa, štakora i pasa kojima su dane višestruke doze azitromicina. Fosfolipidoza je uočena u sličnom opsegu u tkivima u novorođenih štakora i pasa. Pokazalo se da je učinak reverzibilan nakon prestanka liječenja azitromicinom. Značaj ovih saznanja za ljude nije poznat.

### *Kancerogeni potencijal*

Kancerogenost azitromicina nije ispitivana, obzirom na predviđenu kratkotrajnu primjenu u čovjeka i odsutnost znakova kancerogenog potencijala.

### *Mutageni potencijal*

Azitromicin nije pokazao mutageni potencijal u standardnim *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima genske i kromosomske mutagenosti.

### *Reproduktivna toksičnost*

Embriotoksičnost je ispitivana u miševa i štakora. Nisu opaženi teratogeni učinci azitromicina. U skotnih štakorica koje su primale doze od 100 i 200 mg/kg tjelesne težine azitromicina dnevno opaženo je

smanjeno dobivanje u težini i blago usporena fetalna osifikacija. U ispitivanju perinatalne i postnatalne toksičnosti u štakora je uz doze  $\geq 50$  mg/kg/dnevno opažena blaga retardacija fizičkog razvoja.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Jezgra:

kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni  
hipromeloza  
kukuruzni škrob  
škrob, prethodno geliran  
celuloza, mikrokristalična  
natrijev laurilsulfat  
magnezijev stearat

Film ovojnica:

hipromeloza  
boja indigotin (E132)  
titanijev dioksid (E171)  
polisorbat 80  
talk

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenljivo.

### **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**

3 filmom obložene tablete u (PVC/Al) blisteru

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

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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

PLIVA HRVATSKA d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10 000 Zagreb

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

HR-H-453231145

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

Datum prvog odobrenja: 04. prosinca 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 30. ožujak 2018.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

25. svibnja 2022.