

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Azitromicin Sandoz 250 mg filmom obložene tablete  
Azitromicin Sandoz 500 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta Azitromicin Sandoz 250 mg sadrži 250 mg azitromicina u obliku azitromicin dihidrata.

Jedna filmom obložena tableta Azitromicin Sandoz 500 mg sadržava 500 mg azitromicina u obliku azitromicin dihidrata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: sojin lecitin (vidjeti 4.4.)  
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Azitromicin Sandoz 250 mg filmom obložene tablete: bijele do gotovo bijele, duguljaste filmom obložene tablete ravne površine na obje strane, dimenzija 14,0 mm x 7,0 mm x 5,05 mm.

Azitromicin Sandoz 500 mg filmom obložene tablete: bijele do gotovo bijele, duguljaste filmom obložene tablete s dubokim razdjelnim urezom na jednoj strani i urezom na drugoj strani, dimenzija 18,7 mm x 8,7 mm x 6,95 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Azitromicin Sandoz namijenjen je za liječenje infekcija uzrokovanih mikroorganizmima osjetljivim na azitromicin (vidjeti dio 4.4. i 5.1):

- akutni bakterijski sinusitis (odgovarajuće dijagnosticiran)
- akutni bakterijski otitis media (odgovarajuće dijagnosticiran)
- faringitis, tonzilitis
- akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa (odgovarajuće dijagnosticiran)
- blaga do umjereno teška izvanbolnička stečena pneumonija
- infekcije kože i mekih tkiva
- nekomplikirani uretritis i cervicitis uzrokovan bakterijom *Chlamydia trachomatis* ili *Neisseria gonorrhoeae*

Kod određivanja terapije treba se pridržavati službenih smjernica o pravilnoj uporabi antibakterijskih lijekova.

## 4.2. Doziranje i način primjene

### Doziranje

#### *Odrasli*

Za liječenje nekompliciranih uretritisa i cervicitisa uzrokovanih s *Chlamydia trachomatis* doziranje je 1000 mg kao pojedinačna oralna doza. Za osjetljivu vrstu *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 bolesnike koji su alergični na penicilin i/ili cefalosporine, propisivači trebaju uzeti u obzir lokalne kliničke smjernice.

Za sve ostale indikacije doza je 1500 mg, koja treba biti primijenjena kroz 3 uzastopna dana, 500 mg na dan.

#### *Stariji bolesnici*

U liječenju starijih bolesnika koriste se jednake doze kao i u odraslih bolesnika. Kako stariji bolesnici mogu bolovati od postojećih proaritmičkih stanja, preporuča se osobit oprez zbog rizika od nastanka srčanih aritmija i *torsades de pointes* (vidjeti dio 4.4).

#### *Pedijatrijska populacija*

Azitromicin Sandoz tablete mogu se primijeniti samo u djece s tjelesnom masom većom od 45 kg u kojih se preporučuje doza kao za odrasle. Za djecu s tjelesnom masom težinom manjom od 45 kg preporučuje se primjena ostalih farmaceutskih oblika azitromicina, kao npr. suspenzija, praška za oralnu suspenziju.

#### *Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim do umjerenim poremećajem bubrežne funkcije (GFR 10 – 80 ml/min). Potreban je oprez kada se azitromicin primjenjuje u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (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 primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Nisu provedena ispitivanja primjene azitromicina u takvih bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

### Način primjene

Azitromicin Sandoz tablete su namijenjene za oralnu primjenu.

Azitromicin Sandoz tablete treba uzeti jedanput dnevno. Tablete se mogu uzeti s hranom ili bez nje.

## 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, eritromicin, druge makrolidne ili ketolidne antibiotike ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Alergija na soju ili kikiriki.

## 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

### 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.

#### Hepatotoksičnost

Budući da je jetra glavni put eliminacije azitromicina, azitromicin se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika sa značajnom bolešću jetre. Pri primjeni azitromicina zabilježeni su slučajevi fulminantnog hepatitisa koji potencijalno može dovesti do životno ugrožavajućeg zatajenja jetre (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 disfunkcije jetre, poput brzog razvoja astenije povezane sa žuticom, tamnog urina, sklonosti krvarenju ili jetrene encefalopatije moraju se odmah napraviti funkcionalni jetreni testovi/pretrage. Primjena azitromicina se mora prekinuti u slučaju nastanka poremećaja funkcije jetre.

Tijekom primjene azitromicina prijavljeni su slučajevi abnormalne funkcije jetre, hepatitisa, kolestatskog ikterusa, nekroze i zatajenja jetre, od kojih su neki imali smrtni ishod (vidjeti dio 4.8) Ako se jave znakovi i simptomi hepatitisa primjena azitromicina se mora odmah prekinuti.

#### Pseudomembranozni kolitis

Pseudomembranozni kolitis zabilježen je prilikom primjene makrolidnih antibiotika. Stoga ovu dijagnozu treba uzeti u obzir kod pacijenata koji razvijaju proljev nakon početka liječenja azitromicinom.

#### Infantilna hipertrofična stenoza pilorusa

Pojava hipertrofične stenoze 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.

#### Derivati ergotamina

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 derivata ergotamina i azitromicina. Međutim, zbog teoretske mogućnosti pojave ergotizma, azitromicin i derivati ergotamina ne smiju se primjenjivati istodobno.

#### Superinfekcije

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

#### Križna preosjetljivost

Križna preosjetljivost postoji između azitromicina i drugih makrolida eritromicina, klaritromicina, roksitromicina), linkozamida i streptogramina B (MLSB fenotip). Istovremena primjena nekoliko lijekova iz iste ili povezanih skupina antibakterijskih lijekova se ne preporučuje.

#### Proljev povezan s *Clostridium difficile*

Proljev povezan s *Clostridium difficile* se javlja prilikom uporabe gotovo svih antibakterijskih lijekova, uključujući azitromicin, a može se javiti u rasponu ozbiljnosti od blagih proljeva do kolitisa s fatalnim ishodom. Liječenje antibakterijskim sredstvima mijenja normalnu crijevnu floru i dovodi do pretjeranog rasta organizma *C. difficile*.

Bakterija *Clostridium difficile* proizvodi hipertoksine A i B koji doprinose razvoju proljeva povezanog s *Clostridium difficile*. Sojevi *Clostridium difficile* koji proizvode hipertoksine uzrokuju povećani morbiditet i mortalitet, budući da ove infekcije mogu biti neosjetljive na antimikrobnu terapiju i zahtijevati kolektomiju. Proljev povezan s *Clostridium difficile* mora se uzeti u obzir u svih bolesnika u kojeg se proljev javi tijekom ili nakon primjene bilo kojeg antibiotika. Nužno je uzeti detaljnu anamnezu budući da je pojava proljeva povezanog s *Clostridium difficile* zabilježena čak i nakon više od 2 mjeseca poslije primjene antibakterijskih lijekova.

#### Oštećenje bubrega

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

#### Kardiovaskularni poremećaji/događaji

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 uključujući azitromicin (vidjeti dio 4.8).

Budući da sljedeće situacije mogu dovesti do povećanog rizika od ventrikularnih aritmija (uključujući *torsades de pointes*), koje mogu prouzročiti srčani zastoj, azitromicin treba s oprezom primjenjivati u bolesnika s trajnim proaritmijским poremećajima (posebno žena i starijih osoba), poput :

- bolesnika s nasljednim ili dokumentiranim produljenjem QT-intervalu
- bolesnika koji istodobno uzimaju druge djelatne tvari za koje se zna da produljuju QT-interval, kao što su antiaritmici skupina IA (kinidin i prokainamid i klase III (dofetilid, amiodaron i sotalol), cisaprid i terfenadin (vidjeti dio 4.5); antipsihotici kao što je pimozid; antidepresivi kao što je citalopram; i fluorokinoloni kao što su moksifloksacin i levofloksacin
- bolesnika s poremećajem ravnoteže elektrolita, naročito u slučajevima hipokalemije i hipomagnezemije
- bolesnika s klinički značajnom bradikardijom, srčanom aritmijom ili teškom srčanom insuficijencijom.

Epidemiološka ispitivanja rizika od neželjenih kardiovaskularnih ishoda s makrolidima dala su promjenjive rezultate. U nekoliko opservacijskih ispitivanja utvrđen je kratkoročni rizik od aritmije, infarkta miokarda i kardiovaskularne smrti u vezi s makrolidima, među kojima je i klaritromicin. Kod propisivanja azitromicina valja voditi računa s ovim rezultatima i odvagnuti ih u odnosu na prednosti liječenja.

#### Miastenija gravis

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

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene za prevenciju ili liječenje infekcija uzrokovanih *Mycobacterium Avium Complex* u djece nije utvrđena.

#### **Prije početka liječenja azitromicinom treba uzeti u obzir sljedeće:**

##### Teške infekcije

Azitromicin prašak za oralnu suspenziju nije prikladan za liječenje teških infekcija, pri kojima je potrebno brzo postići visoke razine antibiotika u krvi.

Azitromicin nije lijek prvog izbora za empirijsko liječenje infekcija u područjima gdje je prevalencija rezistentnih bakterijskih izolata 10% ili veća (vidjeti dio 5.1.).

U područjima gdje je visoka incidencija rezistencije na eritromicin A, posebno je važno razmotriti razvoj modela osjetljivosti na azitromicin i druge antibiotike.

Kao i kod drugih makrolida, utvrđena je visoka rezistencija *Streptococcus pneumoniae* (>30%) na azitromicin u nekim europskim zemljama (vidjeti dio 5.1.). Navedeno treba uzeti u obzir kada se liječe infekcije uzrokovane bakterijom *Streptococcus pneumoniae*.

#### Dugotrajna primjena

Nema iskustava u sigurnosti i djelotvornosti dugotrajne primjene azitromicina u navedenim indikacijama. Ako brzo dođe do ponovne pojave infekcije, potrebno je razmotriti liječenje drugim antibiotikom.

#### Faringitis/tonzilitis

Azitromicin nije lijek prvog izbora u liječenju faringitisa i tonzilitisa uzrokovanih bakterijom *Streptococcus pyogenes*. Penicilini su lijek prvog izbora u liječenju ovih bolesti i u prevenciji nastanka akutne reumatske groznice.

#### Sinusitis

Azitromicin često nije lijek prvog izbora u liječenju sinusitisa.

#### Akutni otitis media

Azitromicin često nije lijek prvog izbora u liječenju akutne upale srednjeg uha.

#### Infekcije kože i mekih tkiva

Najčešći uzročnik infekcija mekih tkiva, *Staphylococcus aureus*, često je rezistentan na azitromicin. Stoga se test osjetljivost bakterije na azitromicin, smatra preduvjetom za liječenje infekcija mekih tkiva s azitromicinom.

#### Inficirane opekline

Azitromicin nije namijenjen za liječenje inficiranih opekliina.

#### Spolno prenosive bolesti

U slučaju spolno prenosivih bolesti treba isključiti konkomitantnu infekciju uzrokovanu *Treponemom pallidum*.

#### Neurološke ili psihijatrijske bolesti

Azitromicin se mora davati uz oprez bolesnicima s neurološkim ili psihijatrijskim poremećajima.

#### **Azitromicin Sandoz sadrži sojin lecitin i natrij**

Azitromicin Sandoz sadrži sojin lecitin koji bi mogao biti izvor proteina soje i stoga ga bolesnici alergični na soju ili kikiriki ne smiju uzimati zbog rizika od nastanka reakcija preosjetljivosti.

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

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

#### *Antacidi*

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

#### *Cetirizin*

U zdravih dobrovoljaca istodobna primjena azitromicina tijekom 5 dana s cetirizinom u dozi od 20 mg u stanju dinamičke ravnoteže nije dovela do farmakokinetičkih interakcija ili značajnih promjena u QT intervalu.

#### *Didanozin (Dideoksinozin)*

Istodobna primjena dnevnih doza od 1200 mg azitromicina i didanozina u dozi od 400 mg dnevno u šest HIV pozitivnih ispitanika nije utjecala na farmakokinetiku didanozina u odnosu na istodobnu primjenu s placebom.

#### *Digoksin i kolhicin (supstrati P-gp)*

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-gp kao što je digoksin potrebno razmotriti mogućnost porasta koncentracije supstrata u serumu. Tijekom liječenja azitromicinom i nakon prestanka njegove primjene potrebno je kliničko praćenje, a po mogućnosti i praćenje razina digoksina u serumu.

#### *Derivati ergotamina*

Zbog teorijske mogućnosti ergotizma, ne preporučuje se istodobna primjena azitromicina i derivata ergotamina (vidjeti dio 4.4).

#### *Zidovudin*

Jednokratne doze od 1000 mg i višekratne doze od 1200 mg ili 600 mg azitromicina imale su mali učinak na farmakokinetiku u plazmi ili izlučivanje zidovudina ili njegovog glukuronidskog metabolita mokraćom. Međutim, primjena azitromicina povećala je koncentracije fosforiliranog zidovudina, klinički aktivnog metabolita u mononuklearnim stanicama u perifernom krvotoku. Klinički značaj ovih nalaza nije jasan, no mogao bi biti koristan za bolesnike.

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.

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

#### *Astemizol, alfentanil*

Nema poznatih podataka o interakcijama s astemizolom ili alfentanilom. Preporučuje se oprez pri istodobnoj primjeni ovih lijekova s azitromicinom jer je poznato da imaju pojačani učinak ako se uzimaju istodobno s makrolidnim antibiotikom eritromicinom.

#### *Atorvastatin*

Istodobna primjena atorvastatina (10 mg dnevno) i azitromicina (500 mg dnevno) nije promijenila koncentracije atorvastatina u plazmi (na osnovi testa inhibicije HMG CoA reduktaze). Ipak, nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi rabdomiolize u bolesnika koji su istodobno uzimali azitromicin i statine.

#### *Karbamazepin*

U ispitivanju farmakokinetičkih interakcija provedenom u zdravih dobrovoljaca, azitromicin nije značajno djelovao na razine karbamazepina ili njegovog aktivnog metabolita u plazmi.

#### *Cisaprid*

Cisaprid se metabolizira u jetri pomoću enzima CYP 3A4. Budući da makrolidi inhibiraju ovaj enzim, istodobna primjena cisaprida s azitromicinom može dovesti do pogoršanja produženja QT-intervalu, ventrikularne aritmije i pojave *torsades de pointes*.

#### *Cimetidin*

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

#### *Oralni antikoagulansi kumarinskog tipa*

U ispitivanju farmakokinetičkih interakcija, azitromicin nije promijenio antikoagulacijski učinak jednokratne doze varfarina od 15 mg, primijenjene u zdravih dobrovoljaca. Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježen je potencirani antikoagulacijski učinak nakon istodobne primjene azitromicina i oralnih antikoagulansa kumarinskog tipa. Iako uzročno-posljedična veza nije utvrđena, potrebno je obratiti pažnju na učestalost praćenja protrombinskog vremena kada se azitromicin primjenjuje u bolesnika koji uzimaju i oralne antikoagulanse kumarinskog tipa.

#### *Ciklosporin*

U farmakokinetičkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima koji su primali dnevnu dozu od 500 mg azitromicina oralno tijekom 3 dana, i koji su nakon toga primili jednokratnu oralnu dozu od 10 mg/kg ciklosporina,  $C_{max}$  i  $AUC_{0-5}$  vrijednosti ciklosporina bile su značajno povišene. Stoga, potreban je oprez prije razmatranja istodobne primjene ovih lijekova. Ako je neophodna istodobna primjena ovih lijekova, treba pratiti razine ciklosporina i prema tome prilagoditi njegovu dozu.

#### *Efavirenz*

Istodobna primjena jednokratne doze od 600 mg azitromicina i 400 mg efavirena dnevno tijekom 7 dana nije dovela do klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija.

#### *Flukonazol*

Istodobna primjena jednokratne doze od 1200 mg azitromicina nije promijenila farmakokinetiku jednokratne doze od 800 mg flukonazola. Ukupna izloženost i poluvrijeme eliminacije azitromicina nisu promijenjeni istodobnom primjenom flukonazola. Međutim, zabilježeno je klinički beznačajno smanjenje  $C_{max}$  (18%) azitromicina.

#### *Indinavir*

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

#### *Metilprednizolon*

U ispitivanju farmakokinetičkih interakcija provedenom u zdravih dobrovoljaca, azitromicin nije značajno utjecao na farmakokinetiku metilprednizolona.

#### *Midazolam*

U zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena azitromicina u dozi od 500 mg dnevno tijekom 3 dana nije uzrokovala klinički značajne promjene u farmakokinetici i farmakodinamici jednokratne doze od 15 mg midazolama.

#### *Nelfinavir*

Istodobna primjena azitromicina (1200 mg) i nelfinavira u stanju dinamičke ravnoteže (750 mg 3 puta na dan) rezultirala je povećanjem koncentracije azitromicina. Nisu zabilježene klinički značajne nuspojave i nije potrebno prilagođavanje doze.

#### *Rifabutin*

Istodobna primjena azitromicina i rifabutina nije utjecala na koncentracije bilo kojeg od ta dva lijeka u serumu.

Neutropenija je zabilježena u 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).

#### *Sildenafil*

U zdravih muških dobrovoljaca, nije bilo dokaza o djelovanju azitromicina (500 mg dnevno tijekom 3 dana) na AUC i  $C_{max}$  vrijednosti sildenafilila ili njegovog glavnog metabolita u krvotoku.

#### *Terfenadin*

U farmakokinetičkim ispitivanjima nisu zabilježeni dokazi o interakcijama između azitromicina i terfenadina. Zabilježeni su rijetki slučajevi u kojima se mogućnost takvih interakcija nije mogla potpuno isključiti. Ne postoje, međutim, specifični dokazi da je do takvih interakcija i došlo.

#### *Teofilin*

Ne postoje dokazi o klinički značajnim farmakokinetičkim interakcijama tijekom istodobne primjene azitromicina i teofilina u zdravih dobrovoljaca.

#### *Triazolam*

U 14 zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena azitromicina 500 mg na Dan 1 i 250 mg na Dan 2 uz 0,125 mg triazolama na Dan 2 nije značajno djelovala na farmakokinetičke parametre 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 od 1200 mg na Dan 7. nije značajno utjecala na vršne koncentracije, ukupnu izloženost ili urinarno izlučivanje trimetoprima/sulfametoksazola.

Koncentracije azitromicina u serumu bile su slične onima zabilježenim u drugim ispitivanjima.

#### *Inhibitori proteaze*

Do danas nisu dostupni podaci o mogućoj interakciji s inhibitorima proteaze.

#### *Tvari koje produljuju QT interval*

Azitromicin se ne smije primjenjivati istodobno s drugim djelatnim tvarima koje produljuju QT interval, poput hidroksiklorokina (vidjeti dio 4.4).

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

### Trudnoća

Nema adekvatnih i kontroliranih ispitivanja u trudnica. Objavljene studije s retrospektivno prikupljenim podacima trenutno ne ukazuju na povećani rizik od urođenih abnormalnosti. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama pokazala su da azitromicin prolazi kroz placentu do fetusa, ali nisu uočeni teratogeni učinci. Sigurnost azitromicina tijekom trudnoće nije potvrđena u odnosu na uporabu djelatne tvari. Stoga, azitromicin se treba koristiti tijekom trudnoće samo ako korist nadilazi rizik.



### Dojenje

Azitromicin se izlučuje u majčino mlijeko. Nakupljanje u mlijeku je moguće zbog dugog poluvijeka. Međutim, podaci dostupni iz objavljene literature ukazuju na to da kratkotrajna primjena ne dovodi do klinički značajnih količina u mlijeku. Nisu primijećeni ozbiljni štetni učinci azitromicina na dojenčad. Potrebno je procijeniti da li je bolje prekinuti dojenje ili prekinuti terapiju azitromicinom, odnosno prekinuti liječenje. Pri tom treba uzeti u obzir koristi dojenja za dijete i koristi liječenja za majku.

### Plodnost

U ispitivanjima plodnosti na štakorima zabilježene je smanjena stopa gravidnosti nakon primjene azitromicina. Nije poznat značaj tih nalaza za ljude.

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

Nema podataka koji bi ukazivali da azitromicin utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Prilikom izvođenja ovih radnji treba uzeti u obzir pojavu vrtoglavice i poremećaje vida kao neželjeni učinak (vidjeti dio 4.8).

## **4.8. Nuspojave**

Donja tablica prikazuje nuspojave prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, a navedene su po organskim sustavima i učestalosti.

Nuspojave su razvrstane po kategorijama učestalosti kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $<1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $<1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $<1/1000$ ), vrlo rijetko ( $<1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Nuspojave su unutar svake skupine učestalosti navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Nuspojave koje su možda ili vjerojatno povezane s azitromicinom na osnovi kliničkih ispitivanja ili praćenja lijeka na tržištu.

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
Infekcije i infestacije	Manje često	Kandidijaza Oralna kandidijaza Vaginalna infekcija Pneumonija Gljivična infekcija Bakterijska infekcija Faringitis Gastroenteritis Respiratorni poremećaj Rinitis
	Nepoznato	Pseudomembranski kolitis (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Manje često	Leukopenija Neutropenija Eozinofilija
	Nepoznato	Trombocitopenija Hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog	Manje često	Angioedem

Organski sustav sustava	Učestalost	Nuspojave
Organski sustav sustava	Učestalost	Preosjetljivost
	Nepoznato	Anafilaktička reakcija (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji metabolizma i prehrane	Manje često	Anoreksija
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	Nervoza Nesanica
	Rijetko	Agitacija
	Nepoznato	Agresija Anksioznost Delirij Halucinacije
Poremećaji živčanog sustava	Često	Omaglica Glavobolja Somnolencija Disgeuzija Parestezija
	Manje često	Hipoestezija
	Nepoznato	Sinkopa Konvulzije Psihomotorička hiperaktivnost Anosmija Ageuzija Parosmija Miastenija gravis (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji oka	Često	Poremećaji vida
Poremećaji uha i labirinta	Često	Gluhoća
	Manje često	Bolesti uha Vrtoglavica Oštećenje sluha, uključujući gluhoću i/ili tinitus
Srčani poremećaji	Manje često	Palpitacije
	Nepoznato	<i>Torsade de pointes</i> (vidjeti dio 4.4.) aritmija (vidjeti dio 4.4.) uključujući ventrikularnu tahikardiju. produljenje QT intervala u elektrokardiogramu (vidjeti dio 4.4)
Krvožilni poremećaji	Manje često	Navale vrućine
	Nepoznato	Hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	Manje često	Dispneja Epistaksa
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Dijareja Bol u abdomenu Mučnina Flatulencija
	Često	Povraćanje Dispepsija
	Manje često	Konstipacija

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
		Gastritis Disfagija Abdominalna distenzija Suhoća u ustima Eruktacija Ulceracije u ustima Hipersekrecija sline
	Nepoznato	Pankreatitis Diskoloracija jezika Diskoloracija zubi
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	Abnormalna funkcija jetre Hepatitis
	Rijetko	Kolestaza Žutica
	Nepoznato	Zatajenje jetre koje je rijetko rezultiralo smrću (vidjeti dio 4.4.) Fulminantni hepatitis Nekroza jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip Pruritus
	Manje često	Urtikarija Dermatitis Suhoća kože Hiperhidroza Stevens-Johnsonov sindrom Fotosenzitivna reakcija
	Rijetko	Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) osip od uzimanja lijeka uz eozinofiliju i sistemske simptome (DRESS sindrom)
	Nepoznato	Toksična epidermalna nekroliza Multiformni eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Artralgija
	Manje često	Osteoartritis Mialgija Bol u leđima Bol u vratu
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	Dizurija Bol u bubregu
	Nepoznato	Intersticijski nefritis Akutno zatajenje bubrega
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Manje često	Metroragija Poremećaj testisa
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Umor

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
	Manje često	Edem Astenija Malaksalost Edem lica Bol u prsima Pireksija Bol Periferni edem
Pretrage	Često	Smanjen broj limfocita Povišen broj eozinofila Smanjeni bikarbonati u krvi Povišeni broj bazofila Povišeni broj monocita Povišeni broj neutrofila
	Manje često	Povišena aspartat aminotransferaza Povišena alanin aminotransferaza Povišen bilirubin u krvi Povišena urea u krvi Povišen kreatinin u krvi Abnormalne vrijednosti kalija u krvi Povišena alkalna fosfataza u krvi Povišene vrijednosti klorida Povišene vrijednosti glukoze Povišene vrijednosti trombocita Snižene vrijednosti hematokrita Povišene vrijednosti bikarbonata Abnormalne vrijednosti natrija
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Manje često	Komplikacije nakon zahvata

Nuspojave koje mogu biti ili su vjerojatno povezane s profilaksom i liječenjem infekcija uzrokovanih *Mycobacterium Avium Complex* zasnivaju se na podacima iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja. Te se nuspojave, bilo po vrsti ili po učestalosti, razlikuju od onih zabilježenih kod primjene formulacija s trenutačnim ili produljenim oslobađanjem:

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Anoreksija
Poremećaji živčanog sustava	Često	Omaglica Glavobolja Parestezija Disgeuzija
	Manje često	Hipoestezija
Poremećaji oka	Često	Oštećenje vida
Poremećaji uha i labirinta	Često	Gluhoća
	Manje često	Oštećenje sluha Tinitus
Srčani poremećaji	Manje često	Palpitacije
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Dijareja Bol u abdomenu

Organski sustav	Učestalost	Nuspojave
		Mučnina Flatulencija Nelagoda u abdomenu Meka stolica
Poremećaji jetre i žuči	Manje često	Hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip Pruritus
	Manje često	Stevens-Johnsonov sindrom Reakcije fotoosjetljivosti
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Artralgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Umor
	Manje često	Astenija Malaksalost

#### 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.

#### Simptomi

Uobičajeni simptomi predoziranja makrolidnim antibioticima uključuju reverzibilni gubitak sluha, jaku mučninu, povraćanje i proljev.

#### Liječenje

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 azalidni antibiotik iz podskupine makrolidnih antibiotika. Mehanizam djelovanja azitromicina temelji se na supresiji sinteze bakterijskih proteina putem vezanja na ribosomsku 50S podjedinicu i inhibicije translokacije peptida. To sprječava RNK ovisnu sintezu proteina u osjetljivim mikroorganizmima.

#### *Farmakokinetički/farmakodinamički odnos*

Za azitromicin omjer AUC/MIC je glavni farmakokinetički/farmakodinamički parametar koji najbolje iskazuje učinkovitost azitromicina.

#### Kardijalna elektrofiziologija

Prolongacija QT intervala ispitivana je u randomiziranom, placebo kontroliranom paralelnom ispitivanju u 116 zdravih dobrovoljaca koji su primali klorokin (1000 mg) u monoterapiji ili u kombinaciji s azitromicinom (500 mg, 1000 mg ili 1500 mg jednom dnevno). Istodobna primjena azitromicina povećala je QT<sub>C</sub> interval u smislu ovisnosti i o dozi i o koncentraciji. U usporedbi sa samim klorokinom, najveće srednje vrijednosti (95% gornjeg intervala pouzdanosti) povećanja u QT<sub>C</sub> 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 prirodna ili stečena. Tri su osnovna mehanizma rezistencije u bakterija: promjena na receptoru, promjena u prijenosu antibiotika i promjena samog antibiotika.

Potpuna križna otpornost postoji među *Streptococcus pneumoniae*, betahemolitičkom streptokoku grupe A, *Enterococcus faecalis* i *Staphylococcus aureus*, uključujući meticilin-rezistentni *S. aureus* (MRSA) na eritromicin, azitromicin, ostale makrolide i linkozamide.

#### Granične koncentracije (breakpoints)

EUCAST (Europsko Povjerenstvo za testiranje osjetljivosti na antimikrobne spojeve od engl. European Committee in Antimicrobial Susceptibility Testing)

Uzročnik	Osjetljiv (mg/l)	Otporan (mg/l)
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1)</sup>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus</i> spp. (skupina A,B,C,G) <sup>1)</sup>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Staphylococcus pneumoniae</i> <sup>1)</sup>	≤ 0,25	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	Vidjeti napomenu pod točkom <sup>2)</sup>	Vidjeti napomenu pod točkom <sup>2)</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>1)</sup>	≤ 0,25	>0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Vidjeti napomenu pod točkom <sup>3)</sup>	Vidjeti napomenu pod točkom <sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Eritromicin se može upotrebljavati u određivanju osjetljivosti na azitromicin

<sup>2)</sup> Klinički dokazi o učinkovitosti makrolida u respiratornim infekcijama s *H. influenzae* su proturječni zbog visokih stopa spontanog izlječenja. Ako postoji potreba za testiranjem bilo kojeg makrolida protiv ove vrste, treba koristiti epidemiološke granične vrijednosti (ECOFF) za otkrivanje sojeva sa stečenim mehanizmom rezistencijom. ECOFF za azitromicin je 4 mg/L

<sup>3)</sup> Azitromicin se uvijek koristi zajedno s drugim učinkovitim sredstvom. Za potrebe ispitivanja s ciljem otkrivanja stečenih mehanizama rezistencije, ECOFF je 1 mg/L

#### Osjetljivost

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

Bakterije kod kojih rezistencija može predstavljati problem: su one čija prevalencija otpornosti iznosi 10% ili više, u najmanje jednoj zemlji Europske unije

#### Osjetljivost na azitromicin

Obično osjetljive bakterijske vrste
Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi <i>Haemophilus influenzae</i> *

Moraxella catarrhalis*
Ostali mikroorganizmi
Chlamydomphila pneumoniae
Chlamydia trachomatis
Legionella pneumophila
Mycobacterium avium
Mycoplasma pneumoniae*
<b>Uzročnici čija stečena otpornost može biti problem</b>
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi
Staphylococcus aureus*
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae*
Streptococcus pyogenes*
Ostali mikroorganizmi
Ureaplasma urealyticum
<b>Prirodno otporni mikroorganizmi</b>
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi
Staphylococcus aureus – meticilin i eritromicin rezistentni sojevi
Streptococcus pneumoniae – penicilin rezistentni sojevi
Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi
Escherichia coli
Pseudomonas aeruginosa
Klebsiella spp.
Anerobni Gram-negativni mikroorganizmi
Bacteroides fragilis – skupina

\* Klinička učinkovitost je potvrđena za navedene izdvojene osjetljive mikroorganizme u odobrenim kliničkim indikacijama.

#### *Pedijatrijska populacija*

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 nekomplikirane 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. Farmakokinetičkim ispitivanjima utvrđene su značajno više razine azitromicina u tkivima negoli u plazmi (koncentracije i do 50 puta veće od najveće utvrđene koncentracije u plazmi). To ukazuje na opsežno vezanje djelatne tvari za tkiva (srednji volumen raspodijele kod stanja dinamičke ravnoteže iznosi približno 31 l/kg). Nakon primjene jedne doze od 500 mg koncentracije u ciljnim tkivima kao što su pluća, tonzile i prostata prelaze MIC<sub>90</sub>.

U eksperimentalnim ispitivanjima *in vitro* i *in vivo*, azitromicin je pokazao se nakuplja u fagocitima. Oslobođanje potiče aktivna fagocitoza. Na životinjskim modelima utvrđeno je da ovaj postupak pridonosi nakupljanju azitromicina u tkivu.

Postotak vezanja azitromicina za proteine u serumu je varijabilan i kreće se u rasponu od 52% pri 0,005 mg/ml do 18% pri 0,5 mg/ml ovisno o koncentraciji u serumu.

#### Eliminacija

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

Oko 12% intravenski primijenjenog azitromicina izluči se mokraćom u nepromijenjenom obliku tijekom 3 dana, a većina i unutar 24 sata. Osobito visoke koncentracije nepromijenjenog azitromicina prisutne su u žuči, što je glavni put eliminacije.

Također je u žuči nađeno deset metabolita koji su nastali N- i O-demetilacijom, hidroksilacijom dezozamina i aglikonskih prstena, te cijepanjem kladinoznih konjugata i mikrobiološki su neaktivni.

U starijih dobrovoljaca (>65 godina) zabilježene su nešto veće (29%) vrijednosti AUC-a (površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme) nakon 5-og dana nego u mlađih dobrovoljaca (<45 godina). Međutim, ove se razlike ne smatraju klinički značajnima i ne preporučuje se prilagođavanje doze.

#### Farmakokinetika u posebnim populacijama

##### *Bolesnici s insuficijencijom bubrega*

Nakon jednokratne oralne doze azitromicina od 1 g, srednje vrijednosti  $C_{max}$  povećale su se 5,1 % i  $AUC_{0-120}$  za 4,2 % u osoba s blagim do umjerenim bubrežnim oštećenjem (GFR 10 – 80 ml/min) u usporedbi s osobama s normalnom bubrežnom funkcijom (GFR > 80 ml/min).

U osoba s teškim oštećenjem funkcije bubrega srednja vrijednost  $C_{max}$  porasla je za 61% a  $AUC_{0-120}$  za 33% u usporedbi s osobama s normalnom bubrežnom funkcijom.

##### *Bolesnici s insuficijencijom jetre*

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre nisu dokazane značajne promjene u farmakokinetici azitromicina u serumu u usporedbi s bolesnicama s normalnom funkcijom jetre. U takvih bolesnika čini se da je povećano izlučivanje azitromicina mokraćom, vjerojatno kako bi se kompenzirao njegov smanjen jetreni klirens.

##### *Starije osobe*

Farmakokinetika azitromicina u starijih muškaraca bila je slična onima u mladih odraslih osoba. U starijih žena, međutim iako je utvrđena viša vršna koncentracija (povećana za 30-50%) nije primijećeno značajno nakupljanje azitromicina.

##### *Dojenčad, mala djeca, djeca i adolescenti*

Istraživana je farmakokinetika kod djece u dobi od 4 mjeseca do 15 godina koji su uzimali kapsule, granule ili suspenziju. Pri tome je dnevna doza prvog dana iznosila 10 mg/kg, a od 2.- 5. dana 5 mg/kg/dan. Postignuta vrijednost  $C_{max}$  nakon 3 dana kod djece u dobi od 0,6 do 5 godina iznosila je 224 µg/l, a kod djece u dobi od 6 do 15 godina 383 µg/l i bila je blago niža negoli kod odraslih.

U starije djece  $t_{1/2}$  iznosilo je 36 sati i bilo je unutar očekivanog raspona za odrasle osobe.

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

Ispitivanja na životinjama pokazala su da je azitromicin u dozi 40 puta većoj od terapijske doze u kliničkoj praksi uzrokovao reverzibilnu fosfolipidozu, najčešće bez značajnih toksičnih posljedica s tim povezanih. Značaj ovih podataka za ljude koji primaju azitromicin u preporučenim terapijskim dozama nije poznat.



### *Karcinogenost*

Dugotrajna ispitivanja karcinogenog potencijala na životinjama nisu provedena.

### *Mutagenost*

Azitromicin nije pokazao mutageni potencijal u standardnim laboratorijskim ispitivanjima na: uzorku mišjeg limfoma, klastogenom uzorku ljudskih limfocita i klastogenom uzorku mišje koštane srži.

### *Reproduktivna toksičnost*

U ispitivanjima embriotoksičnosti na miševima i štakorima nisu utvrđeni teratogeni učinci. U štakora, azitromicin u dozama od 100 i 200 mg/kg t.m./dan je uzrokovao umjereno zaostajanje u okoštavanju fetusa i smanjen prirast tjelesne mase gravidnih štakorica. U perinatalnom i postnatalnom ispitivanjima na štakorima, primjenom doze od 50 mg/kg/dan utvrđeno je blago zaostajanje u rastu i razvoju.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### *Jezgra:*

celuloza, mikrokristalična  
kukuruzni škrob, prethodno geliran  
natrijev škroboglikolat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
natrijev laurilsulfat  
magnezijev stearat

#### *Ovojnica:*

Opadry AMB OY-B-28920:  
polivinil alkohol  
titanijev dioksid (E171)  
talk  
sojin lecitin  
ksantanska guma

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

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

Lijek ne zahtijeva posebne mjere čuvanja.

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

6 (1x6) filmom obloženih tableta od 250 mg u (PVC/PVDC/AI) blisteru  
3 (1x3) filmom obložene tablete od 500 mg u (PVC/PVDC/AI) blisteru

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

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

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb

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

Azitromicin Sandoz 250 mg filmom obložene tablete: HR-H-151510574

Azitromicin Sandoz 500 mg filmom obložene tablete: HR-H-958354431

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

Datum prvog odobrenja: 31.10.2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 10.01.2018.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

22. rujna 2022.