

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Sumamed 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 500 mg azitromicina u obliku azitromicin citrata.

Nakon otapanja koncentrata svaka bočica sadrži 100 mg/ml azitromicina. Koncentrat treba dalje razrijediti na 1 mg/ml ili 2 mg/ml.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Svaka bočica sadrži 4,7 mmol (108,1 mg) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Bijeli do gotovo bijeli prašak.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Sumamed prašak za koncentrat za otopinu za infuziju je indiciran u liječenju izvanbolničke pneumonije kod bolesnika koji zahtijevaju inicijalnu intravensku terapiju, a posebice kod pneumonija uzrokovanih atipičnim agensima uključujući *Legionella pneumophila*.

Sumamed se daje bolesnicima koji su preosjetljivi na penicilin ili ako je liječenje penicilinom neprikladno iz drugih razloga.

Urogenitalne infekcije kao što su endometritis i salpingitis uzrokovane s *Chlamydia trachomatis* ili s *gonococci* kod bolesnika kod kojih je potrebno inicijalno intraveno liječenje.

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

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

*Izvanbolnički stečena pneumonija:* azitromicin 500 mg se primjenjuje u intravenskoj infuziji jedanput na dan tijekom najmanje dva dana; nakon toga liječenje se nastavlja azitromicinom 500 mg oralno jedanput na dan, a ukupno trajanje liječenja je 7-10 dana.

*Urogenitalne infekcije kao što su endometritis i salpingitis:* 500 mg azitromicina se primjenjuje u intravenskoj infuziji jedanput na dan, nakon toga liječenje se nastavlja azitromicinom 250 mg oralno jedanput na dan, a ukupno trajanje liječenja je 7 dana.

Vrijeme prelaska na oralno liječenje određuje liječnik u skladu s kliničkim stanjem bolesnika.

#### *Starije osobe*

U starijih se bolesnika primjenjuje ista doza kao i u odraslih. Budući da stariji bolesnici mogu biti bolesnici s proaritmичnim stanjima, preporučuje se poseban oprez zbog rizika od razvoja srčanih aritmija i *torsades de pointes* (vidjeti dio 4.4).

#### *Oštećenje funkcije 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).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Kod bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre koristi se ista doza kao i kod bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom (vidjeti dio 4.4).

#### *Pedijatrijska populacija*

Nema iskustva o učinkovitosti i sigurnosti primjene Sumamed praška za koncentrat za otopinu za infuziju u liječenju infekcija kod djece.

#### Način primjene

Primjenjuje se kao intravenska infuzija tijekom 3 sata u koncentraciji od 1 mg/ml, ili tijekom 1 sat u koncentraciji od 2 mg/ml. Veće koncentracije treba izbjegavati zbog toga što se na testiranjima kod svih bolesnika javljala lokalna reakcija na mjestu primjene kod koncentracija većih od 2 mg/ml.

Trajanje infuzije azitromicina ne smije biti kraće od 60 minuta.

Sumamed prašak za koncentrat za otopinu za infuziju se ne smije davati u bolusu ili intramuskularnom injekcijom!

*Priprava otopine za infuziju (vidjeti dio 6.6 )*

### **4.3. Kontraindikacije**

Sumamed prašak za koncentrat za otopinu za infuziju je kontraindiciran u bolesnika preosjetljivih na azitromicin, eritromicin, na makrolidne i ketolidne antibiotike ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

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

#### Preosjetljivost

Kao i u slučaju eritromicina i drugih makrolida, rijetko su zabilježene ozbiljne alergijske reakcije, uključujući angioedem i anafilaksu (rijetko smrtonosnu), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS – *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) te toksična epidermalna nekroliza (TEN) (rijetko sa smrtnim ishodom). Neke od tih reakcija s azitromicinom dovele su do rekurentnih simptoma i zahtijevale duži period promatranja i liječenja.

#### Hepatotoksičnost

Budući da je jetra glavni put eliminacije azitromicina, azitromicin valja primjenjivati s oprezom u bolesnika sa značajnom bolešću jetre. Pri primjeni azitromicina zabilježeni su i slučajevi fulminantnog hepatitisa koji bi mogao dovesti do zatajenja jetre opasnog po život (vidjeti dio 4.8). Neki bolesnici mogu imati od prije postojeće bolesti jetre ili mogu uzimati druge hepatotoksične lijekove.

Jetrene probe/pretrage trebaju se napraviti u slučaju pojave simptoma disfunkcije jetre, poput brzog razvoja astenije povezane sa žuticom, tamnog urina, sklonosti krvarenju ili jetrene encefalopatije. Ako se jave znakovi jetrene disfunkcije, liječenje azitromicinom se mora prekinuti.

#### Derivati ergotamina

U bolesnika koji primaju 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.

#### 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 organizmom *Clostridium difficile* zabilježen je pri uporabi skoro svih antibakterijskih sredstava, uključujući i azitromicin, a po jačini se može kretati od blagog proljeva do smrtonosnog kolitisa. Liječenje antibakterijskim sredstvima mijenja normalnu crijevnu floru i dovodi do pretjeranog rasta organizma *C. difficile*.

*C. difficile* proizvodi toksine A i B koji 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 *Clostridium 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.

#### Oštećenje funkcije bubrega

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

#### Produljenje QT intervala

Produljena repolarizacija srca i QT interval, koji nose rizik od razvoja srčanih aritmija i *torsades de pointes*, zabilježeni su pri liječenju drugim makrolidima, uključujući azitromicin (vidjeti dio 4.8). S obzirom da sljedeće situacije mogu dovesti do povećanog rizika od razvoja ventrikularne aritmije (uključujući *torsade de pointes*), što može dovesti do srčanog zastoja, azitromicin treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s postojećim proaritmičnim stanjima (posebno kod žena i starijih osoba) kao što su bolesnici s:

- nasljednim ili dokumentiranim produljenim QT intervalom
- istodobnom terapijom drugim djelatnim tvarima za koje je poznato da produžuju QT interval kao što su antiaritmici klase IA (kinidin i prokainamid) i klase III (dofetilid, amiodaron i sotalol), cisaprid i terfenadin; antipsihotici kao što je pimozid; antidepresivi kao što je citalopram; i fluorokinoloni kao što su moksifloksacin i levofloksacin.
- poremećajem elektrolita, a posebno u slučaju hipokalemije i hipomagnezemije
- klinički značajnom bradikardijom, srčanom aritmijom ili teškom srčanom insuficijencijom.

#### Miastenija gravis

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

#### Streptokokne infekcije

Penicilin je obično lijek izbora u liječenju faringitisa/tonzilitisa uzrokovanog organizmom *Streptococcus pyogenes* te se rabi i kao profilaksa u akutnoj reumatskoj groznici. Azitromicin je općenito djelotvoran

protiv streptokoka ždrijela, ali ne postoje podaci koji bi pokazivali njegovu djelotvornost u sprječavanju akutne reumatske groznice.

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene i djelotvornost intravenoznog azitromicina za liječenje infekcija u djece nije utvrđena.

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

#### Pomoćna tvar

##### Natrij

Ovaj lijek sadrži 4,7 mmol (108,1 mg) natrija po jednoj dozi, što odgovara 5,4 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

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

*Antacidi:* U farmakokinetičkom ispitivanju učinaka istodobne primjene antacida i azitromicina, nije zabilježen učinak na cjelokupnu bioraspodjelu iako su vršne koncentracije u serumu smanjenje za oko 25%. U bolesnika koji uzimaju i azitromicin i antacide, lijekovi se ne smiju uzimati istodobno.

*Cetirizin:* U zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena azitromicina u trajanju od 5 dana i cetizina u dozi od 20 mg u stanju 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 placebo.

*Digoksin i kolhicin (supstrati P-gp):* Zabilježeno je da istodobna primjena makrolidnih antibiotika, uključujući i azitromicin, sa supstratima P-glikoproteina kao što su je 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.

*Zidovudin:* Jednokratne doze od 1000 mg i višekratne doze od 1200 mg ili 600 mg azitromicina imale su manji učinak na farmakokinetiku u plazmi ili urinarno lučenje zidovudina ili njegovog metabolita glukuronida. Međutim, primjena azitromicina povećala je koncentracije fosforiliranog zidovudina, klinički aktivnog metabolita, u mononuklearnim stanicama u perifernom krvotoku. Klinički značaj ovih nalaza nije jasan, ali može 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.

*Derivati ergotamina:* Zbog teorijske 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 (na osnovi pokusa inhibicije HMG KoA reduktaze). Ipak, u postmarketinškom razdoblju zabilježeni su slučajevi rabdmiolize kod bolesnika koji su uzimali azitromicin sa statinima.

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

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

*Oralni kumarinski antikoagulansi:* U ispitivanju farmakokinetičkih interakcija, azitromicin nije promijenio antikoagulacijski učinak jednokratne doze varfarina od 15 mg primijenjene u zdravih dobrovoljaca. Nakon što je lijek stavljen na tržište, zabilježen je jači antikoagulacijski učinak nakon istodobne primjene azitromicina i oralnih kumarinskih antikoagulansa. Iako uzročno-posljedična veza nije utvrđena, treba razmotriti učestaliju provjeru protrombinskog vremena kad se azitromicin daje bolesnicima koji uzimaju i oralne kumarinske antikoagulanse.

*Ciklosporin:* U farmakokinetičkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima koji su primali dnevnu dozu od 500 mg azitromicina kroz usta tijekom 3 dana i koji su nakon toga uzeli jednokratnu dozu od 10 mg/kg ciklosporina kroz usta,  $C_{max}$  i  $AUC_{0-5}$  vrijednosti ciklosporina bile su značajno povišene. Stoga ove lijekove treba istodobno primjenjivati s oprezom. Ako je potrebna istodobna primjena ovih lijekova, treba pratiti razine ciklosporina i dozu podesiti u skladu s time.

*Efavirenz:* Istodobna primjena jednokratne doze od 600 mg azitromicina i 400 mg efavirenza 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 ravnoteže (750 mg tri puta dnevno) rezultirala je povećanim koncentracijama azitromicina u stanju dinamičke ravnoteže. Nisu zabilježene klinički značajne nuspojave i dozu nije potrebno podešavati.

*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 Cmax 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.

*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

Nema adekvatnih i kontroliranih ispitivanja u trudnica. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama su pokazala da azitromicin prolazi kroz placentu, ali nisu uočeni teratogeni učinci. Sigurnost primjene azitromicina nije potvrđena s obzirom na primjenu djelatne tvari tijekom trudnoće. Stoga, azitromicin se treba koristiti tijekom trudnoće samo ako koristi nadmašuje rizik.

##### Dojenje

Zabilježeno je da se azitromicin izlučuje u majčino mlijeko, ali nisu provedena primjerena i dobro kontrolirana klinička ispitivanja u dojilja čiji bi cilj bio karakterizacija farmakokinetike izlučivanja azitromicina u majčino mlijeko.

Budući da nije ustanovljena sigurna primjena tijekom trudnoće i dojenja, azitromicin se smije upotrijebiti samo ako liječnik procijeni da potencijalna dobit za majku premašuje potencijalni rizik za dijete.

##### Plodnost

U ispitivanjima plodnosti na štakorima zabilježene su smanjene stope trudnoće nakon primjene azitromicina. Nije poznat značaj tih nalaza za ljude.

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

Zabilježena je pojava somnolencije kao manje česta nuspojava kod intravenske primjene u kliničkim studijama. Moguć je razvoj i drugih nuspojava kao što su derilij, halucinacije, omaglica, sinkopa, konvulzije, koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### **4.8. Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Prilikom primjene azitromicina u venu ili kroz usta u liječenju domicilne pneumonije, najčešće zabilježene nuspojave su proljev/mekana stolica, mučnina, bol u želucu i povraćanje. Upala/bol na mjestu primjene infuzije zabilježena je kod primjene azitromicina u venu. Učestalost i težina tih nuspojava bile su iste u slučaju primjene 500 mg azitromicina u venu tijekom 1 sata (2 mg/ml kao 250 ml infuzije) ili 3 sata (1 mg/ml kao 500 ml infuzije).

Pri primjeni azitromicina u venu i kroz usta u liječenju upalne bolesti zdjelice u odraslih žena, najčešće zabilježene nuspojave su proljev, mučnina, vaginitis, bol u želucu, anoreksija, osip i svrbež. Tijekom istodobne primjene azitromicina i metronidazola, nuspojave poput mučnine, boli u želucu, povraćanja, nadraženosti na mjestu primjene, upale želuca, vrtoglavice ili dispneje zabilježene su u većem broju žena.

### 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 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 ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ), nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka). Nuspojave se u svakoj skupini učestalosti navode od više prema manje ozbiljnima.

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

<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, vaginalna infekcija, pneumonija, gljivična infekcija, bakterijska infekcija, faringitis, gastroenteritis, dišni poremećaj, rinitis, oralna kandidijaza		pseudomembranski kolitis (vidjeti dio 4.4.)
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>			leukopenija, neutropenija, eozinofilija		trombocitopenija, hemolitička anemija
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>			angioedem, preosjetljivost		anafilaktička reakcija (vidjeti dio 4.4)
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>			anoreksija		
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>			nervoza, nesаница	agitacija	agresija, tjeskoba, derilij, halucinacije

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>		glavobolja	omaglica, somnolencija, disgeuzija, parestezija		sinkopa, konvulzije, hipoestezija, psihomotorička hiperaktivnost, anozmija, ageuzija, parosomnija, miastenija gravis (vidjeti dio 4.4)
<b>Poremećaji oka</b>			oštećenje vida		
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>			poremećaji uha, vrtoglavica		oštećenje sluha uključujući gluhoću i/ili tinitus
<b>Srčani poremećaji</b>			palpitacije		<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)
<b>Krvožilni poremećaji</b>			navale vrućine		hipotenzija
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>			dispneja, epistaksa		
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	proljev	povraćanje, bol u abdomenu, mučnina	konstipacija, vjetrovi, dispepsija, gastritis, disfagija, abdominalna distenzija, suha usta, podrigivanje (eruktacija), ulceracije u ustima, hipersekrecija žlijezda slinovnica		pankreatitis, diskoloracija jezika
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>				abnormalna funkcija jetre, kolestatska žutica	zatajenje jetre (što rijetko rezultira smrću) (vidjeti dio 4.4), fulminantni hepatitis, jetrena nekroza

<b>Organski sustav</b>	<b>Vrlo često</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Rijetko</b>	<b>Nepoznato</b>
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>			osip, svrbež, urtikarija, dermatitis, suha koža, hiperhidroza	fotosenzitivna reakcija, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermlna nekroliza, multififormni eritem, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>			osteoartritis, mijalgija, bol u leđima, bol u vratu		artralgija
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>			dizurija, bol u bubregu		akutno zatajenje bubrega, intersticijski nefritis
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>			metroragija, poremećaj testisa		
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		bol na mjestu primjene, *upala na mjestu primjene	edem, astenija, malaksalost, umor, edem lica, bol u prsima, pireksija, bol, periferni edem		

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
<b>Pretrage</b>		smanjen broj limfocita, povećan broj eozinofila, snižene vrijednosti bikarbonata u krvi, povećani broj bazofila, povećani broj monocita, povećani broj neutrofila	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, povišene vrijednosti alkalne fosfataze, povišene vrijednosti klorida, povišene vrijednosti glukoze, povišene vrijednosti trombocita, snižene vrijednosti hematokrita, povišene vrijednosti bikarbonata, abnormalne vrijednosti natrija		
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>			post proceduralne komplikacije		

\*samo za prašak za otopinu za infuziju

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 trenutnim ili produljenim oslobađanjem:

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>		anoreksija	

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji živčanog sustava		omaglica, glavobolja, parestezija, disgeuzija,	hipoestezija
Poremećaji oka		oštećenje vida	
Poremećaji uha i labirinta		gluhoća	oštećenje sluha, tinitus
Srčani poremećaji			palpitacije
Poremećaji probavnog sustava	proljev, bol u abdomenu, mučnina, vjetрови, nelagoda u abdomenu, meka stolica		
Poremećaji jetre i žuči			hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, svrbež	Stevens-Johnsonov sindrom, fotosenzitivna reakcija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor	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 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

Sumamed je antibiotik širokog spektra djelovanja, prvi predstavnik nove podskupine 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. Molekularna težina je 749,0.

Mehanizam djelovanja azitromicina je vezanje na 50 S podjedinicu ribosoma, čime se remeti sinteza bakterijskih bjelančevina i translokacija peptida.

#### 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.

Potpuna unakrsna rezistencija postoji između slijedećih mikroorganizama: *Streptococcus pneumoniae*, beta-hemolitički streptokok grupe A, *Enterococcus faecalis* i *Stafilococcus aureus*, uključujući meticilin rezistentan *S. aureus* (MRSA) na eritromicin, azitromicin, ostale makrolide i linkozamide.

Antimikrobni spektar azitromicina uključuje različite gram-pozitivne i gram-negativne mikroorganizme, anaerobe, te intracelularne i klinički atipične uzročnike.

	MIC <sub>90</sub> ≤ 0.01 µg/ml	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		<i>Haemophilus ducreyi</i>
	MIC <sub>90</sub> 0.01 - 0.1 µg/ml	
<i>Moraxella catarrhalis</i>		<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>		<i>Actinomyces species</i>
<i>Bordetella pertussis</i>		<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Mobiluncus species</i>		
	MIC <sub>90</sub> 0.1 - 2.0 µg/ml	
<i>Haemophilus influenzae</i>		<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>		<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>		<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>		<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		<i>Streptococcus group C, F, G</i>
<i>Helicobacter pylori</i>		<i>Peptococcus species</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>		<i>Peptostreptococcus species</i>
<i>Pasteurella multocida</i>		<i>Fusobacterium necrophorum</i>
<i>Pasteurella haemolytica</i>		<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Brucella melitensis</i>		<i>Bacteroides bivius</i>
<i>Bordetella parapertussis</i>		<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Vibrio cholerae</i>		<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>		<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Plesiomonas shigelloides</i>		<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		
<i>Staphylococcus aureus*</i>		
	MIC <sub>90</sub> 2.0 - 8.0 µg/ml	
<i>Escherichia coli</i>		<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Salmonella enteritidis</i>		<i>Bacteroides oralis</i>
<i>Salmonella typhi</i>		<i>Clostridium difficile</i>
<i>Shigella sonnei</i>		<i>Eubacterium lentum</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>		<i>Fusobacterium nucleatum</i>
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>		<i>Aeromonas hydrophilia</i>

\*Eritromicin - osjetljivi soj

#### **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.

<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 (Group 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>Pasteurella multocida</i>
<b>Anaerobni mikroorganizmi</b>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyriomonas 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>
Staphylococci MRSA, MRSE*
<b>Anaerobni mikroorganizmi</b>
Bacteroides fragilis grupa

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

#### Liječenje domicilne pneumonije

U otvorenoj ne-komparativnoj studiji bolesnici su primali azitromicin putem infuzije u venu (tijekom 2 – 5 dana), a nakon toga su dobivali azitromicin kroz usta (za završetak terapije od 7-10 dana) za liječenje domicilne pneumonije. Klinička stopa uspjeha (izlječenje i poboljšanje stanja) među procijenjenim bolesnicima bila je 88% u razdoblju od 10-14 dana nakon terapije, odnosno 86% u razdoblju od 4-6 tjedana.

U otvorenom, randomiziranom i komparativnom ispitivanju nisu zabilježene statistički značajne razlike u ishodu između azitromicina (nakon infuzije u venu te primjene kroz usta) i cefuroksima (nakon infuzije u venu te primjene kroz usta, kao i eritromicina po potrebi) u liječenju domicilnih pneumonija.

U otvorenom ne-komparativnom ispitivanju, bolesnici s domicilnom pneumonijom, u kojih je utvrđena i *Legionella pneumophila* (sero-grupa 1), liječeni su infuzijom azitromicina u venu te nakon toga

primjenom azitromicina kroz usta. Nakon 10-14 dana, 16 od 17 procijenjenih bolesnika klasificirani su kao klinički izliječeni, a nakon 4-6 tjedana, 20 od 20 procijenjenih bolesnika klasificirani su kao klinički izliječeni.

#### *Liječenje upalne bolesti zdjelice, uključujući i urogenitalne infekcije kao endometritis i salpingitis*

Rezultati otvorenog ispitivanja pokazuju da su tri različita terapijska režima (azitromicin vs. azitromicin/metronidazol vs. doksiciklin, metronidazol, cefoksitin i probenecid) bila usporediva s obzirom na djelotvornost i neškodljivost u bolesnica s akutnom upalnom bolešću zdjelice.

U jednom drugom otvorenom komparativnom ispitivanju u koje su bile uključene bolesnice s akutnom upalnom bolešću zdjelice (salpingitis, endometritis, itd.), bolesnice su primale bilo azitromicin kroz usta/infuzijom u venu, ili azitromicin infuzijom u venu te metronidazol u venu/kroz usta ili doksiciklin kroz usta uz ko-amoksiklav u venu/kroz usta. Ti terapijski režimi bili su također usporedivi u pogledu djelotvornosti i neškodljivosti. Podaci iz tih ispitivanja pokazali su cjelokupnu stopu kliničkog uspjeha (izliječeni i poboljšano stanje) od  $\geq 97\%$  u svim skupinama na kraju liječenja, a postotak eradikacije uzročnika bio je  $\geq 96\%$ . U praćenju,  $\geq 90\%$  uzročnika je eradikirano.

Bolesnice uključene u ispitivanja upalne bolesti zdjelice primale su 500 mg azitromicina dnevno putem infuzije u venu (najviše 3 dana), a nakon toga 250 mg azitromicina dnevno kroz usta, u ukupnom trajanju liječenja do 7 dana.

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

U bolesnika hospitaliziranih zbog domicilne pneumonije, koji su primali 500 mg azitromicina dnevno u infuziji u venu u koncentraciji od 2 mg/ml, srednja  $C_{max}$  vrijednost  $\pm$  SD bila je  $3,63 \pm 1,60$   $\mu\text{g/ml}$ , dok je najniža koncentracija (24 sata) bila  $0,2 \pm 0,15$   $\mu\text{g/ml}$ , a AUC24 vrijednost bila je  $9,6 \pm 4,80$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

U normalnih dobrovoljaca koji su primali trosatnu infuziju u venu od 500 mg azitromicina, u koncentraciji od 1 mg/ml, srednja  $C_{max}$  vrijednost bila je  $1,14 \pm 0,14$   $\mu\text{g/ml}$ , najniža koncentracija (24 sata) bila je  $0,18 \pm 0,02$   $\mu\text{g/ml}$ , a AUC24 vrijednost bila je  $8,03$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

### Distribucija

Nakon primjene kroz usta, znatno više vrijednosti azitromicina zabilježene su u različitim tkivima, primjerice plućima, krajnicima ili prostati, u kojima je koncentracija azitromicina bila i do 50 puta viša nego u plazmi. Visoke koncentracije azitromicina zabilježene su u ginekološkim tkivima 96 sati nakon primjene jednokratne doze od 500 mg azitromicina kroz usta.

Srednji volumen raspodjele je oko 30 l/kg.

### Biotransformacija i eliminacija

Poluvrijeme eliminacije je 2-4 dana i u plazmi i u tkivima.

Djelatna tvar se metabolizira demetilacijom, hidroksilacijom i hidrolizom.

Plazmatski klirens je oko 600 ml/min. Glavni put eliminacije azitromicina je putem jetre. Visoke koncentracije nepromijenjene supstance nađene su u žuči, zajedno s brojnim mikrobiološki neaktivnim metabolitima. Oko 12% doze primijenjene u venu izlučuje se u nepromijenjenom obliku urinom u roku od 3 dana nakon primjene, a glavni dio tijekom prva 24 sata.

### Farmakokinetički/farmakodinamički odnosi

Ništa ne ukazuje na promjenu u farmakokinetici azitromicina u bolesnika s blagom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina > 40 ml/min) u odnosu na bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom. Ne postoje farmakokinetički podaci o uporabi azitromicina u bolesnika s težom insuficijencijom bubrega.

Nema razlike u farmakokinetici između blagog ili umjerenog oštećenja jetrene funkcije.

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

U ispitivanjima na životinjama, u kojima su primijenjene doze azitromicina bile i do 40 puta više od kliničkih doza, azitromicin je uzrokovao reverzibilnu fosfolipidozu, ali u pravilu nisu uočene toksikološke posljedice s tim u vezi.

Azitromicin nije uzrokovao toksične reakcije u bolesnika kada se davao u skladu s preporukama.

#### *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 azitromicina dnevno opaženo je smanjeno dobivanje na težini i slabija 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**

citratna kiselina, hidrat  
natrijev hidroksid

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Inkompatibilnosti s preporučenim otopinama za razrjeđivanje nisu primijećene.

### **6.3. Rok valjanosti**

2 godine

Razrijeđena otopina je fizikalno-kemijski stabilna 24 sata na temperaturi ispod 25 °C ili 7 dana na temperaturi od 5 °C. S mikrobiološkog stajališta pripremljena otopina se mora upotrijebiti odmah, osim ukoliko je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima. Ako se otopina ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika.

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

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## 6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

5 staklenih bočica s praškom za koncentrat za otopinu za infuziju.

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

Upute za pripremu infuzije:

### 1. korak

Pripremiti početni koncentrat za otopinu za infuziju dodajući 4,8 ml sterilne vode za injekcije u bočicu. Mućkati bočicu dok se ne otopi sav prašak. Jedan ml rekonstituiranog koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 100 mg azitromicina. Dobije se bistra i bezbojna otopina.

### 2. korak

Dalje razrijediti dobivenih 5 ml koncentrata za infuziju kompatibilnom otopinom za infuziju kako bi se dobila završna otopina za infuziju koja sadrži azitromicin u koncentraciji od 1 mg/ml ili 2 mg/ml (vidjeti Tablicu 1.).

Tablica 1. *Priprema završne otopine za infuziju*

Koncentracija završne otopine za infuziju (mg/ml)	Količina razrjeđivača
1 mg/ml	500 ml
2 mg/ml	250 ml

Koncentrat za otopinu za infuziju može se razrijediti s:

- fiziološkom otopinom (0,9%-tni natrijev klorid)
- 5%-tnom glukozom
- Ringerovom otopinom

Prije primjene, rekonstituirane i razrijeđene otopine valja pregledati vizualno kako bi se otkrile moguće čestice. Valja upotrijebiti samo bistre otopine koje ne sadrže čestice. Ako otopina sadrži čestice, valja je baciti.

Ovaj proizvod namijenjen je samo za jednokratnu uporabu.

Neupotrijebljenu otopinu za infuziju 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-261024118

## 9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 5. studeni 1999.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. lipanj 2016.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

25. svibnja 2022.