

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Sumamed 500 mg tablete za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta za oralnu suspenziju sadrži 500 mg azitromicina u obliku azitromicin dihidrata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka tableta za oralnu suspenziju sadrži 39 mg aspartama.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za oralnu suspenziju.

Sumamed 500 mg tablete za oralnu suspenziju su bijele do gotovo bijele, okrugle, ravne tablete s kosim rubovima i urezom s jedne strane te utisnutim „TEVA 500“ na drugoj strani. Promjer svake tablete je otprilike 17 mm.

Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

- infekcije gornjih dišnih putova: faringitis/tonzilitis, sinusitis, otitis media,
- infekcije donjih dišnih putova: akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa, izvanbolnički stečena pneumonija,
- infekcije kože i potkožnog tkiva: umjereni oblik *acne vulgaris*, *erythema migrans* (prvi stadij lajmske bolesti), erizipel, impetigo i piodermija,
- spolno prenosive bolesti: nekomplikirani uretritis/cervicitis uzrokovan *Chlamydom trachomatis*,
- infekcije želuca i dvanaesnika uzrokovane s *Helicobacter pylori*,
- kronični prostatitis uzrokovan *Chlamydom trachomatis*.

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Sumamed treba uzeti kao pojedinačnu dozu. Trajanje liječenja za različite oblike infekcija je prikazana niže.

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

Ukupna doza je 1500 mg, primijenjena u dozi od 500 mg tijekom 3 dana.

U liječenju infekcija gornjih i donjih dišnih puteva te infekcija kože i mekih tkiva (osim *erythema migrans*) ukupna doza azitromicina iznosi 1500 mg, a daje se tijekom 3 dana (500 mg jedanput na dan).

U liječenju umjerenog oblika *acne vulgaris* ukupnu dozu od 6 g preporučuje se propisati na sljedeći način: jednu tabletu od 500 mg jedanput na dan tijekom 3 dana, a nakon toga nastaviti liječenje s tabletom od 500 mg jednom tjedno tijekom sljedećih 9 tjedana. U drugom tjednu liječenja dozu treba uzeti tjedan dana nakon prve uzete tablete te sljedećih 8 doza treba uzeti u vremenskim razmacima od 7 dana.

U liječenju *erythema migrans* ukupna doza azitromicina iznosi 3 g, što se treba propisati na sljedeći način: 1 g prvog dana te po 500 mg od drugog do petog dana jedanput na dan.

U liječenju nekomplikiranih spolno prenosivih bolesti uzrokovanih *Chlamydom trachomatis* propisuje se jednokratno 1 g.

U liječenju infekcija želuca i dvanaesnika uzrokovanih s *H. pylori* doza iznosi 1 g na dan, u kombinaciji s antisekretornim lijekom i ostalim lijekovima, prema odluci liječnika.

U liječenju kroničnog prostatitisa uzrokovano *Chlamydom trachomatis*, ukupna doza azitromicina iznosi 4,5 g, što treba dati na sljedeći način: jednu tabletu od 500 mg jedanput na dan tijekom 3 uzastopna dana, što treba ponoviti tijekom 3 uzastopna tjedna (1,5 g tjedno tj. ukupna doza 4,5 g tijekom 3 tjedna).

Zatajenje 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).

Zatajenje jetre

Budući da se azitromicin metabolizira u jetri i izlučuje putem žuči, lijek se ne smije davati bolesnicima s teškim oštećenjem jetrene funkcije. U tih bolesnika nisu provedena ispitivanja liječenja azitromicinom.

Starije osobe

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

Pedijatrijska populacija

Tablete azitromicina od 500 mg pogodne su samo za djecu težu od 45 kg u kojih se može primijeniti doza za odrasle.

Način primjene

Tabletu treba rastopiti miješanjem u dovoljnoj količini tekućine, kao što je voda, sok od jabuke ili naranče (u pola čaše) dok se ne dobije fina suspenzija. Nakon što se suspenzija popije, svaki ostatak mora se resuspendirati u maloj količini vode i popiti. Pripremljena suspenzija se može uzeti s ili bez hrane.

4.3. Kontraindikacije

Sumamed tablete za oralnu suspenziju su kontraindicirane 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 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 Sumamed 500 mg i 1000 mg tablete za oralnu suspenziju su rezultirale rekurentnim simptomom.

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 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 javi 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.

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

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

Pomoćne tvari

Aspartam

Ovaj lijek sadrži aspartam koji je izvor fenilalanina. Može imati štetne učinke u osoba koje boluju od fenilketonurije.

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 farmakokinetičkom ispitivanju učinaka istodobne primjene antacida i azitromicina, nije zabilježen učinak na cjelokupnu bioraspoloživost iako su vršne koncentracije u serumu smanjene 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 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.

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 CoA reduktaze). Ipak, u postmarketinškom razdoblju zabilježeni su slučajevi rabdomiolize 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 antikoagulanasa. 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 AUC₀₋₅ 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 značajno 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 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 prilagođavati.

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 sildenafilu 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 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.

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

Moguć je razvoj nuspojava kao što su delirij, halucinacije, omaglica, somnolencija, sinkopa, konvulzije, koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i 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 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 iz 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:

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije			kandidijaza, vaginalna infekcija, pneumonija, gljivična infekcija, bakterijska infekcija, faringitis, gastroenteritis, dišni poremećaj, rinitis, oralna kandidijaza		pseudomembranski kolitis (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji krvi i limfnog sustava			leukopenija, neutropenija, eozinofilija		trombocitopenija, hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sustava			angioedem, preosjetljivost		anafilaktička reakcija (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji metabolizma i prehrane			anoreksija		

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Psihijatrijski poremećaji			nervoza, nesаница	agitacija	agresija, tjeskoba, derilij, halucinacije
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja	omaglica, somnolencija, disgeuzija, parestezija		sinkopa, konvulzije, hipoestezija, psihomotorička hiperaktivnost, anozmija, ageuzija, parosomnija, miastenija gravis (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji oka			oštećenje vida		
Poremećaji uha i labirinta			poremećaji uha, vrtoglavica		oštećenje sluha uključujući gluhoću i/ili tinitus
Srčani poremećaji			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)
Krvožilni poremećaji			navale vrućine		hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja			dispneja, epistaksa		
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje	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
Poremećaji jetre i žuči				abnormalna funkcija jetre, kolestatska žutica	zatajenje jetre (što rijetko rezultira smrću) (vidjeti dio 4.4), fulminantni hepatitis, jetrena nekroza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip, svrbež, urtikarija, dermatitis, suha koža, hiperhidroza	fotosenzitivna reakcija, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			osteoartritis, mijalgija, bol u leđima, bol u vratu		artralgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			dizurija, bol u bubregu		akutno zatajenje bubrega, intersticijski nefritis
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			metroragija, poremećaj testisa		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			edem, astenija, malaksalost, umor, edem lica, bol u prsima, pireksija, bol, periferni edem		
Pretrage		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		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			post proceduralne komplikacije		

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	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane		anoreksija	
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, vjetrovi, 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 prirodna ili stečena. Tri su osnovna mehanizma rezistencije u bakterija: alteracija targetirane strane, alteracija u antibiotskom transport i modifikacija antibiotika.

Potpuna unakrsna rezistencija postoji između sljedećih 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 ₉₀ ≤ 0.01 µg/ml	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		<i>Haemophilus ducreyi</i>
	MIC ₉₀ 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 ₉₀ 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 ₉₀ 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 se razlikovati geografski i vremenski za odabrane uzročnike i lokalna informacija o rezistenciji je poželjna, posebice kada se liječe teže infekcije. Kada je potrebno, treba zatražiti savjet stručnjaka ako je lokalna prevalencija rezistencije takva da je upitna korist lijeka u nekoliko posljednjih tipova infekcija.

Antimikrobni spektar azitromicina

OBIČNO OSJETLJIVI UZROČNICI
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Staphylococcus aureus</i> Meticilin-osjetljiv
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicilin-osjetljiv
<i>Streptococcus pyogenes</i> (Group A)
Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
Anaerobni mikroorganizmi
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyriomonas spp.</i>
Ostali mikroorganizmi
<i>Chlamydia trachomatis</i>
UZROČNICI, ČIJA STEČENA REZISTENCIJA MOŽE BITI PROBLEM
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicilin-intermedijarno rezistentan Penicilin –rezistentan
PRIROĐENO REZISTENTNI MIKROORGANIZMI
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Enterococcus faecalis</i>
Staphylococci MRSA, MRSE*
Anaerobni mikroorganizmi
Bacteroides fragilis grupa

* Meticilin rezistentni stafilocoki 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. 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 ovisno o koncentraciji u plazmi i u rasponu je od 12% pri 0,5 mikrogram/ml do 52% pri 0,05 mikrogram/ml serumu.

Srednja vrijednost volumena raspodjele azitromicina u stanju dinamičke ravnoteže (VV_{ss}) je 31 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 slijedeća 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 dezoamina 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 u upalnim fokusima.

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, s 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 ≥ 50 mg/kg/dnevno opažena blaga retardacija fizičkog razvoja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

saharinnatrij dihidrat

celuloza, mikrokristalična, vrsta 101
celuloza, mikrokristalična, vrsta 102
krospovidon, vrsta A
povidon K 30
natrijev laurilsulfat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat
aspartam (E951)
aroma naranče (sadrži aromatične sastojke, kukuruzni maltodekstrin i alfatokoferol)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Sumamed 500 mg tablete za oralnu suspenziju dostupne su u pakiranju koje sadrži 1, 2, 3, 6, 12 ili 24 tablete za oralnu suspenziju u PVC/PE/PVDC/PE/PVC//aluminijском blisteru, u kutiji.

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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
10000 Zagreb

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

Sumamed 500 mg tablete za oralnu suspenziju: HR-H-120748759

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29.01.2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 30.01.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

30. siječnja 2023.