

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Azitromicin PharmaS 500 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 500 mg azitromicina (što odgovara 524,1 mg azitromicin dihidrata), a rekonstitucijom se dobiva koncentrat sa 100 mg/ml azitromicina. Koncentrat treba dalje razrijediti na 1 mg/ml ili 2 mg/ml azitromicina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna bočica s 500 mg azitromicina sadrži 114 mg (4,96 mmol) 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

Izvanbolnička pneumonija u bolesnika koji zahtijevaju inicijalnu intravensku terapiju, a pogotovo kada je pneumonija uzrokovana atipičnim patogenim organizmima uključujući *Legionella pneumophila*.

Azitromicin bi se trebao koristiti u bolesnika preosjetljivih na penicilin ili kada je penicilin neprikladan za korištenje iz drugih razloga.

Urogenitalne infekcije poput endometritisa i salpingitisa uzrokovane bakterijama *Chlamydia trachomatis* ili gonokokom kod bolesnika koji zahtijevaju inicijalnu intravensku terapiju.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnoj uporabi antibiotika.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Izvanbolnički stečena pneumonija: 500 mg primijenjeno u intravenskoj infuziji jedanput na dan tijekom najmanje dva dana, nakon čega se liječenje nastavlja azitromicinom 500 mg oralno jedanput na dan, a ukupno trajanje liječenja je 7 do 10 dana.

Urogenitalne infekcije poput endometritisa i salpingitisa: 500 mg primijenjeno u intravenskoj infuziji jedanput na dan, nakon čega se liječenje nastavlja azitromicinom 250 mg oralno jedanput na dan, a ukupno trajanje liječenja je 7 dana.

Genitalne infekcije (uzrokovane bakterijom *Neisseria gonorrhoeae*): Liječenje ovih vrsta infekcija mora se provoditi pod nadzorom ili uz konzultaciju s liječnikom specijalistom, prema lokalnim

smjernicama. Izbor antibiotika i režime doziranja treba temeljiti na obrascu rezistentnosti uzročnog patogena.

Vrijeme prelaska na oralno liječenje određuje liječnik na temelju kliničkog odgovora bolesnika.

Starije osobe

Dozu nije potrebno prilagođavati u starijih bolesnika. S obzirom na to da se kod starijih bolesnika mogu javiti proaritmijiska stanja, preporučuje se poseban oprez zbog rizika od nastanka srčanih aritmija i *torsades de pointes* (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Dozu nije potrebno prilagođavati u bolesnika s GFR > 10 ml/min. U bolesnika s GFR < 10 ml/min nije potrebna početna prilagodba doze, ali je bolesnike potrebno pratiti na razvoj mogućih nuspojava (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nema dovoljno iskustva o učinkovitosti i sigurnosti primjene azitromicin 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 sata u koncentraciji od 2 mg/ml. Veće koncentracije treba izbjegavati budući da je kod primjene koncentracija većih od 2 mg/ml u svih ispitanika primijećena lokalna reakcija na mjestu primjene infuzije.

Trajanje infuzije azitromicina ne smije biti kraće od 60 minuta.

Azitromicin prašak za koncentrat za otopinu za infuziju ne smije se primjenjivati kao bolus ili intramuskularna injekcija.

Za uputu o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na azitromicin, eritromicin, bilo koje od makrolidnih ili ketolidnih antibiotika, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Rijetko su zabilježene ozbiljne alergijske reakcije, uključujući angioedem s anafilaksijom (rijetko sa smrtnim ishodom), kožne reakcije kao što su akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) (rijetko sa smrtnim ishodom) i reakcije na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima (DRESS) (vidjeti dio 4.8). Neke su od ovih reakcija s azitromicinom rezultirale rekurentnim simptomima i zahtijevale dulje razdoblje promatranja i liječenja.

U bolesnika u kojih se pojave alergijske reakcije, potrebno je obustaviti primjenu lijeka i započeti odgovarajuću terapiju. Liječnici moraju biti svjesni činjenice da se simptomi alergije mogu vratiti nakon završetka simptomatske terapije.

Hepatotoksičnost

Budući da je jetra glavni put eliminacije azitromicina, azitromicin je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s teškom bolešću jetre.

Slučajevi abnormalne funkcije jetre, hepatitisa (uključujući fulminantni hepatitis), nekroze jetre i zatajenja jetre (koje je u nekim slučajevima imalo smrtni ishod) zabilježeni su pri primjeni azitromicina (vidjeti dio 4.8.). Neki bolesnici su možda imali postojeću bolest jetre ili su uzimali druge hepatotoksične lijekove.

U slučaju pojave znakova i simptoma disfunkcije jetre, poput brzog razvoja astenije povezane sa žuticom, tamne mokraće, sklonosti krvarenjima ili jetrene encefalopatije, potrebno je odmah provesti jetrene testove. Primjenu azitromicina potrebno je odmah prekinuti, ako se jave znakovi disfunkcije jetre.

Infantilna hipertrofična stenoza pilorusa (IHPS)

Infantilna hipertrofična stenoza pilorusa (IHPS) je zabilježena u novorođenčadi do 42 dana starosti nakon terapije azitromicinom. Roditelje i skrbnike je potrebno savjetovati da se jave liječniku ako se tijekom hranjenja pojave povraćanje ili razdražljivost.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s GFR < 10 ml/min, zabilježena je 33% veća sistemska izloženost azitromicinu. Nije potrebno prilagođavanje doze, ali je bolesnike potrebno pratiti na poznate nuspojave uzrokovane azitromicinom.

Produljenje QT intervala

Produljena repolarizacija srca i produljenje QT intervala, koji nose rizik od razvoja srčanih aritmija i *torsades de pointes*, zabilježeni su pri liječenju makrolidima, uključujući azitromicin (vidjeti dio 4.8). S obzirom na to da sljedeće situacije mogu dovesti do povećanog rizika od ventrikularnih aritmija (uključujući *torsades de pointes*) koje mogu biti smrtonosne, azitromicin se mora primjenjivati s povećanim oprezom u bolesnika s postojećim proaritmijskim stanjima (posebno u žena i starijih bolesnika) kao što su bolesnici:

- s kongenitalnim ili dokumentiranim produljenjem QT intervala;
- koji se liječe drugim lijekovima za koje je poznato da produljuju QT interval, poput antiaritmika klase IA (kinidin i prokainamid) i klase III (dofetilid, amiodaron i sotalol), cisaprida, terfenadina, antipsihotika (npr. pimozid), antidepresiva (npr. citalopram) i fluorokinolona (npr. moksifloksacin i levofloksacin);
- s poremećenom ravnotežom elektrolita, a naročito u slučaju hipokalemije i hipomagnezemije;
- s klinički značajnom bradikardijom, srčanom aritmijom ili teškom srčanom insuficijencijom.

Ergotizam

U bolesnika koji primaju derivate ergotamina, prijavljena je pojava ergotizma pri istodobnoj primjeni nekih makrolidnih antibiotika. Ne postoje podaci koji se odnose na moguću interakciju ergotamina i azitromicina. Zbog teoretske mogućnosti pojave ergotizma, azitromicin i derivati ergotamina ne smiju se primjenjivati istodobno (vidjeti dio 4.4).

Miastenija gravis

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

Superinfekcije

Kao i s drugim antibioticima, preporučuje se praćenje znakova superinfekcije neosjetljivim mikroorganizmima, uključujući i gljivične infekcije.

Proljev uzrokovan *Clostridium difficile*

Proljev/pseudomembranozni kolitis povezan s *Clostridium difficile* (CDAD, eng. *Clostridium difficile-associated diarrhea*), zabilježen je pri uporabi skoro svih antibakterijskih sredstava, uključujući i azitromicin, a po jačini se može kretati od blagog proljeva do smrtonosnog kolitisa (vidjeti dio 4.8). Liječenje antibakterijskim sredstvima mijenja normalnu crijevnu floru, što može dovesti do pretjeranog rasta *Clostridium difficile*.

Clostridium difficile proizvodi toksine A i B koji pridonose razvoju proljeva povezanog s *Clostridium difficile*. Sojevi *Clostridium 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*, CDAD, zabilježena i nekoliko tjedana nakon primjene antibakterijskih lijekova. Potrebno je razmotriti prekid terapije azitromicinom u slučaju kada se sumnja na ili je potvrđen proljev uzrokovan *Clostridium difficile*.

Ovaj lijek treba se rekonstituirati i razrijediti prema uputama i primijeniti kao intravenozna infuzija tijekom najmanje 60 minuta.

Ne smije se primijeniti kao intravenski bolus ili intramuskularna injekcija (vidjeti dijelove 4.2 i 6.6).

Ovaj lijek sadrži 4,96 mmol (ili 114 mg) natrija po dozi, što odgovara 5,7% maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu. To bi trebalo uzeti u obzir u pacijenata koji imaju propisanu dijetu s niskim sadržajem soli.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Potrebno je oprez u slučajevima primjene azitromicina u pacijenata koji primaju druge lijekove koji mogu prolongirati QT interval (vidjeti dio 4.4).

Srčana elektrofiziologija

Produljenje QTc intervala je ispitivano u randomiziranom, placebo-kontroliranom, paralelnom ispitivanju na 116 zdravih dobrovoljaca koji su dobivali samo klorokin (1000 mg) ili u kombinaciji s azitromicinom (500 mg, 1000 mg i 1500 mg jednom dnevno). Istodobna primjena azitromicina povisila je QTc interval, ovisno o dozi i koncentraciji.

U usporedbi sa samim klorokinom, maksimalna prosječna vrijednost (95% interval pouzdanosti) povećanja QTcF iznosila je 5 (10) ms, 7 (12) ms i 9 (14) ms uz istodobnu primjenu azitromicina u dozama od 500 mg, 1000 mg, odnosno 1500 mg.

Farmakokinetičke interakcije

Utjecaj drugih lijekova na azitromicin

Nelfinavir: Istodobna primjena 1200 mg azitromicina i nelfinavira u stanju ravnoteže (750 mg tri puta dnevno) rezultirala je s 16%-tnim prosječnim smanjenjem AUC-a nelfinavira, povećanjem AUC-a azitromicina od 113% i povećanjem C_{max} od 136%. Podešavanje doze nije potrebno, ali je potrebno obratiti posebnu pažnju na poznate nuspojave azitromicina.

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%. Bolesnici koji oralno uzimaju azitromicin i antacide, ne smiju uzimati lijekove istodobno. Ne očekuju se da će primjena oralnog antacida utjecati na raspodjelu azitromicina primijenjenog intravenskim putem.

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).

Utjecaj azitromicina na druge lijekove

Varfarin: U farmakokinetičkom ispitivanju interakcija, azitromicin nije izmijenio antikoagulacijski učinak varfarina primijenjenog u dozi od 15 mg u zdravih dobrovoljaca. Primijećen je pojačan antikoagulacijski učinak nakon istodobne primjene azitromicina i oralnih antikoagulansa. Iako nije utvrđena uzročno-posljedična veza, potrebno je razmotriti pažljivo praćenje protrombinskog vremena.

Zidovudin: Jednokratne doze od 1000 mg i višekratne doze od 600 mg ili 1200 mg azitromicina imale su manji učinak na farmakokinetiku u plazmi ili urinarno izlučivanje zidovudina i njegovog metabolita glukuronida. Međutim, primjena azitromicina povisila je koncentracije fosforiliranog zidovudina, klinički aktivnog metabolita, u mononuklearnim stanicama periferne krvi. Klinički značaj ovog nalaza nije jasan.

Azitromicin inhibira transportni protein P-glikoprotein (P-gp) te se ne može isključiti interakcija u želucu/crijevimu s lijekovima koji su P-gp supstrati, što može dovesti do povećanih koncentracija u plazmi. Stoga je potreban oprez pri kombiniranju lijekova koji su P-gp supstrati uske terapijske širine (npr. digoksin i dabigatran).

Digoksin i kolhicin : Zabilježeno je da istodobna primjena makrolidnih antibiotika, uključujući azitromicin, s P-gp supstratima kao što su digoksin i kolhicin, dovodi do povećanja serumske koncentracije P-gp supstrata. Mehanizam vjerojatno uključuje da azitromicin inhibira P-gp. Stoga je u slučaju istodobne primjene azitromicina i supstrata P-gp kao što je digoksin potrebno razmotriti mogućnost porasta koncentracije digoksina u serumu. Potrebno je kliničko praćenje. Preporučuje se praćenje serumskih koncentracija digoksina kod liječenja bolesnika azitromicinom i nakon liječenja azitromicinom.

Iako se čini da azitromicin ne inhibira enzim CYP3A4, moguća inhibicija ovog enzima ne može se u potpunosti isključiti, stoga je potreban oprez u kombinacijama s ciklosporinima, terfenadinom, ergot alkaloidima, cisapridom, pimozidom, kinidinom, astemizolom i ostalim lijekovima uske terapijske širine čiji je metabolizam kataliziran s CYP3A4.

Azitromicin nema značajnih interakcija sa sustavom jetrenih enzima citokrom P450 i ne smatra se da stupa u iste farmakokinetičke interakcije kao eritromicin i drugi makrolidi. Indukcija citokroma P450 ili inaktivacija sustava putem kompleksa citokrom-metabolit nije zabilježena s azitromicinom.

Ciklosporin: U farmakokinetičkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima koji su primali dnevnu dozu od 500 mg azitromicina oralno tijekom 3 dana nakon čega je slijedila jednokratna doza od 10 mg/kg ciklosporina oralno, C_{max} i AUC_{0-5} vrijednosti ciklosporina bile su značajno povišene. Stoga ove lijekove treba istodobno primjenjivati s oprezom. Tijekom istodobne primjene s ciklosporinom, preporučuje se praćenje razine ciklosporina i prilagodba doze kod uvođenja i isključivanja azitromicina.

Terfenadin: U farmakokinetičkim ispitivanjima nisu zabilježeni dokazi o interakcijama između azitromicina i terfenadina. Zabilježeno je nekoliko slučajeva u kojima se mogućnost takvih interakcija nije mogla potpuno isključiti. Ne postoje, međutim, specifični dokazi da je do takvih interakcija i došlo.

Ergot alkaloidi: Makrolidni antibiotici mogu stupiti u interakciju s ergot alkaloidima što može dovesti do ergotizma. Interakcije između azitromicina i ergotamina nisu zabilježene, ali zbog teorijske mogućnosti interakcije, potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu (vidjeti dio 4.4).

Atorvastatin: Istodobna primjena atorvastatina (10 mg dnevno) i azitromicina (500 mg dnevno) nije utjecala na plazmatske koncentracije atorvastatina (prema metodi koja se temelji na inhibiciji HMG CoA reduktaze). U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su slučajevi rabdomiolize u bolesnika liječenih azitromicinom i statinima.

Odsutnost klinički značajnih interakcija:

Istodobna primjena azitromicina i sljedećih lijekova nije pokazala klinički relevantne farmakokinetičke ili farmakodinamičke interakcije: karbamazepin, cimetidin, didanosin, efavirenz, flukonazol, indinavir, metilprednizolon, midazolam, sildenafil, teofilin, triazolam i sulfametoksazol/trimetoprim.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema adekvatnih podataka o primjeni azitromicina u trudnica. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama pokazala su da azitromicin prolazi kroz placentu, ali nisu uočeni teratogeni učinci. Sigurnost primjene azitromicina nije potvrđena s obzirom na primjenu djelatne tvari tijekom trudnoće. Azitromicin se treba koristiti tijekom trudnoće samo ako je korist veća od rizika.

Dojenje

Azitromicin se izlučuje u majčino mlijeko u količinama koje odgovaraju 10% ili manje od kliničke doze koja se primjenjuje u dojenčadi. Nuspojave kao što su proljev, gljivične infekcije sluznice i preosjetljivost mogu se pojaviti kod dojene novorođenčadi/dojenčadi, čak i kod subterapijskih doza.

Potrebno je donijeti odluku treba li prekinuti dojenje ili obustaviti liječenje azitromicinom, uzimajući u obzir dobrobiti dojenja za dijete i koristi liječenja za majku.

Plodnost

U ispitivanjima plodnosti u štakora, uočena je smanjena stopa trudnoće nakon primjene azitromicina. Značaj ovih nalaza za primjenu u ljudi nije poznat.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Iako je u kliničkim ispitivanjima zabilježena somnolencija kao manje česta nuspojava (pri intravenskoj primjeni), nema dokaza koji bi indicirali da azitromicin ima ikakav utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Pri intravenskoj i oralnoj primjeni azitromicina za liječenje izvanbolnički stečene pneumonije, najčešće prijavljene nuspojave bile su: proljev/meka stolica, mučnina, bol u abdomenu i povraćanje. Kod intravenske primjene azitromicina, zabilježene su lokalne upale/bolovi na mjestu primjene infuzije. Učestalost i ozbiljnost ovih nuspojava bila je jednaka kada se primijenilo 500 mg azitromicina infuzijom kroz 1 sat (2 mg/ml kao 250 ml infuzije) ili 3 sata (1 mg/ml kao 500 ml infuzije).

Pri intravenskoj i oralnoj primjeni azitromicina za liječenje urogenitalnih infekcija poput endometritisa i salpingitisa u odraslih žena, najčešće prijavljene nuspojave bile su: proljev, mučnina, vaginitis, bol u abdomenu, anoreksija, osip i svrbež. Pri istodobnoj primjeni azitromicina i metronidazola u većoj su

mjeri kod žena zabilježene nuspojave kao što su: mučnina, bolovi u abdomenu, povraćanje, iritacija na mjestu primjene infuzije, stomatitis, omaglica ili dispneja.

U tablici u nastavku navedene su nuspojave prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, a navedene su po organskim sustavima i učestalosti. Učestalost je definirana na sljedeći način: 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 koje su možda ili vjerojatno povezane s azitromicinom na temelju kliničkih ispitivanja ili postmarketinškog praćenja lijeka:

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije			Vaginitis, oralna kandidijaza		Proljev povezan s <i>Clostridium difficile</i> (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Leukopenija, neutropenija, eozinofilija		Trombocitopenija, hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sustava			Angioedem, Preosjetljivost		Anafilaktičke reakcije uključujući anafilaktički šok i edem (vidjeti dio 4.4)
Poremećaj metabolizma i prehrane			Anoreksija		
Psihijatrijski poremećaji			Nervoza, Nesanica	Agitacija	Agresija, Delirij, Halucinacije, Tjeskoba
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja	Omaglica Somnolencija Poremećaji okusa Parestezija		Konvulzije Sinkopa Hipoestezija Psihomotorička hiperaktivnost Anozmija Ageuzija Parasomija Miastenija gravis (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji oka			Oštećenje vida		
Poremećaji uha i labirinta			Poteškoće s uhom Vrtoglavica		Oštećenje sluha uključujući gluhoću i/ili tinitus
Srčani poremećaji			Palpitacije	<i>Torsades de pointes</i> (vidjeti dio 4.4) Aritmija (vidjeti dio 4.4) uključujući ventrikularnu tahikardiju, palpitacije, Produljeni QT-interval na EKG-u (vidjeti dio 4.4)	
Krvožilni			Navala vrućine		Hipotenzija

poremećaji					
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta			Dispneja Epistaksa		
Poremećaji probavnog sustava	Proljev	Bol u abdomenu Povraćanje Mučnina	Konstipacija Nadutost Dispepsija Gastritis Disfagija Distenzija Suha usta Podrigivanje Stvaranje ulceracija u ustima Pojačana salivacija		Pankreatitis Diskoloracija jezika
Poremećaji jetre i žuči				Abnormalna funkcija jetre Kolestatska žutica Hepatitis	Zatajenje jetre (rijetko smrtonosno) (vidjeti dio 4.4) Fulminantni hepatitis Nekroza jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Osip Svrbež Urtikarija Dermatitis Suha koža Hiperhidroza	Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) Reakcije fotoosjetljivosti Reakcija na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima (DRESS)	Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) Toksična epidermalna nekroliza (TEN) Multiformni eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			Osteoartritis, Bolovi u mišićima, Bolovi u leđima, Bolovi u vratu		Artralgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			Dizurija, Bol u bubrežima		Akutno zatajenje bubrega, Intersticijski nefritis
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			Metroragija, Poremećaj testisa		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Bol na mjestu injiciranja, Upala na mjestu injiciranja	Edem, Astenija, Malaksalost, Umor, Edem lica, Bol u prsima, Pireksija, Bol, Periferni edem		
Pretrage		Smanjen broj limfocita, Povećan broj eozinofila, Snižena razina	Povišene vrijednosti AST, Povišene vrijednosti ALT, Povišene vrijednosti bilirubina u krvi,		

		bikarbonata u krvi, Povećan broj bazofila, Povećan broj monocita, Povećan broj neutrofila	Povišene vrijednosti alkalne fosfataze u krvi, Povišene vrijednosti uree u krvi, Povišene vrijednosti kreatinina u krvi, Abnormalne vrijednosti kalija u krvi, Povišena razina klorida, Povišena glukoza, Povećan broj trombocita, Smanjena razina hematokrita, Povišena vrijednost bikarbonata, Abnormalne razine natrija		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			Komplikacije nakon intervencije		

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:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9 Predoziranje

Toksičnost: Niska akutna toksičnost; ograničena iskustva s predoziranje.

Simptomi: Mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu. Također su moguće i alergijske reakcije, poremećaj funkcije jetre i reverzibilan gubitak sluha.

Liječenje: Simptomatsko liječenje.

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 azalid, koji pripada grupi makrolidnih antibiotika. Kemijski se razlikuje od eritromicina. Azitromicin se razvio iz eritromicina A, a dobiva se umetanjem jednog atoma dušika u laktonski prsten eritromicina A.

Azitromicin se veže na 23S rRNA 50 S podjedinice ribosoma. Lijek blokira sintezu proteina inhibirajući fazu transpeptidaze/translokacije peptida tijekom sinteze proteina i inhibirajući rekonstrukciju 50 S ribosomske podjedinice.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Aktivnost azitromicin *in vivo* u boljoj je korelaciji s konstantno visokom razinom u tkivima nego s razinom u plazmi. Azitromicin se koncentrira intracelularno u makrofagima i polimorfonuklearnim limfocitima i izlučuje se polako na mjestu infekcije. Omjer površine ispod krivulje ovisnosti vremena o koncentraciji te minimalna inhibicijska koncentracija (AUC/MIK) farmakodinamički je parametar koji najbolje korelira s učinkom azitromicina *in vivo*.

Mehanizam rezistencije

Dva najčešća mehanizma rezistencije na makrolidne antibiotike, uključujući i azitromicin, su modifikacija ciljne strukture (obično metilacija 23 S rRNA) i efluks aktivnog lijeka. Prisutnost tih mehanizama otpornosti varira između vrsta. U okviru iste vrste stupanj otpornosti se razlikuje prema geografskom položaju.

Glavna ribosomska modifikacija koja dovodi do smanjenog vezanja makrolida, sastoji se od posttranskripcijske (N₆) - dimetilacije adenin nukleotida A2058 u 23S rRNA pod utjecajem metilaze kodirane *erm*-genima (eritromicin ribosom metilaza geni). Ribosomska modifikacija često određuje prisutnost križne rezistencije (MLS_B fenotip) s drugim antibioticima iste klase, čija se ribosomska vezna mjesta preklapaju s veznim mjestima makrolida: linkozamidi (uključujući klindamicin) i streptogramin B. Različiti *erm*-geni pronađeni su u različitim vrstama bakterija, osobito među streptokokima i stafilokokima. Osjetljivost na makrolide također može biti pod utjecajem manje čestih mutacija.

Povećani endogeni efluks može uzrokovati više MIK vrijednosti kod velikog broja vrsta uključujući gram negativne bakterije kao što su *Haemophilus influenzae* i stafilokoki. U streptokoka i enterokoka kodirana je efluks pumpa koja određuje makrolide s 14 i 15 atoma u strukturi laktonskog prstena MEF (A)-gena, što uključuje eritromicin i azitromicin.

Azitromicin pokazuje križnu rezistenciju s eritromicin rezistentnim gram-pozitivnim izolatima bakterija. Neke ribosomske mutacije također dovode do križne rezistencije s linkozamidima (uključujući klindamicin) i streptogramin B.

Posebno *Streptococcus pneumoniae* i *Staphylococcus aureus*, ali i *viridans* streptokoki i *Streptococcus agalactiae*, tijekom vremena pokazuju manju osjetljivost na makrolidne antibiotike.

Granične koncentracije

Granice osjetljivosti azitromicina za tipične bakterijske patogene (S=osjetljiv; R=rezistencija).

EUCAST:

- <i>Staphylococcus</i> spp.:	S ≤ 1 mg/l; R > 2 mg/l
- <i>Haemophilus</i> spp.:	S ≤ 0,12 mg/l; R > 4 mg/l
- <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Streptococcus A, B, C, G</i> :	S ≤ 0,25 mg/l; R ≥ 0,5 mg/l
- <i>Moraxella catarrhalis</i> :	S ≤ 0,25 mg/l i R > 0,5 mg/l
- <i>Neisseria gonorrhoeae</i> :	S ≤ 0,25 mg/l i R > 0,5 mg/l

Prevalencija rezistencije može za odabrane vrste varirati geografski i vremenski te su lokalni podaci o rezistenciji poželjni, posebice pri liječenju teških infekcija. Ova informacija služi samo kao smjernica kolika je vjerojatnost osjetljivosti organizma na azitromicin.

Tablica: Antibakterijski spektar azitromicina

<u>Uobičajeno osjetljive vrste</u>
Aerobne gram-negativne bakterije
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>

Drugi mikroorganizmi
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Legionella spp.</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<u>Sojevi za koje stečena rezistencija može biti problematična</u>
Aerobne gram-pozitivne bakterije
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilin-osjetljiv) <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> (eritromicin intermedijar)
Druge
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<u>Prirodno rezistentni mikroorganizmi</u>
Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Staphylococci</i> , <i>meticilin-rezistentni</i> (MRSA, MRSE)
Aerobni gram-negativni mikroorganizmi
<i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobni mikroorganizmi
<i>Bacteroides fragilis</i> skupina

Klinički farmakološki podaci

Liječenje izvanbolnički stečene (domicilne) pneumonije

U otvorenom, randomiziranom i komparativnom ispitivanju nisu zabilježene statistički značajne razlike između primjene azitromicina (intravenska infuzija i zatim oralna terapija) i cefuroksima (intravenska infuzija, i zatim oralna primjena, i eritromicin po potrebi) u liječenju domicilnih pneumonija.

U otvorenom ne-komparativnom ispitivanju, bolesnici s domicilnom pneumonijom, u kojih je utvrđena i *Legionella All pneumophila* (sero-grupa 1), liječeni su intravenskom infuzijom azitromicina praćenom oralnim liječenjem. 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 urogenitalnih infekcija kao što su endometritis i salpingitis

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

U drugom otvorenom komparativnom ispitivanju u koje su bile uključene bolesnice s akutnom upalnom bolešću zdjelice (salpingitis, endometritis, itd.), bolesnice su primale bilo azitromicin oralno/infuzijom u venu, azitromicin infuzijom u venu uz metronidazol u venu/oralno ili doksiciklin oralno uz koamoksiklav u venu/oralno. Ti terapijski režimi bili su također usporedivi u pogledu djelotvornosti i sigurnosti.

Podaci iz tih ispitivanja pokazali su klinički odgovor (izlječenje i poboljšanje stanja) od $\geq 97\%$ u svim skupinama na kraju liječenja, a postotak eradikacije uzročnika bio je $\geq 96\%$. U periodu praćenja $\geq 90\%$ uzročnika je eradikirano.

Pedijatrijska populacija

Nakon procjene ispitivanja provedenih kod djece, primjena azitromicina se ne preporučuje za liječenje malarije, bilo kao monoterapija bilo u kombinaciji s klorokinom ili lijekovima na bazi artemisinina, budući da nije utvrđena neinferiornost lijeka u odnosu na antimalarike preporučene za liječenje nekomplicirane malarije.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

U bolesnika hospitaliziranih radi izvanbolnički stečene (domicilne) pneumonije, koji su primali 500 mg azitromicina intravenskom infuzijom jedanput na dan tijekom jednog sata u koncentraciji od 2 mg/ml, srednja vrijednost $C_{max} \pm SD$ bila je $3,63 \pm 1,60$ µg/ml, dok je najniža koncentracija (24 sata) bila $0,2 \pm 0,15$ µg/ml, a AUC_{24} vrijednost bila je $9,6 \pm 4,80$ µg·h/ml.

U zdravih dobrovoljaca koji su primali trosatnu infuziju u venu od 500 mg azitromicina, u koncentraciji od 1 mg/ml, srednja C_{max} vrijednost bila je $1,14 \pm 0,14$ µg/ml, najniža koncentracija (24 sata) bila je $0,18 \pm 0,02$ µg/ml, a AUC_{24} vrijednost bila je $8,03 \pm 0,86$ µg·h/ml.

Distribucija

Nakon oralne primjene, znatno više vrijednosti azitromicina zabilježene su u različitim tkivima, primjerice plućima, tonzilama ili prostati, gdje 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.

Visoke koncentracije su također izmjerene u granulocitima i makrofagima. Srednja vrijednost maksimalne koncentracije u perifernim leukocitima bila je 140 µg/ml, koja se zadržala iznad 32 µg/ml 60 sati nakon jedne oralne doze od 1200 mg. Azitromicin u manjoj mjeri prelazi krvno moždanu barijeru.

Volumen distribucije iznosi oko 30 l/kg.

Biotransformacija

Djelatna tvar se metabolizira demetilacijom, hidroksilacijom i hidrolizom.

Eliminacija

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

Plazmatski klirens je oko 600 ml/min. Glavni put eliminacije azitromicina je putem jetre. Visoke koncentracije nepromijenjene supstance nađene su u žući, 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 prvog dana.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

Farmakokinetika azitromicina u ispitanika s blagim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR 10-80 ml/min) nije bila promijenjena nakon primjene jednokratne doze od 1 g azitromicina s trenutačnim oslobađanjem. U istom ispitivanju, statistički značajne razlike u AUC_{0-120} (11,7 mg x h/ml naprema 8,8 mg x h/ml), C_{max} (1,6 mg/ml naprema 1,0 mg/ml) i CLr (0,2 ml/min/kg naprema 2,3 ml/min/kg) zabilježene su između skupine s krajnjim stadijem oštećenja funkcije bubrega i koji su na dijalizi (GFR < 10 ml/min) i skupine s normalnom bubrežnom funkcijom.

Nema promjene u farmakokinetici kod blago do umjerenog oštećenja jetrene funkcije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima na životinjama, zabilježena je fosfolipidoza nakon intravenske primjene doze koja odgovara razini AUC do 4 puta većoj od očekivane kliničke razine. Reverzibilna fosfolipidoza je također zabilježena u studijama s oralno primijenjenom dozom koja odgovara koncentraciji za 40 puta većoj od klinički očekivane. Nema dokaza da su ovi rezultati relevantni za ljude u uvjetima normalne primjene. Ostala neklinička ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksikološke studije te studije reproduktivne toksičnosti nisu pokazale štetne događaje relevantne za ljude koji već nisu spomenuti u drugim dijelovima Sažetka opisa svojstava lijeka. Testovi na genotoksičan potencijal bili su negativni za azitromicin.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

citratna kiselina, bezvodna
natrijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Azitromicin rekonstituirana otopina se može razrijediti prema uputama i kompatibilnim otopinama za infuziju (vidjeti dio 6.6).

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Rekonstituirana otopina (prema uputama)

Dokazana je kemijska i fizička stabilnost otopine nakon rekonstitucije tijekom 24 sata na temperaturi do 30°C. S mikrobiološkog stajališta otopina se mora odmah upotrijebiti, osim ako rekonstitucija sprječava rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ako se otopina ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja otopine prije upotrebe su odgovornost korisnika.

Razrijeđena otopina (prema uputama)

Dokazana je kemijska i fizička stabilnost razrijeđene otopina tijekom 24 sata do 30°C, odnosno tijekom 7 dana u hladnjaku (2°-8°C).

S mikrobiološkog stajališta otopina se mora odmah upotrijebiti. Ako se otopina ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja otopine prije upotrebe su odgovornost korisnika i ne bi smjeli biti dulji od 24 sata na 2°C – 8°C, osim ako se razrjeđivanje provodilo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bezbojna bočica od stakla tipa I s brombutilnim gumenim čepom i aluminijskom kapicom s plastičnim *flip-off* zatvaračem.

Pakiranje od 1 bočice s praškom za otopinu za infuziju.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Azitromicin prašak za koncentrat za otopinu za infuziju pakiran je u bočice za jednokratnu upotrebu.

Priprema rekonstituirane otopine

Rekonstituirana otopina se priprema dodavanjem 4,8 ml sterilne vode za injekcije sadržaju bočice pomoću standardne štrcaljke od 5 ml (ne-automatske) i mućkanjem bočice do potpunog otapanja lijeka. Jedan mililitar rekonstituirane otopine sadrži azitromicin dihidrat koji odgovara 100 mg azitromicina (100 mg/ml).

Rekonstituirana otopina je bistra i bezbojna, bez vidljivih čestica.

Rekonstituirana otopina se mora dodatno razrijediti prije primjene.

Razrjeđivanje rekonstituirane otopine

Kako bi se dobila koncentracija azitromicina u rasponu od 1,0-2,0 mg/ml, potrebno je prenijeti 5 ml koncentrirane otopine azitromicina (100 mg/ml) u odgovarajuću količinu bilo koje od navedenih otopina za razrjeđivanje.

Konačna koncentracija otopine za infuziju (mg/ml)	Količina otopine za razrjeđivanje (ml)
1,0 mg/ml	500 ml
2,0 mg/ml	250 ml

Rekonstituirane otopine se mogu razrijediti sa sljedećim otopinama:

Natrijev klorid 0,9%-tna otopina

Natrijev klorid 0,45%-tna otopina

5%-tna glukoza u vodi

Otopina Ringerovog laktata

5%-tna otopina glukoze u 0,3%-tnoj otopini natrijevog klorida

5%-tna otopina glukoze u 0,45%-tnoj otopini natrijevog klorida

Lijekove za parenteralnu primjenu potrebno je prije primjene pregledati na prisutnost vidljivih čestica. Ako su u rekonstituiranoj otopini prisutne čestice, otopinu lijeka je potrebno odbaciti.

Azitromicinu dozi od 500 mg kao prašak za koncentrat za otopinu za infuziju pripremljen prema gore navedenim uputama, preporučuje se primijeniti kao intravenska infuzija tijekom najmanje 60 minuta.

Azitromicin nije namijenjen za primjenu intravenskom bolus ili intramuskularnom injekcijom.

Sav neiskorišten lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu s lokalnim zahtjevima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o.

Radnička cesta 47

10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-433251666

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

08. lipnja 2018./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

03. rujna 2021.