

## 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 (u obliku 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

Azitromicin PharmaS je indiciran za liječenje sljedećih infekcija u odraslih (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.):

- izvanbolnička pneumonija (engl. *community-acquired pneumonia*, CAP)
- upalna bolest zdjelice (engl. *pelvic inflammatory disease*, PID) uvijek u kombinaciji s drugim odgovarajućim antibakterijskim lijekom(ovima) (npr. metronidazolom).

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnoj primjeni antibakterijskih lijekova.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Azitromicin je potrebno primjenjivati jedanput na dan. Preporuke za doziranje za odrasle bolesnike prikazane su u tablici 1.

Tablica 1: Preporuke za doziranje za intravenski azitromicin

Indikacija	Režim doziranja azitromicina
Izvanbolnička pneumonija	500 mg jedanput dnevno tijekom najmanje 2 dana, zatim peroralna doza od 500 mg jedanput dnevno do završetka cjelokupnog 7-dnevnog do 10-dnevnog režima liječenja.
Upalna bolest zdjelice u kombinaciji s drugim	500 mg jedanput dnevno tijekom 1 do 2 dana,

odgovarajućim antibakterijskim lijekom(ovima) (npr. metronidazolom)	zatim peroralna doza od 250 mg jedanput dnevno do završetka 7-dnevnog režima liječenja.
Potrebno je uzeti u obzir režime liječenja, doze i trajanja liječenja preporučene u ažuriranim smjernicama za liječenje svake indikacije. Vrijeme prelaska na peroralnu terapiju će odrediti liječnik, u skladu s kliničkim odgovorom.	

### Posebne populacije

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s GFR-om  $\geq 10$  ml/min. U bolesnika s GFR-om  $< 10$  ml/min potrebno je s oprezom primjenjivati azitromicin (vidjeti dio 5.2.).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) (vidjeti dio 5.2.). Nema dostupnih podataka u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C). Stoga je u ovih bolesnika potrebno s oprezom primjenjivati azitromicin (vidjeti dio 4.4.).

#### *Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2.). Budući da je kod starijih osoba vjerojatnija pojava proaritmičkih stanja, preporučuje se poseban oprez zbog rizika od razvoja srčane aritmije i *torsade de pointes* (vidjeti dio 4.4.).

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Azitromicina PharmaS za intravensko liječenje izvanbolničke pneumonije u pedijatrijskoj populaciji nisu ustanovljene.

Nema relevantne primjene lijeka Azitromicin PharmaS za liječenje upalne bolesti zdjelice u djece mlađe od 12 godina, a sigurnost i djelotvornost u adolescentica nisu ustanovljene.

### Način primjene

Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

Preporučeni put primjene je samo intravenska infuzija. Ne smije se primjenjivati u obliku intravenskog bolusa ili intramuskularne injekcije. Koncentracija i brzina infuzije otopine mora iznositi 1 mg/ml tijekom 3 sata ili 2 mg/ml tijekom 1 sata. Dozu od 500 mg azitromicina potrebno je infundirati tijekom najmanje 1 sata.

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

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar, eritromicin, neki od makrolidnih ili ketolidnih antibiotika, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

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

#### Mogućnost razvoja rezistencije

Azitromicin može pogodovati razvoju rezistencije zbog povezanih dugotrajnih i opadajućih razina u plazmi i tkivima nakon završetka liječenja (vidjeti dio 5.2.). Liječenje azitromicinom potrebno je

započeti tek nakon pažljive procjene koristi i rizika, uzimajući u obzir lokalnu prevalenciju rezistencije, i kada preferirani režimi liječenja nisu indicirani.

#### Teške kožne reakcije i reakcije preosjetljivosti

U vezi s liječenjem azitromicinom prijavljene su rijetke ozbiljne alergijske reakcije, uključujući angioedem i anafilaksiju (rijetko sa smrtnim ishodom), teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne (vidjeti dio 4.8.). U vrijeme propisivanja lijeka, bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome te ih pomno pratiti zbog moguće pojave kožnih reakcija. Neke od tih reakcija na azitromicin rezultirale su ponavljajućim simptomima i zahtijevale su dulje razdoblje promatranja i liječenja. Ako dođe do alergijske reakcije, potrebno je prekinuti primjenu azitromicina te započeti odgovarajuću terapiju. Liječnici moraju biti svjesni da se ponovna pojava alergijskih simptoma može dogoditi nakon prekida simptomatske terapije.

#### Produljenje QT intervala

Tijekom liječenja drugim makrolidima, uključujući azitromicin, uočeni su produljena srčana repolarizacija i QT interval, što nosi rizik od razvoja srčane aritmije i *torsades de pointes* (vidjeti dio 4.8.). Stoga, budući da sljedeća stanja mogu dovesti do povećanog rizika od ventrikularnih aritmija (uključujući *torsades de pointes*) koje mogu dovesti do srčanog zastoja, azitromicin je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s postojećim proaritmičkim stanjima (posebno u žena i starijih bolesnika), kao što su:

- bolesnici s kongenitalnim ili dokumentiranim produljenjem intervala QT
- bolesnici koji trenutno primaju liječenje drugim djelatnim tvarima za koje je poznato da produljuju QT interval (vidjeti dio 4.5.)
- bolesnici s poremećajem elektrolita, osobito u slučajevima hipokalijemije i hipomagnezijemije
- bolesnici s klinički značajnom bradikardijom, srčanom aritmijom ili teškom srčanom insuficijencijom
- stariji bolesnici: Stariji bolesnici mogu biti osjetljiviji na učinke lijekova na QT interval.

#### Hepatotoksičnost

Budući da je jetra glavni put eliminacije azitromicina, primjenu azitromicina je potrebno provoditi s oprezom u bolesnika sa značajnom bolešću jetre. Kod primjene azitromicina prijavljeni su slučajevi fulminantnog hepatitisa koji mogu dovesti do po život opasnog zatajenja jetre. Kod primjene azitromicina također su zabilježeni hepatitis, kolestatska žutica, nekroza jetre i zatajenje jetre, od kojih su neki slučajevi završili smrću (vidjeti dio 4.8.). Neki bolesnici su možda imali postojeću bolest jetre ili su uzimali druge hepatotoksične lijekove. Bolesnicima je potrebno savjetovati da prekinu primjenu azitromicina i da se jave svom liječniku ako se razviju znakovi i simptomi disfunkcije jetre, kao što su brzo nastupajuća astenija povezana sa žuticom, tamna mokraća, sklonost krvarenju ili jetrena encefalopatija. U takvim slučajevima potrebno je odmah provesti testove funkcije/pretrage jetre.

#### Proljev povezan s bakterijom *Clostridioides difficile* (CDAD), pseudomembranski kolitis

Kod primjene azitromicina prijavljeni su CDAD (engl. *Clostridioides difficile associated diarrhoea*) i pseudomembranski kolitis, a njihova težina može varirati od blagog proljeva do kolitisa sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8.). Na CDAD i pseudomembranski kolitis mora se posumnjati u bolesnika u kojih se tijekom ili nakon primjene azitromicina razvije proljev. Potrebno je razmotriti prekid terapije azitromicinom i primjenu suportivnih mjera uz davanje specifične terapije za *C. difficile*. Ne smiju se davati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

#### Spolno prenosive infekcije

*Neisseria gonorrhoeae* je vrlo vjerojatno otporna na makrolide, uključujući azalidni azitromicin (vidjeti dio 5.1.). Stoga se azitromicin ne preporučuje za liječenje nekomplicirane gonoreje i upalne

bolesti zdjelice, osim ako laboratorijski nalazi ne potvrde osjetljivost uzročnika na azitromicin. Ako se ne liječi ili se liječi suboptimalno, ovo stanje može dovesti do kasnih komplikacija kao što su neplodnost i ektopična trudnoća.

Nadalje, potrebno je isključiti istodobnu infekciju uzrokovanu bakterijom *Treponema pallidum* jer bi simptomi sifilisa u inkubaciji mogli biti prikriveni, što bi odgodilo dijagnozu.

Za sve bolesnike sa spolno prenosivim urogenitalnim infekcijama potrebno je započeti odgovarajuću antibakterijsku terapiju i mikrobiološke kontrolne pretrage.

#### Miastenija gravis

U bolesnika koji su primali terapiju azitromicinom prijavljena su pogoršanja simptoma miastenije gravis i nova pojava miastenijskog sindroma (vidjeti dio 4.8.).

#### Neosjetljivi mikroorganizmi

Primjena azitromicina može dovesti do prekomjernog rasta neosjetljivih mikroorganizama. Ako dođe do superinfekcije, može biti potrebno prekinuti liječenje ili poduzeti druge odgovarajuće mjere.

#### Derivati ergota

U bolesnika koji primaju derivate ergota, istodobna primjena nekih makrolidnih antibiotika dovela je do pojave ergotizma. Nema podataka o mogućnosti interakcije između ergota i azitromicina. Međutim, zbog teoretske mogućnosti ergotizma, azitromicin i derivati ergota ne smiju se primjenjivati istodobno.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

##### Natrij

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

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

Iako je azitromicin slab inhibitor enzima CYP450 i ne stupa u značajne interakcije sa supstratima enzima CYP450, inhibicija enzima CYP3A4 ne može se u potpunosti isključiti. Stoga se preporučuje oprez u slučaju istodobne primjene sa supstratima enzima CYP3A4 uskog terapijskog indeksa.

Azitromicin je inhibitor prijenosnika P-glikoproteina (P-gp). Istodobna primjena azitromicina sa supstratima P-gp-a, kao što su digoksin i kolhicin, može povećati njihovu izloženost. Za lijekove uskog terapijskog indeksa savjetuje se oprez te kliničko i/ili terapijsko praćenje lijeka i prilagodba doze prema potrebi. U tom kontekstu potrebno je uzeti u obzir relativno dug poluvijek azitromicina (vidjeti dio 5.2.).

#### Lijekovi za koje je poznato da produljuju QT interval

Azitromicin je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika koji primaju lijekove za koje je poznato da produljuju QT interval (vidjeti dio 4.4.), kao što su antiaritmici skupine IA (npr. kinidin i prokainamid) i skupine III (npr. dofetilid, amiodaron i sotalol), antipsihotici (npr. pimozid), antidepresivi (npr. citalopram), fluorokinoloni (npr. moksifloksacin i levofloksacin), cisaprid, klorokin i hidroksiklorokin.

Informacije o interakcijama azitromicina s potencijalnim istodobno primijenjenim lijekovima sažete su u tablici i tekstu u nastavku. Opisane interakcije lijekova temelje se na kliničkim ispitivanjima interakcija lijekova provedenim s azitromicinom ili, gdje je naznačeno, predstavljaju potencijalne interakcije lijekova koje se mogu javiti s azitromicinom.

Tablica 2: Klinički relevantne interakcije azitromicina s drugim lijekovima

Lijek (terapijsko područje)	Interakcija Učinak na izloženost	Mehanizam	Preporuka u vezi s istodobnom primjenom
Atorvastatin (inhibitor HMG-CoA reduktaze) Azitromicin 500 mg peroralno jedanput dnevno tijekom 3 dana. Atorvastatin 10 mg peroralno jedanput dnevno.	Azitromicin: nije utvrđeno Atorvastatin: ↔ AUC ↔ Cmax	Atorvastatin je supstrat enzima CYP3A4 i P-gp-a.	Potreban je oprez budući da su nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni slučajevi rhabdomiolize u bolesnika koji su istodobno primali azitromicin i statine.
Ciklosporin (imunosupresiv) Azitromicin 500 mg peroralno jedanput dnevno tijekom 3 dana. Ciklosporin 10 mg/kg peroralna jednokratna doza.	Azitromicin: nije utvrđeno Ciklosporin: ↔ AUC ↑Cmax 24 %	Ciklosporin je supstrat enzima CYP3A4 i P-gp-a s uskim terapijskim indeksom i/ili kompeticijom za bilijarnu ekskreciju	Tijekom i nakon liječenja azitromicinom potrebno je na odgovarajući način provoditi kliničko praćenje i terapijsko praćenje lijeka. Ako je potrebno, dozu ciklosporina treba prilagoditi.
Kolhicin (giht)	Azitromicin: nije utvrđeno Kolhicin: ↑ 57 % AUC <sub>0-t</sub> ↑ 22 % Cmax	Kolhicin je supstrat P-gp-a s uskim terapijskim indeksom.	Tijekom i nakon liječenja azitromicinom potrebno je kliničko praćenje.
Dabigatran (peroralni antikoagulans)	Nije utvrđeno <i>Očekivano:</i> ↑ dabigatran	Dabigatran je supstrat P-gp-a s uskim terapijskim indeksom.	Potreban je oprez budući da podaci nakon stavljanja lijeka u promet ukazuju na povećani rizik od krvarenja u bolesnika koji istodobno primaju azitromicin i dabigatran.
Digoksin (srčani glikozidi)	Nije utvrđeno <i>Očekivano:</i> ↑ digoksin	Digoksin je supstrat P-gp-a s uskim terapijskim indeksom.	Tijekom i nakon liječenja azitromicinom potrebno je kliničko praćenje, a možda i praćenje razine digoksina.
Varfarin (peroralni antikoagulans) Azitromicin 500 mg peroralno jedanput dnevno tijekom 1 dana, a potom 250 mg peroralno jedanput dnevno tijekom 4 dana. Varfarin 15 mg peroralna jednokratna doza.	Azitromicin: nije utvrđeno Varfarin: nije utvrđeno U kliničkom ispitivanju interakcija lijekova nije zabilježena promjena protrombinskog vremena, ali je nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen pojačan antikoagulacijski učinak kumarinskih oralnih antikoagulanasa pri istodobnoj primjeni s azitromicinom.	Nepoznato.	Tijekom i nakon liječenja azitromicinom potrebno je razmotriti učestalije praćenje protrombinskog vremena.
Napomena: statistički značajne promjene veće od 10 % označene su kao „↑“ ili „↓“, stanje bez promjene kao „↔“.			

U kliničkim ispitivanjima koja su ocjenjivala potencijalne interakcije azitromicina s peroralnim karbamazepinom, cetirizinom, efavirenzom, flukonazolom, metilprednizolonom, midazolamom, rifabutinom, sildenafilom, teofilinom, triazolamom, trimetoprimom/sulfametoksazolom i zidovudinom, nije primijećena klinički značajna promjena izloženosti azitromicinu ili istodobno primijenjenim lijekovima.

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

##### Trudnoća

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama provedena su do doza umjereno toksičnih za majku. U tim ispitivanjima nije pronađen dokaz o teratogenim učincima. Međutim, ne postoje odgovarajuća i dobro kontrolirana ispitivanja u trudnica.

Postoji opsežna količina podataka iz opservacijskih ispitivanja o izloženosti azitromicinu tijekom trudnoće (više od 7000 trudnoća izloženih azitromicinu). Većina tih ispitivanja ne upućuje na povećani rizik od štetnih učinaka na fetus, kao što su velike kongenitalne malformacije ili kardiovaskularne malformacije.

Epidemiološki dokazi povezani s rizikom od pobačaja nakon izloženosti azitromicinu u ranoj trudnoći nisu uvjerljivi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Azitromicin se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je klinički neophodno.

##### Dojenje

Azitromicin se u značajnoj mjeri izlučuje u majčino mlijeko. Nisu uočeni ozbiljni štetni učinci azitromicina na dojenu dojenčad, dok se učinci poput proljeva, gljivične infekcije sluznice i preosjetljivosti, mogu javiti u dojene novorođenčadi/dojenčadi čak i pri subterapijskim dozama. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja azitromicinom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

##### Plodnost

U ispitivanjima plodnosti provedenim na štakorima zabilježene su smanjene stope gravidnosti nakon primjene azitromicina. Značaj ovog nalaza za ljude nije poznat.

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

Azitromicin PharmaS umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U nekih bolesnika koji su uzimali azitromicin, prijavljeni su omaglica, pospanost i konvulzije, a neki bolesnici su imali oštećenje vida i/ili sluha. To treba uzeti u obzir prilikom procjene bolesnikove sposobnosti upravljanja vozilima i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8.).

#### **4.8. Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja uključuju proljev, glavobolju, povraćanje, bol u trbuhu, mučninu i abnormalne vrijednosti laboratorijskih pretraga. Ostale važne nuspojave uključuju anafilaktičke reakcije, *torsade de pointes*, aritmiju uključujući ventrikularnu tahikardiju, pseudomembranski kolitis i zatajenje jetre (vidjeti dio 4.4.). U vezi s liječenjem azitromicinom prijavljene su teške kožne nuspojave (SCARs), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) i akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP) (vidjeti dio 4.4.).

## Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave utvrđene tijekom kliničkih ispitivanja i praćenja nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u nastavku prema organskom sustavu i učestalosti.

Učestalosti nuspojava definirane su kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti nuspojave su navedene redoslijedom prema padajućoj ozbiljnosti.

Tablica 3: Tablični prikaz nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
<b>Infekcije i infestacije</b>			gljivična infekcija rodom <i>Candida</i> pneumonija gljivična infekcija bakterijska infekcija vaginalna infekcija faringitis gastroenteritis rinitis oralna kandidijaza		
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>		snižen broj limfocita povišen broj eozinofila povišen broj bazofila povišen broj monocita povišen broj neutrofila	leukopenija, neutropenija, eozinofilija  povišen broj trombocita snižen hematokrit		trombocitopenija, hemolitička anemija
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>			angioedem, preosjetljivost (vidjeti dio 4.4.)		anafilaktička reakcija
<b>Poremećaj metabolizma i prehrane</b>			smanjen apetit		
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>			nervoza, insomnija	agitacija	anksioznost, delirij, halucinacije, agresija
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>		glavobolja	omaglica, somniažija, disgeuzija parestezija		miastenija gravis (vidjeti dio 4.4.) napadaj anosmija ageuzija hipoestezija psihomotorna hiperaktivnost parosmija sinkopa
<b>Poremećaji oka</b>			oštećenje vida		
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>			poremećaj uha		gluhoća

			vertigo		hipoakuzija tinitus
<b>Srčani poremećaji</b>			palpitacije		<i>torsades de pointes</i> (vidjeti dio 4.4.) aritmija uključujući ventrikularnu tahikardiju (vidjeti dio 4.4.) produljen QT interval na elektrokardiogramu (vidjeti dio 4.4.)
<b>Krvožilni poremećaji</b>			navala vrućine		hipotenzija
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja</b>			dispneja, respiratorni poremećaj, epistaksa		
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Proljev, nelagoda u trbuhu	bol u trbuhu, povraćanje mučnina	gastritis konstipacija dispepsija disfagija distenzija abdomena suha usta ulceracija u ustima hipersekrecija sline eruktacija flatulencija		pankreatitis  pseudomembranski kolitis (vidjeti dio 4.4.) promjena boje jezika
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>			hepatitis povišena aspartat aminotransferaza povišena alanin aminotransferaza povišen bilirubin u krvi povišena alkalna fosfataza u krvi	abnormalna funkcija jetre, kolestatska žutica	zatajenje jetre (vidjeti dio 4.4.), fulminantni hepatitis, nekroza jetre
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>			osip, pruritus, urtikarija, dermatitis, suha koža, hiperhidroza	akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP), reakcija na lijek s eozinofilijom i sustavnim simptomima (DRESS)	toksična epidermalna nekroliza Stevens-Johnsonov sindrom eritema multiforme
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>			osteoartritis, mialgija, bol u leđima, bol u vratu		artralgija
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>			dizurija, bol u bubrezima povišena ureja u krvi povišen kreatinin u krvi		akutna ozljeda bubrega tubulointersticijski nefritis
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>			intermenstrualno krvarenje poremećaj testisa		
<b>Opći</b>		bol na mjestu	edem,		

<b>poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		injekcije, upala na mjestu injekcije	astenija, malaksalost, umor, edem lica, bol u prsištu, pireksija, bol periferni edem		
<b>Pretrage</b>		snižen bikarbonat u krvi	poremećene vrijednosti kalija u krvi, povišen klorid u krvi, povišena glukoza u krvi, povišen bikarbonat u krvi, poremećene vrijednosti natrija u krvi		
<b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>			postproceduralna komplikacija		

#### 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**

##### Simptomi

Nuspojave zabilježene pri dozama višim od preporučenih bile su slične onima koje su uočene pri normalnim dozama (vidjeti dio 4.8.). Tipični simptomi predoziranja azitromicinom uključuju gastrointestinalne simptome, tj. povraćanje, proljev, bol u trbuhu i mučninu.

##### Liječenje

U slučaju predoziranja indicirano je opće simptomatsko liječenje i potpora vitalnim funkcijama. Nema podataka o učincima dijalize na eliminaciju azitromicina. Međutim, s obzirom na mehanizam eliminacije azitromicina, nije vjerojatno da će dijaliza dovesti do značajnog uklanjanja djelatne tvari.

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, makrolidi  
ATK oznaka: J01FA10

##### Mehanizam djelovanja

Mehanizam djelovanja azitromicina temelji se na inhibiciji sinteze bakterijskih proteina vezanjem na 50S podjedinicu ribosoma i inhibiranjem translokacije peptida

##### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Djelotvornost uglavnom ovisi o omjeru između AUC-a (površine ispod krivulje) i MIC-a (minimalne inhibitorne koncentracije) uzročnog mikroorganizma.

### Mehanizmi rezistencije

Rezistencija na azitromicin može se temeljiti na sljedećim mehanizmima:

- Efluks: Rezistencija može biti uzrokovana povećanjem broja efluksnih pumpi u citoplazmatskoj membrani. Odnosi se samo na makrolide s 14- i 15-eročlanim prstenovima (tzv. M-fenotip).
- Promjena ciljne strukture: Afinitet prema ribosomskim veznim mjestima smanjuje se metilacijom 23S rRNA, što uzrokuje rezistenciju na makrolide (M), linkozamide (L) i streptogramine B skupine (SB) (tzv. MLSB-fenotip). Metilaze odgovorne za rezistenciju kodirane su genima *erm*. Afinitet prema ribosomskim veznim mjestima također je smanjen mutacijama u ciljnoj strukturi 23S rRNA ili mutacijama u proteinima velike podjedinice ribosoma.
- Enzimaska inaktivacija makrolida ima samo manji klinički značaj.

Kod M-fenotipa opaža se potpuna križna rezistencija između azitromicina, klaritromicina, eritromicina i roksitromicina. MLSB-fenotip pokazuje dodatnu križnu rezistenciju s klindamicinom i streptograminom B. Sa spiramicinom, koji je makrolid sa 16-eročlanim prstenom, prisutna je djelomična križna rezistencija.

Zbog niske permeabilnosti vanjske membrane, većina Gram-negativnih vrsta je inherentno otporna na makrolide.

### Kriteriji za tumačenje pri ispitivanju osjetljivosti

Kriterije za tumačenje minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) pri ispitivanju osjetljivosti utvrdio je European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) za azitromicin, a navedeni su ovdje: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

### Prevalencija stečene rezistencije

Prevalencija stečene rezistencije može varirati geografski i s vremenom za odabrane vrste, stoga su poželjne lokalne informacije o rezistenciji, osobito kod liječenja teških infekcija. Prema potrebi, nužno je potražiti savjet stručnjaka kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korisnost lijeka upitna barem za neke vrste infekcija. Osobito u slučaju teških infekcija ili terapijskog neuspjeha, potrebno je potražiti mikrobiološku dijagnozu s identifikacijom patogena i određivanjem njegove osjetljivosti na azitromicin.

Tablica 4: Prevalencija stečene rezistencije

<b>Uobičajeno osjetljive vrste</b>
<b><i>Aerobni gram-negativni mikroorganizmi</i></b>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> <sup>o</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<b><i>Drugi mikroorganizmi</i></b>
<i>Chlamydia trachomatis</i> <sup>o</sup>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <sup>o</sup>
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <sup>o</sup>
<b>Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem</b>
<b><i>Aerobni gram-pozitivni mikroorganizmi</i></b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>+</sup>
<b><i>Aerobni gram-negativni mikroorganizmi</i></b>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>+</sup>

<b>Inherentno otporni organizmi</b>
<b><i>Aerobni gram-negativni mikroorganizmi</i></b>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b><i>Anaerobni mikroorganizmi</i></b>
<i>Bacteroides spp.</i>

°Prilikom objave tablica nisu bili dostupni ažurirani podaci. Primarna literatura, standardna znanstvena literatura i terapijske preporuke pretpostavljaju osjetljivost.

+ Penicilin-osjetljivi sojevi bakterije *Streptococcus pneumoniae* imaju veću vjerojatnost da budu osjetljivi na azitromicin u usporedbi s penicilin-rezistentnim sojevima *Streptococcus pneumoniae*.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

U bolesnika hospitaliziranih s izvanbolničkom pneumonijom koji su jedanput dnevno tijekom 2 do 5 dana primili jednosatne intravenske infuzije od 500 mg azitromicina u koncentraciji 2 mg/ml, postignuta srednja vrijednost  $C_{max} \pm S.D.$  iznosila je  $3,63 \pm 1,60 \mu\text{g/ml}$ , srednja vrijednost  $C_{trough}$  (C24) nakon početka posljednje infuzije iznosila je  $0,2 \mu\text{g/ml}$ , a srednja vrijednost  $AUC_{0-24}$  iznosila je  $9,6 \pm 4,8 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ .

Srednje vrijednosti  $C_{max}$ ,  $C_{trough}$  (C24) i  $AUC_{0-24}$  iznosile su  $1,14 \pm 0,14 \mu\text{g/ml}$ ,  $0,18 \pm 0,02 \mu\text{g/ml}$  odnosno  $8,03 \pm 0,86 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  u normalnih dobrovoljaca koji su primili 3-satnu intravensku infuziju od 500 mg azitromicina pri koncentraciji od 1 mg/ml.

Kod usporedbe plazmatskih farmakokinetičkih parametara nakon prve i pete dnevne doze od 500 mg intravenskog azitromicina u zdravih dobrovoljaca gotovo da nije uočena nikakva promjena vrijednosti  $C_{max}$ , ali je bilo 40-61%-tno povećanje vrijednosti  $AUC_{0-24}$  što odražava 2,2-struko do 3-struko povećanje razina  $C_{trough}$  (C24).

### Distribucija

Azitromicin se široko i brzo distribuira iz plazme u ekstravaskularni odjeljak, uključujući tkiva poput tonzila, pluća i tkiva ženskih reproduktivnih organa, kao i u intracelularni odjeljak, posebno u polimorfonuklearne leukocite, makrofage i monocite. Farmakokinetička ispitivanja pokazala su znatno veće koncentracije azitromicina u određenim tkivima (do 50 puta veće od maksimalne koncentracije uočene u plazmi). Ovo ukazuje na ekstenzivno vezanje u tim tkivima uz volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže u rasponu od 23 do 31 l/kg. Faza redistribucije iz intracelularnog u ekstracelularni odjeljak i u plazmu može rezultirati produljenim niskim koncentracijama nakon prestanka liječenja.

Azitromicin pokazuje nisko vezanje za proteine plazme, uglavnom za alfa 1-kiseli glikoprotein, a vezanje se smanjuje s povećanjem koncentracije antibiotika: 50 %, 23 % i 7 % vezanja za proteine pri koncentracijama od 0,05, 0,1 odnosno 1 mg/l.

### Biotransformacija

Azitromicin se minimalno metabolizira u jetri. Primarni put biotransformacije je N-demetilacija šećera dezosamina. Ostali putevi uključuju O-demetilaciju, hidrolizu kladinoze (dekonjugaciju šećera kladinoze) i hidroksilaciju šećera dezosamina i makrolidnog prstena.

Nema dokaza o klinički značajnoj indukciji ili inhibiciji jetrenog citokroma CYP 3A4 putem stvaranja kompleksa citokrom-metabolit. Također, nije otkriven autoinducirani metabolizam azitromicina ovim putem.

### Eliminacija

Azitromicin se uglavnom eliminira (aktivnim) izlučivanjem putem žuči, pretežno kao nepromijenjeni lijek, ali i kao metaboliti koji nemaju antibakterijsko djelovanje. Urinarno izlučivanje predstavlja manji put eliminacije, pri čemu se u mokraću izlučuje manje od 6 % peroralne doze i oko 20 % lijeka

koji dopiye u sistemsku cirkulaciju. Više od 50 % izlučivanja fecesom i 12 % urinarnog izlučivanja je u obliku nepromijenjenog spoja.

Nakon primjene jednokratne doze od 500 mg azitromicina, procijenjeni je plazmatski klirens iznosio 630 ml/min s terminalnim poluvijekom eliminacije od približno 68 sati. Bubrežni klirens je općenito u rasponu od 100-189 ml/min, znatno manji od plazmatskog klirensa, što je i očekivano zbog relativno malog doprinosa bubrežnog puta eliminaciji.

*Linearnost/nelinearnost*

Nakon peroralne primjene formulacije s trenutnim oslobađanjem, dokazana je proporcionalnost doze za AUC<sub>0-24</sub> i C<sub>max</sub> u rasponu doza od 250 mg do 1000 mg.

### Posebne populacije

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Farmakokinetika azitromicina bila je ispitana u 43 odraslih (u dobi od 21 do 85 godina) nakon peroralne primjene jednokratne doze azitromicina od 1,0 g (4 x 250 mg kapsule) u ispitanika s GFR-om >80 ml/min (n = 12), ispitanika s GFR-om između 10 i 80 ml/min (n = 12) te ispitanika s GFR-om <10 ml/min (n = 19).

Farmakokinetika azitromicina u ispitanika s GFR-om između 10 i 80 ml/min nije bila narušena (srednja vrijednost C<sub>max</sub> i AUC<sub>0-120</sub> povećala se za 5,1 % odnosno 4,2 % u usporedbi s ispitanicima s GFR-om > 80 ml/min). Srednja vrijednost C<sub>max</sub> i AUC<sub>0-120</sub> povećala se za 61 % odnosno 35 % u ispitanika s GFR-om < 10 ml u usporedbi s ispitanicima s GFR-om > 80 ml/min.

Nema dostupnih podataka za ispitanike na dijalizi, ali zbog mehanizma eliminacije azitromicina, nije vjerojatno da će dijaliza dovesti do značajnog uklanjanja djelatne tvari.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Farmakokinetika azitromicina bila je ispitana u 22 odraslih nakon peroralne primjene jednokratne doze azitromicina od 500 mg (2 x 250 mg kapsule) u ispitanika s normalnom funkcijom jetre (n = 6), Child-Pugh A (n = 10) i Child-Pugh B (n = 6). Farmakokinetika azitromicina u ispitanika s Child-Pugh A i B bila je niža za 3 % odnosno 19 % za AUC<sub>0-inf</sub> te viša za 34 % odnosno 72 % za C<sub>max</sub> u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre.

#### *Starije osobe*

U starijih dobrovoljaca (> 65 godina) koji su primili 500 mg azitromicina (2 x 250 mg kapsule) 1. dana, a potom 250 mg od 2. do 5. dana u uvjetima natašte AUC<sub>0-24</sub> 1. i 5. dana iznosio je 3,0 odnosno 2,7 µg•h/ml. Peti dan zabilježeni su 29 % veći AUC<sub>0-24</sub>, 8 % veći C<sub>max</sub> te 37,5 % veći T<sub>max</sub> nego u mlađih dobrovoljaca (< 40 godina). Budući da se ove razlike ne smatraju klinički značajnima, prilagodba doze nije potrebna za starije ispitanike s normalnom bubrežnom i jetrenom funkcijom.

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

Neklinički podaci temeljeni na konvencionalnim ispitivanjima sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti nisu ukazali na štetne reakcije koje su jasno relevantne za ljude, a nisu već razmotrene u drugim dijelovima sažetka opisa svojstava lijeka.

Međutim, u nekoliko tkiva miševa, štakora i pasa kojima su davane višestruke doze azitromicina uočena je fosfolipidoza (intracelularno nakupljanje fosfolipida). Fosfolipidoza je u sličnoj mjeri opažena u tkivima neonatalnih štakora i pasa. Pokazalo se da je učinak reverzibilan nakon prestanka davanja azitromicina. Značaj ovog nalaza za ljude općenito je nepoznat.

U ispitivanjima embriotoksičnih učinaka na životinjama provedenim do doza umjereno toksičnih za majku (2 do 3 puta veća doza od maksimalne preporučene dnevne doze za odrasle od 500 mg na temelju tjelesne površine), nije uočen teratogeni učinak na miševima i štakorima. Za azitromicin je

pokazano da prolazi kroz placentu. U štakora, doze azitromicina od 100 i 200 mg/kg tjelesne težine/dan (2 do 3 puta veća doza od maksimalne preporučene dnevne doze za odrasle od 500 mg na temelju tjelesne površine), dovele su do blagog usporavanja okoštavanja kod fetusa i smanjenja prirasta tjelesne mase majke. U perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima na štakorima uočeno je blago zaostajanje nakon davanja doza azitromicina od 200 mg/kg/dan (3 puta veća doza od maksimalne preporučene dnevne doze za odrasle od 500 mg na temelju tjelesne površine).

## **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 kapičicom 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 100 mg azitromicina (u obliku azitromicin dihidrata) (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.

Azitromicin u 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.

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

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

PharmaS d.o.o.  
Radnička cesta 47  
10000 Zagreb

## **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-433251666

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

Datum prvog odobrenja: 8. lipnja 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 09. lipnja 2023.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

27. studenoga 2025.