

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Azibiot 500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg azitromicina v obliki 524 mg azitromicin dihidrata.

Pomožni snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,85 mg laktoze in 0,37 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tablete so ovalne, bele barve in imajo razdelilno zarezo.

Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Azibiot se uporablja za zdravljenje okužb, ki jih povzročajo za azitromicin občutljive bakterije:

- okužbe zgornjih in spodnjih dihal (vnetje srednjega ušesa, sinusitis, tonzilofaringitis, akutni bakterijski bronhitis, akutna eksacerbacija kroničnega bronhitisa, zunajbolnišnična pljučnica);
- okužbe kože in mehkih tkiv (erythema migrans, erizipel, impetigo in sekundarna gnojna vnetja);
- spolno prenosljive bolezni (uretritis in cervicitis, ki ju povzroča *Chlamydia trachomatis* ali *Neisseria gonorrhoeae* ter kankroid, ki ga povzroča *Haemophilus ducreyi*).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in otroci, težji od 45 kg

Skupni odmerek azitromicina je 1,5 g. Dajemo ga lahko po 500 mg enkrat na dan 3 dni ali prvi dan 500 mg, nato pa 4 dni po 250 mg na dan.

Erythema migrans: 1 g prvi dan, nato 4 dni po 500 mg na dan.

Spolno prenosljive bolezni (*Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*): zadostuje 1 g v enkratnem odmerku.

Za zdravljenje spolno prenosljivih bolezni z občutljivo *Neisseria gonorrhoeae* je priporočeni odmerek 1000 mg ali 2000 mg azitromicina v enkratnem peroralnem odmerku skupaj z 250 mg ali 500 mg ceftriaksona intramuskularno kot enkratni odmerek, po presoji zdravnika oz. specialista infektologa. Pri bolnikih, ki so alergični na penicilin in/ali cefalosporine, morajo zdravniki upoštevati lokalne smernice za zdravljenje.

Enkratni odmerek 2 g azitromicina lahko privede do pogostejših neželenih učinkov

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

gastrointestinalnega trakta (GIT). Za zmanjšanje tveganja za GIT neželene učinke se odmerki azitromicina razdeli na dve polovici, ki se ju aplicira v daljšem časovnem intervalu. Zdravilo se **ne** vzame na prazen želodec.

Starejši bolniki

Odmerjanje za starejše bolnike je enako kot za odrasle. Ker so lahko pri starejših bolnikih prisotna proaritmčna stanja, je pri teh bolnikih priporočljiva posebna previdnost zaradi tveganja za pojav srčne aritmije in *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic

Bolnikom z blago ledvično okvaro (kreatininski očistek > 0,6 ml/s (40 ml/min)) ni treba zmanjšati odmerkov. Ni podatkov o tem, kako je pri bolnikih s hujšo okvaro.

Bolniki z okvaro jeter

Bolnikom z blago in zmerno okvaro jeter ni treba spreminjati odmerka. Pri bolnikih s hujšo okvaro jeter priporočamo previdnost.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino (azitromicin, eritromicin, kateri koli makrolidni ali ketolidni antibiotik) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kot pri eritromicinu in drugih makrolidih so poročali o redkih resnih alergijskih reakcijah, vključno z angionevrotičnim edemom in anafilaksijo (redko s smrtnim izidom), dermatološkimi reakcijami, vključno z akutno generalizirano eksantematozno pustulozo (AGEP), Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) (redko s smrtnim izidom) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS). Nekateri od teh reakcij pri zdravljenju Azibiot so povzročile ponavljajoče se simptome in potrebno je bilo daljše obdobje opazovanja in zdravljenja.

Če se pojavi alergijska reakcija, je treba uporabo zdravila prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Zdravniki se morajo zavedati, da se ob prekinitvi simptomatskega zdravljenja alergijski simptomi lahko ponovno pojavijo.

Ker jetra predstavljajo najpomembnejšo pot izločanja azitromicina iz telesa, je treba pri bolnikih s hudo boleznijo jeter azitromicin uporabljati previdno. Pri zdravljenju z azitromicinom so poročali o primerih fulminantnega hepatitisa, ki bi lahko imel za posledico smrtno nevarno odpoved delovanja jeter (glejte poglavje 4.8). Nekateri bolniki so že imeli bolezen jeter ali pa so jemali hepatotoksična zdravila.

Poročali so o primerih nenormalnega delovanja jeter, hepatitisa, holestatske zlatenice, jetrne nekroze in odpovedi jeter, od katerih so nekateri povzročili smrt. Če se pojavijo znaki in simptomi hepatitisa, nemudoma prekinite zdravljenje z azitromicinom.

V primeru pojava znakov in simptomov motenega delovanja jeter, kot je hitro razvijajoča se astenija, povezana z zlatenico, temen seč, nagnjenost h krvavitvam ali jetrna encefalopatija, je potrebno takoj opraviti funkcijske teste/preiskave delovanja jeter. Jemanje azitromicina je potrebno prekiniti, če so okvarjene jetrne funkcije.

Infantilna hipertrofična pilorična stenoza (IHPS-infantile hypertrophic pyloric stenosis)

Po uporabi azitromicina pri novorojenčkih (starih do 42 dni) so poročali o infantilni hipertrofični pilorični stenozi. Starše in skrbnike je treba poučiti, da morajo v primeru bruhanja ali razdražljivosti

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

pri hranjenju obvestiti zdravnika.

Pri bolnikih, ki so prejeli derivat ergotamina, je sočasno jemanje nekaterih makrolidnih antibiotikov povzročilo ergotizem. Ni nobenih podatkov glede možnosti medsebojnega delovanja med derivati ergotamina in azitromicinom. Kljub temu pa se zaradi teoretične možnosti pojava ergotizma, azitromicina in derivatov ergot alkaloidov ne sme jemati sočasno.

Tako kot pri vseh antibiotičnih zdravilih se priporoča opazovanje zaradi možnosti pojava znakov superinfekcije, ki jo povzročijo neobčutljivi mikroorganizmi, vključno z glivicami.

Pri uporabi skoraj vseh protibakterijskih zdravil, vključno z azitromicinom, so poročali o driski, povezani z bakterijo *Clostridium difficile* (CDAD). Resnost obolenja lahko sega od blage driske do kolitisa s smrtnim izidom. Zdravljenje s protibakterijskimi zdravili spremeni normalno floro v debelem črevesju, kar ima za posledico razrast *C. difficile*. Pri uporabi skoraj vseh protibakterijskih zdravil, vključno z azitromicinom, so poročali o CDAD. Resnost obolenja lahko sega od blage driske do kolitisa s smrtnim izidom. Zdravljenje s protibakterijskimi zdravili spremeni normalno floro v debelem črevesju, kar ima za posledico razrast *C. difficile*.

C. difficile proizvaja toksine A in B, ki prispevajo k razvoju CDAD. Sevi *C. difficile*, ki proizvajajo hipertoksin, povzročajo povečano obolevnost in smrtnost, saj je mogoče, da se te okužbe ne odzivajo na zdravljenje s protimikrobnimi zdravili in bi utegnili biti pri njih potrebna kolektomija. Možnost pojava CDAD obstaja pri vseh bolnikih, pri katerih po jemanju antibiotikov pride do pojava driske. Treba je pridobiti natančno zdravstveno anamnezo, ker so poročali, da je do pojava CDAD prišlo tudi več kot dva meseca po jemanju protimikrobnih zdravil.

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije (GFR) < 10 ml/min) so opazili 33 % povečanje sistemske izpostavljenosti azitromicinu (glejte poglavje 5.2).

Med zdravljenjem z drugimi makrolidi, tudi z azitromicinom, so opazili podaljšanje repolarizacije srca in intervala QT, kar povzroči tveganje za pojav srčnih aritmij in *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s proaritmičnimi stanji (zlasti ženskah in starejših bolnikih) je treba azitromicin uporabljati previdno, saj lahko pri njih obstaja povečano tveganje za pojav ventrikularnih aritmij (vključno s *torsades de pointes*), ki lahko povzročijo zastoj srca (lahko smrten); med te bolnike sodijo:

- bolniki s prirojenim ali dokumentiranim pridobljenim podaljšanim intervalom QT
- bolniki, ki se trenutno zdravijo z drugimi učinkovinami, za katere je znano, da podaljšujejo interval QT, kot so antiaritmiki razreda IA (kinidin in prokainamid) in III (dofetilid, amiodaron in sotalol), cisaprid in terfenadin; antipsihotiki, kot je pimoziid; antidepresivi, kot je citalopram; in fluorokinoloni, kot sta moksifloksacin in levofloksacin
- bolniki z elektrolitskimi motnjami, zlasti hipokaliemijo in hipomagneziemijo
- bolniki s klinično pomembno bradikardijo, srčno aritmijo ali hudim srčnim popuščanjem
- starejši bolniki so lahko bolj dovzetni za učinke, povezane z vplivom zdravila na QT interval

Pri bolnikih, ki so se zdravili z azitromicinom, so poročali o poslabšanju simptomov miastenije gravis in o ponovnem pojavu sindroma miastenije (glejte poglavje 4.8).

Varnost in učinkovitost intravenskega azitromicina za zdravljenje okužb pri otrocih nista bili dokazani.

Varnost in učinkovitost za preprečevanje ali zdravljenja okužbe z *Mycobacterium Avium Complex* pri otrocih nista bili dokazani.

Laktoza

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Antacidi: V farmakokinetični raziskavi, v kateri so preučevali učinke sočasne uporabe antacidov in azitromicina, niso opazili vpliva na skupno biološko uporabnost, čeprav so se največje koncentracije v serumu zmanjšale za približno 25 %. Bolniki, ki prejemajo azitromicin in antacide, ne smejo jemati obeh zdravil sočasno (antacidi upočasnijo absorpcijo azitromicina, zato naj bolnik vzame azitromicin 1 uro pred antacidi ali 2 uri potem). Sočasna uporaba azitromicina v zrnih s podaljšanim sproščanjem za peroralno suspenzijo in enkratnega 20 ml odmerka zdravila, ki vsebuje kombinacijo aluminijevega hidroksida in magnezijevega hidroksida, ni vplivala na hitrost in obseg absorpcije azitromicina.

Cetirizin: Pri zdravih prostovoljcih pet dni trajajoče sočasno jemanje azitromicina skupaj z 20 mg cetirizina v stanju dinamičnega ravnotežja ni imelo za posledico nobenih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj in nobenih pomembnih sprememb v intervalu QT.

Didanozin (dideoksiinozin): Pri šestih preiskovancih, pozitivnih na HIV, ki so dnevno zaužili 1200 mg azitromicina skupaj s 400 mg didanozina, se v primerjavi s tistimi, ki so dobivali placebo, niso pokazali vplivi na farmakokinetiko didanozina v stanju dinamičnega ravnotežja.

Digoksin in kolhicin: Poročali so, da sočasna uporaba makrolidnih antibiotikov, vključno z azitromicinom, in substratov P-glikoproteina, kot sta digoksin in kolhicin, povzroči povečano serumsko koncentracijo substrata P-glikoproteina. Pri sočasnem dajanju azitromicina in substratov P-glikoproteina, kot je digoksin, je zato treba upoštevati možnost povečane serumske koncentracije digoksina. Med zdravljenjem in po prekinitvi zdravljenja z azitromicinom sta potrebna klinično spremljanje in morebiti spremljanje ravni digoksina v serumu.

Zidovudin: Enkratni 1000 mg odmerki azitromicina in večkratni 600 mg ali 1200 mg odmerki azitromicina so le malo vplivali na plazemsko farmakokinetiko ali izločanje zidovudina oziroma njegovega glukuronidnega presnovka s sečem. Vendar pa so se ob jemanju azitromicina povečale koncentracije fosforiliranega zidovudina, klinično aktivnega presnovka, v perifernih mononuklearnih krvnih celicah. Klinični pomen te ugotovitve ni jasen, je pa lahko to koristno za bolnike.

Azitromicin nima pomembnega medsebojnega delovanja z jetrnim sistemom citokroma P450. Ni verjetno, da bi pri njem prihajalo do farmakokinetičnih medsebojnih delovanj zdravil, kakršna je mogoče opaziti pri eritromicinu in drugih makrolidih. Azitromicin ne povzroča indukcije ali inaktivacije jetrnega citokroma P450 preko kompleksa citokrom-presnovkov.

Ergot alkaloidi: Obstaja možnost medsebojnega delovanja azitromicina in alkaloidov ergot, zato odsvetujemo jemanje takšne kombinacije (glejte poglavje 4.4).

Opravljenе so bile farmakokinetične raziskave o medsebojnem delovanju azitromicina in naslednjih zdravil, za katera je znano, da so v veliki meri podvržena presnavljanju, ki poteka preko citokroma P450.

Atorvastatin: Sočasno jemanje atorvastatina (10 mg dnevno) in azitromicina (500 mg dnevno) ni spremenilo plazemskih koncentracij atorvastatina (na osnovi preizkusa z zavrtjem HMG CoA-

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

reduktaze). Vendar pa so v obdobju trženja pri bolnikih, ki so sočasno prejeli azitromicin in statine, poročali o primerih rabdomiolize.

Karbamazepin: V raziskavi farmakokinetičnih medsebojnih delovanj, v kateri so sodelovali zdravi prostovoljci, niso opazili nikakršnega pomembnega vpliva na ravni karbamazepina oziroma njegovega aktivnega presnovka v plazmi pri bolnikih, ki so sočasno prejeli azitromicin.

Cimetidin: V farmakokinetični raziskavi, v kateri so ugotavljali učinke enkratnega odmerka cimetidina, ki so ga dali dve uri pred azitromicinom, na farmakokinetiko azitromicina, niso opazili nobene spremembe pri farmakokinetiki azitromicina.

Peroralni antikoagulantni kumarinske vrste: V raziskavi farmakokinetičnih medsebojnih delovanj azitromicin ni vplival na antikoagulantni učinek enkratnega 15 mg odmerka varfarina, ki so ga prejeli zdravi prostovoljci. V obdobju trženja so se pojavljala poročila o okrepljenem antikoagulantnem delovanju po sočasnem jemanju azitromicina in peroralnih antikoagulantov kumarinske vrste. Čeprav vzročna zveza ni bila potrjena, pa je treba bolnikom, ki dobivajo azitromicin hkrati s peroralnimi antikoagulantni kumarinske vrste, dovolj pogosto preverjati protrombinski čas.

Ciklosporin: V farmakokinetični raziskavi pri zdravih prostovoljcih, ki so jim tri dni peroralno dajali azitromicin v odmerkih po 500 mg/dan, nato pa so jim peroralno dali enkratni odmerek ciklosporina v količini 10 mg/kg, so ugotovili, da sta bili vrednosti C_{max} in AUC₀₋₅ pri ciklosporinu pomembno povečani. Zato se je treba za sočasno uporabo teh zdravil odločiti previdno. V primeru, da je sočasno jemanje teh dveh zdravil potrebno, je treba spremljati koncentracije ciklosporina, odmerek pa ustrezno prilagoditi.

Efavirenz

Sočasno dajanje enkratnega 600 mg odmerka azitromicina in 400 mg odmerka efavirenza dnevno v obdobju 7 dni ni imelo za posledico nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj.

Flukonazol: Sočasno dajanje enkratnega 1200 mg odmerka azitromicina ni vplivalo na farmakokinetiko enkratnega 800 mg odmerka flukonazola. Celokupno izpostavljanje in razpolovni čas azitromicina sta po sočasnem dajanju flukonazola ostala nespremenjena, so pa opazili klinično nepomembno zmanjšanje C_{max} (18 %) azitromicina.

Indinavir: Sočasna uporaba enkratnega 1200 mg odmerka azitromicina ni statistično pomembno vplivala na farmakokinetiko indinavirja, ki so ga v odmerku po 800 mg dajali trikrat dnevno v časovnem obdobju 5 dni.

Metilprednizolon: V raziskavi farmakokinetičnih medsebojnih delovanj pri zdravih prostovoljcih azitromicin ni imel nikakršnega pomembnega vpliva na farmakokinetiko metilprednizolona.

Midazolam: Pri zdravih prostovoljcih sočasno dajanje azitromicina v odmerku po 500 mg/dan v časovnem obdobju 3 dni ni povzročilo nobenih klinično pomembnih sprememb v farmakokinetiki in farmakodinamiki enkratnega 15 mg odmerka midazolama.

Nelfinavir: Sočasno dajanje azitromicina (1200 mg) in nelfinavira v stanju dinamičnega ravnotežja (750 mg trikrat dnevno) je imelo za posledico povečane koncentracije azitromicina. Opazili niso nobenih klinično pomembnih neželenih učinkov in prilagajanje odmerkov ni potrebno.

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Rifabutin: Sočasno jemanje azitromicina in rifabutina ni vplivalo na serumske koncentracije obeh zdravil. So pa pri osebah, ki so sočasno prejemale azitromicin in rifabutin, opazili nevtropenijo. Nevtropenijo so sicer povezali z uporabo rifabutina, vzročne povezave s kombinacijo z azitromicinom pa niso dokazali (glejte poglavje 4.8).

Sildenafil: Pri normalnih, zdravih prostovoljcih moškega spola ni bilo opaziti nikakršnih dokazov o vplivu azitromicina (500 mg dnevno v časovnem obdobju treh dni) na AUC in C_{max} sildenafila ali njegovega najpomembnejšega presnovka v obtoku.

Terfenadin: Ni nobenega dokaza o klinično pomembnem farmakokinetičnem medsebojnem delovanju azitromicina in terfenadina. V nekaterih redkih primerih sicer niso mogli povsem izključiti možnosti interakcij, vendar pa zanje tudi niso mogli zabeležiti nikakršnih neposrednih dokazov.

Teofilin: Ni nobenega dokaza o klinično pomembnem farmakokinetičnem medsebojnem delovanju, kadar se azitromicin in teofilin sočasno dajeta zdravim prostovoljcem.

Triazolam: Pri 14 zdravih prostovoljcih sočasno dajanje azitromicina v odmerku 500 mg prvi dan in 250 mg drugi dan, skupaj z 0,125 mg triazolama drugi dan, ni imelo nobenega pomembnega vpliva na katerokoli izmed farmakokinetičnih spremenljivk pri triazolamu v primerjavi s triazolamom in placebom.

Trimetoprim/sulfametoksazol: Sočasno, sedem dni trajajoče dajanje trimetoprima / sulfametoksazola DS (160 mg/800 mg) skupaj s 1200 mg azitromicina sedmi dan ni imelo nobenega pomembnega vpliva na najvišje koncentracije, na celokupno izpostavljenost ali izločanje s sečem tako trimetoprima kot sulfametoksazola. Serumske koncentracije azitromicina so bile podobne tistim, ki so jih opazili v drugih raziskavah.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi azitromicina pri nosečnicah. V raziskavah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih so za azitromicin dokazali, da prehaja preko placente, vendar niso opazili nobenih teratogenih učinkov. Kar zadeva uporabo učinkovine med nosečnostjo varnost azitromicina ni bila potrjena. Nosečnicam ga dajemo samo v izjemnih primerih, če presodimo, da so koristi večje od možnega tveganja.

Dojenje

Poročali so, da se azitromicin izloča v materino mleko. Informacije, dostopne v objavljeni literaturi, kažejo, da je v materinem mleku prisotno 0,1 do 0,7 mg/kg/dan pri ocenjenem najvišjem srednjem dnevnem odmerku azitromicina. Pri dojenih otrocih niso opazili resnih neželenih učinkov azitromicina. Sprejeti je treba odločitev o prekinitvi dojenja ali pa opustitvi/ne uvedbi zdravljenja z azitromicinom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in korist zdravljenja za žensko.

Plodnost

V študijah plodnosti pri podganah so po dajanju azitromicina opazili zmanjšano število nosečnosti. Pomen te ugotovitve pri človeku ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni dokazov, da bi azitromicin imel vpliv na bolnikovo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev.

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z azitromicinom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$),
- zelo redki ($< 1/10\,000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Neželeni učinki, ki so morebiti ali verjetno povezani z azitromicinom in temeljijo na izkušnjah, dobljenih v kliničnih preizkušanjih, in spremljanju v obdobju trženja:

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni			kandidoza, vaginalna okužba, pljučnica, glivična okužba, bakterijska okužba, faringitis, gastroenteritis, težave z dihalni, rinitis, oralna kandidoza		psevdomebranski kolitis (glejte poglavje 4.4)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			levkopenija, nevtropenija, eozinofilija		trombocitopenija, hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema			angioedem, preobčutljivost		anafilaktična reakcija (glejte poglavje 4.4)
Presnovne in prehranske motnje			anoreksija		
Psihiatrične motnje			živčnost, nespečnost	vznemirjenost	agresija, anksioznost, delirij, halucinacije
Bolezni živčevja		glavobol	omotica, zaspanost, dizgevizija, parestezija		sinkopa, konvulzije, hipestezija, psihomotorična hiperaktivnost, anozmija, agevizija, parozmija, miastenija gravis (glejte poglavje 4.4)
Očesne bolezni			motnje vida		
Ušesne			motnje sluha,		okvare sluha,
PI_Text018748_5		- Updated: 23.08.2023			Page 7 of 13

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

bolezni, vključno z motnjami labirinta			vrtočlavlca		vključno z naglušnostjo in/ali s tinitusom
Srčne bolezni			palpitacije		<i>torsades de pointes</i> (glejte poglavje 4.4), aritmija (glejte poglavje 4.4), vključno z ventrikularno tahikardijo, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu (glejte poglavje 4.4),
Žilne bolezni			vročinski obliiv		hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			dispneja, epistaksa		
Bolezni prebavil	driska	bruhanje, bolečine v trebuhu, slabost	zaprtje, napenjanje, dispepsija, gastritis, disfagija, napihnjenost, suha usta, spahovanje, razjede v ustih, hipersalivacija		pankreatitis, spremenjena barva jezika
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				nenormalno delovanje jeter, holestatična zlatenica	odpoved delovanja jeter (redko je imela za posledico smrt) (glejte poglavje 4.4), fulminantni hepatitis, jetrna nekroza
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj, pruritus, koprivnica, dermatitis, suha koža, hiperhidroza	preobčutljivostna reakcija na svetlobo, akutna generalizirana eksantematozna pustuloza (AGEP), reakcija na	Steven-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

				zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) (glejte poglavje 4.4)	
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva			osteoartritis, mialgija, bolečine v hrbtu, bolečine v vratu		artralgija
Bolezni sečil			dizurija, bolečina v ledvicah		odpoved delovanja ledvic, akutni intersticijski nefritis
Motnje reprodukcije in dojk			metroragija, testikularne motnje		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			edemi, astenija, slabo počutje, utrujenost, otekanje obraza, bolečine v prsni koši, pireksija, bolečine, periferni edem		
Preiskave		zmanjšano število limfocitov, povečano število eozinofilcev, zmanjšana koncentracija bikarbonata v krvi, povečano število bazofilcev, monocitov in nevtrofilcev	povečanje aspartat- aminotransferaz, povečanje analin- aminotransferaz, povečana koncentracija bilirubina, sečnine in kreatinina v krvi, nenormalne vrednosti kalija v krvi, povečana koncentracija alkalne fosfataze v krvi, povečana koncentracija kloridnih ionov, povečana koncentracija glukoze, povečano število trombocitov,		

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

			zmanjšani hematokrit, povečana koncentracija bikarbonata, nenormalne vrednosti natrija		
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			zapleti po posegih		

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Neželeni dogodki, ki se pojavijo po zaužitju odmerkov, večjih od priporočenih, so podobni tistim, ki se pojavijo med jemanjem normalnih odmerkov. V primeru prevelikega odmerjanja so v skladu s potrebami indicirani splošni simptomatski in splošni podporni ukrepi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, makrolidni antibiotiki, oznaka ATC: J01FA10.

Mehanizem delovanja

Azitromicin se, tako kot drugi makrolidi, veže na podenoto ribosoma 50 S bakterijske celice in zavira nastajanje beljakovin. Posledica tega je prenehanje normalnega delovanja bakterijske celice. Azitromicin deluje bakteriostatično in baktericidno na številne klinično pomembne aerobne in anaerobne po Gramu pozitivne in po Gramu negativne bakterije, netipične povzročitelje (mikoplazme, ureaplazme, klamidije) in netipične mikobakterije.

Mehanizem odpornosti

Bakterijska odpornost proti azitromicinu je lahko naravna (prirojena) ali pridobljena. Znani so

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

trije glavni mehanizmi bakterijske odpornosti: sprememba tarčnega mesta oz. prijemališča antibiotika, sprememba v transportu antibiotika (aktivno črpanje iz celice) in modifikacija (preoblikovanje) antibiotika.

Mejne vrednosti:

Mejne vrednosti občutljivosti na azitromicin za tipične bakterijske patogene: Evropski odbor za preverjanje občutljivosti na protimikrobna zdravila (EUCAST - European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

	Mejna vrednost MIK (mg/l)	
	občutljivi (mg/l)	odporni (mg/l)
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹⁾	≤ 2	> 2
<i>Streptococcus spp.</i> (skupine A, B, C, G) ¹⁾	≤ 0,25	> 0,25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹⁾	≤ 0,25	> 0,25
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹⁾	≤ 0,25	> 0,25
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ²⁾	≤ 1	> 1

¹⁾ Eritromicin se lahko uporablja kot testna substanca za odkrivanje občutljivosti na azitromicin

²⁾ Azitromicin se vedno uporablja v kombinaciji z drugim učinkovitim antibiotikom. Meja temelji na epidemiološki mejni vrednosti (ECOFF), ki loči izolate divjega tipa od tistih z zmanjšano občutljivostjo.

Tabela 1: Pomembnejše bakterije, ki so občutljive za azitromicin

Aerobne, po Gramu pozitivne bakterije	Aerobne, po Gramu negativne bakterije
<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> * (37 %) <i>Staphylococcus aureus</i> *, (občutljiv za meticilin; 17 %) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Corynebacterium spp.</i> <i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> * (1,6 %) <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> * (2 %) <i>Legionella pneumophila</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Campylobacter spp.</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Pasteurella multocida</i> <i>Haemophilus ducreyi</i>
Anaerobne, po Gramu pozitivne bakterije	Anaerobne, po Gramu negativne bakterije
<i>Fusobacterium necrophorum</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Peptococcus spp.</i> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Bacteroides spp.</i> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Prevotella bivia</i>
Drugi mikroorganizmi	
<i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Mycobacterium avium complex</i>	

* podatki o pridobljeni odpornosti posameznih mikroorganizmov oz. pogostost pojava odpornosti v EU (skupne vrednosti)

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pediatrična populacija

Po oceni študij, izvedenih pri otrocih, uporaba azitromicina ni priporočljiva za zdravljenje malarije, niti kot monoterapija niti v kombinaciji z zdravili na osnovi klorokina ali artemisininina, saj neinferiornost v primerjavi s zdravili proti malariji, priporočenih pri zdravljenju nezapletene malarije ni bila dosežena.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Biološka uporabnost azitromicina je približno 37-odstotna. Največjo koncentracijo v serumu doseže po 2 do 3 urah.

Porazdelitev

Farmakokinetične raziskave so pokazale, da so koncentracije azitromicina v tkivih veliko večje kot v serumu (do 50-krat). Azitromicin zelo dobro prehaja v fibroblaste, polimorfonuklearne levkocite, monocite in alveolarne makrofage. Koncentracija azitromicina v pljučih, tonzilah in prostati je velika tudi po tistem, ko ga v serumu ne zaznamo več. Koncentracija v tarčnih tkivih - pljučih, tonzilah in prostati, presega MİK₉₀ za patogene mikroorganizme že po eni 500-miligramski tableti.

Biotransformacija in izločanje

Razpolovna doba azitromicina v telesu je približno 68 ur. Zdravilo se v veliki meri presnavlja v jetrih. Presnovki niso mikrobiološko aktivni. Večina se ga izloči z blatom in manj kot 10 % s sečem.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah na živalih so odkrili velike koncentracije azitromicina v fagocitih. Pri poskusih na modelih so ugotovili večje koncentracije v aktiviranih fagocitih kot v nestimuliranih fagocitih, kar pomeni, da pri živalih dobro prehaja na mesto okužbe.

V študijah na živalih so pri uporabi odmerkov, ki so bili 40-krat večji od tistih, ki se jih običajno uporablja v klinični praksi, ugotovili fosfolipidozo, niso pa zaznali toksičnih posledic. Ni evidentno, da bi se to lahko pojavilo pri uporabi azitromicina pri ljudeh.

Predklinične učinke azitromicina so opazili samo pri izpostavljenosti, ki močno presega največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

- *jedro tablete:*

predgelirani škrob

krospovidon

kalcijev hidrofosfat

natrijev lavrilsulfat

magnezijev stearat (E470b)

- *filmska obloga:*

hipromeloza (E464)

titanov dioksid (E171)

laktoza monohidrat

1.3.1	Azithromycin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (Al-folija/PVC-folija): 3 filmsko obložene tablete (1 pretisni omot po 3 tablete), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/03/00245/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. 10. 2003

Datum zadnjega podaljšanja: 23. 4. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 8. 2023