

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Makromicin 500 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadrži 500 mg azitromicina u obliku azitromicin dihidrata.

#### **Pomoćna tvar s poznatim učinkom:**

1 tableta sadrži 3 mg laktoza hidrata (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijele, duguljaste, bikonveksne filmom obložene tablete dimenzije 6,5 mm x 18 mm, s urezom na jednoj strani tablete.

Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

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

- bronhitis
- izvanbolnički stečena pneumonija
- sinusitis
- faringitis/tonzilitis (vidjeti dio 4.4 u vezi streptokoknih infekcija)
- otitis media
- infekcije kože i potkožnog tkiva
- nekomplikirane genitalne infekcije uzrokovane s *Chlamydia trachomatis* i *Neisseria gonorrhoeae*.

Treba uzeti u obzir službene smjernice o primjerenosti uporabi antibiotika.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

*Odrasli, uključujući starije bolesnike i djeca tjelesne težine iznad 45 kg*

Ukupna doza azitromicina iznosi 1500 mg koja se daje tijekom 3 dana (500 mg jedanput na dan).

U liječenju nekomplikiranih genitalnih infekcija uzrokovanih s *Chlamydia trachomatis*, doza je 1000 mg koja se uzima kao jednokratna oralna doza. Za osjetljivu *Neisseria gonorrhoeae*, preporučena doza je 1000 mg ili 2000 mg azitromicina u kombinaciji s 250 mg ili 500 mg ceftriaksona u skladu s lokalnim kliničkim smjernicama za liječenje. Za bolesnike koji su alergični na penicilin i/ili cefalosporine, propisivači trebaju slijediti

lokalne smjernice za liječenje.

#### *Pedijatrijska populacija*

*Djeca tjelesne težine ispod 45 kg*

Makromicin filmom obložene tablete nisu namijenjene za djecu tjelesne težine ispod 45 kg.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (glomerularna filtracija 10-80 ml/min) nije potrebno prilagođavanje doze. Potreban je oprez pri primjeni azitromicina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (glomerularna filtracija < 10 ml/min) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Budući da se azitromicin metabolizira u jetri i izlučuje putem žuči, lijek se ne smije davati bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre. U tih bolesnika nisu provedene studije liječenja azitromicinom (vidjeti dio 4.4).

#### Način primjene

Lijek je namijenjen za oralnu primjenu. Makromicin tablete se uzimaju jedanput na dan. Tablete treba progutati cijele. Kao i mnoge druge antibiotike, azitromicin treba uzeti najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka.

### **4.3. Kontraindikacije**

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

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

#### Preosjetljivost

Poput eritromicina i ostalih makrolida, prijavljene su ozbiljne alergijske reakcije uključujući angioedem i anafilaksiju (rijetko smrtonosne) te reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS – *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*). Neke su od ovih reakcija rezultirale rekurentnim simptomima te su zahtijevale dulje razdoblje promatranja i liječenja.

#### Hepatotoksičnost

Budući da je jetra glavni put eliminacije azitromicina, azitromicin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika sa značajnom bolešću jetre. Pri primjeni azitromicina zabilježeni su slučajevi fulminantnog hepatitisa koji potencijalno može dovesti do zatajenja jetre opasnog po život (vidjeti dio 4.8). Neki bolesnici su možda imali prethodno postojeću bolest jetre ili su možda uzimali druge hepatotoksične lijekove.

U slučaju pojave znakova i simptoma disfunkcije jetre, poput astenije koja se brzo razvija popraćene sa žuticom, tamnom mokraćom, sklonošću krvarenju ili jetrenom encefalopatijom potrebno je odmah napraviti testove funkcije jetre. Primjenu azitromicina treba prekinuti u slučaju nastanka poremećaja funkcije jetre.

### Derivati ergotamina

U bolesnika koji uzimaju derivate ergotamina, pojava ergotizma je ubrzana pri istodobnoj primjeni nekih makrolidnih antibiotika. Nema podataka o mogućnosti interakcije između ergotamina i azitromicina. Međutim, zbog teoretske mogućnosti pojave ergotizma, azitromicin i derivati ergotamina ne smiju se primjenjivati istodobno.

### Produljenje QT intervala

Produljena repolarizacija srca i QT interval, koji nose rizik od razvoja srčanih aritmija i *torsades de pointes*, zabilježeni su pri liječenju drugim makrolidima. Sličan učinak kod primjene azitromicina se ne može u potpunosti isključiti u bolesnika s povećanim rizikom za produljenu repolarizaciju srca (vidjeti dio 4.8); stoga je potreban oprez kada se liječe sljedeći bolesnici:

- bolesnici s prirođenim ili dokumentiranim produljenjem QT-intervalu;
- bolesnici koji se trenutno liječe drugim djelatnim tvarima za koje je poznato da produljuju QT-interval, kao što su: antiaritmici iz skupina IA i III, cisaprid i terfenadin
- bolesnici s elektrolitskim disbalansom, posebice hipokalemijom i hipomagnezemijom,
- bolesnici s klinički značajnom bradikardijom, srčanom aritmijom ili teškom insuficijencijom srca.

### Superinfekcija

Kao i kod ostalih antibiotika, preporučuje se praćenje radi uočavanja znakova superinfekcije s neosjetljivim organizmima, uključujući i gljivice.

### Proljev povezan s *Clostridium difficile*

Proljev povezan s *Clostridium difficile* (*Clostridium difficile* associated diarrhea - CDAD) zabilježen je uz primjenu gotovo svih antibakterijskih lijekova, uključujući i azitromicin, i može varirati u težini od blagog proljeva do smrtonosnog kolitisa.

Sojevi *C. difficile* koji proizvode hipertoksine A i B pridonose razvoju proljeva povezanog s *Clostridium difficile* (CDAD). Sojevi *C. difficile* koji proizvode hipertoksine uzrokuju povećani morbiditet i mortalitet, jer takve infekcije mogu biti otporne na antimikrobnu terapiju te mogu zahtijevati kolektomiju. Stoga se mogućnost da se radi o proljevu povezanom s *Clostridium difficile* mora razmotriti u svih bolesnika u kojih se javi proljev tijekom ili nakon primjene bilo kojeg antibiotika. Potrebno je pažljivo uzeti anamnezu, budući da je pojava proljeva povezanog s *Clostridium difficile* zabilježena i dva mjeseca nakon primjene antibakterijskih lijekova. Treba razmisliti o prekidu liječenja s azitromicinom te primjeni specifičnog liječenja za *C. difficile*.

### Streptokokne infekcije

Penicilin je obično lijek izbora za liječenje faringitisa/tonzilitisa uzrokovanog organizmom *Streptococcus pyogenes* te također za profilaksu akutne reumatske groznice. Azitromicin je općenito djelotvoran protiv streptokoka u ždrijelu, ali nisu dostupni podaci koji pokazuju njegovu djelotvornost u sprječavanju akutne reumatske groznice.

### Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR<10 ml/min), zabilježeno je povećanje od 33% u sustavnoj izloženosti azitromicinu (vidjeti dio 5.2).

### Miastenija gravis

U bolesnika koji su dobivali azitromicin zabilježeni su slučajevi egzacerbacije simptoma mijastenije gravis te novi nastup sindroma mijastenije (vidjeti dio 4.8).

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

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

### **Antacidi**

U farmakokinetičkom ispitivanju učinaka istodobne primjene antacida i azitromicina, nije uočen učinak na cjelokupnu bioraspoloživost, iako su vršne koncentracije u serumu bile smanjene za otprilike 24%. U bolesnika koji su na terapiji azitromicinom i antacidima, lijekovi se ne smiju istodobno uzimati.

### **Cetirizin**

U zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena 5-dnevnog režima azitromicina i cetirizina od 20 mg u stanju dinamičke ravnoteže nije dovela do farmakokinetičkih interakcija niti značajnih promjena u QT intervalu.

### **Didanozin (dideoksinozin)**

Istodobna primjena 1200 mg/dan azitromicina s 400 mg/dan didanozina u 6 HIV-pozitivnih ispitanika nije utjecala na farmakokinetiku didanozina u stanju dinamičke ravnoteže u odnosu na istodobnu primjenu s placebom.

### **Digoksin**

Zabilježeno je da neki makrolidni antibiotici narušavaju metabolizam digoksina u crijevu u nekih bolesnika. U bolesnika koji istodobno primaju azitromicin, srodan azalidni antibiotik i digoksin treba imati na umu mogućnost povišenih razina digoksina.

### **Zidovudin**

Jednokratne doze od 1000 mg i višekratne doze od 1200 mg ili 600 mg azitromicina imale su mali učinak na farmakokinetiku u plazmi ili urinarnu ekskreciju zidovudina ili njegovog glukuronidskog metabolita. Međutim, primjena azitromicina povećala je koncentraciju fosforiliranog zidovudina, klinički aktivnog metabolita, u mononuklearnim stanicama u perifernom krvotoku. Klinički značaj ovih nalaza nije jasan, iako bi mogao biti od koristi za bolesnike.

Azitromicin ne stupa u značajniju interakciju s jetrenim sustavom citokroma P450. Smatra se da ne stupa u farmakokinetičke interakcije poput onih utvrđenih kod eritromicina i drugih makrolida. Pri primjeni azitromicina ne dolazi do indukcije jetrenog citokroma P450 ili inaktivacije putem kompleksa citokroma i metabolita.

### **Derivati ergotamina**

Zbog teoretske mogućnosti ergotizma, istodobna primjena azitromicina s derivatima ergotamina se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.)

Provedena su ispitivanja farmakokinetičkih interakcija između azitromicina i sljedećih lijekova za koje je poznato da se značajno metaboliziraju posredstvom citokroma P450:

### **Atorvastatin**

Istodobna primjena atorvastatina (10 mg na dan) i azitromicina (500 mg na dan) nije dovela do promjene koncentracije atorvastatina u plazmi (na temelju analize inhibicije HMG CoA reduktaze).

### **Karbamazepin**

U provedenom ispitivanju farmakokinetičkih interakcija u zdravih dobrovoljaca, nije zabilježen značajan učinak na razinu karbamazepina ili njegovih aktivnih metabolita u plazmi u bolesnika koji su istodobno primali azitromicin.

### **Cimetidin**

U farmakokinetičkom ispitivanju učinka jednokratne doze cimetidina, primijenjenog 2 sata prije azitromicina, na farmakokinetiku azitromicina, nije primijećena promjena farmakokinetike azitromicina.

### **Oralni kumarinski antikoagulansi**

U ispitivanju farmakokinetičkih interakcija provedenom na zdravim dobrovoljcima, azitromicin nije promijenio antikoagulacijski učinak pojedinačne doze varfarina od 15 mg. U post-marketinškom razdoblju zabilježeni su slučajevi pojačanog antikoagulacijskog učinka oralnih kumarinskih antikoagulansa nakon istodobne primjene azitromicina i oralnih kumarinskih antikoagulansa. Bez obzira što nije potvrđena uzročno-posljedična povezanost, treba razmotriti učestaliju provjeru protrombinskog vremena kada se azitromicin daje bolesnicima koji uzimaju i oralne kumarinske antikoagulanse.

### **Ciklosporin**

U farmakokinetičkom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca koji su primali azitromicin oralno u dozi od 500 mg/dan, tijekom tri dana i koji su nakon toga uzeli jednokratnu dozu ciklosporina od 10 mg/kg oralno, uočeno je značajno povećanje  $C_{max}$  i  $AUC_{0-5}$  ciklosporina (za 24% odnosno 21%), međutim nisu uočene značajne promjene u  $AUC_{0-\infty}$ . Stoga je potreban oprez prije razmatranja istodobne primjene ovih lijekova. Ako je istodobna primjena ovih lijekova nužna, mora se pratiti razina ciklosporina te prema njoj prilagođavati dozu.

### **Efavirenz**

Istodobna primjena jednokratne doze od 600 mg azitromicina i 400 mg efavirenza na dan tijekom 7 dana nije rezultirala nikakvim klinički značajnim farmakokinetičkim interakcijama.

### **Flukonazol**

Istodobna primjena jednokratne doze od 1200 mg azitromicina nije promijenila farmakokinetiku jednokratne doze od 800 mg flukonazola. Ukupna izloženost i poluvrijeme eliminacije azitromicina ostali su nepromijenjeni pri istodobnoj primjeni flukonazola. Međutim, primijećeno je klinički beznačajno smanjenje  $C_{max}$  azitromicina od 18%.

### **Indinavir**

Istodobna primjena jednokratne doze od 1200 mg azitromicina nije imala statistički značajan učinak na farmakokinetiku indinavira primijenjenog u dozi od 800 mg tri puta na dan tijekom 5 dana.

### **Metilprednizolon**

U ispitivanju farmakokinetičkih interakcija na zdravim dobrovoljcima, azitromicin nije imao značajan učinak na farmakokinetiku metilprednizolona.

### **Midazolam**

U zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena azitromicina u dozi od 500 mg/dan tijekom 3 dana nije uzrokovala klinički značajne promjene u farmakokinetici i farmakodinamici jednokratne doze od 15 mg midazolama.

### **Nelfinavir**

Istodobna primjena azitromicina (1200 mg) i nelfinavira u stanju dinamičke ravnoteže (750 mg 3 puta na dan) rezultirala je povećanim koncentracijama azitromicina. Nisu zabilježene klinički značajne nuspojave te nije potrebna prilagodba doze.

### **Rifabutin**

Istodobna primjena azitromicina i rifabutina nije utjecala na koncentracije bilo kojeg od ta dva lijeka u serumu.

Neutropenija je primijećena u ispitanika koji su istodobno uzimali azitromicin i rifabutin. Iako je neutropenija povezana s primjenom rifabutina, uzročna povezanost kombinacije s azitromicinom nije utvrđena (vidjeti dio 4.8).

### **Sildenafil**

U normalnih zdravih muških dobrovoljaca, nije bilo dokaza o učinku azitromicina (500 mg na dan tijekom 3 dana) na AUC i  $C_{max}$  sildenafilila ili njegovog glavnog cirkulirajućeg metabolita.

### **Terfenadin**

U farmakokinetičkim ispitivanjima nisu zabilježeni dokazi o interakciji između azitromicina i terfenadina. Zabilježeni su rijetki slučajevi u kojima se mogućnost takvih interakcija nije mogla u potpunost isključiti, međutim nije bilo specifičnih dokaza da se takva interakcija dogodila.

### **Teofilin**

Nema dokaza o klinički značajnim farmakokinetičkim interakcijama u slučaju istodobne primjene azitromicina i teofilina u zdravim dobrovoljaca.

### **Triazolam**

U 14 zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena azitromicina u dozi od 500 mg 1. dan i 250 mg 2. dan uz 0,125 mg triazolama 2. dan, nije imala značajnog učinka na farmakokinetičke parametre triazolama u usporedbi s primjenom triazolama i placeba.

### **Trimetoprim/sulfametoksazol**

Istodobna primjena trimetoprim/sulfametoksazola DS (160 mg/800 mg) tijekom 7 dana i azitromicina u dozi od 1200 mg 7. dan, nije imala značajan učinak na vršne koncentracije, ukupnu izloženost ili urinarno izlučivanje ni trimetoprima niti sulfametoksazola. Koncentracije azitromicina u serumu bile su slične onima iz drugih ispitivanja.

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

##### *Trudnoća*

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama provedene su sa dozama sve do koncentracija doza umjereno toksičnih za majku. U tim studijama nije bilo dokaza o štetnim učincima za fetus uzrokovanih azitromicinom. Međutim, nema adekvatnih i dobro kontroliranih studija u trudnica. Budući da ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama ne mogu uvijek predvidjeti odgovor u ljudi, azitromicin se smije primjenjivati tijekom trudnoće samo ako je neophodno.

##### *Dojenje*

Nema podataka o izlučivanju u majčino mlijeko. Budući da se mnogi lijekovi izlučuju u majčino mlijeko, azitromicin se ne smije primjenjivati u liječenju žena koje doje osim ako liječnik smatra da potencijalna korist opravdava mogući rizik za dijete.

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

Nema dokaza koji upućuju na to da azitromicin utječe na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

#### **4.8. Nuspojave**

Azitromicin se dobro podnosi s niskom incidencijom nuspojava.

Donja tablica prikazuje nuspojave prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, a navedene su po organskim sustavima i kategorijama učestalosti. Nuspojave prijavljene nakon stavljanje lijeka na tržište napisane su kurzivom. Za prikaz kategorija učestalosti nuspojava koristi se: 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 ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave se u svakoj kategoriji učestalosti navode u padajućem nizu prema ozbiljnosti (od jače prema manje ozbiljnima).

**Nuspojave koje su moguće ili vjerojatno povezane s azitromicinom na osnovi iskustva kliničkih ispitivanja i post-marketinškog praćenja:**

<b>Organski sustav</b>	<b>Vrlo često</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Rijetko</b>	<b>Vrlo rijetko</b>	<b>Nepoznate učestalosti</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>			Kandidijaza Oralna kandidijaza Vaginalna infekcija			<i>Pseudomembranozni kolitis (vidjeti dio 4.4.)</i>
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>			Leukopenija Neutropenija			<i>Trombocitopenija Hemolitička anemija</i>
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>			Angioedem Preosjetljivost			<i>Anafilaktička reakcija (vidjeti dio 4.4.)</i>
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>		Anoreksija				
<b>Psijatrijski poremećaji</b>			Nervoza	Agitacija		<i>Agresija Anksioznost</i>
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>		Omaglica Glavobolja Parestezija Disgeuzija	Hipoestezija Somnolencija Nesanica Somnolencija			<i>Sinkopa Konvulzije Psihomotorna hiperaktivnost Psihomotorna hiperaktivnost Anosmija Ageuzija Parosmija Miastenija gravis (vidjeti dio 4.4.)</i>
<b>Poremećaji oka</b>		Oštećenje vida				
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>		Gluhoća	Oštećenje sluha, tinitus	Vrtoglavica		
<b>Srčani poremećaji</b>			Palpitacije			<i>Torsades de pointes (vidjeti dio 4.4) Aritmija uključujući ventrikularnu tahikardiju (vidjeti dio 4.4)</i>
<b>Krvožilni poremećaji</b>						<i>Hipotenzija</i>
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Proljev Bol u abdomenu Mučnina Flatulencija	Povraćanje Dispepsija	Gastritis Konstipacija			<i>Pankreatitis Promjene boje jezika</i>



<b>Poremećaji jetre i žuči</b>			Hepatitis	Abnormalna funkcija jetre		<i>Zatajenje jetre koje rijetko rezultira smrću (vidjeti dio 4.4) Fulminantni hepatitis Nekroza jetre Kolestatska žutica</i>
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		Pruritus Osip	Stevens-Johnsonov sindrom Reakcije fotoosjetljivosti Urtikarija		Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	Toksična epidermalna nekroliza (TEN) <i>Multiformni eritem</i>
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		Artralgija				
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>						<i>Akutno zatajenje bubrega Intersticijski nefritis</i>
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		Umor	Bol u prsištu Edem Malaksalost Astenija			
<b>Pretrage</b>		Smanjen broj limfocita Povišen broj eozinofila Smanjeni bikarbonati u krvi	Povišena aspartat aminotransferaza Povišena alanin aminotransferaza Povišen bilirubin u krvi Povišena urea u krvi Povišen kreatinin u krvi Abnormalne vrijednosti kalija u krvi			<i>Produljenje QT intervala u elektrokardiogramu (vidjeti dio 4.4)</i>

#### 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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u [Dodatku V](#)**.

#### 4.9. Predoziranje

Nuspojave prijavljene za vrijeme liječenja višim dozama azitromicina od preporučenih, slične su onima koje se javljaju kod normalnih doza. Uobičajeni simptomi predoziranja makrolidnim antibioticima uključuju reverzibilni gubitak sluha, jaku mučninu, povraćanje i proljev. U slučaju predoziranja, ako je potrebno, indicirano je primijeniti medicinski ugljen i opće simptomatsko liječenje, kao i mjere za održavanje vitalnih funkcija.

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu, makrolidi  
ATK oznaka J01FA10.

##### Mehanizam djelovanja

Azitromicin je makrolidni antibiotik koji pripada skupini azalida. Molekula je konstruirana dodavanjem atoma dušika na laktonski prsten eritromicina A. Kemijsko ime azitromicina je 9-deoksi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A. Molekularna težina je 749,0. Mehanizam djelovanja azitromicina temelji se na supresiji sinteze bakterijskih bjelančevina vezanjem na 50s podjedinicu ribosoma i inhibiciji translokacije peptida.

##### Mehanizam rezistencije

Rezistencija na azitromicin može biti prirodna ili stečena. Tri su glavna mehanizma nastanka rezistencije u bakterija: promjena ciljnog mjesta, promjena u prijenosu antibiotika te promjena samog antibiotika.

Azitromicin pokazuje križnu rezistenciju s eritromicin rezistentnim gram pozitivnim izolatima. Smanjenje makrolidne osjetljivosti tijekom vremena opaženo je osobito kod *Streptococcus pneumoniae* i *Staphylococcus aureus*. Slično, smanjena osjetljivost je opažena kod *Streptococcus viridans* i *Streptococcus agalactiae* (Grupa B) streptokoka prema drugim makrolidima i linkozamidima.

##### **Granične vrijednosti (Breakpoints)**

Granične vrijednosti azitromicina za tipične bakterijske patogene objavljene od EUCASTA-a (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) su:

Organizam	Granične vrijednosti minimalnih inhibitornih koncentracija (MIC breakpoints) (mg/L)	
	Osjetljiv (S≤)	Otporan (R>)
<i>Staphylococcus spp.</i>	1	2
<i>Streptococcus</i> grupe A, B, C i G	0,25	0,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,12	4

<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,25	0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0,25	0,5

### **Osjetljivost**

Prevalencija stečene rezistencije može varirati geografski i vremenski za određene vrste, te je informacija o lokalnoj rezistenciji poželjna, posebno kada se liječe teške infekcije. Ako je potrebno, treba tražiti savjet stručnjaka kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korist od primjene lijeka upitna u najmanje nekoliko tipova infekcija.

Tablica: Antibakterijski spektar azitromicina

<b>Uobičajeno osjetljivi uzročnici</b>
<b>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> Meticilin-osjetljiv
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicilin-osjetljiv
<i>Streptococcus pyogenes</i> (grupa A)
<b>Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi</b>
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<b>Anaerobni mikroorganizmi</b>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyromonas spp.</i>
<b>Ostali mikroorganizmi</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<b>Uzročnici čija stečena rezistencija može biti problem</b>
<b>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicilin-intermedijarno rezistentan Penicilin-rezistentan
<b>Prirodno rezistentni mikroorganizmi</b>
<b>Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococci MRSA, MRSE*</i>
<b>Anaerobni mikroorganizmi</b>

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

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon oralne primjene bioraspoloživost je približno 37%. Vršne koncentracije lijeka postižu se u plazmi 2-3 nakon primjene.

### Distribucija

Oralno primijenjen azitromicin se široko raspodjeljuje u cijelom tijelu. Ispitivanja farmakokinetike pokazala su da azitromicin u tkivima postiže koncentracije i do 50 puta više nego u plazmi, što ukazuje da se lijek snažno veže za tkiva.

Vezivanje za proteine u serumu varira ovisno o koncentraciji u plazmi i u rasponu je od 12% pri 0,5 mikrogram/ml do 52% pri 0,05 mikrogram/ml seruma.

Srednja vrijednost volumena raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže (VV<sub>ss</sub>) je 31,1 l/kg.

### Eliminacija

Završno poluvrijeme eliminacije iz plazme odražava poluvrijeme eliminacije iz tkiva i iznosi 2-4 dana.

Otpriblike 12% intravenski primijenjenog azitromicina izluči se nepromijenjeno mokraćom tijekom sljedeća tri dana. Osobito visoke koncentracije nepromijenjenog azitromicina prisutne su u humanoj žuči. Također je u žuči nađeno 10 metabolita azitromicina koji su nastali *N*- i *O*-demetilacijom, hidroksilacijom dezozamina i aglikonskog prstena te cijepanjem konjugata kladinoze. Usporedba rezultata tekućinske kromatografije i mikrobioloških analiza pokazala je da metaboliti azitromicina nisu mikrobiološki aktivni.

U ispitivanjima na životinjama nađene su visoke koncentracije azitromicina u fagocitima. Također je utvrđeno da se za vrijeme aktivne fagocitoze više koncentracije azitromicina oslobađaju iz inaktivnih fagocita. Stoga je, u ispitivanjima na životinjama, izmjerena visoka koncentracija azitromicina na mjestu infekcije.

## 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Fosfolipidoza (unutarstanično nakupljanje fosfolipida) zabilježeno je u nekoliko tkiva (npr. oku, korijenu dorzalnih ganglija, jetri, žučnom mjehuru, bubrezima, slezeni i/ili gušterači) u miševa, štakora i pasa nakon primjene višestrukih doza azitromicina. Fosfolipidoza je uočena u sličnom opsegu u tkivima novorođenih štakora i pasa. Učinak se pokazao reverzibilnim nakon prekida liječenja azitromicinom. Značaj ovih nalaza za životinje i ljude nije poznat.

### *Kancerogeni potencijal*

Dugotrajna ispitivanja procjene kancerogenog potencijala azitromicina na životinjama nisu provedena, obzirom da je lijek indiciran samo za kratkotrajnu primjenu u čovjeka te nije bilo znakova koji ukazuju na kancerogenu aktivnost.

### *Mutageni potencijal*

U standardnim *in vivo* i *in vitro* ispitivanjima nije bilo dokaza o potencijalu za genske i

kromosomske mutacije.

#### *Reproduktivna toksičnost*

U ispitivanjima embriotoksičnih učinaka na životinjama, nisu opaženi teratogeni učinci azitromicina u miševa i štakora. U skotnih štakorica doze azitromicina od 100 i 200 mg/kg tjelesne težine/dan rezultirale su usporenom fetalnom osifikacijom i dobivanjem na težini u majki. U perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima u štakora je uz doze azitromicina  $\geq 50$  mg/kg/dnevno opažena blaga retardacija fizičkog razvoja.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

- škrob, prethodno geliran,
  - krosprovidon,
  - kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni,
  - natrijev laurilsulfat,
  - magnezijev stearat,
- ovojnica:
- hipromeloza,
  - titanijev dioksid (E171),
  - laktoza hidrat,
  - triacetin.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

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

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

3 (1x3) tablete u blisteru (PVC/Al).

### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

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

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

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

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

HR-H-692751502

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

Datum prvog odobrenja: 20. veljače 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29. ožujka 2017.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Ožujak, 2017.