

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

AZITROMICIN BELUPO 250 mg filmom obložene tablete  
AZITROMICIN BELUPO 500 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna AZITROMICIN BELUPO 250 mg filmom obložena tableta sadrži 250 mg azitromicina u obliku azitromicin dihidrata.

Jedna AZITROMICIN BELUPO 500 mg filmom obložena tableta sadrži 500 mg azitromicina u obliku azitromicin dihidrata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna AZITROMICIN BELUPO 250 mg filmom obložena tableta sadrži 7,20 mg laktoza hidrata.

Jedna AZITROMICIN BELUPO 500 mg filmom obložena tableta sadrži 14,40 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

AZITROMICIN BELUPO 250 mg filmom obložene tablete su bijele ili gotovo bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete, promjera 11,2 mm.

AZITROMICIN BELUPO 500 mg filmom obložene tablete su bijele ili gotovo bijele, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete, dimenzija 19 x 9 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

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

- bronhitis
- pneumonija iz opće populacije
- sinusitis
- faringitis/tonzilitis (vidjeti dio 4.4. vezano za streptokokne infekcije)
- otitis media
- infekcije kože i potkožnog tkiva
- nekomplikirane spolne infekcije uzrokovane s *Chlamydia trachomatis* i *Neisseria gonorrhoeae*.

Kod određivanja liječenja treba uzeti u obzir važeće službene kliničke smjernice o primjeni antibiotika.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

**Odrasli, uključujući starije osobe i djeca tjelesne težine veće od 45 kg**

Ukupna doza azitromicina iznosi 1500 mg, a daje se tijekom 3 dana (500 mg jednom dnevno).

H A L M E D
05 - 05 - 2023
ODOBRENO

U liječenju nekomplikiranih spolnih infekcija uzrokovanih s *Chlamydia trachomatis* ukupna doza je 1000 mg i daje se jednokratno. Za osjetljivu vrstu *Neisseria gonorrhoeae*, u skladu s lokalnim kliničkim smjernicama, preporučena je doza 1000 mg ili 2000 mg azitromicina u kombinaciji s 250 mg ili 500 mg ceftriaksona. Za bolesnike koji su alergični na penicilin i/ili cefalosporine, propisivači trebaju uzeti u obzir lokalne kliničke smjernice.

#### *Pedijatrijska populacija*

#### **Djeca tjelesne težine manje od 45 kg**

Azitromicin tablete nisu pogodne za primjenu u djece čija je tjelesna težina manja od 45 kg.

#### **Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega**

Prilagođavanje doze nije potrebno u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (glomerularna filtracija 10-80 ml/min), dok je u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (glomerularna filtracija <10 ml/min) potreban oprez kod primjene azitromicina (vidjeti dio 4.4. i 5.2.).

#### **Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre**

Budući da se azitromicin metabolizira u jetri i izlučuje putem žuči, ne smije ga se primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Nisu provedena ispitivanja primjene azitromicina u takvih bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

#### Način primjene

Azitromicin tablete namijenjene su isključivo za oralnu primjenu.

Azitromicin treba primjenjivati u jednokratnoj dnevnoj dozi.

Može se uzimati neovisno o hrani.

### **4.3. Kontraindikacije**

Azitromicin tablete ne smiju se primijeniti u slučaju:

- preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- preosjetljivosti na druge makrolidne (eritromicin) ili ketolidne antibiotike.

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

#### Preosjetljivost

Kao s eritromicinom i drugim makrolidima, prijavljene su rijetke ozbiljne alergijske reakcije, uključujući angioneurotski edem i anafilaksiju (rijetko sa smrtnim ishodom), dermatološke reakcije uključujući akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) (rijetko sa smrtnim ishodom) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). Neke od ovih reakcija na AZITROMICIN BELUPO su rezultirale rekurentnim simptomima te su zahtijevale dulje razdoblje promatranja i liječenja.

Ako se pojavi alergijska reakcija, potrebno je prekinuti uzimanje lijeka i uvesti odgovarajuću terapiju. Liječnici bi trebali biti svjesni da se simptomi alergije mogu ponovno pojaviti nakon prekida simptomatske terapije.

#### Hepatotoksičnost

Budući da je jetra glavni put eliminacije azitromicina, azitromicin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s teškom bolešću jetre. Pri primjeni azitromicina opisani su slučajevi fulminantnog hepatitisa koji potencijalno može uzrokovati po život opasno zatajenje jetre (vidjeti dio 4.8.). U nekih je bolesnika mogla biti prisutna jetrena bolest prije početka primjene azitromicina ili su mogli uzimati druge hepatotoksične lijekove.

Funkcionalne testove/pretrage jetre potrebno je odmah napraviti u slučaju pojave znakova i simptoma disfunkcije jetre, poput brzog razvoja astenije povezane sa žuticom, tamnog urina, sklonosti krvarenju ili jetrene encefalopatije. Potrebno je odmah prekinuti uzimanje azitromicina ako se jave znakovi disfunkcije jetre.

#### Derivati ergotamina

U bolesnika koji primaju derivate ergotamina, zabilježeno je ubrzanje ergotizma pri istodobnoj primjeni nekih makrolidnih antibiotika. Ne postoje podaci koji bi ukazivali na moguću interakciju između derivata ergotamina i azitromicina. Međutim, kako postoji teoretska mogućnost pojave ergotizma, azitromicin se ne smije primjenjivati istodobno s derivatima ergotamina.

#### 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 utjecaj azitromicina ne može se u potpunosti isključiti u bolesnika s povećanim rizikom od produljene repolarizacije srca (vidjeti dio 4.8.), stoga je potreban oprez kod liječenja bolesnika s:

- kongenitalnom ili već zabilježenom prolongacijom QT intervala
- istodobnom terapijom drugim djelatnim tvarima za koje je poznato da produžuju QT interval kao što su antiaritmici klase IA i klase III, cisaprid i terfenadin
- poremećenom ravnotežom elektrolita, a naročito u slučaju hipokalijemije i hipomagnezijemije
- klinički značajnom bradikardijom, srčanom aritmijom ili teškom srčanom insuficijencijom.

#### Superinfekcije

Kao i kod primjene drugih antibiotika, preporučljivo je obratiti pažnju na pojavu znakova superinfekcije s neosjetljivim uzročnicima, uključujući i gljivične infekcije.

#### Proljev povezan s *Clostridium difficile*

Proljev povezan s *Clostridium difficile* (engl. *Clostridium difficile associated diarrhoea*, CDAD) zabilježen je kod primjene gotovo svih antibiotika, uključujući azitromicin te može varirati u težini od blagog proljeva do kolitisa sa smrtnim ishodom. Sojevi *C. difficile* koji proizvode hipertoksin A i B pridonose razvoju CDAD. Sojevi koji proizvode hipertoksine uzrokuju povećani morbiditet i mortalitet te ovakve infekcije mogu biti refraktorne prema antimikrobnoj terapiji i mogu zahtijevati kolektomiju. Stoga se u bolesnika s pojavom proljeva tijekom ili nakon primjene bilo kojeg antibiotika mora posumnjati na CDAD. Potrebno je pažljivo voditi evidenciju o primjeni lijekova, jer je zabilježena pojava CDAD i više od 2 mjeseca nakon primjene antibiotika. U slučaju sumnje na CDAD potrebno je razmotriti prekid terapije azitromicinom te primijeniti specifično liječenje za *C. difficile*.

#### Streptokokne infekcije

Penicilin je uobičajeno prvi izbor u liječenju faringitisa/tonzilitisa uzrokovanog mikroorganizmom *Streptococcus pyogenes* te također za profilaksu akutne reumatske groznice. Azitromicin je općenito učinkovit protiv streptokoka u orofarinksu, ali ne postoje podaci koji dokazuju djelotvornost azitromicina u sprječavanju akutne reumatske groznice.

#### Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR<10 ml/min) zabilježena je za 33% veća sustavna izloženost organizma azitromicinu (vidjeti dio 5.2.).

#### Mijastenija gravis

Egzacerbacija simptoma mijastenije gravis te nova pojava sindroma mijastenije zabilježena je u bolesnika koji su uzimali azitromicin (vidjeti dio 4.8.).

#### **AZITROMICIN BELUPO sadrži laktozu**

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

#### **AZITROMICIN BELUPO sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

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

Antacidi: U farmakokinetičkom ispitivanju učinka istodobne primjene antacida i azitromicina nije zabilježen utjecaj na cjelokupnu bioraspoloživost, iako su smanjene vršne koncentracije azitromicina u serumu za otprilike 24%. Bolesnicima koji uzimaju antacide i azitromicin treba napomenuti da ih ne uzimaju istodobno.

Cetirizin: U ispitivanju na zdravim ispitanicima, istodobna petodnevna primjena azitromicina i 20 mg cetirizina nije rezultirala farmakokinetičkom interakcijom niti značajnim promjenama QT intervala u stanju dinamičke ravnoteže.

Didanozin (dideksinozin): U usporedbi s placebo, primjena azitromicina u dnevnoj dozi od 1200 mg istodobno s 400 mg didanozina dnevno u 6 HIV pozitivnih osoba nije utjecala na farmakokinetiku u stanju dinamičke ravnoteže didanozina.

Digoksin i kolhicin: Zabilježeno je da istodobna primjena makrolidnih antibiotika, uključujući i azitromicin, sa supstratima P-glikoproteina kao što su digoksin i kolhicin dovodi do porasta razine supstrata P-glikoproteina u serumu. Stoga je u slučaju istodobne primjene azitromicina i supstrata P-glikoproteina kao što je digoksin potrebno uzeti u obzir mogućnost porasta koncentracije digoksina u serumu. Tijekom liječenja azitromicinom i nakon prestanka njegove primjene potrebno je kliničko praćenje, a po mogućnosti i praćenje razina digoksina u serumu.

Zidovudin: Azitromicin u jednokratnoj dozi od 1000 mg ili u višekratnim dozama od 1200 mg ili 600 mg imao je malen učinak na farmakokinetiku u plazmi ili izlučivanje putem bubrega kako zidovudina, tako i njegovog glukuronidnog metabolita. Međutim, pri njihovoj istodobnoj primjeni azitromicin je povisio koncentracije fosforiliranog zidovudina, klinički aktivnog metabolita, u mononuklearnim stanicama periferne krvi. Klinička važnost tog nalaza je nejasna, ali nalaz može biti koristan za bolesnika.

Azitromicin nema značajnih interakcija sa sustavom jetrenih enzima citokrom P450. Vjeruje se kako azitromicin ne prolazi kroz iste farmakokinetičke interakcije koje su zabilježene kod eritromicina i drugih makrolida. Indukcija ili inaktivacija sustava citokroma P450 putem kompleksa citokrom-metabolit nije zabilježena s azitromicinom.

Derivati ergotamina: Zbog teoretske mogućnosti za pojavu ergotizma, ne preporučuje se istodobna primjena derivata ergotamina i azitromicina (vidjeti dio 4.4.).

Provedena su farmakokinetička ispitivanja koja su uključivala azitromicin i sljedeće lijekove za koje je poznato da prolaze kroz opsežan metabolizam putem citokroma P450:

Atorvastatin: Istodobna primjena atorvastatina (10 mg dnevno) i azitromicina (500 mg dnevno) nije imala utjecaj na koncentracije atorvastatina u plazmi (temeljeno na ispitivanju inhibicije HMG CoA reduktaze).

Karbamazepin: U provedenom ispitivanju farmakokinetičkih interakcija na zdravim ispitanicima nije uočen značajan učinak azitromicina na razinu karbamazepina ili njegovog aktivnog metabolita u plazmi kod istodobnog uzimanja oba lijeka.

Cimetidin: U farmakokinetičkom ispitivanju učinka jednokratne doze cimetidina, primijenjene 2 sata prije azitromicina, nije zabilježena promjena u farmakokinetici azitromicina.

Kumarinski oralni antikoagulansi: U provedenom ispitivanju farmakokinetike na zdravim ispitanicima, azitromicin nije promijenio antikoagulacijski učinak pojedinačne doze od 15 mg varfarina. U post-marketinškom razdoblju zabilježeni su slučajevi pojačanog antikoagulacijskog učinka kumarinskih oralnih antikoagulansa pri istodobnoj primjeni s azitromicinom. Iako uzročno-posljedična povezanost nije utvrđena, pri istodobnoj primjeni azitromicina i kumarinskih oralnih antikoagulansa potrebno je češće pratiti protrombinsko vrijeme.

Ciklosporin: Provedeno je ispitivanje farmakokinetike na zdravim ispitanicima koji su oralno uzimali azitromicin u dozi od 500 mg/dan tijekom 3 dana, a nakon toga jednokratnu dozu ciklosporina od 10 mg/kg. Uočeno je značajno povećanje  $C_{max}$  i  $AUC_{0-5}$  ciklosporina (24% odnosno 21%), ali nije bilo značajnih promjena u  $AUC_{0-\infty}$ . Zbog toga treba pažljivo razmotriti istodobnu primjenu tih lijekova. Međutim, ako je takva primjena neophodna, potrebno je pratiti razinu ciklosporina i prema potrebi prilagođavati dozu.

Efavirenz: Istodobna primjena pojedinačne doze od 600 mg azitromicina i 400 mg efavirena na dan tijekom 7 dana nije za posljedicu imalo nikakvih klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija.

Flukonazol: Istodobna primjena pojedinačne doze od 1200 mg azitromicina nije imala učinka na farmakokinetiku pojedinačne doze flukonazola od 800 mg. Ukupna izloženost i poluvrijeme azitromicina bili su nepromijenjeni pri istodobnoj primjeni flukonazola, iako je zabilježeno klinički neznajčajno smanjenje vrijednosti  $C_{max}$  azitromicina (18%).

Indinavir: Istodobna primjena pojedinačne doze od 1200 mg azitromicina nije imala statistički značajan učinak na farmakokinetiku indinavira primijenjenog u dozi od 800 mg 3 puta dnevno tijekom 5 dana.

Metilprednizolon: U provedenom ispitivanju farmakokinetike na zdravim ispitanicima nije bilo značajnog učinka azitromicina na farmakokinetiku metilprednizolona.

Midazolam: Istodobna primjena 500 mg azitromicina dnevno tijekom 3 dana u zdravih ispitanika nije uzrokovala klinički značajne promjene u farmakokinetici i farmakodinamici pojedinačne doze od 15 mg midazolama.

Nelfinavir: Istodobna primjena azitromicina (1200 mg) i nelfinavira u stanju dinamičke ravnoteže (750 mg, 3 puta dnevno) uzrokovala je povećanu koncentraciju azitromicina. Nisu zabilježene klinički značajne nuspojave te nije potrebna prilagodba doze.

Rifabutin: Istodobna primjena azitromicina i rifabutina nije imala učinak na njihove serumske koncentracije. Neutropenija je zabilježena u osoba koje su bile na kombiniranoj terapiji azitromicinom i rifabutinom. Iako je neutropenija povezana s primjenom rifabutina, uzročna povezanost kombinacije s azitromicinom nije utvrđena (vidjeti dio 4.8.).

Sildenafil: U zdravih muških ispitanika nije zabilježen učinak azitromicina (500 mg dnevno tijekom 3 dana) na vrijednosti  $AUC$  i  $C_{max}$  sildenafilila i njegovog glavnog metabolita.

Terfenadin: Farmakokinetička ispitivanja nisu zabilježila interakciju između azitromicina i terfenadina. Zabilježeni su rijetki slučajevi gdje mogućnost takvih interakcija nije moguće u potpunosti isključiti. Međutim, ne postoje specifični dokazi takvih interakcija.

Teofilin: Ne postoje dokazi o klinički značajnoj farmakokinetičkoj interakciji kod istodobne primjene azitromicina i teofilina u zdravih ispitanika.

H A L M E D
05 - 05 - 2023
ODOBRENO

Triazolam: U 14 zdravih ispitanika, primjena 500 mg azitromicina prvog dana te 250 mg drugog dana istodobno s 0,125 mg triazolama drugog dana, nije imalo značajan učinak na vrijednosti farmakokinetičkih pokazatelja za triazolam u usporedbi s triazolamom i placeboom.

Trimetoprim/sulfametoksazol: Istodobna primjena trimetoprim/sulfametoksazola (160 mg/800 mg) tijekom 7 dana i 1200 mg azitromicina sedmog dana nije imala značajan učinak na vršne koncentracije, ukupnu izloženost ili izlučivanje putem mokraće ni trimetoprima niti sulfametoksazola. Serumska koncentracija azitromicina bila je slična onima koje su zabilježene u drugim ispitivanjima.

#### 4.6. Trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Nema adekvatnih i dobro kontroliranih ispitivanja u trudnica. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama provedena su sa dozama u rasponu do umjereno toksičnih za majku. U tim ispitivanjima nisu pronađeni dokazi štetnog djelovanja azitromicina na fetus. S obzirom da ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama ne mogu uvijek predvidjeti odgovor u ljudi, azitromicin se smije koristiti 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

U nastavku slijedi prikaz nuspojava koje su zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja i praćenja lijeka nakon stavljanja na tržište. Nuspojave su prikazane po organskim sustavima i kategorijama učestalosti. Nuspojave koje su zabilježene u razdoblju nakon stavljanja lijeka na tržište su napisane kurzivom.

Za prikaz učestalosti nuspojava korištena je sljedeća podjela:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )

Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )

Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu u odnosu na težinu nuspojave.

**Nuspojave koje su možda ili vjerojatno povezane s azitromicinom na osnovi kliničkih ispitivanja i praćenja lijeka nakon stavljanja na tržište:**

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije			Kandidijaza, oralna kandidijaza, vaginalna infekcija		Pseudomembranski kolitis (vidjeti dio 4.4.)

H A L M E D  
05 - 05 - 2023  
O D O B R E N O

<b>Organski sustav</b>	<b>Vrlo često</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Rijetko</b>	<b>Nepoznato</b>
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>			Leukopenija, neutropenija		Trombocitopenija, hemolitička anemija
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>			Angioedem, preosjetljivost		Anafilaktička reakcija (vidjeti dio 4.4.)
<b>Poremećaj metabolizma i prehrane</b>		Anoreksija			
<b>Psijhijatrijski poremećaji</b>			Nervoza	Agitacija	Agresija, anksioznost
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>		Glavobolja, omaglica, disgeuzija, parestezija	Hipoestezija, somnolencija, nesаница		Sinkopa, konvulzije, psihomotorička hiperaktivnost, anozmija, ageuzija, parosmija, miastenia gravis (vidjeti dio 4.4.)
<b>Poremećaji oka</b>		Oštećenje vida			
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>		Gluhoća	Oštećenje sluha, tinitus	Vrtoglavica	
<b>Srčani poremećaji</b>			Palpitacije		Torsade de pointes (vidjeti dio 4.4.), aritmija (vidjeti dio 4.4.) uključujući ventrikularnu tahikardiju
<b>Krvožilni poremećaji</b>					Hipotenzija
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	Proljev, bol u abdomenu, mučnina, nadutost	Povraćanje dispepsija	Konstipacija, gastritis		Pankreatitis, diskoloracija jezika
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>			Hepatitis	Abnormalna funkcija jetre	Zatajenje jetre koje rijetko rezultira smrću (vidjeti dio 4.4.), fulminantni hepatitis, jetrena nekroza, kolestatska žutica

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		Osip, svrbež	Stevens-Johnsonov sindrom, fotosenzitivna reakcija, urtikarija	Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)	Toksična epidermalna nekroliza (TEN), multififormni eritem
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		Artralgija			
<b>Poremećaj bubrega i mokraćnog sustava</b>					Akutno zatajenje bubrega, intersticijski nefritis
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		Umor	Edem, astenija, malaksalost, bol u prsima		
<b>Pretrage</b>		Smanjen broj limfocita, povećan broj eozinofila, snižene vrijednosti bikarbonata u krvi	Povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti bilirubina u krvi, povišene vrijednosti uree u krvi, povišene vrijednosti kreatinina u krvi, abnormalne vrijednosti kalija u krvi		Produljenje QT intervala na elektrokardiogramu (vidjeti dio 4.4.)

#### 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

Štetni događaji zabilježeni kod primjene viših doza od preporučenih bili su slični onima zabilježenima kod primjene preporučenih 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 simptomatsko liječenje te mjere za održavanje vitalnih funkcija organizma.

## 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 iz grupe azalida. Molekula je izgrađena dodatkom atoma dušika na laktonski prsten eritromicina A. Kemijsko ime azitromicina je 9-deoksi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A. Molekularna masa mu je 749,0. Mehanizam djelovanja azitromicina se temelji na supresiji sinteze bakterijskih bjelančevina vezanjem na 50S podjedinicu ribosoma i inhibiciji translokacije peptida.

#### Mehanizam rezistencije

Rezistencija na azitromicin može biti prirođena ili stečena. Tri su osnovna mehanizma rezistencije u bakterija: alteracija targetirane strane, alteracija u antibiotskom transportu i modifikacija 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 su:

Organizam	MIC breakpoints (mg/L)	
	Osjetljiv	Otporan
<i>Staphylococcus species</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.25	> 0.5
<i>Streptococcus</i> grupe A, B, C i G	≤ 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

EUCAST = Europski odbor za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti; MIC = minimalna inhibitorna koncentracija.

#### Osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije može varirati geografski i s vremenom za određene vrste pa su informacije o lokalnoj rezistenciji poželjne, osobito pri liječenju teških infekcija. Prema potrebi, treba potražiti savjet stručnjaka kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korist primjene lijeka upitna u najmanje nekoliko tipova infekcija.

## Antibakterijski spektar azitromicina

<b>Obično 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>Porphyriomonas 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>
<i>Bacteroides fragilis</i> grupa

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

### Pedijatrijska populacija

Temeljem ocjene ispitivanja provedenih u djece, primjena azitromicina ne preporučuje se za liječenje malarije niti kao monoterapija, niti u kombinaciji s lijekovima na bazi klorokina ili artemisinina, budući da nije ustanovljena neinferiornost u odnosu na lijekove preporučene za liječenje nekomplirane malarije.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

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

### Distribucija

Oralno primijenjen azitromicin se brzo raspodjeljuje u sva tkiva. U ispitivanjima farmakokinetike bilo je vidljivo da su koncentracije azitromicina mjerene u tkivima više i do 50 puta nego one mjerene u plazmi, što upućuje na to da se lijek snažno veže na tkiva.

Vežanje na bjelančevine u serumu varira ovisno o koncentraciji azitromicina u plazmi i u rasponu je od 12% za 0,5 µg/ml pa do 52% za 0,05 µg/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. Oko 12% intravenski primijenjene doze azitromicina izluči se nepromijenjeno mokraćom unutar tri dana. Posebno visoke koncentracije nepromijenjenog azitromicina nađene su u žuči. Također je u žuči nađeno i deset metabolita azitromicina koji su nastali N- i O-demetilacijom, hidroksilacijom dezozamina i aglikonskog prstena te cijepanjem konjugata kladinoze. Usporedba rezultata HPLC-a i mikrobioloških analiza pokazala je da metaboliti azitromicina nisu mikrobiološki aktivni.

U ispitivanjima na životinjama, visoke koncentracije azitromicina nađene su u fagocitima. Također je utvrđeno da se tijekom aktivne fagocitoze više koncentracije azitromicina otpuštaju iz neaktivnih fagocita. Zato je u životinjskim modelima na mjestu infekcije izmjerena visoka koncentracija azitromicina.

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

Zabilježena je pojava fosfolipidoze (unutarstanično nakupljanje fosfolipida) u nekim tkivima (npr. oči, dorzalni bazalni ganglij, jetra, žučni mjehur, bubrezi, slezena i/ili gušterača) kod miševa, štakora i pasa na kojima su primijenjene višestruke doze azitromicina. Fosfolipidoza bila je zabilježena u sličnom omjeru i u tkivima mladunaca štakora i pasa tijekom neonatalnog razdoblja. Pokazalo se da je fosfolipidoza reverzibilna nakon što se prekine primjena azitromicina. Značaj ovih spoznaja za životinje i ljude je nepoznat.

### Kancerogenost

Dugotrajna ispitivanja karcinogenog potencijala na životinjama nisu provedena, pošto je lijek namijenjen samo za kratkotrajnu primjenu, a nije ni bilo nikakvih znakova koji bi ukazivali na moguću kancerogenost.

### Mutagenost

Ni u *in vitro* niti u *in vivo* modelima ispitivanja nije bilo znakova potencijala za genetske i kromosomske mutacije.

### Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima embriotoksičnih učinaka azitromicina na životinjama ni u miševa, niti u štakora nisu uočeni teratogeni učinci. U štakora su doze od 100 i 200 mg/kg tjelesne mase/dan dovele do blagog zaostajanja fetalne osifikacije i prirasta na tjelesnoj masi majki. U perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima nakon primjene azitromicina u dozi od 50 mg/kg/dan i višoj uočena je blaga retardacija u štakora.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete:

kukuruzni škrob, prethodno geliran  
kalcijev hidrogenfosfat  
karmelozanatrij, umrežena  
magnezijev stearat  
natrijev laurilsulfat

#### Film ovojnica:

laktoza hidrat  
hipromeloza  
boja titanijev dioksid (E171)  
triacetin

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

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

Čuvati na temperaturi ispod 25°C, u originalnom pakiranju.

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

AZITROMICIN BELUPO 250 mg: 6 (1x6) tableta u PVC/PE/PVDC//Al blisteru.

AZITROMICIN BELUPO 500 mg: 3 (1x3) tablete u PVC/PE/PVDC//Al blisteru.

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

Nema posebnih zahtjeva.

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

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

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.  
Ulica Danica 5  
48000 Koprivnica

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

AZITROMICIN BELUPO 250 mg: HR-H-162267682

AZITROMICIN BELUPO 500 mg: HR-H-125410249

<b>H A L M E D</b>
05 - 05 - 2023
<b>ODOBRENO</b>

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

Datum prvog odobrenja: 18. svibnja 2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27. studenoga 2019.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

05. svibnja 2023.