

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

SUMAMED® 500 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 filmom obložena tableta sadrži 500 mg azitromicina u obliku dihidrata.

Za pomoćne tvari vidi 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sumamed je indiciran za liječenje slijedećih infekcija ako se zna ili je vjerojatno da su one izazvane s jednim ili više osjetljivih mikroorganizama (vidi 5.1):

Infekcije gornjih dišnih puteva: faringitis/tonzilitis, sinusitis, otitis media.

Infekcije donjih dišnih puteva: akutna egzacerbacija kroničnog bronhitisa, izvanbolnički stečena pneumonija.

Infekcije kože i potkožnog tkiva: umjereni oblik acne vulgaris, erythema migrans (prvi stadij lajmske bolesti), erizipel, impetigo i piodermija.

Spolno prenosive bolesti: nekomplcirani uretritis/cervicitis uzrokovan s *Chlamydia trachomatis*.

Infekcije želuca i dvanaesnika uzrokovane s *Helicobacter pylori*.

Treba uzeti u obzir službene smjernice o primjerenoj upotrebi antibiotika.

4.2 Doziranje i način primjene

Odrasli, uključujući starije bolesnike i djecu tjelesne težine > 45 kg

U liječenju infekcija gornjih i donjih dišnih puteva te infekcija kože i mekih tkiva (osim erythema migrans) ukupna doza azitromicina iznosi 1500 mg, a daje se tokom 3 dana (500 mg jedanput na dan).

U liječenju umjerenog oblika acne vulgaris ukupnu dozu od 6 g preporučuje se dati na slijedeći način: jednu tabletu od 500 mg jedanput na dan tokom 3 dana, a nakon toga nastaviti liječenje s tabletom od 500 mg jednom tjedno tokom slijedećih 9 sedmica. U drugom tjednu liječenja dozu treba uzeti tjedan dana nakon prve uzete tablete te slijedećih 8 doza treba uzeti u vremenskim razmacima od 7 dana.

U liječenju erythema migrans ukupna doza azitromicina iznosi 3 g, što se treba dati na slijedeći način: 1 g (2 tablete po 500 mg, odjedanput) prvog dana te po 500 mg od drugog do petog dana jedanput na dan.

U liječenju nekomplikiranih spolno prenosivih bolesti uzrokovanih s *Chlamydia trachomatis* daje se jednokratno 1 g.

U liječenju infekcija želuca i dvanaesnika uzrokovanih s *H. pylori* doza iznosi 1 g na dan, u kombinaciji s antisekretornim lijekom i ostalim lijekovima, prema odluci liječnika.

Tablete azitromicina od 500 mg pogodne su samo za djecu težu od 45 kg u kojih se može primijeniti doza za odrasle.

Zatajenje bubrega

U bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina > 40 ml/min) nije potrebno prilagođavanje doze. Studije u bolesnika s klirensom kreatinina < 40 ml/min nisu provedene. U tih je bolesnika azitromicin potrebno primijeniti s oprezom.

Zatajenje jetre

Budući da se azitromicin metabolizira u jetri i izlučuje putem žuči, lijek se ne smije davati bolesnicima s teškog oštećenom jetrenom funkcijom. U tih bolesnika nisu provedene studije liječenja azitromicinom.

Način uzimanja

Sumamed tablete se uzimaju jedanput na dan. Tablete treba progutati cijele. Sumamed tablete 500 mg mogu se uzimati neovisno o jelu.

4.3 Kontraindikacije

Sumamed tablete su kontraindicirane u bolesnika preosjetljivih na azitromicin, eritromicin, na makrolidne antibiotike te na bilo koji sastojak lijeka.

Zbog teoretske mogućnosti ergotizma, azitromicin se ne smije istodobno davati s derivatima ergotamina.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Alergijske reakcije: Kao i u slučaju eritromicina i drugih makrolida, rijetko su zabilježene ozbiljne alergijske reakcije, uključujući angioedem i anafilaksu (rijetko smrtonosnu). Neke od tih reakcija s azitromicinom dovele su do rekurentnih simptoma i zahtijevale duži period promatranja i liječenja.

Oslabljena jetrena funkcija: Budući da je jetra glavni put eliminacije azitromicina, azitromicin valja primjenjivati s oprezom u bolesnika sa značajnom bolešću jetre. Pri primjeni azitromicina zabilježeni su i slučajevi teškog hepatitisa koji bi mogao dovesti do zatajenja jetre opasnog po život (vidi Poglavlje 4.8). Jetrene probe/pretrage trebaju se napraviti u slučaju pojave simptoma disfunkcije jetre, poput brzog razvoja astenije povezane sa žuticom, tamnog urina, sklonosti krvarenju ili jetrene encefalopatije.

Ergotamin: U bolesnika koji primaju derivate ergotamina, ergotizam je ubrzan istodobnom primjenom nekih makrolidnih antibiotika. Ne postoje podaci koji se odnose na mogućnost interakcije između ergota i azitromicina. Međutim, budući da postoji teoretska mogućnost ergotizma, azitromicin i derivati ergotamina ne smiju se primjenjivati istodobno.

Sekundarne infekcije: Kao i u slučaju drugih antibiotskih pripravaka, preporučuje se praćenje znakova sekundarnih infekcija neosjetljivim organizmima, uključujući i gljivice.

Proljev povezan s organizmom *Clostridium difficile* zabilježen je pri upotrebi skoro svih antibakterijskih sredstava, uključujući i azitromicin, a po jačini se može kretati od blagog proljeva do smrtonosnog kolitisa. Liječenje antibakterijskim sredstvima mijenja normalnu crijevnu floru i dovodi do pretjeranog rasta organizma *C. difficile*.

C. difficile proizvodi toksine A i B koji pridonose razvoju proljeva povezanog s *Clostridium difficile*. Sojevi *C. difficile* koji proizvode hipertoksine uzrokuju povećani morbiditet i mortalitet jer te infekcije mogu biti otporne na antimikrobnu terapiju i zahtijevati kolektomiju. Proljev povezan s *Clostridium difficile* mora se razmotriti u svih bolesnika s proljevom nakon primjene

antibiotika. Potrebno je pažljivo uzeti anamnezu jer je pojava proljeva povezanog s *Clostridium difficile* zabilježena i dva mjeseca nakon primjene antibakterijskih sredstava.

Oslabljena bubrežna funkcija: U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (GFR <10 ml/min) zabilježena je 33% veća sistemska izloženost azitromicinu.

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 ne može se potpuno isključiti ni pri primjeni azitromicina u bolesnika u kojih postoji povećan rizik od produljene repolarizacije srca (vidi poglavlje 4.8 Nuspojave) te je stoga potreban oprez u bolesnika:

- s nasljednim ili dokumentiranim produljenim QT intervalom
- koji trenutno dobivaju druge djelatne tvari za koje se zna da produžuju QT interval, primjerice antiaritmike klase IA i III, cisaprid i terfenadin
- s poremećajem elektrolita, a posebno u slučaju hipokalemije i hipomagnezemije
- s klinički značajnom bradikardijom, srčanom aritmijom ili teškom srčanom insuficijencijom.

Miastenija gravis: Pogoršanje simptoma miastenije gravis i novi početak miasteničnog sindroma zabilježeni su u bolesnika koji su primali azitromicin (vidi Poglavlje 4.8).

Streptokokne infekcije: Penicilin je obično lijek izbora u liječenju faringitisa/tonzilitisa uzrokovanog organizmom *Streptococcus pyogenes* te se rabi i kao profilaksa u akutnoj reumatskoj groznici. Azitromicin je općenito djelotvoran protiv streptokoka ždrijela, ali ne postoje podaci koji bi pokazivali njegovu djelotvornost u sprječavanju akutne reumatske groznice.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Azitromicin valja davati s oprezom bolesnicima koji uzimaju druge lijekove koji mogu produljiti QT interval (vidi Poglavlje 4.4).

Antacidi: U farmakokinetičkom ispitivanju učinaka istodobne primjene antacida i azitromicina, nije zabilježen učinak na cjelokupnu bioraspoloživost iako su vršne koncentracije u serumu

smanjenje za oko 25%. U bolesnika koji uzimaju i azitromicin i antacide, lijekovi se ne smiju uzimati istodobno. Azitromicin valja uzeti najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon antacida.

Cetirizin: U zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena azitromicina u trajanju od 5 dana i cetirizina u dozi od 20 mg u stanju ravnoteže nije dovela do farmakokinetičkih interakcija ili značajnih promjena u QT intervalu.

Didanozin: Istodobna primjena dnevnih doza od 1200 mg azitromicina s didanozinom u šest ispitanika nije utjecala na farmakokinetiku didanozina u odnosu na istodobnu primjenu s placebo.

Digoksin: Zabilježeno je da neki makrolidni antibiotici oštećuju mikrobni metabolizam digoksina u crijevima nekih bolesnika. U bolesnika koji istodobno uzimaju azitromicin, srodni azalidni antibiotik, i digoksin, valja imati na umu mogućnost rasta razina digoksina.

Zidovudin: Jednokratne doze od 1000 mg i višekratne doze od 1200 mg ili 600 mg azitromicina imale su manji učinak na farmakokinetiku u plazmi ili urinarno lučenje zidovudina ili njegovog metabolita glukuronida. Međutim, primjena azitromicina povećala je koncentracije fosforiliranog zidovudina, klinički aktivnog metabolita, u mononuklearnim stanicama u perifernom krvotoku. Klinički značaj ovih nalaza nije jasan, ali može biti koristan za bolesnike.

Azitromicin nema značajnih interakcija s jetrenim citokromom P450. Ne smatra se da ulazi u farmakokinetičke interakcije za razliku od eritromicina i drugih makrolida. Pri primjeni azitromicina ne dolazi do indukcije jetrenog citokroma P450 ili inaktivacije putem kompleksa citokroma i metabolita.

Ergoatamin: Zbog teorijske mogućnosti ergotizma, ne preporučuje se istodobna primjena azitromicina i derivata ergotamina (vidi poglavlje 4.4 Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi).

Provedena su ispitivanja farmakokinetičkih interakcija između azitromicina i sljedećih lijekova za koje se zna da se značajno metaboliziraju uz posredovanje citokroma P450.

Atorvastatin: Istodobnom primjenom atorvastatina (10 mg dnevno) i azitromicina (500 mg dnevno) nisu promijenjene koncentracije atorvastatina u plazmi (na osnovi pokusa inhibicije HMG KoA reduktaze).

Karbamazepin: U ispitivanju farmakokinetičkih interakcija provedenom u zdravih dobrovoljaca, azitromicin nije značajno djelovao na razine karbamezepina ili njegovog aktivnog metabolita u plazmi.

Cimetidin: U farmakokinetičkom ispitivanju učinaka jednokratne doze cimetidina, primijenjene 2 sata prije azitromicina, na farmakokinetiku azitromicina, nisu zamijećene promjene u farmakokinetici azitromicina.

Oralni kumarinski antikoagulansi: U ispitivanju farmakokinetičkih interakcija, azitromicin nije promijenio antikoagulacijski učinak jednokratne doze varfarina od 15 mg primijenjene u zdravih dobrovoljaca. Nakon što je lijek stavljen na tržište, zabilježen je jači antikoagulacijski učinak nakon istodobne primjene azitromicina i oralnih kumarinskih antikoagulanasa. Iako uzročno-posljedična veza nije utvrđena, treba se razmotriti učestalost provjere protrombinskog vremena kad se azitromicin daje bolesnicima koji uzimaju i oralne kumarinske antikoagulanse.

Ciklosporin: U farmakokinetičkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima koji su primali dnevnu dozu od 500 mg azitromicina kroz usta tokom 3 dana i koji su nakon toga uzeli jednokratnu dozu od 10 mg/kg ciklosporina kroz usta, C_{max} i AUC₀₋₅ vrijednosti ciklosporina bile su značajno povišene. Stoga ove lijekove treba istodobno primjenjivati s oprezom. Ako je potrebna istodobna primjena ovih lijekova, treba pratiti razine ciklosporina i dozu podesiti u skladu s time.

Efavirenz: Istodobna primjena jednokratne doze od 600 mg azitromicina i 400 mg efavirenza dnevno tokom 7 dana nije dovela do klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija.

Flukonazol: Istodobna primjena jednokratne doze od 1200 mg azitromicina nije promijenila farmakokinetiku jednokratne doze od 800 mg flukonazola. Ukupna izloženost i vrijeme polueliminacije azitromicina nisu promijenjeni istodobnom primjenom flukonazola. Međutim, zabilježeno je klinički beznačajno smanjenje C_{max} (18%) azitromicina.

Indinavir: Istodobna primjena jednokratne doze od 1200 mg azitromicina nije statistički značajno utjecala na farmakokinetiku indinavira primijenjenog u dozi od 800 mg tri puta dnevno tokom 5 dana.

Metilprednizolon: U ispitivanju farmakokinetičkih interakcija provedenom u zdravih dobrovoljaca, azitromicin nije značajno utjecao na farmakokinetiku metilprednizolona.

Midazolam: U zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena azitromicina od 500 mg dnevno tokom 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 ravnoteže (750 mg tri puta dnevno) rezultirala je povećanim koncentracijama azitromicina. Nisu zabilježene klinički značajne nuspojave i dozu nije potrebno podešavati.

Rifabutin: Istodobna primjena azitromicina i rifabutina nije utjecala na koncentracije bilo kojeg od ta dva lijeka u serumu. Neutropenija je zabilježena u ispitanika koji su istodobno primali azitromicin i rifabutin. Iako je neutropenija povezana s uporabom rifabutina, nije utvrđena uzročno-posljedična veza u kombinaciji s azitromicinom (vidi Poglavlje 4.8 Nuspojave).

Sildenafil: U zdravih muških dobrovoljaca, nije bilo dokaza o djelovanju azitromicina (500 mg dnevno tokom 3 dana) na AUC i C_{max} vrijednosti ili sildenafilu ili njegovog glavnog metabolita u krvotoku.

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

Teofilin: Ne postoje dokazi o klinički značajnim farmakokinetičkim interakcijama tokom istodobne primjene azitromicina i teofilina u zdravih dobrovoljaca.

Triazolam: U 14 zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena azitromicina 500 mg na Dan 1 i 250 mg na Dan 2 uz 0,125 mg triazolama na Dan 2 nije značajno djelovala na farmakokinetičke varijable triazolama u odnosu na istodobnu primjenu triazolama i placeba.

Trimetoprim/sulfametoksazol: Istodobna primjena trimetoprima/sulfametoksazola DS (160 mg/800 mg) tokom 7 dana i azitromicina od 1200 mg na Dan 7. nije značajno utjecala na vršne koncentracije, ukupnu izloženost ili urinarno lučenje bilo trimetoprima ili sulfametoksazola. Koncentracije azitromicina u serumu bile su slične onima u drugim ispitivanjima.

4.6 Trudnoća i dojenje

Primjena u trudnoći

Studije u životinja su pokazale da azitromicin prolazi kroz placentu u fetus, ali nisu uočena oštećenja fetusa. Nema adekvatnih i kontroliranih studija u trudnica. Budući da se na osnovu studija u životinja ne može uvijek predvidjeti odgovor u ljudi, azitromicin treba primijeniti tokom trudnoće samo kad je neophodno.

Primjena tokom dojenja

Nema podataka o izlučivanju azitromicina u mlijeko. Stoga azitromicin treba primijeniti samo ako liječnik procijeni da potencijalna dobit za majku premašuje potencijalni rizik za dijete.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Nema podataka o utjecaju azitromicina na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama.

4.8 Nuspojave

Donja tablica pokazuje nuspojave prijavljene tokom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet, a navedene su po organskim sistemima i učestalosti. Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u kurzivu.

Nuspojave su razvrstane po učestalosti kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); vrlo rijetko ($< 1/10.000$), nije poznato (ne može se procijeniti na osnovi raspoloživih podataka). Nuspojave se u svakoj skupini učestalosti navode od jače prema manje ozbiljnima.

Nuspojave koje su možda ili vjerojatno povezane s azitromicinom na osnovi kliničkih ispitivanja ili praćenja lijeka na tržištu:

Sistem organa	Nuspojave	Učestalost
Infekcije i infestacije	Kandidijaza, oralna kandidijaza, vaginalna infekcija <i>Pseudomembranski kolitis</i> (vidi Poglavlje 4.4.)	Manje često Nije poznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Leukopenija, neutropenija <i>Trombocitopenija, hemolitička anemija</i>	Manje često Nije poznato
Poremećaji imunološkog sistema	Angioedem, preosjetljivost <i>Anafilaktičke reakcije</i> (vidi Poglavlje 4.4)	Manje često Nije poznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	Anoreksija	Često
Psihijatrijski poremećaji	Nervoza Nemir <i>Agresija, tjeskoba</i>	Manje često Rijetko Nije poznato
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica, glavobolja, parestezija, disgeuzija Hipoestezija, pospanost, nesanica <i>Sinkopa, konvulzije,</i>	Često Manje često Nije poznato

	<i>psihomotorička hiperaktivnost, anozmija, ageuzija, parosomnija</i> <i>Miastenija gravis (vidi Poglavlje 4.4)</i>	
Poremećaji oka	Oštećenje vida	Često
Poremećaji uha i labirinta	Gluhoća Oštećenje sluha, tinitus Vrtoglavica	Često Manje često Rijetko
Srčani poremećaji	Palpitacije <i>Torsade de pointes (vidi Poglavlje 4.4), aritmija (vidi Poglavlje 4.4), uključujući ventrikularnu tahikardiju</i>	Manje često Nije poznato
Krvožilni poremećaji	<i>Hipotenzija</i>	Nije poznato
Poremećaji probavnog sistema	Proljev, abdominalni bolovi, mučnina, nadutost Povraćanje, dispepsija Gastritis, zatvor <i>Pankreatitis, diskoloracija jezika</i>	Vrlo često Često Manje često Nije poznato
Poremećaji jetre i žući	Hepatitis Poremećaj jetrene funkcije <i>Zatajenje jetara (vidi Poglavlje 4.4)*, jaki hepatitis, jetrena nekroza, kolestatska žutica</i>	Manje često Rijetko Nije poznato
Poremećaji kože i potkožnog	Osip, svrbež	Često

tkiva	Stevens-Johnsonov sindrom, fotoosjetljivost, urtikarija <i>Toksična epidermlna nekroliza, multiformni eritem</i>	Manje često Nije poznato
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Artralgija	Često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	<i>Akutno zatajenje bubrega, intersticijski nefritis</i>	Nije poznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor Bol u prsima, edem, slabost, astenija	Često Manje često
Pretrage	Smanjen broj limfocita, povećan broj eozinofila, smanjeni bikarbonati u krvi Rast aspartat aminotransferaze, rast alanin aminotransferaze, pad bilirubina u krvi, rast uree u krvi, rast kreatinina u krvi, poremećaj kalija u krvi <i>Produljen QT interval na elektrokardiogramu (vidi poglavlje 4.4)</i>	Često Manje često Nije poznato

*rijetko dovode do smrtnih slučajeva

4.9 Predoziranje

Nuspojave uočene pri dozama višima od preporučenih, bile su slične onima nakon primjene 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

Farmakoterpijska skupina

J01FA10 - Pripravci za liječenje sistemnih infekcija; Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sistemnu primjenu; Makrolidi, linkozamidi i streptogramini; Makrolidi

Mehanizam djelovanja

Sumamed je antibiotik širokog spektra djelovanja, prvi predstavnik nove podskupine makrolidnih antibiotika nazvane azalidi. 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 je vezanje na 50 S podjedinicu ribosoma, čime se remeti sinteza bakterijskih bjelančevina i translokacija peptida.

Mehanizam rezistencije

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

Potpuna unakrsna rezistencija postoji između slijedećih mikroorganizama: *Streptococcus pneumoniae*, beta-hemolitički streptokok grupe A, *Enterococcus faecalis* i *Stafilococcus aureus*, uključujući meticilin rezistentan *S. aureus* (MRSA) na eritromicin, azitromicin, ostale makrolide i linkozamide.

Granične koncentracije (Breakpoints)

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) kliničke granične koncentracije minimalnih inhibitornih koncentracija (MIC) (verzija 1.4, 2009):

Uzročnik	Granične koncentracije vezane uz vrstu (S≤/R>)	
	Osjetljiv (S)	Otporan (R)
<i>Staphylococcus</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> ²	≤ 0,12 mg/l	> 4 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l

1 Eritromicin se može upotrebljavati u određivanju osjetljivosti navedenih bakterija na druge makrolide (azitromicin, klaritromicin i roksitromicin). Makrolidi primijenjeni u venu djeluju na *Legionella pneumophila* (minimalna inhibitorna koncentracija eritromicina ≤1 mg/L za izolate divljeg tipa). Makrolidi se rabe u liječenju infekcija uzrokovanih organizmom *Campylobacter jejuni* (minimalna inhibitorna koncentracija eritromicina ≤4 mg/L za izolate divljeg tipa). Azitromicin se rabi u liječenju infekcija uzorkovanih organizmima *S. typhi* (minimalna inhibitorna koncentracija ≤16 mg/L za izolate divljeg tipa) i *Shigella spp.*

2 Korelacija između minimalnih inhibitornih koncentracija makrolida za *H. influenzae* i kliničkog ishoda je loša, posebice kod težih infekcija. Stoga su granične koncentracije za makrolide i povezane antibiotike određene tako da se za *H. Influenzae* divljeg tipa kategoriziraju kao srednja vrijednost.

Osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije može se razlikovati geografski i vremenski za odabrane uzročnike i lokalna informacija o rezistenciji je poželjna, posebice kada se liječe teže infekcije. Kada je potrebno, treba zatražiti savjet stručnjaka ako je lokalna prevalencija rezistencije takva da je upitna korist lijeka u nekoliko posljednjih tipova infekcija.

Antimikrobni spektar azitromicina

OBIČNO OSJETLJIVI UZROČNICI
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Staphylococcus aureus</i> Meticilin-osjetljiv
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicilin-osjetljiv
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobni Gram-negativni mikroorganizmi
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Aerobni mikroorganizmi
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Porphyriomonas spp.</i>
Ostali mikroorganizmi
<i>Chlamydia trachomatis</i>
UZROČNICI, ČIJA STEČENA REZISTENCIJA MOŽE BITI PROBLEM
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Penicilin-intermedijarno rezistentan Penicilin –rezistentan
PRIROĐENO REZISTENTNI MIKROORGANIZMI
Aerobni Gram-pozitivni mikroorganizmi
<i>Enterococcus faecalis</i>
Staphylococci MRSA, MRSE*
Anaerobni mikroorganizmi
Bacteroides fragilis grupa

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Raspodjela

Oralno primijenjen azitromicin brzo prelazi iz plazme u tkiva i organe. Farmakokinetičkim studijama se pokazalo da azitromicin u tkivima postiže koncentracije i do 50 puta više nego u plazmi, što ukazuje da se lijek snažno veže za tkiva.

Vežanje 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 serumu.

Srednja vrijednost volumena raspodjele azitromicina u stanju dinamičke ravnoteže (VV_{ss}) je 31 l/kg.

Izlučivanje

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

Oko 12% intravenski primijenjenog azitromicina izlučuje se nepromijenjeno u urinu tokom slijedeća 3 dana. Osobito visoke koncentracije nepromijenjenog azitromicina prisutne su u humanoju žuči. Također je u žuči nađeno deset metabolita, koji su nastali N- i O-demetilacijom, hidroksilacijom dezozamina i aglikonskog prstena te cijepanjem kladinoznih konjugata. Usporedba HPLC i mikrobiološke metode pokazuje da metaboliti nisu mikrobiološki aktivni.

U ispitivanjima na životinjama nađene su visoke koncentracije azitromicina u fagocitima. Također je utvrđeno da se više koncentracije azitromicina oslobađaju za vrijeme aktivne fagocitoze nego za vrijeme inaktivne fagocitaze. Stoga je, u ispitivanjima na životinjama, izmjerena visoka koncentracija azitromicina u upalnim fokusima.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima na životinjama, u kojima su primijenjene doze azitromicina bile i do 40 puta više od kliničkih doza, azitromicin je uzrokovao reverzibilnu fosfolipidozu, ali u pravilu nisu uočene toksikološke posljedice s tim u vezi.

Azitromicin nije uzrokovao toksične reakcije u bolesnika kada se davao u skladu s preporukama.

Karcinogeni potencijal

Karcinogenost azitromicina nije ispitivana, obzirom na predviđenu kratkotrajnu primjenu u čovjeka i odsutnost znakova karcinogenog potencijala.

Mutageni potencijal

Azitromicin nije pokazao mutageni potencijal u standardnim *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima genske i kromosomske mutagenosti.

Reproduktivna toksičnost

Embriotoksičnost je ispitivana u miševa i štakora. Nisu opaženi teratogeni učinci azitromicina. U skotnih štakorica koje su primale doze od 100 i 200 mg/kg azitromicina dnevno opaženo je smanjeno dobivanje na težini i slabija fetalna osifikacija. U ispitivanju perinatalne i postnatalne toksičnosti u štakora je uz doze ≥ 50 mg/kg/dnevno opažena blaga retardacija fizičkog razvoja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

Kalcij hidrogenfosfat, bezvodni

Hipromeloza

Kukuruzni škrob

Preželatinizirani škrob

Mikrokristalna celuloza

Natrij laurilsulfat

Magnezij stearat

Film ovojnica:

Hipromeloza

Indigotin lake (E132)

Titan dioksid (E171)

Polisorbat 80

Talk

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3 Rok trajanja

36 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

3 (1x3) filmom obložene tablete u blister (PVC/Al) pakiranju

6.6 Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Ne postoje posebne upute o upotrebi/rukovanju.

7. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

PLIVA d.o.o. Sarajevo

Trg heroja 10, Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

9. BROJ I DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET ILI OBNOVE ODOBRENJA

10. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Maj, 2010