

Priloga III

Spremembe zadevnih poglavij informacij o zdravilu

Opomba:

Te spremembe zadevnih poglavij informacij o zdravilu so rezultat napotitvenega postopka.

Pristojni organi držav članic lahko kasneje posodobijo informacije o zdravilu v sodelovanju z referenčno državo članico, če je to primerno, v skladu s postopki iz poglavja 4 naslova III Direktive 2001/83/ES.

Spremembe zadevnih poglavij informacij o zdravilu

Obstoječe informacije o zdravilu je treba spremeniti (vstaviti, nadomestiti ali izbrisati besedilo, kot je ustrezno) v skladu z dogovorjenim besedilom spodaj.

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

**Trdne peroralne formulacije (filmsko obložene tablete in trde kapsule)
(odobrene jakosti: 125 mg, 250 mg, 500 mg, 600 mg) in
disperzibilne tablete (odobrene jakosti: 250 mg, 500 mg, 600 mg, 1000 mg)]**

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj. Indikacije se sme navesti samo, če je zdravilo že odobreno za zadevno bolezen.

Besedilo, povezano z naslednjimi indikacijami, je treba odstraniti po celotnem dokumentu:

- okužbe želodca in dvanajstnika, ki jih povzroča *Helicobacter pylori*;
- zdravljenje (zmernih) navadnih aken;
- preprečevanje poslabšanj eozinofilne in neozinofilne astme.]

Zdravilo <izmišljeno ime> je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb pri odraslih in mladostnikih s telesno maso vsaj 45 kg (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- akutni streptokokni tonzilitis in faringitis;
- akutni bakterijski sinusitis;
- akutni bakterijski otitis media;
- zunajbolnišnična pljučnica (CAP – community-acquired pneumonia);
- akutne bakterijske okužbe kože in kožnih struktur (ABSSSI – acute bacterial skin and skin structure infections);
- migrirajoči eritem (zgodnja lokalizirana lymška borelioza);
- parodontalni abscesi in parodontitis;
- uretritis in cervicitis, ki ju povzroča *Chlamydia trachomatis*;
- uretritis in cervicitis, ki ju povzroča *Neisseria gonorrhoeae*, v kombinaciji z drugim ustreznim protibakterijskim zdravilom (npr. ceftriakson);
- kronični prostatitis, ki ga povzroča *Chlamydia trachomatis*;
- mehki čankar;
- diseminirana okužba s kompleksom *Mycobacterium avium* (DMAC – disseminated *Mycobacterium avium* complex) pri ljudeh, ki imajo napredovalo okužbo s HIV, v kombinaciji z etambutolom.

Zdravilo <izmišljeno ime> je indicirano tudi za profilakso okužbe s kompleksom *Mycobacterium avium* (MAC – *Mycobacterium avium* complex) pri ljudeh s HIV z nezadostno imunsko obnovo.

Zdravilo <izmišljeno ime> je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z akutnim poslabšanjem kroničnega bronhitisa ali z medenično vnetno boleznijo, pri slednji vedno v kombinaciji z drugim(-i) ustreznim(-i) protibakterijskim(-i) zdravilom(-i) (npr. metronidazol).

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki s telesno maso vsaj 45 kg

Azitromicin je treba dati v obliki enkratnega dnevnega odmerka.

[Priporočila za odmerjanje v preglednici 1 morajo biti skladna s poglavjem 3 in poglavjem 4.1: preglednica mora vključevati samo informacije o odmerjanju za odobrene indikacije; 5-dnevni režim se sme v spodnjo preglednico odmerjanja vključiti samo, če ga je mogoče dati z zadevnim zdravilom, npr. 250 mg tabletami ali 500 mg tabletami z razdelilno zarezo, namenjeno delitvi tablete na dva enaka odmerka]

Preglednica 1: Priporočila za odmerjanje pri odraslih in mladostnikih s telesno maso vsaj 45 kg

Indikacija	Režim odmerjanja azitromicina
Akutni streptokokni tonzilitis in faringitis	500 mg/dan, 3 dni ali 500 mg na 1. dan, nato 250 mg/dan od 2. do 5. dne
Akutni bakterijski sinusitis	
Akutni bakterijski otitis media	
Akutno poslabšanje kroničnega bronhitisa*	
Zunajbolnišnična pljučnica [#]	
Akutne bakterijske okužbe kože in kožnih struktur	
Parodontalni abscesi in parodontitis	1000 mg na 1. dan, nato 500 mg/dan od 2. do 10. dne
Migrirajoči eritem (zgodnja lokalizirana lymška borelioza)	
Uretritis in cervicitis, ki ju povzroča <i>Chlamydia trachomatis</i>	
Uretritis in cervicitis, ki ju povzroča <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , v kombinaciji z drugim ustreznim protibakterijskim zdravilom (npr. ceftriakson)	1000 mg ali 2000 mg* v enkratnem odmerku
Medenična vnetna bolezen, v kombinaciji z drugim(-i) ustreznim(-i) zdravilom(-i) (npr. metronidazol)* ⁺	Samo za prehod na peroralno zdravljenje po intravenskem dajanju, če je klinično indicirano: 250 mg enkrat na dan do dokončanja 7-dnevnega cikla zdravljenja
Kronični prostatitis, ki ga povzroča <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/dan 3 zaporedne dni na teden, 3 tedne (skupni odmerek: 4500 mg)
Mehki čankar	1000 mg v enkratnem odmerku
Zdravljenje diseminirane okužbe s kompleksom <i>Mycobacterium avium</i> (DMAC) pri ljudeh, ki	<500 mg> ali <600 mg> enkrat na dan

imajo napredovalo okužbo s HIV (v kombinaciji z etambutolom)	
Profilaksa okužb s kompleksom <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) pri ljudeh s HIV z nezadostno imunsko obnovo	<1200 mg> ali <1250 mg> enkrat na teden
*Samo za zdravljenje odraslih. #Pri odraslih lahko peroralno zdravljenje tudi sledi intravenskemu zdravljenju, če je klinično indicirano, do dokončanja celotnega 7- do 10-dnevnega cikla zdravljenja (za podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za i.v. formulacije azitromicina). †Peroralni azitromicin se ne sme uporabljati za začetno zdravljenje medenične vnetne bolezni (za podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za i.v. formulacije azitromicina). Upoštevati je treba režime zdravljenja, odmerke in trajanje zdravljenja, ki so priporočeni v posodobljenih smernicah zdravljenja za posamezno indikacijo.	

Pozabljeni odmerek

Če je od pozabljenega odmerka minilo 12 ur ali manj, je treba bolniku svetovati, naj ga vzame čim prej in nato naslednji odmerek vzame ob običajnem času. Če je od časa, ko bolnik običajno vzame odmerek, minilo več kot 12 ur, mu je treba svetovati, naj počaka do naslednjega načrtovanega odmerka.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR – glomerular filtration rate) ≥ 10 ml/min prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih z GFR < 10 ml/min je treba azitromicin dajati previdno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughu) ali zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu) prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Podatkov pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) ni na voljo. Zato je treba pri teh bolnikih azitromicin dajati previdno (glejte poglavje 4.4).

Starejši

Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Ker je pri starejših bolnikih večja možnost za pojav proaritmčnih stanj, je zaradi tveganja za pojav srčne aritmije in *torsades de pointes* priporočljiva posebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

[če je zdravilo indicirano za zdravljenje medenične vnetne bolezni pri odraslih bolnikih]

Varnost in učinkovitost zdravila <izmišljeno ime> za zdravljenje mladostnic z medenično vnetno boleznijo nista bili dokazani.

[če je zdravilo indicirano za zdravljenje akutnega poslabšanja kroničnega bronhitisa pri odraslih bolnikih]

Zdravilo <izmišljeno ime> ni namenjeno za zdravljenje akutnih poslabšanj kroničnega bronhitisa pri pediatričnih bolnikih.

*[če je zdravilo indicirano za zdravljenje in/ali profilakso okužb s kompleksom *Mycobacterium avium*]*

Varnost in učinkovitost uporabe zdravila <izmišljeno ime> za preprečevanje ali zdravljenje okužb s kompleksom *Mycobacterium avium* pri pediatričnih bolnikih, starih < 12 let, nista bili dokazani.

[Tablete/kapsule: pri vseh zdravilih s katero koli od teh farmacevtskih oblik je treba vključiti naslednje informacije]

Na voljo so druge farmacevtske oblike, ki so morda primernejše za zdravljenje bolnikov, ki ne morejo pogoltniti <tablet/kapsul>, in pediatričnih bolnikov s telesno maso manj kot 45 kg.

[Disperzibilne tablete: pri vseh zdravilih s to farmacevtsko obliko je treba vključiti naslednje informacije]
Na voljo so druga zdravila z jakostmi, ki so primernejše za zdravljenje pediatričnih bolnikov s telesno maso manj kot 45 kg.

Način uporabe

[Izbrati je treba ustrezne informacije, specifične za zdravilo, v skladu z informacijami v poglavju 3; če je v isti povzetek glavnih značilnosti zdravila vključena več kot ena jakost in/ali formulacija, mora biti v informacijah namesto farmacevtske oblike navedeno izmišljeno ime]

[Tablete (brez kakršne koli razdelilne zareze)]

za peroralno uporabo

Tablete je treba pogoltniti cele kot enkratni dnevni odmerek in jih je mogoče jemati z obrokom ali brez njega. Dajanje tik pred obrokom lahko izboljša gastrointestinalno prenašanje zdravila.

[Tablete (z razdelilno zarezo, namenjeno lažjemu požiranju)]

za peroralno uporabo

Tablete je mogoče jemati z obrokom ali brez njega. Dajanje tik pred obrokom lahko izboljša gastrointestinalno prenašanje zdravila.

Tablete je treba pogoltniti cele ali jih razpoloviti za lažje požiranje in vzeti kot enkratni dnevni odmerek.

[Tablete (z razdelilno zarezo, namenjeno prilagoditvi odmerka)]

za peroralno uporabo

Tablete je mogoče jemati z obrokom ali brez njega. Dajanje tik pred obrokom lahko izboljša gastrointestinalno prenašanje zdravila.

Tablete se lahko delijo na dve enaki polovici za prilagoditev odmerka. Celo tableto ali polovico tablete je treba vzeti kot enkratni dnevni odmerek v skladu s priporočili za odmerjanje.

[Trde kapsule]

za peroralno uporabo

Kapsule je treba pogoltniti cele kot enkratni dnevni odmerek, bodisi vsaj 1 uro pred obrokom ali 2 uri po obroku.

[Disperzibilne tablete (s podatki o združljivosti in volumnu)]

za peroralno uporabo

Tableto je treba dispergirati z mešanjem v zadostni količini tekočine (najmanj 30 ml), kot je voda, jabolčni ali pomarančni sok, dokler ne nastane fina suspenzija, ki jo je treba nemudoma zaužiti. Morebitni preostanek suspenzije je treba resuspendirati v majhni količini vode in zaužiti. Suspenzijo je mogoče jemati s hrano ali brez nje. Dajanje tik pred obrokom lahko izboljša gastrointestinalno prenašanje zdravila.

[Disperzibilne tablete (brez podatkov o združljivosti in volumnu)]

za peroralno uporabo

Celo tableto je treba dispergirati z mešanjem v kozarcu vode, dokler ne nastane fina suspenzija, ki jo je treba nemudoma zaužiti. Morebitni preostanek suspenzije je treba resuspendirati v majhni količini vode in zaužiti. Suspenzijo je mogoče jemati s hrano ali brez nje. Dajanje tik pred obrokom lahko izboljša gastrointestinalno prenašanje zdravila.

4.3 Kontraindikacije

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Potencial za odpornost

Pri uporabi azitromicina bi lahko prišlo do razvoja odpornosti, povezanega z dolgotrajno prisotnostjo in zniževanjem ravni v plazmi in tkivih po koncu zdravljenja (glejte poglavje 5.2). Zdravljenje z azitromicinom se sme uvesti šele po skrbni oceni koristi in tveganj, z upoštevanjem lokalne prevalece odpornosti, in kadar prednostni režimi zdravljenja niso indicirani.

Hude kožne in preobčutljivostne reakcije

V povezavi z zdravljenjem z azitromicinom so poročali o redkih resnih alergijskih reakcijah, vključno z angioedemom in anafilaksijo (redko s smrtnim izidom), hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR – severe cutaneous adverse reaction), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN), reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) in akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP), ki so lahko življenje ogrožajoči ali smrtni (glejte poglavje 4.8). Pri predpisovanju zdravila je treba bolnike opozoriti na znake in simptome ter jih skrbno spremljati glede kožnih reakcij. Nekatere od teh reakcij pri uporabi azitromicina so povzročile ponavljajoče se simptome ter so zahtevale daljše obdobje opazovanja in zdravljenja. Ob pojavu alergijske reakcije je treba zdravljenje z azitromicinom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Zdravniki se morajo zavedati, da po prekinitvi simptomatskega zdravljenja lahko pride do ponovnega pojava simptomov alergije.

Podaljšanje intervala QT

Pri zdravljenju z drugimi makrolidi, vključno z azitromicinom, so opazili podaljšano srčno repolarizacijo in podaljšanje intervala QT, ki pomenita tveganje za pojav srčne aritmije in *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.8). Ker naslednje situacije lahko povzročijo povečano tveganje za ventrikularne aritmije (vključno s *torsades de pointes*), ki lahko privedejo do srčnega zastoja, je treba azitromicin uporabljati previdno pri bolnikih z obstoječimi proaritmičnimi stanji (zlasti pri ženskah in starejših bolnikih), kot so bolniki:

- s prirojenim ali dokumentiranim podaljšanjem intervala QT;
- ki trenutno prejemajo zdravljenje z drugimi učinkovinami, za katere je znano, da podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.5);
- z motnjami elektrolitov, zlasti v primeru hipokaliemije in hipomagneziemije;
- s klinično pomembno bradikardijo, srčno aritmijo ali hudo srčno insuficienco;
- starejši bolniki: starejši bolniki so lahko dovzetnejši za učinke na interval QT, povezane z zdravilom.

Hepatotoksičnost

Ker so jetra glavna pot izločanja azitromicina, je treba azitromicin pri bolnikih s pomembno boleznijo jeter uporabljati previdno. Pri uporabi azitromicina so poročali o primerih fulminantnega hepatitisa, ki lahko privede do življenja ogrožajoče odpovedi jeter. Pri uporabi azitromicina so poročali tudi o hepatitisu, holestatski zlatenici, nekrozi jeter in odpovedi jeter; nekateri med njimi so bili smrtni (glejte poglavje 4.8). Nekateri bolniki imajo lahko obstoječo bolezen jeter ali jemljejo druga hepatotoksična zdravila. Bolnikom je treba svetovati, naj ob pojavu znakov in simptomov disfunkcije jeter, kot je hitro razvijajoča se astenija v povezavi z zlatenico, temnim urinom, dovzetnostjo za krvavitve ali encefalopatijo

jeter, prenehajo z uporabo azitromicina in se posvetujejo z zdravnikom. V takšnih primerih je treba nemudoma opraviti teste/preiskave delovanja jeter.

Driska, povezana s *Clostridioides difficile* (CDAD – *Clostridioides difficile* associated diarrhoea), in psevdomembranski kolitis

Pri uporabi azitromicina so poročali o CDAD in psevdomembranskem kolitisu, ki sta lahko v razponu od blage driske do kolitisa s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki se jim med dajanjem azitromicina ali po tem pojavi driska, je treba pomisliti na CDAD in psevdomembranski kolitis. Treba je razmisliti o prekinitvi zdravljenja z azitromicinom in uporabi podpornih ukrepov, skupaj z dajanjem specifičnega zdravljenja za *C. difficile*. Zdravil, ki zavirajo peristaltiko, se ne sme dajati.

Spolno prenosljive okužbe

Verjetnost za odpornost *Neisseria gonorrhoeae* proti makrolidom, vključno z azalidom azitromicinom, je zelo velika (glejte poglavje 5.1). Zato azitromicin ni priporočljiv za zdravljenje nezapletene gonoreje in medenične vnetne bolezni, razen če laboratorijski izvidi potrjujejo občutljivost organizma na azitromicin. Če tega stanja ne zdravimo ali ga zdravimo suboptimalno, lahko pride do poznega pojava zapletov, kot sta neplodnost in ektopična nosečnost.

Če razmišljamo o uporabi enkratnega odmerka azitromicina za zdravljenje uretritisa in cervicitisa, ki ju povzroča *N. gonorrhoeae* ali *C. trachomatis* (glejte poglavje 4.2), je treba izključiti sočasno urogenitalno okužbo z *Mycoplasma genitalium* zaradi velikega tveganja za pojav odpornosti pri tem organizmu.

Izključiti je treba tudi sočasno okužbo s *Treponema pallidum*, saj so simptomi sifilisa v inkubacijski dobi lahko prikriti, kar zakasni postavitve diagnoze.

Pri vseh bolnikih s spolno prenosljivimi urogenitalnimi okužbami je treba uvesti ustrezno protibakterijsko zdravljenje in opraviti kontrolne mikrobiološke preiskave.

Miastenija gravis

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z azitromicinom, so poročali o poslabšanih simptomov miastenije gravis in novem pojavu miasteničnega sindroma (glejte poglavje 4.8).

Neobčutljivi organizmi

Uporaba azitromicina lahko povzroči razrast neobčutljivih organizmov. V primeru pojava superinfekcije bodo morda potrebni začasna prekinitev zdravljenja ali drugi ustrezni ukrepi.

Derivati alkaloidov ergot

Pri bolnikih, ki so prejeli derivate alkaloidov ergot, je sočasno dajanje nekaterih makrolidnih antibiotikov povzročilo ergotizem. Podatkov o možnosti medsebojnega delovanja med alkaloidom ergot in azitromicinom ni. Zaradi teoretične možnosti pojava ergotizma, azitromicina ne smemo dajati sočasno z derivati alkaloidov ergot.

<Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom>

[V to poglavje je treba dodati opozorilo o kateri koli pomožni snovi, ki bi lahko privedla do neželenih učinkov, npr. pri bolnikih z določenimi presnovnimi motnjami (npr. fenilketonurijo, intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze) ali alergijami, v skladu s predlogo QRD. Vsak imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora navesti vse zadevne pomožne snovi in z njimi povezana opozorila za svoje formulacije.]

<Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.>

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Čeprav je azitromicin šibak zaviralec CYP450 in nima pomembnega medsebojnega delovanja s substrati CYP450, zaviranja CYP3A4 ni mogoče popolnoma izključiti. Zato je v primeru sočasnega dajanja substratov CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom priporočljiva previdnost.

Azitromicin je zaviralec prenašalca P-glikoproteina (P-gp). Sočasno dajanje azitromicina in substratov P-gp, kot sta digoksin in kolhicin, lahko poveča izpostavljenost tem substratom. Kar zadeva zdravila z ozkim terapevtskim indeksom, so potrebni previdnost ter ustrezno klinično in/ali terapevtsko spremljanje koncentracije zdravila in prilagajanje odmerka. V tem kontekstu je treba upoštevati razmeroma dolg razpolovni čas azitromicina (glejte poglavje 5.2).

Zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QT

Azitromicin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.4), kot so antiaritmiki razredov IA (npr. kinidin in prokainamid) in III (npr. dofetilid, amjodaron in sotalol), antipsihotiki (npr. pimozid), antidepresivi (npr. citalopram), fluorokinoloni (npr. moksifloksacin in levofloksacin), cisaprid, klorokin in hidroksiklorokin.

Informacije o medsebojnem delovanju azitromicina in morebitnih sočasnih zdravil so povzete v preglednici in besedilu spodaj. Opisana medsebojna delovanja zdravil temeljijo na kliničnih študijah medsebojnega delovanja zdravil, ki so jih opravili z azitromicinom, ali pa, kjer je navedeno, gre za morebitna medsebojna delovanja zdravil, do katerih lahko pride pri uporabi azitromicina.

Preglednica 2: Klinično pomembna medsebojna delovanja azitromicina in drugih zdravil

Zdravilo (terapevtsko področje)	Medsebojno delovanje učinek na izpostavljenost	Mehanizem	Priporočilo glede sočasnega dajanja
Atorvastatin (zaviralec reduktaze HMG CoA) Azitromicin 500 mg peroralno enkrat na dan, 3 dni. Atorvastatin 10 mg peroralno enkrat na dan.	azitromicin: ND atorvastatin: ↔ AUC ↔ C _{max}	Atorvastatin je substrat CYP3A4 in P-gp.	Potrebna je previdnost, ker so v obdobju trženja pri bolnikih, ki so prejemali azitromicin sočasno s statini, poročali o primerih rabdomiolize.
Ciklosporin (imunosupresiv) Azitromicin 500 mg peroralno enkrat na dan, 3 dni. Ciklosporin 10 mg/kg peroralno v obliki enkratnega odmerka.	azitromicin: ND ciklosporin: ↔ AUC ↑C _{max} 24 %	Ciklosporin je substrat CYP3A4 in P-gp z ozkim terapevtskim indeksom in/ali deluje kompetitivno pri izločanju z žolčem.	Med zdravljenjem z azitromicinom in po njem je treba izvajati ustrezno klinično spremljanje in terapevtsko spremljanje koncentracije zdravila. Po potrebi je treba prilagoditi odmere ciklosporina.
Kolhicin (protin)	azitromicin: ND kolhicin: ↑ 57 % AUC _{0-t} ↑ 22 % C _{max}	Kolhicin je substrat P-gp z ozkim terapevtskim indeksom.	Med zdravljenjem z azitromicinom in po njem je potrebno klinično spremljanje.
Dabigatran (peroralni antikoagulant)	ND <i>pričakovano:</i> ↑ dabigatran	Dabigatran je substrat P-gp z ozkim terapevtskim indeksom.	Potrebna je previdnost, ker podatki iz obdobja trženja kažejo na povečano tveganje za krvavitve pri bolnikih, ki prejemajo

			azitromicin sočasno z dabigatranom.
Digoksin (srčni glikozidi)	ND <i>pričakovano:</i> ↑ digoksin	Digoksin je substrat P-gp z ozkim terapevtskim indeksom.	Med zdravljenjem z azitromicinom in po njem je potrebno klinično spremljanje in po možnosti spremljanje ravni digoksina.
Varfarin (peroralni antikoagulant) Azitromicin 500 mg peroralno enkrat na dan 1. dan in nato 250 mg peroralno enkrat na dan 4 dni. Varfarin 15 mg peroralno v obliki enkratnega odmerka.	azitromicin: ND varfarin: ND V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil ni prišlo do sprememb protrombinskega časa, obstajajo pa poročila iz obdobja trženja o okrepljenem antikoagulantnem delovanju peroralnih antikoagulantov kumarinskega tipa ob sočasnem dajanju azitromicina.	Ni znan.	Med zdravljenjem z azitromicinom in po njem je treba razmisliti o pogostejšem spremljanju protrombinskega časa.
Opomba: statistično pomembne spremembe za več kot 10 % so prikazane kot „↑“ ali „↓“, brez spremembe kot „↔“, ni določeno pa kot „ND“.			

V kliničnih študijah, v katerih so ocenjevali morebitna medsebojna delovanja azitromicina in peroralnih antacidov (aluminijev hidroksid/magnezijev hidroksid), karbamazepina, cetirizina, cimetidina, efavirenza, flukonazola, metilprednizolona, midazolama, rifabutina, sildenafil, teofilina, triazolama, trimetoprima/sulfametoksazola in zidovudina, ni bilo klinično pomembnih sprememb v izpostavljenosti azitromicinu ali sočasno danim zdravilom.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Nosečnost

Študije vpliva na razmnoževanje pri živalih so izvedli pri koncentracijah odmerkov, ki so bili največ zmerno toksični za mater. V teh študijah ni bilo dokazov o teratogenih učinkih. Ustrezni in dobro nadzorovani študij pri nosečnicah pa niso opravili.

Iz opazovalnih študij obstaja velika količina podatkov o izpostavljenosti azitromicinu med nosečnostjo (več kot 7000 nosečnosti, izpostavljenih azitromicinu). Večina teh študij ne kaže povečanega tveganja za neželene učinke na plod, kot so večje prirojene malformacije ali srčno-žilne malformacije.

Epidemiološki dokazi, povezani s tveganjem za splav po izpostavljenosti azitromicinu v zgodnji nosečnosti, so nejasni. Študije na živalih ne kažejo škodljivega vpliva na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Azitromicin se lahko uporablja med nosečnostjo samo, če je klinično potrebno.

Dojenje

Azitromicin se v veliki meri izloča v materino mleko. Resnih neželenih učinkov azitromicina na dojene otroke niso opazili, vendar pa se pri dojenih novorojenčkih/otrocih tudi pri subterapevtskih odmerkih lahko pojavijo učinki, kot so driska, glivična okužba sluznice in preobčutljivost. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z azitromicinom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

V študijah plodnosti, ki so jih izvedli pri podganah, so po dajanju azitromicina opazili zmanjšano število nosečnosti. Pomen te ugotovitve za človeka ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Zdravilo <izmišljeno ime> ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali azitromicin, so poročali o omotici, dremavosti in konvulzijah, pri nekaterih bolnikih pa je prišlo do okvare vida in/ali sluha. To je treba upoštevati pri ocenjevanju bolnikove sposobnosti vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so med zdravljenjem najpogosteje poročali, vključujejo drisko, glavobol, bruhanje, bolečino v trebuhu, navzeo in nenormalne vrednosti laboratorijskih preiskav. Drugi pomembni neželeni učinki vključujejo anafilaktične reakcije, *torsades de pointes*, aritmijo, vključno z ventrikularno tahikardijo, psevdomembranski kolitis in odpoved jeter (glejte poglavje 4.4). V povezavi z zdravljenjem z azitromicinom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN), reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) in akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP) (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so jih ugotovili na podlagi izkušenj iz kliničnih preskušanj in nadzora v obdobju trženja, so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti.

[Informacije o neželenih učinkih, povezanih z zdravljenjem in/ali profilakso okužb z MAC, je treba vključiti samo, če je zdravilo indicirano za takšna zdravljenja.]

Pogostnosti pojava neželenih učinkov so opredeljene kot 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 vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3: Seznam neželenih učinkov

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
-----------------	--------------	---------	---------	-------	--------------------

Infekcijske in parazitske bolezni			okužba s kandido pljučnica glivična okužba bakterijska okužba vaginalna okužba faringitis gastroenteritis rinitis oralna kandidoza		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		zmanjšano število limfocitov zvečano število eozinofilcev zvečano število bazofilcev zvečano število monocitov zvečano število nevtrofilcev	levkopenija nevtropenija eozinofilija zvečano število trombocitov znižane vrednosti hematokrita		trombocitopenija hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema			angioedem preobčutljivost (glejte poglavje 4.4)		anafilaktična reakcija
Presnovne in prehranske motnje			pomanjkanje apetita ^{#2}		
Psihiatrične motnje			živčnost nespečnost	agitacija	tesnoba delirij halucinacije agresivnost
Bolezni živčevja		glavobol	omotica ^{#2} disgevizija ^{#2} parestezija ^{#2} somnolenca		miastenija gravis (glejte poglavje 4.4) epileptični napadi anozmija agevzija hipestezija ^{#3} psihomotorična hiperaktivnost parozmija sinkopa

Očesne bolezni			okvara vida ^{#2}		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			ušesna bolezen vrtoglavica		gluhost ^{#2} naglušnost ^{#3} tinitus ^{#3}
Srčne bolezni			palpitacije		<i>torsades de pointes</i> (glejte poglavje 4.4) aritmija, vključno z ventrikularno tahikardijo (glejte poglavje 4.4) podaljšanje intervala QT na elektrokardio gramu (glejte poglavje 4.4)
Žilne bolezni			vročinski oblivi		hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			dispneja bolezen dihal epistaksa		
Bolezni prebavil	driska nelagodje v trebuhu*	bruhanje bolečina v trebuhu ^{#1} navzea ^{#1}	gastritis zaprtje dispepsija disfagija napihnjeno trebuh suha usta razjede v ustih čezmerno izločanje sline eruktacija flatulenca ^{#1}		pankreatitis pseudomembranski kolitis (glejte poglavje 4.4) sprememba barve jezika
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			hepatitis* zvišane vrednosti aspartat-amin o-transferaze zvišane vrednosti alanin-amino-transferaze zvišane vrednosti bilirubina v krvi	nenormalno delovanje jeter holestatska zlatenica	odpoved jeter (glejte poglavje 4.4) fulminantni hepatitis nekroza jeter

			zvišane vrednosti alkalne fosfataze v krvi		
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj ^{#2} pruritus ^{#2} urtikarija dermatitis suha koža hiperhidroza	akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP) reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) fotosenzitivna reakcija ^{#3}	toksična epidermalna nekroliza Stevens-Johnsonov sindrom ^{#3} multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			osteoartritis mialgija bolečina v hrbtu bolečina v vratu		artralgija ^{#2}
Bolezni sečil			disurija bolečina v ledvicah zvišane vrednosti sečnine v krvi zvišane vrednosti kreatinina v krvi		akutna okvara ledvic tubulointersticijski nefritis
Motnje reprodukcije in dojk			vmesna krvavitev bolezen testisov		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			edem astenija splošno slabo počutje utrujenost ^{#2} edem obraza bolečina v prsnem košu pireksija bolečina periferni edem		
Preiskave		znižane vrednosti bikarbonata v krvi	nenormalne vrednosti kalija v krvi		

			zvišane vrednosti klorida v krvi zvišane vrednosti glukoze v krvi zvišane vrednosti bikarbonata v krvi nenormalne vrednosti natrija v krvi		
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih			zaplet po posegu		

*Te neželene učinke zdravila (ADR – adverse drug reaction) so opazili samo pri uporabi azitromicina za profilakso in/ali zdravljenje okužb z MAC.

#1 Pri MAC so bili ti ADR zelo pogosti ($> 1/10$).

#2 Pri MAC so bili ti ADR pogosti ($> 1/100$ do $< 1/10$).

#3 Pri MAC so bili ti ADR občasni ($> 1/1000$ do $< 1/100$).

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 **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Simptomi

Neželeni učinki, ki so se pojavili pri odmerkih, večjih od priporočenih, so bili podobni tistim, ki so jih opazili pri običajnih odmerkih (glejte poglavje 4.8). Tipični simptomi prevelikega odmerjanja azitromicina vključujejo gastrointestinalne simptome, tj. bruhanje, drisko, bolečino v trebuhu in navzeo.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja sta indicirana splošno simptomatsko zdravljenje in podpora vitalnih funkcij ter po potrebi dajanje medicinskega oglja ali izpiranje želodca.

Podatkov o učinkih dialize na izločanje azitromicina ni. Zaradi mehanizma izločanja azitromicina pa ni verjetno, da bi se učinkovina z dializo izločila v pomembnem obsegu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, makrolidi
oznaka ATC: J01FA10

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja azitromicina temelji na zaviranju sinteze bakterijskih beljakovin z vezavo na ribosomsko podenoto 50 S in zaviranjem translokacije peptidov.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Učinkovitost je v glavnem odvisna od razmerja med AUC (površina pod krivuljo) in MIK (minimalna inhibitorna koncentracija) povzročitelja.

Mehanizmi odpornosti

Odpornost proti azitromicinu lahko temelji na naslednjih mehanizmihi:

- Izločanje: Odpornost je lahko posledica povečanja števila izločevalnih črpalk v citoplazemski membrani. To velja samo za makrolide s 14- ali 15-členskimi obroči (t. i. fenotip M).
- Sprememba ciljne strukture: Afiniteta za vezavna mesta na ribosomih se zmanjša zaradi metilacije 23S rRNA, kar povzroči odpornost proti makrolidom (M), linkozamidom (L) in streptograminom skupine B (SB) (t. i. fenotip MLSB). Metilaze, ki povzročajo odpornost, kodirajo geni *erm*. Afiniteta za vezavna mesta na ribosomih se zmanjša tudi zaradi mutacij v ciljni strukturi 23S rRNA ali zaradi mutacij v beljakovinah velike podenote ribosomov.
- Encimska inaktivacija makrolidov je s kliničnega vidika manj pomembna.

Pri fenotipu M so opazili popolno navzkrižno odpornost med azitromicinom, klaritromicinom, eritromicinom in roksitromicinom. Fenotip MLSB izkazuje dodatno navzkrižno odpornost s klindamicinom in streptograminom B. Pri makrolidu spiramicinu s 16-členskimi obroči prihaja do delne navzkrižne odpornosti.

Zaradi majhne permeabilnosti zunanje membrane je večina gramnegativnih vrst inherentno odpornih proti makrolidom.

Kriteriji za interpretacijo testiranja občutljivosti

Kriterije za interpretacijo testiranja občutljivosti, MIK (minimalna inhibitorna koncentracija), za azitromicin je določil odbor *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) in so navedeni tukaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalenca pridobljene odpornosti

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko pri izbranih vrstah geografsko in časovno spreminja, zato so zaželeno lokalne informacije o odpornosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost zdravila vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva, se je treba po potrebi posvetovati s strokovnjakom. Zlasti v primeru hudih okužb ali neučinkovitosti zdravljenja je treba opraviti mikrobiološko diagnostiko z identifikacijo povzročitelja okužbe in določitvijo njegove občutljivosti na azitromicin.

[V naslednji preglednici je treba navesti samo vrste, relevantne za odobrene indikacije, npr. *Borrelia burgdorferi* je treba vključiti samo, če je zdravilo odobreno za zgodnjo lymfsko boreliozo]

Preglednica 4: Prevalenca pridobljene odpornosti

Na splošno občutljive vrste
<i>Aerobni grampozitivni mikroorganizmi</i>
kompleks <i>Mycobacterium avium</i> ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Aerobni gramnegativni mikroorganizmi</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>

<i>Legionella pneumophila</i> [°]
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Anaerobni mikroorganizmi
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Tannerella forsythia</i>
<i>Treponema denticola</i>
Drugi mikroorganizmi
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (prej <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>)
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°]
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
<i>Prevotella intermedia</i>
Vrste, pri katerih je lahko težava pridobljena odpornost
Aerobni grampozitivni mikroorganizmi
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺⁺
streptokoki viridans
Aerobni gramnegativni mikroorganizmi
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Anaerobni mikroorganizmi
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Inherentno odporni organizmi
Aerobni gramnegativni mikroorganizmi
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobni mikroorganizmi
<i>Bacteroides</i> spp.

[°]Ob izdaji preglednic ni bilo na voljo posodobljenih podatkov. V primarni literaturi, standardni znanstveni literaturi in terapevtskih priporočilih je predpostavljena občutljivost.

⁺Vsaj v eni regiji je izkazana stopnja odpornosti pri *Staphylococcus aureus*, odpornem proti meticilinu, višja od 50 %.

⁺⁺Na penicilin občutljivi sevi *Streptococcus pneumoniae* so verjetneje občutljivi na azitromicin kot proti penicilinu odporni sevi *Streptococcus pneumoniae*.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Absorpcija

Maksimalne koncentracije azitromicina v serumu ($C_{\max}$) po jemanju 500 mg v obliki peroralne suspenzije (40 mg/ml), 1000 mg v obliki praška za peroralno suspenzijo, 500 mg (2×250 mg) tablet in 1000 mg (4×250 mg) v obliki kapsul pri zdravih prostovoljcih na tešče so bile 0,29, 0,75, 0,34 oziroma 1,07 mg/l. Čas do maksimalnih koncentracij azitromicina v plazmi ($T_{\max}$) po peroralnem dajanju je bil v razponu od 2 do 3 ur. Povprečna absolutna biološka uporabnost pri zdravih prostovoljcih na tešče po jemanju 500 mg peroralne suspenzije je bila 37 %, po jemanju 1000 mg praška za peroralno suspenzijo v vrečici pa 44 %.

Učinek hrane na relativno peroralno biološko uporabnost azitromicina je odvisen od formulacije. Po dajanju 500 mg v obliki peroralne suspenzije (40 mg/ml), 1000 mg v obliki praška za peroralno suspenzijo in 500 mg peroralnega odmerka azitromicina v obliki tablet (2×250 mg) je bila izpostavljenost pri obroku z veliko vsebnostjo maščob podobna kot pri dajanju na tešče. Po dajanju enkratnega odmerka 500 mg (2×250 mg) v obliki kapsul z obrokom z veliko vsebnostjo maščob je bila povprečna vrednost $C_{\max}$ in AUC_{0-24} 52 % oziroma 43 % nižja v primerjavi z dajanjem na tešče.

V preglednici 5 so prikazane povprečne vrednosti (SD) farmakokinetičnih parametrov pri odraslih zdravih prostovoljcih po standardnih režimih odmerjanja s tabletami in kapsulami.

Preglednica 5: Vrednosti AUC_{0-24} in $C_{\max}$ azitromicina pri 3-dnevnem in 5-dnevnem režimu na zadnji dan odmerjanja

Režim odmerjanja, formulacija	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)
3-dnevni režim (500 mg na dan), tableta	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
5-dnevni režim (500 mg na 1. dan, 250 mg od 2. do 5. dne), tableta	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)
5-dnevni režim (500 mg na 1. dan, 250 mg od 2. do 5. dne), kapsula	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

Porazdelitev

Azitromicin se obsežno in hitro porazdeli iz plazme v zunajžilni prostor, vključno s tkivi, kot so tonzile, pljuča in ginekološka tkiva, kot tudi v znotrajcelični prostor, zlasti v polimorfonuklearne levkocite, makrofage in monocite. Farmakokinetične študije so pokazale pomembno višje koncentracije azitromicina v določenih tkivih (do 50-kratnik maksimalne koncentracije, ki so jo opazili v plazmi). To kaže na obsežno vezavo v teh tkivih, s porazdelitvenim volumnom v stanju dinamičnega ravnovesja v razponu od 23 do 31 l/kg. Faza prerazporeditve iz znotrajceličnega v zunajcelični prostor in plazmo lahko povzroči dolgotrajne nizke koncentracije po prenehanju zdravljenja.

Azitromicin izkazuje majhno stopnjo vezave na beljakovine v plazmi, večinoma na alfa 1-kisli glikoprotein, ta stopnja pa se ob višanju koncentracije antibiotika še zmanjšuje: vezava na beljakovine je 50 %, 23 % in 7 % pri koncentracijah 0,05 mg/l, 0,1 mg/l oziroma 1 mg/l.

Biotransformacija

Azitromicin se minimalno presnavlja v jetrih. Glavna pot biotransformacije je N-demetilacija sladkorja desozamina. Druge poti vključujejo O-demetilacijo, hidrolizo kladinoze (dekonjugacija sladkorja kladinoze) in hidroksilacijo sladkorja desozamina in makrolidnega obroča.

Dokazov o klinično pomembni indukciji ali zaviranju jetrnega citokroma CYP 3A4 prek nastanka kompleksa citokroma in presnovka ni. Ravno tako niso zaznali samoinducirane presnove azitromicina po tej poti.

Izločanje

Azitromicin se večinoma (aktivno) izloča z žolčem, v glavnem v obliki nespremenjenega zdravila, a tudi v obliki presnovkov, ki nimajo protibakterijske aktivnosti. Izločanje z urinom predstavlja manj pomembno pot izločanja, pri čemer se z urinom izloči manj kot 6 % peroralnega odmerka in približno 20 % zdravila, ki doseže sistemski obtok. Več kot 50 % zdravila, ki se izloči z blatom, in 12 % zdravila, ki se izloči z urinom, je v obliki nespremenjene spojine.

Po dajanju enkratnega 500 mg odmerka azitromicina je ocenjeni plazemski očistek 630 ml/min, s končnim razpolovnim časom približno 68 ur. Ledvični očistek je na splošno v razponu 100–189 ml/min, tj. pomembno manjši od plazemskega očistka, kar je v skladu s pričakovanji zaradi razmeroma majhnega prispevka ledvične poti k izločanju.

Linearnost/nelinearnost

Po peroralnem dajanju formulacije s takojšnjim sproščanjem so dokazali sorazmernost AUC_{0-24} in C_{max} glede na odmere v razponu od 250 mg do 1000 mg.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Farmakokinetiko azitromicina so preučevali pri 43 odraslih (starih od 21 do 85 let) po peroralnem dajanju enkratnega 1,0 g odmerka azitromicina (4×250 mg kapsule) preskušancem z $GFR > 80$ ml/min ($n = 12$), preskušancem z GFR med 10 in 80 ml/min ($n = 12$) ter preskušancem z $GFR < 10$ ml/min ($n = 19$).

Vpliva na farmakokinetiko azitromicina pri preskušancih z GFR med 10 in 80 ml/min ni bilo (povprečna vrednost C_{max} se je zvišala za 5,1 %, povprečna vrednost AUC_{0-120} pa za 4,2 % v primerjavi s preskušanci z $GFR > 80$ ml/min). Pri preskušancih z $GFR < 10$ ml se je v primerjavi s preskušanci z $GFR > 80$ ml/min povprečna vrednost C_{max} zvišala za 61 %, povprečna vrednost AUC_{0-120} pa za 35 %.

Podatkov pri preskušancih na dializi ni na voljo, vendar zaradi mehanizma izločanja azitromicina ni verjetno, da bi se učinkovina z dializo izločila v pomembnem obsegu.

Okvara jeter

Farmakokinetiko azitromicina so preučevali pri 22 odraslih po peroralnem dajanju enkratnega 500 mg odmerka azitromicina (2×250 mg kapsule) preskušancem z normalnim delovanjem jeter ($n = 6$), preskušancem z okvaro jeter razreda A po Child-Pughu ($n = 10$) in preskušancem z okvaro jeter razreda B po Child-Pughu ($n = 6$). Farmakokinetika azitromicina pri preskušancih z okvaro jeter razredov A in B po Child-Pughu je bila za 3 % oziroma 19 % nižja v smislu vrednosti AUC_{0-inf} ter za 34 % oziroma 72 % višja v smislu vrednosti C_{max} v primerjavi s preskušanci z normalnim delovanjem jeter.

Starejši

Pri starejših prostovoljcih (starih > 65 let), ki so na tešče prejeli azitromicin 500 mg (2×250 mg kapsule) na 1. dan in nato 250 mg od 2. do 5. dne, je bila vrednost AUC_{0-24} na 1. dan $3,0 \mu g \cdot h/ml$, na 5. dan pa $2,7 \mu g \cdot h/ml$. Na 5. dan so opazili 29 % višje vrednosti AUC_{0-24} , 8 % večje vrednosti C_{max} in 37,5 % višje vrednosti T_{max} v primerjavi z mlajšimi prostovoljci (stari < 40 let). Ker te razlike ne veljajo za klinično pomembne, prilagajanje odmerka pri starejših osebah z normalnim delovanjem ledvic in jeter ni potrebno.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko peroralne suspenzije azitromicina so opredelili pri 14 otrocih, starih od 6 do 15 let, s faringitisom in pri 7 otrocih, starih od 1 do 5 let, z otitisom media. V teh 2 študijah so peroralno suspenzijo azitromicina dajali v odmerku 10 mg/kg na 1. dan in nato 5 mg/kg od 2. do 5. dne. Po 5 dneh zdravljenja so bile povprečne vrednosti AUC_{0-24} $3,1 \mu g \cdot h/ml$ oziroma $1,8 \mu g \cdot h/ml$. Povprečna vrednost C_{max} je bila

0,38 µg/ml, ustrezna povprečna vrednost T_{max} pa 2,4 ure pri otrocih, starih od 6 do 15 let, in 0,22 µg/ml oziroma 1,9 ure pri otrocih, starih od 1 do 5 let. Povprečni vrednosti C_{max} in AUC_{0-24} sta bili pri otrocih, starih od 6 do 15 let, 1,7-krat večji kot pri otrocih, starih od 1 do 4 leta.

Farmakokinetiko 3-dnevnega cikla zdravljenja s peroralno suspenzijo azitromicina v odmerku 10 mg/kg na dan so ocenili tudi pri 16 otrocih, starih od 6 mesecev do 10 let, z bakterijskimi okužbami. Povprečna vrednost AUC_{0-24} pri 7 otrocih, starih od 2 do 4 leta, je bila 2,90 µg•h/ml, pri 8 otrocih, starih od 5 do 10 let, pa 2,08 µg•h/ml. Pri enem samem otroku iz starostne skupine od 6 mesecev do 2 leti so zabeležili nizko vrednost AUC_{0-24} 0,74 µg•h/ml.

Farmakokinetike enkratnega odmerka azitromicina pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli odmerke 30 mg/kg, niso preučevali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo neželenih učinkov, nedvomno relevantnih za človeka, ki niso že obravnavani v drugih poglavjih povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Opazili pa so fosfolipidozo (znotrajcelično kopičenje fosfolipidov) v več tkivih miši, podgan in psov, ki so prejeli več odmerkov azitromicina. Fosfolipidozo so v podobnem obsegu opazili v tkivih novoskotenih podgan in psov. Dokazali so, da je učinek po prenehanju zdravljenja z azitromicinom reverzibilen. Pomen te ugotovitve za človeka na splošno ni znan.

V študijah na živalih, v katerih so preučevali embriotoksične učinke in ki so jih izvedli z odmerki, do zmerno toksičnimi za mater (od 2- do 3-kratnik največjega priporočenega dnevnega odmerka za odrasle 500 mg na podlagi telesne površine), pri miših in podganah niso opazili teratogenih učinkov. Dokazali so, da azitromicin prehaja skozi placento. Pri podganah so odmerki azitromicina 100 in 200 mg/kg telesne mase/dan (od 2- do 3-kratnik največjega priporočenega dnevnega odmerka za odrasle 500 mg na podlagi telesne površine) povzročili blago zakasnitev osifikacije pri plodu in zvečanja telesne mase samic-mater. V peri- in postnatalnih študijah na podganah so opazili blag zastoj v razvoju po dajanju odmerkov azitromicina 200 mg/kg/dan (3-kratnik največjega priporočenega dnevnega odmerka za odrasle 500 mg na podlagi telesne površine).

NAVODILO ZA UPORABO

Trdne peroralne formulacije (filmsko obložene tablete in trde kapsule) (odobrene jakosti: 125 mg, 250 mg, 500 mg, 600 mg) in disperzibilne tablete (odobrene jakosti: 250 mg, 500 mg, 600 mg, 1000 mg)

1. Kaj je zdravilo <izmišljeno ime> in za kaj ga uporabljamo

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Zdravilo <izmišljeno ime> vsebuje učinkovino azitromicin. Azitromicin je antibiotik, ki spada v skupino antibiotikov, znano kot makrolidi, ki zavirajo rast občutljivih bakterij.

Zdravilo <izmišljeno ime> uporabljamo za zdravljenje naslednjih okužb:

Odrasli in mladostniki s telesno maso 45 kg in več

- okužbe mandljev (tonzilitis) ali žrela (faringitis), ki jih povzročajo streptokokne bakterije;
- bakterijske okužbe sinusov (sinusitis);
- bakterijske okužbe srednjega ušesa (otitis media);
- pljučnica (zunajbolnišnična pljučnica, s katero se bolnik ne okuži v bolnišnici);
- bakterijske okužbe kože in podkožnih tkiv;
- zgodnja lokalizirana lymfska borelioza (migrirajoči eritem, ki ga v glavnem povzročajo ugrizi klopov);
- bakterijske okužbe dlesni (parodontitis) ali abscesi dlesni (parodontalni abscesi);
- okužbe sečnice in materničnega vratu, ki jih povzroča bakterija *Chlamydia trachomatis*;
- okužbe sečnice in materničnega vratu, ki jih povzroča bakterija *Neisseria gonorrhoeae*. Zdravilo <izmišljeno ime> je treba uporabljati v kombinaciji z drugim antibiotikom, ki ga izbere zdravnik ali farmacevt;
- kronično vnetje prostate, ki ga povzroča bakterija *Chlamydia trachomatis*;
- bakterijske okužbe spolovil z bolečimi razjedami (mehki čankar);
- okužbe, ki jih povzročajo bakterije kompleksa *Mycobacterium avium* (MAC – *Mycobacterium avium* complex) pri ljudeh z napredovalo okužbo s HIV. Zdravilo <izmišljeno ime> je treba uporabljati v kombinaciji z drugim antibiotikom, imenovanim etambutol.

Zdravilo <izmišljeno ime> se jemlje tudi za preprečevanje okužb, ki jih povzročajo bakterije kompleksa *Mycobacterium avium* (MAC) pri ljudeh, ki so okuženi s HIV.

Odrasli:

- bakterijske okužbe pri bolnikih z dolgotrajnim vnetjem pljuč (kronični bronhitis);
- bakterijska okužba maternice, jajcevodov in jajčnikov (medenična vnetna bolezen), vedno v kombinaciji z drugim(-i) antibiotikom(-i), ki ga (jih) izbere zdravnik ali farmacevt.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo <izmišljeno ime>

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Ne jemljite zdravila <izmišljeno ime>

- če ste alergični na azitromicin, eritromicin, kateri koli makrolidni ali ketolidni antibiotik ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila <izmišljeno ime> se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če imate ali ste imeli katero od naslednjih stanj:

- težave s srcem (npr. težave s srčnim ritmom ali srčna insuficienca) ali nizke ravni kalija ali magnezija v krvi: ta stanja lahko prispevajo k resnim neželenim učinkom azitromicina na srce;
- težave z jetri: zdravnik bo morda moral spremljati delovanje vaših jeter ali prekiniti zdravljenje;
- hudo drisko po uporabi katerega koli drugega antibiotika;

- lokalizirano šibkost mišic (miastenija gravis), saj se simptomi te bolezni lahko med zdravljenjem poslabšajo;
- ali če jemljete kateri koli derivat alkaloidov ergot, kot je ergotamin (ki ga uporabljamo za zdravljenje migrene), saj teh zdravil ne smete jemati skupaj z zdravilom <izmišljeno ime>.

Nemudoma prenehajte jemati zdravilo in se posvetujte z zdravnikom (glejte tudi „Resni neželeni učinki“ v poglavju 4):

- če se vam zdi, da imate alergijsko reakcijo (npr. težko dihanje, oteklost obraza ali grla, izpuščaj, pojav mehurjev);
- če opazite katerega koli od simptomov, ki so opisani v poglavju 4 in so povezani z resnimi kožnimi reakcijami, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo, reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) in akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP), o katerih so poročali v povezavi z zdravljenjem z azitromicinom;
- če se vam zdi, da imate ob jemanju zdravila <izmišljeno ime> nenormalno bitje srca ali palpitacije, ste omotični ali omedlite;
- če se vam pojavijo znaki težav z jetri (npr. temen urin, pomanjkanje apetita ali porumenelost kože ali beločnic);
- če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavi huda driska. Ne vzemite nobenega zdravila za zdravljenje driske, ne da bi se najprej posvetovali z zdravnikom. Če se driska nadaljuje ali se v prvih tednih po zdravljenju ponovno pojavi, prav tako obvestite zdravnika.

Superinfekcija

Zdravnik vas bo morda opazoval glede dodatnih bakterijskih ali glivičnih okužb, ki jih ni mogoče zdraviti z zdravilom <izmišljeno ime> (superinfekcija).

Spolno prenosljive okužbe

Zdravnik vas bo morda testiral, da bi izključil morebitno okužbo s sifilisom, spolno prenosljivo boleznijo, ki bi sicer lahko neopazno napredovala in zakasnila postavitev diagnoze. Poleg tega bo zdravnik v primeru katere koli spolno prenosljive bakterijske okužbe naročil kontrolne laboratorijske preiskave za spremljanje uspešnosti zdravljenja.

Otroci in mladostniki

To zdravilo ni priporočljivo, če:

- *[če je zdravilo indicirano za zdravljenje medenične vnetne bolezni pri odraslih]* ste stari manj kot 18 let in imate diagnozo medenične vnetne bolezni;
- *[če je indicirano za preprečevanje ali zdravljenje okužb z MAC]* ste stari manj kot 12 let in ste okuženi ali obstaja tveganje za okužbo z organizmi, ki spadajo v kompleks *Mycobacterium avium*, ki običajno prizadene ljudi, ki so okuženi s HIV in imajo slabo obrambo, saj njegove učinkovitosti in varnosti v teh primerih niso preučevali.

Če je vaša telesna masa manj kot 45 kg, so na voljo druga zdravila, ki vsebujejo azitromicin in so morda priročnejša za jemanje.

Druga zdravila in zdravilo <izmišljeno ime>

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Jemanje zdravila <izmišljeno ime> hkrati z nekaterimi drugimi zdravili lahko povzroči neželene učinke. Zato je še zlasti pomembno, da zdravniku poveste, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

- atorvastatin in druga zdravila iz skupine statinov (za zniževanje ravni holesterola v krvi in preprečevanje bolezni srca, vključno s srčnimi infarkti in možganskimi kapmi);
- ciklosporin (za preprečevanje zavrnitve presajenih organov);
- kolhicin (za zdravljenje protina in družinske mediteranske vročice);

- dabigatran (za preprečevanje in zdravljenje krvnih strdkov (antikoagulant));
- digoksin (za zdravljenje bolezni srca);
- varfarin ali podobna zdravila, ki jih uporabljamo za redčenje krvi (antikoagulant);
- zdravila, zaradi katerih se lahko srčna mišica krči in sprošča dlje časa kot običajno (podaljšanje intervala QT), kot so naslednja:
 - kinidin, prokainamid, dofetilid, amjodaron in sotalol (za zdravljenje nerednega bitja srca, vključno s prehitrim ali prepočasnim bitjem srca – srčna aritmija);
 - pimoziid (za zdravljenje duševne bolezni);
 - citalopram (za zdravljenje depresije);
 - moksifloksacin in levofloksacin (antibiotika);
 - cisaprid (za zdravljenje motenj prebavnega trakta);
 - hidroksiklorokin ali klorokin (za zdravljenje avtoimunskih bolezni, vključno z revmatoidnim artritisom, ali za zdravljenje ali preprečevanje malarije).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Zdravnik se bo odločil, ali boste jemali to zdravilo med nosečnostjo, ko se bo prepričal, da so koristi večje od morebitnih tveganj.

Dojenje

Zdravilo <izmišljeno ime> prehaja v materino mleko. Zato se bo zdravnik odločil, ali morate prenehati dojit ali pa se izogniti zdravljenju z zdravilom <izmišljeno ime>, pri čemer bo upošteval koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za vas.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo <izmišljeno ime> ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Poročali so, da zdravilo <izmišljeno ime> pri nekaterih ljudeh povzroča omotico, dremavost in epileptične napade ter težave z vidom in sluhom. Ti možni neželeni učinki lahko vplivajo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

<Zdravilo <izmišljeno ime> vsebuje {ime pomožne(ih) snovi}>

[V to poglavje je treba dodati opozorilo o kateri koli pomožni snovi, ki bi lahko privedla do neželenih učinkov, npr. pri bolnikih z določenimi presnovnimi motnjami (npr. fenilketonurijo, intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze) ali alergijami, v skladu s predlogo QRD. Vsak imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora navesti vse zadevne pomožne snovi in z njimi povezana opozorila za svoje formulacije.]

3. Kako jemati zdravilo <izmišljeno ime>

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Količina zdravila <izmišljeno ime>, ki jo morate vzeti vsak dan, je odvisna od zdravljene bakterijske okužbe in specifičnega cikla zdravljenja, ki ga morate upoštevati po navodilih zdravnika ali farmacevta.

[Priporočila za odmerjanje v spodnji preglednici morajo biti v skladu z indikacijami iz poglavja 1; 5-dnevni režim je treba vključiti samo, če ga je mogoče uporabiti z zdravilom, npr. 250 mg tabletami ali 500 mg tabletami z razdelilno zarezo, namenjeno delitvi tablete na dva enaka odmerka]

Odrasli in mladostniki s telesno maso vsaj 45 kg

Okužba	Cikel zdravljenja z azitromicinom
Okužbe mandljev (tonzilitis) ali grla (faringitis), ki jih povzročajo streptokokne bakterije	Cikel zdravljenja pri teh okužbah traja 3 ali 5 dni, količina zdravila <izmišljeno ime>, ki jo morate vzeti vsak dan, pa je za ta cikla zdravljenja opisana spodaj.
Bakterijske okužbe sinusov (sinusitis)	
Bakterijske okužbe srednjega ušesa (otitis media)	3-dnevni cikel zdravljenja
Bakterijske okužbe pri bolnikih z dolgotrajnim vnetjem pljuč (kronični bronhitis)*	500 mg enkrat na dan, 3 dni
Pljučnica (zunajbolnišnična pljučnica, s katero se bolnik ne okuži v bolnišnici) [#]	5-dnevni cikel zdravljenja
	500 mg prvi dan zdravljenja in nato 250 mg enkrat na dan naslednje 4 dni
Bakterijske okužbe kože in podkožnih tkiv	
Bakterijske okužbe dlesni (parodontitis) ali abscesi dlesni (parodontalni abscesi)	
Zgodnja lokalizirana lymfska borelioza (migrirajoči eritem, ki ga v glavnem povzročajo ugrizi klopov)	1000 mg prvi dan zdravljenja in nato 500 mg enkrat na dan naslednjih 9 dni
Okužbe sečnice in materničnega vratu, ki jih povzroča bakterija <i>Chlamydia trachomatis</i>	1000 mg v enkratnem odmerku
Okužbe sečnice in materničnega vratu, ki jih povzroča bakterija <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . Zdravilo <izmišljeno ime> je treba uporabljati v kombinaciji z drugim antibiotikom, ki ga izbere zdravnik ali farmacevt	1000 mg ali 2000 mg* v enkratnem odmerku
Bakterijska okužba maternice, jajcevodov in jajčnikov (medenična vnetna bolezen). Zdravilo <izmišljeno ime> je treba uporabljati v kombinaciji z drugim antibiotikom, ki ga izbere zdravnik ali farmacevt* [#]	Samo če se je zdravljenje začelo z intravenskim azitromicinom: 250 mg enkrat na dan do dokončanja 7-dnevnega cikla zdravljenja
Kronično vnetje prostate, ki ga povzroča bakterija <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/dan 3 zaporedne dni na teden v skupnem obdobju 3 tednov
Bakterijske okužbe spolovil z bolečimi razjedami (mehki čankar)	1000 mg v enkratnem odmerku
Okužbe, ki jih povzročajo bakterije kompleksa <i>Mycobacterium avium</i> (MAC – <i>Mycobacterium avium</i> complex) pri ljudeh z napredovalo okužbo s HIV. Zdravilo <izmišljeno ime> je treba uporabljati v kombinaciji z drugim antibiotikom, imenovanim etambutol.	<500 mg> ali <600 mg> enkrat na dan
Preprečevanje okužb, ki jih povzročajo bakterije kompleksa <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) pri ljudeh, ki so okuženi s HIV	<1200 mg> ali <1250 mg> enkrat na teden
*Samo za odrasle bolnike.	
[#] Pri odraslih bolnikih začetnemu intravenskemu zdravljenju lahko sledi peroralno zdravljenje.	

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Če je vaša telesna masa manj kot 45 kg <ali tega zdravila ne morete pogoltniti>, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, saj so na voljo druga zdravila, ki vsebujejo azitromicin in so morda primernejša za vas.

Način uporabe

[izbrati je treba ustrezne informacije, specifične za zdravilo]

[Tablete (brez kakršne koli razdelilne zareze)]

za peroralno uporabo

Zdravilo <izmišljeno ime> je treba zaužiti kot enkratni dnevni odmerek. Tablete je treba pogoltniti cele z nekaj vode, z obrokom ali brez njega. Jemanje tega zdravila tik pred obrokom lahko ugodneje vpliva na želodec.

[Tablete (z razdelilno zarezo, namenjeno lažjemu požiranju)]

za peroralno uporabo

Zdravilo <izmišljeno ime> je treba zaužiti kot enkratni dnevni odmerek. Razdelilna zareza na tabletah je namenjena kot pomoč pri delitvi tablete, če jo težko pogoltnete celo. Polovici je treba vzeti takoj eno za drugo.

Tablete je mogoče jemati z obrokom ali brez njega. Jemanje tega zdravila tik pred obrokom lahko ugodneje vpliva na želodec.

[Tablete (z razdelilno zarezo, namenjeno prilagoditvi odmerka)]

za peroralno uporabo

Zdravilo <izmišljeno ime> je treba zaužiti kot enkratni dnevni odmerek. Tablete je mogoče jemati z obrokom ali brez njega. Jemanje tega zdravila tik pred obrokom lahko ugodneje vpliva na želodec.

Tablete se lahko delijo na dve enaki polovici za prilagoditev odmerka po navodilih zdravnika ali farmacevta.

[Trde kapsule]

za peroralno uporabo

Zdravilo <izmišljeno ime> je treba zaužiti kot enkratni dnevni odmerek. Kapsule je treba pogoltniti cele, z nekaj vode. Kapsule je treba vzeti vsaj 1 uro pred obrokom ali 2 uri po obroku.

[Disperzibilne tablete (s podatki o združljivosti in volumnu)]

za peroralno uporabo po dispergiranju

To zdravilo je treba zaužiti kot enkratni dnevni odmerek. Celo tableto tik pred zaužitjem dispergirajte v kozarcu, v katerega ste dodali zadostno količino (najmanj 30 ml) čiste pitne vode ali pomarančnega ali jabolčnega soka. Dobro premešajte, da se tableta ustrezno raztopi, in jo nato zaužijte. Če v kozarcu ostane del suspenzije, dodajte majhno količino vode, zavrtinčite preostalo suspenzijo v kozarcu in jo zaužijete.

Suspenzijo lahko jemljete z obrokom ali brez njega. Jemanje tega zdravila tik pred obrokom lahko ugodneje vpliva na želodec.

[Disperzibilne tablete (brez podatkov o združljivosti in volumnu)]

za peroralno uporabo po dispergiranju

To zdravilo je treba zaužiti kot enkratni dnevni odmerek. Celo tableto tik pred zaužitjem dispergirajte v kozarcu s čisto pitno vodo. Dobro premešajte, da se tableta ustrezno raztopi, in jo nato zaužijte. Če v kozarcu ostane del suspenzije, dodajte majhno količino vode, zavrtinčite preostalo suspenzijo v kozarcu in

jo zaužijete. Suspenzijo lahko jemljete z obrokom ali brez njega. Jemanje tega zdravila tik pred obrokom lahko ugodneje vpliva na želodec.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila <izmišljeno ime>, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila <izmišljeno ime>, kot bi smeli, se boste morda slabo počutili. Tipični znaki prevelikega odmerjanja so bruhanje, driska, bolečina v trebuhu in slabost s siljenjem na bruhanje. Nemudoma obvestite zdravnika ali se obrnite na urgentni oddelek najbližje bolnišnice.

Če ste pozabili vzeti zdravilo <izmišljeno ime>

Če ste pozabili vzeti zdravilo <izmišljeno ime>, ga vzemite čim prej, če je do naslednjega odmerka še vsaj 12 ur. Če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur, izpustite pozabljeni odmerek in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo <izmišljeno ime>

Če prenehate jemati zdravilo <izmišljeno ime> prezgodaj, se okužba lahko vrne. Zdravilo <izmišljeno ime> jemljite ves čas zdravljenja, tudi ko se začnete počutiti bolje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Nemudoma prenehajte jemati zdravilo <izmišljeno ime> in poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega koli od naslednjih simptomov:

- nenadno piskajoče dihanje, težko dihanje, oteklost vek, obraza ali ustnic, izpuščaj ali srbenje, zlasti po celem telesu (*anafilaktična reakcija*, neznana pogostnost);
- hitro ali neredno bitje srca (*srčna aritmija ali tahikardija torsades de pointes*, neznana pogostnost);
- temen urin, pomanjkanje apetita ali porumenelost kože ali beločnic, kar so znaki bolezni jeter (*odpoved jeter* ali *nekroza jeter* (neznana pogostnost), *hepatitis** (občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov));
- huda driska s trebušnimi krči, krvavo blato in/ali zvišana telesna temperatura lahko pomenijo, da imate okužbo debelega črevesa (*kolitis*, *povezan z uporabo antibiotikov*, neznana pogostnost). Ne vzemite zdravil proti driski, ki zavirajo črevesno peristaltiko (*antiperistaltiki*);
- rdečkaste, nedvignjene, tarči podobne ali okrogle lise na trupu, pogosto z mehurji na sredini, luščenje kože, razjede v ustih, žrelu, nosu, na spolovilih in očeh. Pred temi resnimi kožnimi izpuščaji se lahko pojavijo zvišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi (*Stevens-Johnsonov sindrom[#]* ali *toksična epidermalna nekroliza*, neznana pogostnost);
- razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura in povečane bezgavke (*sindrom DRESS*) ali *sindrom preobčutljivosti na zdravilo*, redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov));
- rdeč, razširjen luskast izpuščaj z bulicami pod kožo in mehurji, ki ga spremlja zvišana telesna temperatura. Ti simptomi se običajno pojavijo ob uvedbi zdravljenja (*akutna generalizirana eksantemska pustuloza*, redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)).

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska

- nelagodje v trebuhu*

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- bruhanje, bolečina v trebuhu[#], slabost s siljenjem na bruhanje (*navzea*)[#]
- spremenjeni izvidi krvnih preiskav (*zmanjšano število limfocitov, zvečano število eozinofilcev, zvečano število bazofilcev, zvečano število monocitov, zvečano število nevtrofilcev, znižane vrednosti bikarbonata v krvi*)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- sor (*kandidoza*) – glivična okužba ust in nožnice, druge glivične okužbe
- pljučnica, bakterijska okužba grla, vnetje prebavnega trakta, bolezen dihal, vnetje nosne sluznice, okužba nožnice
- spremenjeno število belih krvnih celic (*levkopenija, nevtropenija, eozinofilija*)
- zvečano število trombocitov
- zmanjšanje deleža vseh krvnih celic v celotnem volumnu krvi (*znižane vrednosti hematokrita*)
- alergijske reakcije, oteklost dlani, stopal in obraza (*angioedem*)
- pomanjkanje apetita[#]
- živčnost, težave s spanjem (*nespečnost*)
- občutek omotice[#], občutek zaspanosti (*somnolenca*), sprememba okušanja (*disgevzija*)[#], občutek mravljinčenja ali odrevenelosti (*parestezija*)[#]
- okvara vida[#]
- ušesna bolezen
- občutek vrtenja (*vrtohlavica*)
- občutenje bitja srca (*palpitacije*)
- vročinski oblivi
- nenadno piskajoče dihanje, krvavitev iz nosu
- zaprtje, vetrovi[#], prebavne motnje (*dispepsija*), vnetje želodčne sluznice (*gastritis*), težave pri požiranju (*disfagija*), napihnjenost trebuha, suha usta, riganje (*eruktacija*), razjede v ustih, povečano izločanje sline
- izpuščaj[#], srbenje[#], koprivnica (*urtikarija*), dermatitis, suha koža, nenormalno povečano znojenje (*hiperhidroza*)
- oteklost in bolečine v sklepih (*osteoartritis*), bolečine v mišicah, bolečine v hrbtu, bolečine v vratu
- boleče uriniranje (*disurija*), bolečine v ledvicah
- menstrualna krvavitev v nerednih intervalih (*metroragija*), bolezen testisov
- oteklost zaradi zadrževanja tekočine, zlasti obraza, gležnjevi in stopal (*edem, edem obraza, periferni edem*)
- splošna šibkost, utrujenost[#], splošno slabo počutje, zvišana telesna temperatura
- bolečina v prsnem košu, bolečina
- nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav (npr. krvnih preiskav ali preiskav delovanja jeter)
- zaplet po posegu

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- razdražljivost
- težave z jetri, porumenelost kože ali oči
- povečana občutljivost na sončno svetlobo[#]

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic zaradi povečane razgradnje celic, kar lahko povzroči utrujenost in bledo kožo (*hemolitična anemija*)
- zmanjšanje števila trombocitov, kar lahko povzroči krvavitve in modrice (*trombocitopenija*)
- občutek jeze, agresivnosti, občutek strahu in zaskrbljenosti (*tesnoba*), akutno stanje zmedenosti (*delirij*)

- halucinacije
- omedlevica (*sinkopa*)
- krči (*epileptični napadi*)
- zmanjšana občutljivost na dotik, bolečino in temperaturo (*hipestezija*)[#]
- občutek hiperaktivnosti
- sprememba zaznavanja vonja (*anozmija, parozmija*)
- popolna izguba sposobnosti okušanja (*agevzija*)
- šibkost mišic (*miastenija gravis*)
- nenormalen izvid spremljanja delovanja srca z elektrokardiogramom (EKG) (*podaljšanje intervala QT*)
- gluhost[#], poslabšanje sluha[#] ali zvenenje v ušesih (*tinitus*)[#]
- nizek krvni tlak
- vnetje trebušne slinavke, kar povzroči hudo bolečino v trebuhu in hrbtu (*pankreatitis*)
- spremenjena barva jezika
- bolečine v sklepih (*artralgija*)[#]
- vnetje ledvic (*intersticijski nefritis*) in odpoved ledvic

[Informacije o neželenih učinkih, povezanih z zdravljenjem in/ali profilakso okužb z MAC, je treba vključiti samo, če je zdravilo indicirano za takšna zdravljenja.]

*Te neželene učinke so opazili samo med uporabo azitromicina za profilakso in/ali zdravljenje okužb s kompleksom *Mycobacterium avium* pri ljudeh, ki so okuženi s HIV, z nezadostno obnovo imunskega sistema.

#Ti neželeni učinki so bili pogostejši med uporabo azitromicina za profilakso in/ali zdravljenje okužb s kompleksom *Mycobacterium avium* pri ljudeh, ki so okuženi s HIV, z nezadostno obnovo imunskega sistema.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Tekoče peroralne formulacije (prašek za peroralno suspenzijo (v steklenici/plastenki) (odobrene jakosti: 20 mg/ml, 40 mg/ml) ali (v vrečici) (odobrene jakosti: 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 1000 mg) ali (zrnca za peroralno suspenzijo v steklenici/plastenki) odobrena jakost: 40 mg/ml)

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

[To poglavje se mora glasiti, kot je navedeno spodaj. Indikacije se sme navesti samo, če je zdravilo že odobreno za zadevno bolezen.

Besedilo, povezano z naslednjimi indikacijami, je treba odstraniti:

- okužbe želodca in dvanajstnika, ki jih povzroča *Helicobacter pylori*;
- zdravljenje (zmernih) navadnih aken;
- preprečevanje poslabšanj eozinofilne in neozinofilne astme.]

Zdravilo <izmišljeno ime> je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

Pediatrični bolniki, stari 6 mesecev in več, s telesno maso manj kot 45 kg

- akutni streptokokni tonzilitis in faringitis;
- akutni bakterijski sinusitis;
- akutni bakterijski otitis media;
- zunajbolnišnična pljučnica (CAP – community-acquired pneumonia);
- akutne bakterijske okužbe kože in kožnih struktur (ABSSSI – acute bacterial skin and skin structure infections);
- migrirajoči eritem (zgodnja lokalizirana lymfska borelioza);
- parodontalni abscesi in parodontitis.

Odrasli in mladostniki s telesno maso vsaj 45 kg, ki ne morejo pogoltniti trdnih farmacevtskih oblik:

Poleg zgoraj navedenih indikacij je to zdravilo indicirano tudi za zdravljenje:

- uretritisa in cervicitisa, ki ju povzroča *Chlamydia trachomatis*;
- uretritisa in cervicitisa, ki ju povzroča *Neisseria gonorrhoeae*, v kombinaciji z drugim ustreznim protibakterijskim zdravilom (npr. ceftriakson);
- kroničnega prostatitisa, ki ga povzroča *Chlamydia trachomatis*;
- mehkega čankarja;
- diseminirane okužbe s kompleksom *Mycobacterium avium* (DMAC – disseminated *Mycobacterium avium* complex) pri ljudeh, ki imajo napredovalo okužbo s HIV, v kombinaciji z etambutolom;
- profilakso okužbe s kompleksom *Mycobacterium avium* (MAC – *Mycobacterium avium* complex) pri ljudeh s HIV z nezadostno imunsko obnovo;
- odraslih bolnikov z akutnim poslabšanjem kroničnega bronhitisa ali z medenično vnetno boleznijo, pri slednji vedno v kombinaciji z drugim(-i) ustreznim(-i) protibakterijskim(-i) zdravilom(-i) (npr. metronidazol).

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Odmerjanje

Pediatrični bolniki, stari 6 mesecev in več, s telesno maso manj kot 45 kg

[Prašek za peroralno suspenzijo v steklenicah/plastenkah, 20 mg/ml in 40 mg/ml, ter zrnca za peroralno suspenzijo 40 mg/ml; v spodnji preglednici morajo biti vključene samo informacije o odmerjanju za odobrene indikacije v skladu s poglavjem 4.1.]

Azitromicin je treba dati v obliki enkratnega dnevnega odmerka (glejte preglednico 1).

Preglednica 1: Priporočila za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih, starih 6 mesecev in več, s telesno maso manj kot 45 kg

Indikacija	Režim odmerjanja azitromicina
Akutni bakterijski sinusitis Zunajbolnišnična pljučnica Akutne bakterijske okužbe kože in kožnih struktur Parodontalni abscesi in parodontitis	10 mg/kg/dan, 3 dni ali 10 mg/kg na 1. dan, nato 5 mg/kg/dan od 2. do 5. dne
Akutni bakterijski otitis media	30 mg/kg v enkratnem odmerku ali 10 mg/kg/dan, 3 dni ali 10 mg/kg na 1. dan, nato 5 mg/kg/dan od 2. do 5. dne
Akutni streptokokni tonzilitis in faringitis	20 mg/kg/dan, 3 dni ali 12 mg/kg/dan, 5 dni
Migrirajoči eritem (zgodnja lokalizirana lymska borelioza)	20 mg/kg enkrat na dan 1. dan in nato enkratni odmerek 10 mg/kg od 2. do 10. dne
Upoštevati je treba režime zdravljenja, odmerke in trajanje zdravljenja, ki so priporočeni v posodobljenih smernicah zdravljenja za posamezno indikacijo.	

Dnevni odmerek azitromicina ne sme preseči odmerka za odrasle 500 mg na dan, z izjemo 1-dnevnega zdravljenja (enkratni odmerek) akutnega bakterijskega otitisa media, pri katerem se ne sme preseči največjega skupnega odmerka 1500 mg. Največji priporočeni skupni odmerek pri katerem koli zdravljenju pediatričnih bolnikov s telesno maso manj kot 45 kg je 1500 mg, z izjemo 5-dnevnega zdravljenja akutnega streptokoknega tonzilitisa in faringitisa ter migrirajočega eritema (zgodnji lokalizirani lymski boreliozi). Glejte preglednico 2.

Preglednica 2: Največji priporočeni dnevni odmerki azitromicina glede na režim odmerjanja

Telesna masa (kg)	Največji odmerek azitromicina na dan				
	5 mg/kg (5-dnevni režim, od 2. do 5. dne)	10 mg/kg (3-dnevni režim ali 5-dnevni režim, 1. dan; 10-dnevni režim, od 2. do 10. dne, migrirajoči eritem)	12 mg/kg (5-dnevni režim, streptokokni faringotonzilitis)	20 mg/kg (3-dnevni režim, streptokokni faringotonzilitis; 10-dnevni režim, 1. dan, migrirajoči eritem)	30 mg/kg (režim z enkratnim odmerkom, akutni otitis media)
7	35 mg	70 mg	84 mg	140 mg	210 mg
8	40 mg	80 mg	96 mg	160 mg	240 mg
9	45 mg	90 mg	108 mg	180 mg	270 mg
10	50 mg	100 mg	120 mg	200 mg	300 mg
11	55 mg	110 mg	132 mg	220 mg	330 mg
12	60 mg	120 mg	144 mg	240 mg	360 mg

13	65 mg	130 mg	156 mg	260 mg	390 mg
14	70 mg	140 mg	168 mg	280 mg	420 mg
15	75 mg	150 mg	180 mg	300 mg	450 mg
16–25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26–35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg#	900 mg
36–< 45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg#	1200 mg

ne sme preseči odmerka za odrasle 500 mg na dan

Volumen, ki ga je treba dati, da se dosežejo zgoraj navedeni odmerki, je naveden v preglednici 3.

[Prašek za peroralno suspenzijo v steklenicah/plastenkah, 20 mg/ml; za pripomoček za odmerjanje z oznakami po 0,5 ml]

Preglednica 3: Priporočeni največji dnevni odmerki in ustrezni volumni peroralne suspenzije (20 mg/ml) za pediatrične bolnike, stare 6 mesecev in več, s telesno maso manj kot 45 kg

Telesna masa (kg)	Največji odmerek azitromicina na dan				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
7	2,00 ml (40 mg)+	3,50 ml (70 mg)	4,50 ml (90 mg)++	7,00 ml (140 mg)*	10,50 ml (210 mg)*
8	2,00 ml (40 mg)	4,00 ml (80 mg)	5,00 ml (100 mg)++	8,00 ml (160 mg)*	12,00 ml (240 mg)*
9	2,50 ml (50 mg)+	4,50 ml (90 mg)	5,50 ml (110 mg)++*	9,00 ml (180 mg)*	13,50 ml (270 mg)*
10	2,50 ml (50 mg)	5,00 ml (100 mg)	6,00 ml (120 mg)*	10,00 ml (200 mg)*	15,0 ml (300 mg)*
11	3,00 ml (60 mg)+	5,50 ml (110 mg)*	6,50 ml (130 mg)++*	11,00 ml (220 mg)*	16,50 ml (330 mg)*
12	3,00 ml (60 mg)	6,00 ml (120 mg)*	7,50 ml (150 mg)++*	12,00 ml (240 mg)*	18,00 ml (360 mg)*
13	3,50 ml (70 mg)+	6,50 ml (130 mg)*	8,00 ml (160 mg)++*	13,00 ml (260 mg)*	19,50 ml (390 mg)*
14	3,50 ml (70 mg)	7,00 ml (140 mg)*	8,50 ml (170 mg)++*	14,00 ml (280 mg)*	21,00 ml (420 mg)*
15	4,00 ml (80 mg)+	7,50 ml (150 mg)*	9,00 ml (180 mg)*	15,00 ml (300 mg)*	22,50 ml (450 mg)*
16–25	5,00 ml (100 mg)	10,00 ml (200 mg)*	12,50 ml (250 mg)*	20,00 ml (400 mg)*	30,00 ml (600 mg)*
26–35	7,50 ml (150 mg)*	15,00 ml (300 mg)*	17,50 ml (350 mg)*	25,00 ml (500 mg)*#	45,00 ml (900 mg)*
36–< 45	10,00 ml (200 mg)*	20,00 ml (400 mg)*	22,50 ml (450 mg)*	25,00 ml (500 mg)*#	60,00 ml (1200 mg)*

+ Odmerek 5 mg/kg: priporočeni odmerki so 1,75 ml (35 mg), 2,25 ml (45 mg), 2,75 ml (55 mg), 3,25 ml (65 mg) in 3,75 ml (75 mg), ki jih je mogoče dati samo z brizgo za peroralno dajanje z oznakami po 0,25 ml. Te vrednosti so zaokrožene na ustrezen odmerek, ki ga je mogoče dati v primeru uporabe brizge za peroralno dajanje z oznakami po 0,50 ml.

++ Odmerek 12 mg/kg: priporočeni odmerki so 4,20 ml (84 mg), 4,8 ml (96 mg), 5,4 ml (108 mg), 6,6 ml (132 mg), 7,2 ml (144 mg), 7,8 ml (156 mg) in 8,4 ml (168 mg), ki jih je mogoče dati samo z brizgo za peroralno dajanje z oznakami po 0,20 ml. Te vrednosti so zaokrožene na ustrezen odmerek, ki ga je mogoče dati v primeru uporabe brizge za peroralno dajanje z oznakami po 0,50 ml.

* Za zdravljenje teh bolnikov je najprimernejši azitromicin 40 mg/ml (200 mg/5 ml) prašek za peroralno suspenzijo.

ne sme preseči odmerka za odrasle 500 mg na dan

[Prašek za peroralno suspenzijo v steklenicah/plastenkah, 40 mg/ml; za pripomoček za odmerjanje z oznakami po 0,25 ml]

Preglednica 3: Priporočeni največji dnevni odmerki in ustrezni volumni peroralne suspenzije (40 mg/ml) za pediatrične bolnike, stare 6 mesecev in več, s telesno maso manj kot 45 kg

Telesna masa (kg)	Največji odmerek azitromicina na dan				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
7	1,00 ml (40 mg) ⁺ *	1,75 ml (70 mg)*	2,25 ml (90 mg) ⁺⁺	3,50 ml (140 mg)	5,25 ml (210 mg)
8	1,00 ml (40 mg)*	2,00 ml (80 mg)*	2,50 ml (100 mg) ⁺⁺	4,00 ml (160 mg)	6,00 ml (240 mg)
9	1,25 ml (50 mg) ⁺ *	2,25 ml (90 mg)	2,75 ml (110 mg) ⁺⁺	4,50 ml (180 mg)	6,75 ml (270 mg)
10	1,25 ml (50 mg)*	2,50 ml (100 mg)	3,00 ml (120 mg)	5,00 ml (200 mg)	7,50 ml (300 mg)
11	1,50 ml (60 mg) ⁺ *	2,75 ml (110 mg)	3,25 ml (130 mg) ⁺⁺	5,50 ml (220 mg)	8,25 ml (330 mg)
12	1,50 ml (60 mg)*	3,00 ml (120 mg)	3,75 ml (150 mg) ⁺⁺	6,00 ml (240 mg)	9,00 ml (360 mg)
13	1,75 ml (70 mg) ⁺ *	3,25 ml (130 mg)	4,00 ml (160 mg) ⁺⁺	6,50 ml (260 mg)	9,75 ml (390 mg)
14	1,75 ml (70 mg)*	3,50 ml (140 mg)	4,25 ml (170 mg) ⁺⁺	7,00 ml (280 mg)	10,50 ml (420 mg)
15	2,00 ml (80 mg) ⁺ *	3,75 ml (150 mg)	4,50 ml (180 mg)	7,50 ml (300 mg)	11,25 ml (450 mg)
16–25	2,50 ml (100 mg)	5,00 ml (200 mg)	6,25 ml (250 mg)	10,00 ml (400 mg)	15,00 ml (600 mg)
26–35	3,75 ml (150 mg)	7,50 ml (300 mg)	8,75 ml (350 mg)	12,50 ml (500 mg) [#]	22,50 ml (900 mg)
36–< 45	5,00 ml (200 mg)	10,00 ml (400 mg)	11,25 ml (450 mg)	12,50 ml (500 mg) [#]	30,00 ml (1200 mg)

⁺ Odmerek 5 mg/kg: priporočeni odmerki so 0,875 ml (35 mg), 1,125 ml (45 mg), 1,375 ml (55 mg), 1,625 ml (65 mg) in 1,875 ml (75 mg). Te vrednosti so zaokrožene na ustrezen odmerek, ki ga je mogoče dati.

⁺⁺ 12 mg/kg: priporočeni odmerki so 2,10 ml (84 mg), 2,40 ml (96 mg), 2,70 ml (108 mg), 3,30 ml (132 mg), 3,60 ml (144 mg), 3,9 ml (156 mg) in 4,2 ml (168 mg). Te vrednosti so zaokrožene na ustrezen odmerek, ki ga je mogoče dati.

* Za zdravljenje teh bolnikov je najprimernejši azitromicin 20 mg/ml (100 mg/5 ml) prašek za peroralno suspenzijo.

[#] ne sme preseči odmerka za odrasle 500 mg na dan

[Prašek za peroralno suspenzijo v steklenicah/plastenkah, 20 mg/ml in 40 mg/ml, zrnca za peroralno suspenzijo 40 mg/ml]

Odrasli in mladostniki s telesno maso vsaj 45 kg, ki ne morejo pogoltniti trdnih farmacevtskih oblik

Azitromicin je treba dati v obliki enkratnega dnevnega odmerka (glejte preglednico 4).

Preglednica 4: Priporočila za odmerjanje pri odraslih in mladostnikih s telesno maso vsaj 45 kg, ki ne morejo pogoltniti trdnih farmacevtskih oblik

Indikacija	Režim odmerjanja azitromicina
------------	-------------------------------

Akutni streptokokni tonzilitis in faringitis Akutni bakterijski sinusitis Akutni bakterijski otitis media Akutna poslabšanja kroničnega bronhitisa* Zunajbolnišnična pljučnica# Akutne bakterijske okužbe kože in kožnih struktur Parodontalni abscesi in parodontitis	500 mg/dan, 3 dni ali 500 mg na 1. dan, nato 250 mg/dan od 2. do 5. dne
Migrirajoči eritem (zgodnja lokalizirana lymška borelioza)	1000 mg na 1. dan, nato 500 mg/dan od 2. do 10. dne
Uretritis in cervicitis, ki ju povzroča <i>Chlamydia trachomatis</i>	1000 mg v enkratnem odmerku
Uretritis in cervicitis, ki ju povzroča <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , v kombinaciji z drugim ustreznim protibakterijskim zdravilom (npr. ceftriakson)	1000 mg ali 2000 mg* v enkratnem odmerku
Kronični prostatitis, ki ga povzroča <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/dan 3 zaporedne dni na teden, 3 tedne (skupni odmerek: 4500 mg)
Mehki čankar	1000 mg v enkratnem odmerku
Zdravljenje diseminirane okužbe s kompleksom <i>Mycobacterium avium</i> (DMAC) pri ljudeh, ki imajo napredovalo okužbo s HIV (v kombinaciji z etambutolom)	600 mg enkrat na dan
Profilaksa okužb s kompleksom <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) pri ljudeh s HIV z nezadostno imunsko obnovo	1200 mg enkrat na teden
Medenična vnetna bolezen, v kombinaciji z drugim(-i) ustreznim(-i) protibakterijskim(-i) zdravilom(-i) (npr. metronidazol)* ⁺	Samo za prehod na peroralno zdravljenje po intravenskem dajanju, če je klinično indicirano: 250 mg enkrat na dan do dokončanja 7-dnevnega cikla zdravljenja
*Samo za zdravljenje odraslih. #Pri odraslih lahko peroralno zdravljenje tudi sledi intravenskemu zdravljenju, če je klinično indicirano, do dokončanja celotnega 7- do 10-dnevnega cikla zdravljenja (za podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za i.v. formulacije azitromicina). ⁺Peroralni azitromicin se ne sme uporabljati za začetno zdravljenje medenične vnetne bolezni (za podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za i.v. formulacije azitromicina). Upoštevati je treba režime zdravljenja, odmerke in trajanje zdravljenja, ki so priporočeni v posodobljenih smernicah zdravljenja za posamezno indikacijo.	

[Prašek za peroralno suspenzijo v vrečicah]

Pediatrični bolniki, stari 6 mesecev in več, s telesno maso manj kot 45 kg

Azitromicin je treba dati v obliki enkratnega dnevnega odmerka (glejte preglednico 1).

Preglednica 1: Priporočila za odmerjanje pri pediatričnih bolnikih, starih 6 mesecev in več, s telesno maso manj kot 45 kg

Indikacija	Režim odmerjanja azitromicina
Akutni bakterijski sinusitis Zunajbolnišnična pljučnica Akutne bakterijske okužbe kože in kožnih struktur Parodontalni abscesi in parodontitis	10 mg/kg/dan, 3 dni ali 10 mg/kg na 1. dan, nato 5 mg/kg/dan od 2. do 5. dne
Akutni bakterijski otitis media	30 mg/kg v enkratnem odmerku ali 10 mg/kg/dan, 3 dni ali 10 mg/kg na 1. dan, nato 5 mg/kg/dan od 2. do 5. dne
Akutni streptokokni tonzilitis in faringitis	20 mg/kg/dan, 3 dni ali 12 mg/kg/dan, 5 dni
Migrirajoči eritem (zgodnja lokalizirana lymska borelioza)	20 mg/kg enkrat na dan 1. dan in nato enkratni odmerek 10 mg/kg od 2. do 10. dne
Upoštevati je treba režime zdravljenja, odmerke in trajanje zdravljenja, ki so priporočeni v posodobljenih smernicah zdravljenja za posamezno indikacijo.	

Dnevni odmerek azitromicina ne sme preseči odmerka za odrasle 500 mg na dan, z izjemo 1-dnevnega zdravljenja (enkratni odmerek) akutnega bakterijskega otitisa media, pri katerem se ne sme preseči največjega skupnega odmerka 1500 mg. Največji priporočeni skupni odmerek pri katerem koli zdravljenju pediatričnih bolnikov s telesno maso manj kot 45 kg je 1500 mg, z izjemo 5-dnevnega zdravljenja akutnega streptokoknega tonzilitisa in faringitisa ter migrirajočega eritema (zgodnji lokalizirani lymski boreliozi). Glejte preglednico 2.

Zaradi odsotnosti ustreznih jakosti praška za peroralno suspenzijo v vrečici ni mogoče uporabiti za odmerjanje pri otrocih s telesno maso manj kot 16 kg (glejte preglednico 2). Pri teh otrocih je treba uporabiti prašek za peroralno suspenzijo v steklenici/plastenki ali druge ustrezne formulacije.

Preglednica 2: Največji priporočeni dnevni odmerki azitromicina glede na režim odmerjanja

Telesna masa (kg)	Največji odmerek azitromicina na dan				
	5 mg/kg (5-dnevni režim, od 2. do 5. dne)	10 mg/kg (3-dnevni režim ali 5-dnevni režim, 1. dan; 10-dnevni režim, od 2. do 10. dne, migrirajoči eritem)	12 mg/kg (5-dnevni režim, streptokokni faringotonzilitis)	20 mg/kg (3-dnevni režim, streptokokni faringotonzilitis; 10-dnevni režim, 1. dan, migrirajoči eritem)	30 mg/kg (režim z enkratnim odmerkom, akutni otitis media)
16–25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg
26–35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg#	900 mg
36–<45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg#	1200 mg

ne sme preseči odmerka za odrasle 500 mg na dan

Odrasli in mladostniki s telesno maso vsaj 45 kg, ki ne morejo pogoltniti trdnih farmacevtskih oblik

Azitromicin je treba dati v obliki enkratnega dnevnega odmerka (glejte preglednico 3).

Preglednica 3: Priporočila za odmerjanje pri odraslih in mladostnikih s telesno maso vsaj 45 kg, ki ne morejo pogoltniti trdnih farmacevtskih oblik

Indikacija	Režim odmerjanja azitromicina
Akutni streptokokni tonzilitis in faringitis Akutni bakterijski sinusitis Akutni bakterijski otitis media Akutna poslabšanja kroničnega bronhitisa* Zunajbolnišnična pljučnica# Akutne bakterijske okužbe kože in kožnih struktur Parodontalni abscesi in parodontitis	500 mg/dan, 3 dni ali 500 mg na 1. dan, nato 250 mg/dan od 2. do 5. dne
Migrirajoči eritem (zgodnja lokalizirana lymska borelioza)	1000 mg na 1. dan, nato 500 mg/dan od 2. do 10. dne
Uretritis in cervicitis, ki ju povzroča <i>Chlamydia trachomatis</i>	1000 mg v enkratnem odmerku
Uretritis in cervicitis, ki ju povzroča <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , v kombinaciji z drugim ustreznim protibakterijskim zdravilom (npr. ceftriakson)	1000 mg ali 2000 mg* v enkratnem odmerku
Kronični prostatitis, ki ga povzroča <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/dan 3 zaporedne dni na teden, 3 tedne (skupni odmerek: 4500 mg)
Mehki čankar	1000 mg v enkratnem odmerku
Zdravljenje diseminirane okužbe s kompleksom <i>Mycobacterium avium</i> (DMAC) pri ljudeh, ki imajo napredovalo okužbo s HIV (v kombinaciji z etambutolom)	600 mg enkrat na dan
Profilaksa okužb s kompleksom <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) pri ljudeh s HIV z nezadostno imunsko obnovo	1200 mg enkrat na teden
Medenična vnetna bolezen, v kombinaciji z drugim(-i) ustreznim(-i) protibakterijskim(-i) zdravilom(-i) (npr. metronidazol)*+	Samo za prehod na peroralno zdravljenje po intravenskem dajanju, če je klinično indicirano: 250 mg enkrat na dan do dokončanja 7-dnevnega cikla zdravljenja

*Samo za zdravljenje odraslih.

#Pri odraslih lahko peroralno zdravljenje tudi sledi intravenskemu zdravljenju, če je klinično indicirano, do dokončanja celotnega 7- do 10-dnevnega cikla zdravljenja (za podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za i.v. formulacije azitromicina).

[†]Peroralni azitromicin se ne sme uporabljati za začetno zdravljenje medenične vnetne bolezni (za podrobnosti glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za i.v. formulacije azitromicina).

Upoštevati je treba režime zdravljenja, odmerke in trajanje zdravljenja, ki so priporočeni v posodobljenih smernicah zdravljenja za posamezno indikacijo.

Pozabljeni odmerki

Če je od pozabljenega odmerka minilo 12 ur ali manj, je treba bolniku svetovati, naj ga vzame čim prej in nato naslednji odmerek vzame ob običajnem času. Če je od časa, ko bolnik običajno vzame odmerek, minilo več kot 12 ur, mu je treba svetovati, naj počaka do naslednjega načrtovanega odmerka.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR – glomerular filtration rate) ≥ 10 ml/min prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih z GFR < 10 ml/min je treba azitromicin dajati previdno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughu) ali zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu) prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Podatkov pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) ni na voljo. Zato je treba pri teh bolnikih azitromicin dajati previdno (glejte poglavje 4.4).

Starejši

Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Ker je pri starejših bolnikih večja možnost za pojav proaritmčnih stanj, je zaradi tveganja za pojav srčne aritmije in *torsades de pointes* priporočljiva posebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost azitromicina pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, nista bili dokazani za nobeno od indikacij, navedenih v poglavju 4.1.

[če je zdravilo indicirano za zdravljenje medenične vnetne bolezni pri odraslih in mladostnikih s telesno maso vsaj 45 kg, ki ne morejo pogoltniti trdnih farmacevtskih oblik]

Varnost in učinkovitost zdravila <izmišljeno ime> za zdravljenje mladostnic z medenično vnetno boleznijo nista bili dokazani.

[če je zdravilo indicirano za zdravljenje akutnega poslabšanja kroničnega bronhitisa pri odraslih in mladostnikih s telesno maso vsaj 45 kg, ki ne morejo pogoltniti trdnih farmacevtskih oblik]

Zdravilo <izmišljeno ime> ni namenjeno za zdravljenje akutnih poslabšanj kroničnega bronhitisa pri pediatričnih bolnikih.

*[če je zdravilo indicirano za zdravljenje in/ali profilakso okužb s kompleksom *Mycobacterium avium*]*

Varnost in učinkovitost uporabe zdravila <izmišljeno ime> za preprečevanje ali zdravljenje okužb s kompleksom *Mycobacterium avium* pri pediatričnih bolnikih, starih < 12 let, nista bili dokazani.

Način uporabe

[Prašek za peroralno suspenzijo v steklenici/plastenki]

za peroralno uporabo po rekonstituciji

Prašek za peroralno suspenzijo je treba vzeti kot enkratni dnevni odmerek, z obrokom ali brez njega. Dajanje tik pred obrokom lahko izboljša gastrointestinalno prenašanje zdravila.

Bolnikom je treba svetovati, naj pred vsakim novim odmerkom steklenico/plastenko z rekonstituirano peroralno suspenzijo pretresejo.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

[Prašek za peroralno suspenzijo v vrečici]

za peroralno uporabo po rekonstituciji

Celotno vsebino vrečice je treba temeljito zmešati s približno 60 ml vode v homogeno suspenzijo. Rekonstituirano suspenzijo je treba zaužiti takoj kot enkratni dnevni odmerek, z obrokom ali brez njega. Morebitni preostanek suspenzije je treba resuspendirati v majhni količini vode in zaužiti. Dajanje tik pred obrokom lahko izboljša gastrointestinalno prenašanje zdravila.

[Če sta za pripravo odmerka potrebni dve vrečici]

za peroralno uporabo po rekonstituciji

Celotno vsebino 2 vrečic je treba temeljito zmešati s približno 60 ml vode v homogeno suspenzijo. Rekonstituirano suspenzijo je treba zaužiti takoj kot enkratni dnevni odmerek, z obrokom ali brez njega. Morebitni preostanek suspenzije je treba resuspendirati v majhni količini vode in zaužiti. Dajanje tik pred obrokom lahko izboljša gastrointestinalno prenašanje zdravila.

[Zrnca za peroralno suspenzijo]

[Spodnja navodila se nanašajo samo na zrnca za peroralno suspenzijo, odobrena v času tega postopka, in je treba pozorno preveriti njihovo pravilnost]

za peroralno uporabo po rekonstituciji

Zrnca za peroralno suspenzijo je treba zaužiti kot enkratni dnevni odmerek, z obrokom ali brez njega. Dajanje tik pred obrokom lahko izboljša gastrointestinalno prenašanje zdravila.

Bolnikom je treba svetovati, naj pred vsakim novim odmerkom steklenico/plastenko z rekonstituirano peroralno suspenzijo pretresejo.

Navodila za rekonstitucijo

Vsaka steklenica/plastenka vsebuje dodatnih 5 ml suspenzije, da se zagotovi popolno odmerjanje. Za rekonstitucijo je treba v steklenico/plastenko z zrnca z brizgo za peroralno dajanje (priloženo v škatli) dodati ustrezno količino vode, da nastane homogena suspenzija.

- Za 20 ml (X mg): dodati je treba 12 ml vode.
- Za 30 ml (X mg): dodati je treba 16,5 ml vode.
- Za 37,5 ml (X mg): dodati je treba 20 ml vode.

Odmerek zdravila je treba odmeriti s priloženo brizgo za peroralno dajanje.

4.3 Kontraindikacije

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Potencial za odpornost

Pri uporabi azitromicina bi lahko prišlo do razvoja odpornosti, povezanega z dolgotrajno prisotnostjo in zniževanjem ravni v plazmi in tkivih po koncu zdravljenja (glejte poglavje 5.2). Zdravljenje z azitromicinom se sme uvesti šele po skrbni oceni koristi in tveganj, z upoštevanjem lokalne prevalece odpornosti, in kadar prednostni režimi zdravljenja niso indicirani.

Hude kožne in preobčutljivostne reakcije

V povezavi z zdravljenjem z azitromicinom so poročali o redkih resnih alergijskih reakcijah, vključno z angioedemom in anafilaksijo (redko s smrtnim izidom), hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR – severe cutaneous adverse reaction), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN), reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) in akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP), ki so lahko življenje ogrožajoči ali smrtni (glejte poglavje 4.8). Pri predpisovanju zdravila je treba bolnike opozoriti na znake in simptome ter jih skrbno spremljati glede kožnih reakcij. Nekatere od teh reakcij pri uporabi azitromicina so povzročile ponavljajoče se simptome ter so zahtevale daljše obdobje opazovanja in zdravljenja. Ob pojavu alergijske reakcije je treba zdravljenje z azitromicinom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Zdravniki se morajo zavedati, da po prekinitvi simptomatskega zdravljenja lahko pride do ponovnega pojava simptomov alergije.

Podaljšanje intervala QT

Pri zdravljenju z drugimi makrolidi, vključno z azitromicinom, so opazili podaljšano srčno repolarizacijo in podaljšanje intervala QT, ki pomenita tveganje za pojav srčne aritmije in *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.8). Ker naslednje situacije lahko povzročijo povečano tveganje za ventrikularne aritmije (vključno s *torsades de pointes*), ki lahko privedejo do srčnega zastoja, je treba azitromicin uporabljati previdno pri bolnikih z obstoječimi proaritmičnimi stanji (zlasti pri ženskah in starejših bolnikih), kot so bolniki:

- s prirojenim ali dokumentiranim podaljšanjem intervala QT;
- ki trenutno prejemajo zdravljenje z drugimi učinkovinami, za katere je znano, da podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.5);
- z motnjami elektrolitov, zlasti v primeru hipokaliemije in hipomagneziemije;
- s klinično pomembno bradikardijo, srčno aritmijo ali hudo srčno insuficienco;
- starejši bolniki: starejši bolniki so lahko dovzetnejši za učinke na interval QT, povezane z zdravilom.

Hepatotoksičnost

Ker so jetra glavna pot izločanja azitromicina, je treba azitromicin pri bolnikih s pomembno boleznijo jeter uporabljati previdno. Pri uporabi azitromicina so poročali o primerih fulminantnega hepatitisa, ki lahko privede do odpovedi jeter, ki je lahko življenje ogrožajoča. Pri uporabi azitromicina so poročali tudi o hepatitisu, holestatski zlatenici, nekrozi jeter in odpovedi jeter; nekateri med njimi so bili smrtni (glejte poglavje 4.8). Nekateri bolniki imajo lahko obstoječo bolezen jeter ali jemljejo druga hepatotoksična zdravila. Bolnikom je treba svetovati, naj ob pojavu znakov in simptomov disfunkcije jeter, kot je hitro razvijajoča se astenija v povezavi z zlatenico, temnim urinom, dovzetnostjo za krvavitve ali encefalopatijo jeter, prenehajo z uporabo azitromicina in se posvetujejo z zdravnikom. V takšnih primerih je treba nemudoma opraviti teste/preiskave delovanja jeter.

Driska, povezana s *Clostridioides difficile* (CDAD – *Clostridioides difficile* associated diarrhoea), in psevdomembranski kolitis

Pri uporabi azitromicina so poročali o CDAD in psevdomembranskem kolitisu, ki sta lahko v razponu od blage driske do kolitisa s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki se jim med dajanjem azitromicina ali po tem pojavi driska, je treba pomisliti na CDAD in psevdomembranski kolitis. Treba je razmisliti o prekinitvi zdravljenja z azitromicinom in uporabi podpornih ukrepov, skupaj z dajanjem specifičnega zdravljenja za *C. difficile*. Zdravil, ki zavirajo peristaltiko, se ne sme dajati.

Spolno prenosljive okužbe

Verjetnost za odpornost *Neisseria gonorrhoeae* proti makrolidom, vključno z azalidom azitromicinom, je zelo velika (glejte poglavje 5.1). Zato azitromicin ni priporočljiv za zdravljenje nezapletene gonoreje in medenične vnetne bolezni, razen če laboratorijski izvidi potrjujejo občutljivost organizma na azitromicin. Če tega stanja ne zdravimo ali ga zdravimo suboptimalno, lahko pride do poznega pojava zapletov, kot sta neplodnost in ektopična nosečnost.

Če razmišljamo o uporabi enkratnega odmerka azitromicina za zdravljenje uretritisa in cervicitisa, ki ju povzroča *N. gonorrhoeae* ali *C. trachomatis* (glejte poglavje 4.2), je treba izključiti sočasno urogenitalno okužbo z *Mycoplasma genitalium* zaradi velikega tveganja za pojav odpornosti pri tem organizmu.

Izključiti je treba tudi sočasno okužbo s *Treponema pallidum*, saj so simptomi sifilisa v inkubacijski dobi lahko prikriti, kar zakasni postavitev diagnoze.

Pri vseh bolnikih s spolno prenosljivimi urogenitalnimi okužbami je treba uvesti ustrezno protibakterijsko zdravljenje in opraviti kontrolne mikrobiološke preiskave.

Miastenija gravis

Pri bolnikih, ki so prejemali zdravljenje z azitromicinom, so poročali o poslabšanjih simptomov miastenije gravis in novem pojavu miasteničnega sindroma (glejte poglavje 4.8).

Neobčutljivi organizmi

Uporaba azitromicina lahko povzroči razrast neobčutljivih organizmov. V primeru pojava superinfekcije bodo morda potrebni začasna prekinitev zdravljenja ali drugi ustrezni ukrepi.

Derivati alkaloidov ergot

Pri bolnikih, ki so prejemali derivate alkaloidov ergot, je sočasno dajanje nekaterih makrolidnih antibiotikov povzročilo ergotizem. Podatkov o možnosti medsebojnega delovanja med alkaloidom ergot in azitromicinom ni. Zaradi teoretične možnosti pojava ergotizma azitromicina ne smemo dajati sočasno z derivati alkaloidov ergot.

Pediatrična populacija

Infantilna hipertrofična pilorična stenoza (IHPS)

Po dajanju azitromicina v prvih 42 dneh po rojstvu so poročali o primerih infantilne hipertrofične pilorične stenoze. Bolnikom in negovalcem je treba naročiti, naj se ob pojavu bruhanja v loku ali razdražljivosti ob hranjenju posvetujejo z zdravnikom.

Pomožne snovi z znanim učinkom

[V to poglavje je treba dodati opozorilo o kateri koli pomožni snovi, ki bi lahko privedla do neželenih učinkov, npr. pri bolnikih z določenimi presnovnimi motnjami (npr. fenilketonurijo, intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze) ali alergijami, v skladu s predlogo QRD. Vsak imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora navesti vse zadevne pomožne snovi in z njimi povezana opozorila za svoje formulacije.]

<Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.>

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Čeprav je azitromicin šibak zaviralec CYP450 in nima pomembnega medsebojnega delovanja s substrati CYP450, zaviranja CYP3A4 ni mogoče popolnoma izključiti. Zato je v primeru sočasnega dajanja substratov CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom priporočljiva previdnost.

Azitromicin je zaviralec prenašalca P-glikoproteina (P-gp). Sočasno dajanje azitromicina in substratov P-gp, kot sta digoksin in kolhicin, lahko poveča izpostavljenost tem substratom. Kar zadeva zdravila z ozkim terapevtskim indeksom, so potrebni previdnost ter ustrezno klinično in/ali terapevtsko spremljanje koncentracije zdravila in prilagajanje odmerka. V tem kontekstu je treba upoštevati razmeroma dolg razpolovni čas azitromicina (glejte poglavje 5.2).

Zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QT

Azitromicin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.4), kot so antiaritmiki razredov IA (npr. kinidin in prokainamid) in III (npr. dofetilid, amjodaron in sotalol), antipsihotiki (npr. pimozid), antidepresivi (npr. citalopram), fluorokinoloni (npr. moksifloksacin in levofloksacin), cisaprid, klorokin in hidroksiklorokin.

Informacije o medsebojnem delovanju azitromicina in morebitnih sočasnih zdravil so povzete v preglednici in besedilu spodaj. Opisana medsebojna delovanja zdravil temeljijo na kliničnih študijah medsebojnega delovanja zdravil, ki so jih opravili z azitromicinom, ali pa, kjer je navedeno, gre za morebitna medsebojna delovanja zdravil, do katerih lahko pride pri uporabi azitromicina.

Preglednica 4: Klinično pomembna medsebojna delovanja azitromicina in drugih zdravil

Zdravilo (terapevtsko področje)	Medsebojno delovanje učinek na izpostavljenost	Mehanizem	Priporočilo glede sočasnega dajanja
Atorvastatin (zaviralec reduktaze HMG CoA) Azitromicin 500 mg peroralno enkrat na dan, 3 dni. Atorvastatin 10 mg peroralno enkrat na dan.	azitromicin: ND atorvastatin: ↔ AUC ↔ C _{max}	Atorvastatin je substrat CYP3A4 in P-gp.	Potrebna je previdnost, ker so v obdobju trženja pri bolnikih, ki so prejemali azitromicin sočasno s statini, poročali o primerih rabdomiolize.
Ciklosporin (imunosupresiv) Azitromicin 500 mg peroralno enkrat na dan, 3 dni. Ciklosporin 10 mg/kg peroralno v obliki enkratnega odmerka.	azitromicin: ND ciklosporin: ↔ AUC ↑C _{max} 24 %	Ciklosporin je substrat CYP3A4 in P-gp z ozkim terapevtskim indeksom in/ali deluje kompetitivno pri izločanju z žolčem.	Med zdravljenjem z azitromicinom in po njem je treba izvajati ustrezno klinično spremljanje in terapevtsko spremljanje koncentracije zdravila. Po potrebi je treba prilagoditi odmere ciklosporina.
Kolhicin (protin)	azitromicin: ND kolhicin: ↑ 57 % AUC _{0-t} ↑ 22 % C _{max}	Kolhicin je substrat P-gp z ozkim terapevtskim indeksom.	Med zdravljenjem z azitromicinom in po njem je potrebno klinično spremljanje.
Dabigatran (peroralni antikoagulant)	ND	Dabigatran je substrat P-gp z ozkim	Potrebna je previdnost, ker podatki iz obdobja

	<i>pričakovano:</i> ↑ dabigatran	terapevtskim indeksom.	trženja kažejo na povečano tveganje za krvavitve pri bolnikih, ki prejemajo azitromicin sočasno z dabigatranom.
Digoksin (srčni glikozidi)	ND <i>pričakovano:</i> ↑ digoksin	Digoksin je substrat P-gp z ozkim terapevtskim indeksom.	Med zdravljenjem z azitromicinom in po njem je potrebno klinično spremljanje in po možnosti spremljanje ravni digoksina.
Varfarin (peroralni antikoagulant) Azitromicin 500 mg peroralno enkrat na dan 1. dan in nato 250 mg peroralno enkrat na dan, 4 dni. Varfarin 15 mg peroralno v obliki enkratnega odmerka.	azitromicin: ND varfarin: ND V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil ni prišlo do sprememb protrombinskega časa, obstajajo pa poročila iz obdobja trženja o okrepljenem antikoagulantnem delovanju peroralnih antikoagulantov kumarinskega tipa ob sočasnem dajanju azitromicina.	Ni znan.	Med zdravljenjem z azitromicinom in po njem je treba razmisliti o pogostejšem spremljanju protrombinskega časa.
Opomba: statistično pomembne spremembe za več kot 10 % so prikazane kot „↑“ ali „↓“, brez spremembe kot „↔“, ni določeno pa kot „ND“.			

V kliničnih študijah, v katerih so ocenjevali morebitna medsebojna delovanja azitromicina in peroralnih antacidov (aluminijev hidroksid/magnezijev hidroksid), karbamazepina, cetirizina, cimetidina, efavirenza, flukonazola, metilprednizolona, midazolama, rifabutina, sildenafil, teofilina, triazolama, trimetoprima/sulfametoksazola in zidovudina, ni bilo klinično pomembnih sprememb v izpostavljenosti azitromicinu ali sočasno danim zdravilom.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Nosečnost

Študije vpliva na razmnoževanje pri živalih so izvedli pri koncentracijah odmerkov, ki so bili največ zmerno toksični za mater. V teh študijah ni bilo dokazov o teratogenih učinkih. Ustrezni in dobro nadzorovani študij pri nosečnicah pa niso opravili.

Iz opazovalnih študij obstaja velika količina podatkov o izpostavljenosti azitromicinu med nosečnostjo (več kot 7000 nosečnosti, izpostavljenih azitromicinu). Večina teh študij ne kaže povečanega tveganja za neželene učinke na plod, kot so večje prirojene malformacije ali srčno-žilne malformacije.

Epidemiološki dokazi, povezani s tveganjem za splav po izpostavljenosti azitromicinu v zgodnji nosečnosti, so nejasni. Študije na živalih ne kažejo škodljivega vpliva na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Azitromicin se lahko uporablja med nosečnostjo samo, če je klinično potrebno.

Dojenje

Azitromicin se v veliki meri izloča v materino mleko. Resnih neželenih učinkov azitromicina na dojene otroke niso opazili, vendar pa se pri dojenih novorojenčkih/otrocih tudi pri subterapevtskih odmerkih lahko pojavijo učinki, kot so driska, glivična okužba sluznice in preobčutljivost. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z azitromicinom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

V študijah plodnosti, ki so jih izvedli pri podganah, so po dajanju azitromicina opazili zmanjšano število nosečnosti. Pomen te ugotovitve za človeka ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Zdravilo <izmišljeno ime> ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali azitromicin, so poročali o omotici, dremavosti in konvulzijah, pri nekaterih bolnikih pa je prišlo do okvare vida in/ali sluha. To je treba upoštevati pri ocenjevanju bolnikove sposobnosti vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so med zdravljenjem najpogosteje poročali, vključujejo drisko, glavobol, bruhanje, bolečino v trebuhu, navzeo in nenormalne vrednosti laboratorijskih preiskav. Drugi pomembni neželeni učinki vključujejo anafilaktične reakcije, *torsades de pointes*, aritmijo, vključno z ventrikularno tahikardijo, psevdomembranski kolitis in odpoved jeter (glejte poglavje 4.4). V povezavi z zdravljenjem z azitromicinom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN), reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) in akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP) (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so jih ugotovili na podlagi izkušenj iz kliničnih preskušanj in nadzora v obdobju trženja, so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti.

Pogostnosti pojava neželenih učinkov so opredeljene kot 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 vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 5: Seznam neželenih učinkov

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni			Okužba s <i>kandido</i> pljučnica glivična okužba bakterijska okužba vaginalna okužba faringitis gastroenteritis rinitis oralna kandidoza		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		zmanjšano število limfocitov zvečano število eozinofilcev zvečano število bazofilcev zvečano število monocitov zvečanje števila nevtrofilcev	levkopenija nevtropenija eozinofilija zvečano število trombocitov znižane vrednosti hematokrita		trombocitopenija hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema			angioedem preobčutljivost (glejte poglavje 4.4)		anafilaktična reakcija
Presnovne in prehranske motnje			pomanjkanje apetita ^{#2}		
Psihiatrične motnje			živčnost nespečnost	agitacija	tesnoba delirij halucinacije agresivnost
Bolezni živčevja		glavobol	omotica ^{#2} disgevizija ^{#2} parestezija ^{#2} somnolenca		miastenija gravis (glejte poglavje 4.4) epileptični napadi anozmija agevizija hipestezija ^{#3} psihomotorična hiperaktivnost

					parozmija sinkopa
Očesne bolezni			okvara vida ^{#2}		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			ušesna bolezen vrtočlavica		gluhost ^{#2} naglušnost ^{#3} tinitus ^{#3}
Srčne bolezni			palpitacije		<i>torsades de pointes</i> (glejte poglavje 4.4) aritmija, vključno z ventrikularno tahikardijo (glejte poglavje 4.4) podaljšanje intervala QT na elektrokardio gramu (glejte poglavje 4.4)
Žilne bolezni			vročinski oblivi		hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			dispneja bolezen dihal epistaksa		
Bolezni prebavil	driska nelagodje v trebuhu*	bruhanje bolečina v trebuhu ^{#1} navzea ^{#1}	gastritis zaprtje dispepsija disfagija napihnenost trebuha suha usta razjede v ustih čezmerno izločanje sline eruktacija flatulenca ^{#1}		pankreatitis psevdomemb ranski kolitis (glejte poglavje 4.4) sprememba barve jezika
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			hepatitis* zvišane vrednosti aspartat-amin otransferaze zvišane vrednosti alanin-amino transferaze zvišane vrednosti	nenormalno delovanje jeter holestatska zlatenica	odpoved jeter (glejte poglavje 4.4) fulminantni hepatitis nekroza jeter

			bilirubina v krvi zvišane vrednosti alkalne fosfataze v krvi		
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj ^{#2} pruritus ^{#2} urtikarija dermatitis suha koža hiperhidroza	akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP) reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) fotosenzitivna reakcija ^{#3}	toksična epidermalna nekroliza Stevens-Johnsonov sindrom ^{#3} multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			osteoartritis mialgija bolečina v hrbtu bolečina v vratu		artralgija ^{#2}
Bolezni sečil			disurija bolečina v ledvicah zvišane vrednosti sečnine v krvi zvišane vrednosti kreatinina v krvi		akutna okvara ledvic tubulointersticijski nefritis
Motnje reprodukcije in dojk			vmesna krvavitev bolezen testisov		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			edem astenija splošno slabo počutje utrujenost ^{#2} edem obraza bolečina v prsnem košu pireksija bolečina periferni edem		

Preiskave		znižane vrednosti bikarbonata v krvi	nenormalne vrednosti kalija v krvi zvišane vrednosti klorida v krvi zvišane vrednosti glukoze v krvi zvišane vrednosti bikarbonata v krvi nenormalne vrednosti natrija v krvi		
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih			zaplet po posegu		

*Te neželene učinke zdravila (ADR – adverse drug reaction) so opazili samo pri uporabi azitromicina za profilakso in/ali zdravljenje okužb z MAC.

#1 Pri MAC so bili ti ADR zelo pogosti ($> 1/10$).

#2 Pri MAC so bili ti ADR pogosti ($> 1/100$ do $< 1/10$).

#3 Pri MAC so bili ti ADR občasni ($> 1/1000$ do $< 1/100$).

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 **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Simptomi

Neželeni učinki, ki so se pojavili pri odmerkih, večjih od priporočenih, so bili podobni tistim, ki so jih opazili pri običajnih odmerkih (glejte poglavje 4.8). Tipični simptomi prevelikega odmerjanja azitromicina vključujejo gastrointestinalne simptome, tj. bruhanje, drisko, bolečino v trebuhu in navzeo.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja sta indicirana splošno simptomatsko zdravljenje in podpora vitalnih funkcij ter po potrebi dajanje medicinskega oglja ali izpiranje želodca.

Podatkov o učinkih dialize na izločanje azitromicina ni. Zaradi mehanizma izločanja azitromicina pa ni verjetno, da bi se učinkovina z dializo izločila v pomembnem obsegu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, makrolidi
oznaka ATC: J01FA10

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja azitromicina temelji na zaviranju sinteze bakterijskih beljakovin z vezavo na ribosomsko podenoto 50 S in zaviranjem translokacije peptidov.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Učinkovitost je v glavnem odvisna od razmerja med AUC (površina pod krivuljo) in MIK (minimalna inhibitorna koncentracija) povzročitelja.

Mehanizmi odpornosti

Odpornost proti azitromicinu lahko temelji na naslednjih mehanizmi:

- Izločanje: Odpornost je lahko posledica povečanja števila izločevalnih črpalk v citoplazemski membrani. To velja samo za makrolide s 14- ali 15-členskimi obroči (t. i. fenotip M).
- Sprememba ciljne strukture: Afiniteta za vezavna mesta na ribosomih se zmanjša zaradi metilacije 23S rRNA, kar povzroči odpornost proti makrolidom (M), linkozamidom (L) in streptograminom skupine B (SB) (t. i. fenotip MLSB). Metilaze, ki povzročajo odpornost, kodirajo geni *erm*. Afiniteta za vezavna mesta na ribosomih se zmanjša tudi zaradi mutacij v ciljni strukturi 23S rRNA ali zaradi mutacij v beljakovinah velike podenote ribosomov.
- Encimska inaktivacija makrolidov je s kliničnega vidika manj pomembna.

Pri fenotipu M so opazili popolno navzkrižno odpornost med azitromicinom, klaritromicinom, eritromicinom in roksitromicinom. Fenotip MLSB izkazuje dodatno navzkrižno odpornost s klindamicinom in streptograminom B. Pri makrolidu spiramicinu s 16-členskimi obroči prihaja do delne navzkrižne odpornosti.

Zaradi majhne permeabilnosti zunanje membrane je večina gramnegativnih vrst inherentno odpornih proti makrolidom.

Kriteriji za interpretacijo testiranja občutljivosti

Kriterije za interpretacijo testiranja občutljivosti, MIK (minimalna inhibitorna koncentracija), za azitromicin je določil odbor *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) in so navedeni tukaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalenca pridobljene odpornosti

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko pri izbranih vrstah geografsko in časovno spreminja, zato so zaželeni lokalne informacije o odpornosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost zdravila vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva, se je treba po potrebi posvetovati s strokovnjakom. Zlasti v primeru hudih okužb ali neučinkovitosti zdravljenja je treba opraviti mikrobiološko diagnostiko z identifikacijo povzročitelja okužbe in določitvijo njegove občutljivosti na azitromicin.

[V naslednji preglednici je treba navesti samo vrste, relevantne za odobrene indikacije, npr. *Borrelia burgdorferi* je treba vključiti samo, če je zdravilo odobreno za zgodnjo lymfsko boreliozo.]

Preglednica 4: Prevalenca pridobljene odpornosti

Na splošno občutljive vrste
Aerobni grampozitivni mikroorganizmi
kompleks <i>Mycobacterium avium</i> ^o
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobni gramnegativni mikroorganizmi

<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> [°]
<i>Moraxella catarrhalis</i>
Anaerobni mikroorganizmi
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Porphyromonas gingivalis</i>
<i>Tannerella forsythia</i>
<i>Treponema denticola</i>
Drugi mikroorganizmi
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (prej <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>)
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i> [°]
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> [°]
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> [°]
<i>Prevotella intermedia</i>
Vrste, pri katerih je lahko težava pridobljena odpornost
Aerobni grampozitivni mikroorganizmi
<i>Staphylococcus aureus</i> ⁺
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺⁺
streptokoki viridans
Aerobni gramnegativni mikroorganizmi
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Anaerobni mikroorganizmi
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Inherentno odporni organizmi
Aerobni gramnegativni mikroorganizmi
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobni mikroorganizmi
<i>Bacteroides</i> spp.

[°]Ob izdaji preglednic ni bilo na voljo posodobljenih podatkov. V primarni literaturi, standardni znanstveni literaturi in terapevtskih priporočilih je predpostavljena občutljivost.

⁺Vsaj v eni regiji je izkazana stopnja odpornosti pri *Staphylococcus aureus*, odpornem proti metilinu, višja od 50 %.

⁺⁺Na penicilin občutljivi sevi *Streptococcus pneumoniae* so verjetneje občutljivi na azitromicin kot proti penicilinu odporni sevi *Streptococcus pneumoniae*.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Absorpcija

Maksimalne koncentracije azitromicina v serumu ($C_{\max}$) po jemanju 500 mg v obliki peroralne suspenzije (40 mg/ml), 1000 mg v obliki praška za peroralno suspenzijo, 500 mg (2×250 mg) tablet in 1000 mg (4×250 mg) v obliki kapsul pri zdravih prostovoljcih na tešče so bile 0,29, 0,75, 0,34 oziroma 1,07 mg/l. Čas do maksimalnih koncentracij azitromicina v plazmi ($T_{\max}$) po peroralnem dajanju je bil v razponu od 2 do 3 ur. Povprečna absolutna biološka uporabnost pri zdravih prostovoljcih na tešče po jemanju 500 mg peroralne suspenzije je bila 37 %, po jemanju 1000 mg praška za peroralno suspenzijo v vrečici pa 44 %.

Učinek hrane na relativno peroralno biološko uporabnost azitromicina je odvisen od formulacije. Po dajanju 500 mg v obliki peroralne suspenzije (40 mg/ml), 1000 mg v obliki praška za peroralno suspenzijo in 500 mg peroralnega odmerka azitromicina v obliki tablet (2×250 mg) je bila izpostavljenost pri obroku z veliko vsebnostjo maščob podobna kot pri dajanju na tešče. Po dajanju enkratnega odmerka 500 mg (2×250 mg) v obliki kapsul z obrokom z veliko vsebnostjo maščob je bila povprečna vrednost $C_{\max}$ in AUC_{0-24} 52 % oziroma 43 % nižja v primerjavi z dajanjem na tešče.

V preglednici 5 so prikazane povprečne vrednosti (SD) farmakokinetičnih parametrov pri odraslih zdravih prostovoljcih po standardnih režimih odmerjanja s tabletami in kapsulami.

Preglednica 5: Vrednosti AUC_{0-24} in $C_{\max}$ azitromicina pri 3-dnevem in 5-dnevem režimu na zadnji dan odmerjanja

Režim odmerjanja, formulacija	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)
3-dnevni režim (500 mg na dan), tableta	1,88 (0,96)	0,42 (0,21)
5-dnevni režim (500 mg na 1. dan, 250 mg od 2. do 5. dne), tableta	0,80 (0,42)	0,18 (0,10)
5-dnevni režim (500 mg na 1. dan, 250 mg od 2. do 5. dne), kapsula	2,1 (0,6)	0,24 (0,08)

Porazdelitev

Azitromicin se obsežno in hitro porazdeli iz plazme v zunajcelični prostor, vključno s tkivi, kot so tonzile, pljuča in ginekološka tkiva, kot tudi v znotrajcelični prostor, zlasti v polimorfonuklearne levkocite, makrofage in monocite. Farmakokinetične študije so pokazale pomembno višje koncentracije azitromicina v določenih tkivih (do 50-kratnik maksimalne koncentracije, ki so jo opazili v plazmi). To kaže na obsežno vezavo v teh tkivih, s porazdelitvenim volumnom v stanju dinamičnega ravnovesja v razponu od 23 do 31 l/kg. Faza prerazporeditve iz znotrajceličnega v zunajcelični prostor in plazmo lahko povzroči dolgotrajne nizke koncentracije po prenehanju zdravljenja.

Azitromicin izkazuje majhno stopnjo vezave na beljakovine v plazmi, večinoma na alfa 1-kisli glikoprotein, ta stopnja pa se ob višanju koncentracije antibiotika še zmanjšuje: vezava na beljakovine je 50 %, 23 % in 7 % pri koncentracijah 0,05 mg/l, 0,1 mg/l oziroma 1 mg/l.

Biotransformacija

Azitromicin se minimalno presnavlja v jetrih. Glavna pot biotransformacije je N-demetilacija sladkorja desozamina. Druge poti vključujejo O-demetilacijo, hidrolizo kladinoze (dekonjugacija sladkorja kladinoze) in hidroksilacijo sladkorja desozamina in makrolidnega obroča.

Dokazov o klinično pomembni indukciji ali zaviranju jetrnega citokroma CYP 3A4 prek nastanka kompleksa citokroma in presnovka ni. Ravno tako niso zaznali samoinducirane presnove azitromicina po tej poti.

Izločanje

Azitromicin se večinoma (aktivno) izloča z žolčem, v glavnem v obliki nespremenjenega zdravila, a tudi v obliki presnovkov, ki nimajo protibakterijske aktivnosti. Izločanje z urinom predstavlja manj pomembno pot izločanja, pri čemer se z urinom izloči manj kot 6 % peroralnega odmerka in približno 20 % zdravila, ki doseže sistemski obtok. Več kot 50 % zdravila, ki se izloči z blatom, in 12 % zdravila, ki se izloči z urinom, je v obliki nespremenjene spojine.

Po dajanju enkratnega 500 mg odmerka azitromicina je ocenjeni plazemski očistek 630 ml/min, s končnim razpolovnim časom približno 68 ur. Ledvični očistek je na splošno v razponu 100–189 ml/min, tj. pomembno manjši od plazemskega očistka, kar je v skladu s pričakovanji zaradi razmeroma majhnega prispevka ledvične poti k izločanju.

Linearnost/nelinearnost

Po peroralnem dajanju formulacije s takojšnjim sproščanjem so dokazali sorazmernost AUC_{0-24} in C_{max} glede na odmere v razponu od 250 mg do 1000 mg.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Farmakokinetiko azitromicina so preučevali pri 43 odraslih (starih od 21 do 85 let) po peroralnem dajanju enkratnega 1,0 g odmerka azitromicina (4×250 mg kapsule) preskušancem z $GFR > 80$ ml/min ($n = 12$), preskušancem z GFR med 10 in 80 ml/min ($n = 12$) ter preskušancem z $GFR < 10$ ml/min ($n = 19$).

Vpliva na farmakokinetiko azitromicina pri preskušancih z GFR med 10 in 80 ml/min ni bilo (povprečna vrednost C_{max} se je zvišala za 5,1 %, povprečna vrednost AUC_{0-120} pa za 4,2 % v primerjavi s preskušanci z $GFR > 80$ ml/min). Pri preskušancih z $GFR < 10$ ml se je v primerjavi s preskušanci z $GFR > 80$ ml/min povprečna vrednost C_{max} zvišala za 61 %, povprečna vrednost AUC_{0-120} pa za 35 %.

Podatkov pri preskušancih na dializi ni na voljo, vendar zaradi mehanizma izločanja azitromicina ni verjetno, da bi se učinkovina z dializo izločila v pomembnem obsegu.

Okvara jeter

Farmakokinetiko azitromicina so preučevali pri 22 odraslih po peroralnem dajanju enkratnega 500 mg odmerka azitromicina (2×250 mg kapsule) preskušancem z normalnim delovanjem jeter ($n = 6$), preskušancem z okvaro jeter razreda A po Child-Pughu ($n = 10$) in preskušancem z okvaro jeter razreda B po Child-Pughu ($n = 6$). Farmakokinetika azitromicina pri preskušancih z okvaro jeter razredov A in B po Child-Pughu je bila za 3 % oziroma 19 % nižja v smislu vrednosti AUC_{0-inf} ter za 34 % oziroma 72 % višja v smislu vrednosti C_{max} v primerjavi s preskušanci z normalnim delovanjem jeter.

Starejši

Pri starejših prostovoljcih (starih > 65 let), ki so na tešče prejeli azitromicin 500 mg (2×250 mg kapsule) na 1. dan in nato 250 mg od 2. do 5. dne, je bila vrednost AUC_{0-24} na 1. dan $3,0 \mu g \cdot h/ml$, na 5. dan pa $2,7 \mu g \cdot h/ml$. Na 5. dan so opazili 29 % višje vrednosti AUC_{0-24} , 8 % večje vrednosti C_{max} in 37,5 % višje vrednosti T_{max} v primerjavi z mlajšimi prostovoljci (starimi < 40 let). Ker te razlike ne veljajo za klinično pomembne, prilagajanje odmerka pri starejših osebah z normalnim delovanjem ledvic in jeter ni potrebno.

Pediatrična populacija

Farmakokinetiko peroralne suspenzije azitromicina so opredelili pri 14 otrocih, starih od 6 do 15 let, s faringitisom in pri 7 otrocih, starih od 1 do 5 let, z otitisom media. V teh 2 študijah so peroralno suspenzijo azitromicina dajali v odmerku 10 mg/kg na 1. dan in nato 5 mg/kg od 2. do 5. dne. Po 5 dneh zdravljenja so

bile povprečne vrednosti AUC_{0-24} 3,1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ oziroma 1,8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Povprečna vrednost C_{max} je bila 0,38 $\mu\text{g}/\text{ml}$, ustrezna povprečna vrednost T_{max} pa 2,4 ure pri otrocih, starih od 6 do 15 let, in 0,22 $\mu\text{g}/\text{ml}$ oziroma 1,9 ure pri otrocih, starih od 1 do 5 let. Povprečni vrednosti C_{max} in AUC_{0-24} sta bili pri otrocih, starih od 6 do 15 let, 1,7-krat večji kot pri otrocih, starih od 1 do 4 leta.

Farmakokinetiko 3-dnevnega cikla zdravljenja s peroralno suspenzijo azitromicina v odmerku 10 mg/kg na dan so ocenili tudi pri 16 otrocih, starih od 6 mesecev do 10 let, z bakterijskimi okužbami. Povprečna vrednost AUC_{0-24} pri 7 otrocih, starih od 2 do 4 leta, je bila 2,90 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, pri 8 otrocih, starih od 5 do 10 let, pa 2,08 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. Pri enem samem otroku iz starostne skupine od 6 mesecev do 2 leti so zabeležili nizko vrednost AUC_{0-24} 0,74 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$.

Farmakokinetike enkratnega odmerka azitromicina pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli odmerke 30 mg/kg, niso preučevali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo neželenih učinkov, nedvomno relevantnih za človeka, ki niso že obravnavani v drugih poglavjih povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Opazili pa so fosfolipidozo (znotrajcelično kopičenje fosfolipidov) v več tkivih miši, podgan in psov, ki so prejeli več odmerkov azitromicina. Fosfolipidozo so v podobnem obsegu opazili v tkivih novoskotenih podgan in psov. Dokazali so, da je učinek po prenehanju zdravljenja z azitromicinom reverzibilen. Pomen te ugotovitve za človeka na splošno ni znan.

V študijah na živalih, v katerih so preučevali embriotoksične učinke in ki so jih izvedli z odmerki, do zmerno toksičnimi za mater (od 2- do 3-kratnik največjega priporočenega dnevnega odmerka za odrasle 500 mg na podlagi telesne površine), pri miših in podganah niso opazili teratogenih učinkov. Dokazali so, da azitromicin prehaja skozi placento. Pri podganah so odmerki azitromicina 100 in 200 mg/kg telesne mase/dan (od 2- do 3-kratnik največjega priporočenega dnevnega odmerka za odrasle 500 mg na podlagi telesne površine) povzročili blago zakasnitev osifikacije pri plodu in zvečanja telesne mase samic-mater. V peri- in postnatalnih študijah na podganah so opazili blag zastoj v razvoju po dajanju odmerkov azitromicina 200 mg/kg/dan (3-kratnik največjega priporočenega dnevnega odmerka za odrasle 500 mg na podlagi telesne površine).

NAVODILO ZA UPORABO

Tekoče peroralne formulacije (prašek za peroralno suspenzijo (v steklenicah/plastenkah) (odobrene jakosti: 20 mg/ml, 40 mg/ml) ali (v vrečicah) (odobrene jakosti: 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 1000 mg)

1. Kaj je zdravilo <izmišljeno ime> in za kaj ga uporabljamo

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Zdravilo <izmišljeno ime> vsebuje učinkovino azitromicin. Azitromicin je antibiotik, ki spada v skupino antibiotikov, znano kot makrolidi, ki zavirajo rast občutljivih bakterij.

Zdravilo <izmišljeno ime> uporabljamo za zdravljenje naslednjih okužb:

Otroci, stari 6 mesecev in več, s telesno maso manj kot 45 kg

- okužbe mandljev (tonzilitis) ali žrela (faringitis), ki jih povzročajo streptokokne bakterije;
- bakterijske okužbe sinusov (sinusitis);
- bakterijske okužbe srednjega ušesa (otitis media);
- pljučnica (zunajbolnišnična pljučnica, s katero se bolnik ne okuži v bolnišnici);
- bakterijske okužbe kože in podkožnih tkiv;
- zgodnja lokalizirana lymfska borelioza (migrirajoči eritem, ki ga v glavnem povzročajo ugrizi klopov);
- bakterijske okužbe dlesni (parodontitis) ali abscesi dlesni (parodontalni abscesi);

Odrasli in mladostniki s telesno maso vsaj 45 kg, ki imajo težave s požiranjem:

Poleg zgoraj navedenih okužb se zdravilo <izmišljeno ime> lahko jemlje tudi za zdravljenje naslednjih okužb:

- okužbe sečnice in materničnega vratu, ki jih povzroča bakterija *Chlamydia trachomatis*;
- okužbe sečnice in materničnega vratu, ki jih povzroča bakterija *Neisseria gonorrhoeae*. Zdravilo <izmišljeno ime> je treba uporabljati v kombinaciji z drugim antibiotikom, ki ga izbere zdravnik ali farmacevt;
- kronično vnetje prostate, ki ga povzroča bakterija *Chlamydia trachomatis*;
- bakterijske okužbe spolovil z bolečimi razjedami (mehki čankar);
- okužbe, ki jih povzročajo bakterije kompleksa *Mycobacterium avium* (MAC – *Mycobacterium avium* complex) pri ljudeh z napredovalo okužbo s HIV. Zdravilo <izmišljeno ime> je treba uporabljati v kombinaciji z drugim antibiotikom, imenovanim etambutol.
- odrasli z dolgotrajnim vnetjem pljuč (kronični bronhitis) ali z bakterijsko okužbo maternice, jajcevodov in jajčnikov (medenična vnetna bolezen), pri slednji vedno v kombinaciji z drugim(-i) antibiotikom(-i), ki ga (jih) izbere zdravnik.

Zdravilo <izmišljeno ime> se jemlje tudi za preprečevanje okužb, ki jih povzročajo bakterije kompleksa *Mycobacterium avium* (MAC) pri ljudeh, ki so okuženi s HIV.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo <izmišljeno ime>

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Ne jemljite zdravila <izmišljeno ime>

- če ste alergični na azitromicin, eritromicin, kateri koli makrolidni ali ketolidni antibiotik ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila <izmišljeno ime> se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če imate ali ste imeli katero od naslednjih stanj:

- težave s srcem (npr. težave s srčnim ritmom ali srčna insuficienca) ali nizke ravni kalija ali magnezija v krvi: ta stanja lahko prispevajo k resnim neželenim učinkom azitromicina na srce;
- težave z jetri: zdravnik bo morda moral spremljati delovanje vaših jeter ali prekiniti zdravljenje;
- hudo drisko po uporabi katerega koli drugega antibiotika;

- lokalizirano šibkost mišic (miastenija gravis), saj se simptomi te bolezni lahko med zdravljenjem poslabšajo;
- ali če jemljete kateri koli derivat alkaloidov ergot, kot je ergotamin (ki ga uporabljamo za zdravljenje migrene), saj teh zdravil ne smete jemati skupaj z zdravilom <izmišljeno ime>.

Nemudoma prenehajte jemati zdravilo in se posvetujte z zdravnikom (glejte tudi „Resni neželeni učinki“ v poglavju 4):

- če se vam zdi, da imate alergijsko reakcijo (npr. težko dihanje, oteklost obraza ali grla, izpuščaj, pojav mehurjev);
- če opazite katerega koli od simptomov, ki so opisani v poglavju 4 in so povezani z resnimi kožnimi reakcijami, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo, reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) in akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP), o katerih so poročali v povezavi z zdravljenjem z azitromicinom;
- če se vam zdi, da imate ob jemanju zdravila <izmišljeno ime> nenormalno bitje srca ali palpitacije, ste omotični ali omedlite;
- če se vam pojavijo znaki težav z jetri (npr. temen urin, pomanjkanje apetita ali porumenelost kože ali beločnic);
- če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavi huda driska. Ne vzemite nobenega zdravila za zdravljenje driske, ne da bi se najprej posvetovali z zdravnikom. Če se driska nadaljuje ali se v prvih tednih po zdravljenju ponovno pojavi, prav tako obvestite zdravnika.

Superinfekcija

Zdravnik vas bo morda opazoval glede dodatnih bakterijskih ali glivičnih okužb, ki jih ni mogoče zdraviti z zdravilom <izmišljeno ime> (superinfekcija).

Spolno prenosljive okužbe

Zdravnik vas bo morda testiral, da bi izključil morebitno okužbo s sifilisom, spolno prenosljivo boleznijo, ki bi sicer lahko neopazno napredovala in zakasnila postavitev diagnoze. Poleg tega bo zdravnik v primeru katere koli spolno prenosljive bakterijske okužbe naročil kontrolne laboratorijske preiskave za spremljanje uspešnosti zdravljenja.

Otroci in mladostniki

[prašek za peroralno suspenzijo v steklenicah/plastenkah, zrnca za peroralno suspenzijo]

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če je vaš otrok mlajši od 6 mesecev, saj učinkovitost in varnost tega zdravila pri teh otrocih nista bili dokazani.

To zdravilo ni priporočljivo, če:

- *[če je zdravilo indicirano za zdravljenje medenične vnetne bolezni pri odraslih in mladostnikih s telesno maso vsaj 45 kg, ki ne morejo pogoltniti trdnih farmacevtskih oblik]* ste stari manj kot 18 let in imate diagnozo medenične vnetne bolezni.
- *[če je indicirano za preprečevanje ali zdravljenje okužb z MAC]* ste stari manj kot 12 let in ste okuženi ali obstaja tveganje za okužbo z organizmi, ki spadajo v kompleks *Mycobacterium avium*, ki običajno prizadene ljudi, ki so okuženi s HIV in imajo slabo obrambo, saj njegove učinkovitosti in varnosti v teh primerih niso preučevali.

[prašek za peroralno suspenzijo v vrečicah]

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, če je vaš otrok mlajši od 6 mesecev, saj učinkovitost in varnost tega zdravila pri teh otrocih nista bili dokazani, ali če ima vaš otrok telesno maso manj kot 16 kg, saj obstajajo druga zdravila, ki so primernejša za njegovo zdravljenje.

To zdravilo ni priporočljivo, če:

- [če je zdravilo indicirano za zdravljenje medenične vnetne bolezni pri odraslih in mladostnikih s telesno maso vsaj 45 kg, ki ne morejo pogoltniti trdnih farmacevtskih oblik] ste stari manj kot 18 let in imate diagnozo medenične vnetne bolezni.
- [če je indicirano za preprečevanje ali zdravljenje okužb z MAC] ste stari manj kot 12 let in ste okuženi ali obstaja tveganje za okužbo z organizmi, ki spadajo v kompleks *Mycobacterium avium*, ki običajno prizadene ljudi, ki so okuženi s HIV in imajo slabo obrambo, saj njegove učinkovitosti in varnosti v teh primerih niso preučevali.

Infantilna hipertrofična pilorična stenoza (IHPS)

Če je vaš otrok mlajši od 6 mesecev in je zdravnik priporočil zdravljenje z azitromicinom, mu nemudoma prenehajte dajati to zdravilo in se posvetujte z zdravnikom, če se pri otroku pojavi bruhanje v loku ali postane razdražljiv med hranjenjem ali kmalu po njem.

Druga zdravila in zdravilo <izmišljeno ime>

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Jemanje zdravila <izmišljeno ime> hkrati z nekaterimi drugimi zdravili lahko povzroči neželene učinke. Zato je še zlasti pomembno, da zdravniku poveste, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

- atorvastatin in druga zdravila iz skupine statinov (za zniževanje ravni holesterola v krvi in preprečevanje bolezni srca, vključno s srčnimi infarkti in možganskimi kapmi);
- ciklosporin (za preprečevanje zavrnitve presajenih organov);
- kolhicin (za zdravljenje protina in družinske mediteranske vročice);
- dabigatran (za preprečevanje in zdravljenje krvnih strdkov (antikoagulant));
- digoksin (za zdravljenje bolezni srca);
- varfarin ali podobna zdravila, ki jih uporabljamo za redčenje krvi (antikoagulant);
- zdravila, zaradi katerih se lahko srčna mišica krči in sprošča dlje časa kot običajno (podaljšanje intervala QT), kot so naslednja:
 - kinidin, prokainamid, dofetilid, amjodaron in sotalol (za zdravljenje nerednega bitja srca, vključno s prehitrim ali prepočasnim bitjem srca – srčna aritmija);
 - pimoqid (za zdravljenje duševne bolezni);
 - citalopram (za zdravljenje depresije);
 - moksifloksacin in levofloksacin (antibiotika);
 - cisaprid (za zdravljenje motenj prebavnega trakta);
 - hidroksiklorokin ali klorokin (za zdravljenje avtoimunskih bolezni, vključno z revmatoidnim artritisom, ali za zdravljenje ali preprečevanje malarije).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Zdravnik se bo odločil, ali boste jemali to zdravilo med nosečnostjo, ko se bo prepričal, da so koristi večje od morebitnih tveganj.

Dojenje

Zdravilo <izmišljeno ime> prehaja v materino mleko. Zato se bo zdravnik odločil, ali morate prenehati dojit ali pa se izogniti zdravljenju z zdravilom <izmišljeno ime>, pri čemer bo upošteval koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za vas.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo <izmišljeno ime> ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Poročali so, da zdravilo <izmišljeno ime> pri nekaterih ljudeh povzroča omotico, dremavost in epileptične napade ter

težave z vidom in sluhom. Ti možni neželeni učinki lahko vplivajo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

<Zdravilo <izmišljeno ime> vsebuje {ime pomožne(ih) snovi}>

[V to poglavje je treba dodati opozorilo o kateri koli pomožni snovi, ki bi lahko privedla do neželenih učinkov, npr. pri bolnikih z določenimi presnovnimi motnjami (npr. fenilketonurijo, intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze) ali alergijami, v skladu s predlogo QRD. Vsak imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora navesti vse zadevne pomožne snovi in z njimi povezana opozorila za svoje formulacije.]

3. Kako jemati zdravilo <izmišljeno ime>

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerki in trajanje zdravljenja so naslednji:

Otroci, stari 6 mesecev in več, s telesno maso manj kot 45 kg

Okužba	Cikel zdravljenja z azitromicinom
Bakterijske okužbe sinusov (sinusitis)	Cikel zdravljenja pri teh okužbah traja 3 ali 5 dni. <i>3-dnevni cikel zdravljenja</i> 10 mg/kg/dan, 3 dni <i>5-dnevni cikel zdravljenja</i> 10 mg/kg prvi dan zdravljenja in nato 5 mg/kg enkrat na dan naslednje 4 dni
Pljučnica (zunajbolnišnična pljučnica, s katero se bolnik ne okuži v bolnišnici)	
Bakterijske okužbe kože in podkožnih tkiv	
Bakterijske okužbe dlesni (parodontitis) ali abscesi dlesni (parodontalni abscesi)	
Bakterijske okužbe srednjega ušesa (otitis media)	Cikel zdravljenja pri tej okužbi traja 1, 3 ali 5 dni. <i>1-dnevni cikel zdravljenja</i> 30 mg/kg v enkratnem odmerku <i>3-dnevni cikel zdravljenja</i> 10 mg/kg/dan, 3 dni <i>5-dnevni cikel zdravljenja</i> 10 mg/kg prvi dan zdravljenja in nato 5 mg/kg enkrat na dan naslednje 4 dni
Okužbe mandljev (tonzilitis) ali žrela (faringitis), ki jih povzročajo streptokokne bakterije	Cikel zdravljenja pri teh okužbah traja 3 ali 5 dni. <i>3-dnevni cikel zdravljenja</i> 20 mg/kg/dan, 3 dni <i>5-dnevni cikel zdravljenja</i> 12 mg/kg/dan, 5 dni
Zgodnja lokalizirana lymfska borelioza (migrirajoči eritem, ki	20 mg/kg prvi dan zdravljenja in nato 10 mg/kg enkrat na dan naslednjih 9 dni

ga v glavnem povzročajo ugrizi klopov)	
--	--

Pomembno je, da se prepričate, da boste uporabili količino zdravila <izmišljeno ime>, navedeno v spodnji preglednici, ki je v skladu s telesno maso bolnika, zdravljenostjo okužbo in specifičnim ciklom zdravljenja (1-dnevnim, 3-dnevnim, 5-dnevnim, 10-dnevnim), ki ga morate upoštevati po navodilih zdravnika ali farmacevta.

[Prašek za peroralno suspenzijo v steklenicah/plastenkah, 20 mg/ml; za pripomoček za odmerjanje z oznakami po 0,5 ml]

Telesna masa (kg)	Največji odmerek azitromicina na dan 20 mg/ml peroralna suspenzija v steklenici/plastenci po rekonstituciji (X ml) [^]				
	5 mg/kg+	10 mg/kg	12 mg/kg++	20 mg/kg	30 mg/kg
7	2,00 ml (40 mg)	3,50 ml (70 mg)	4,50 ml (90 mg)	7,00 ml (140 mg)*	10,50 ml (210 mg)*
8	2,00 ml (40 mg)	4,00 ml (80 mg)	5,00 ml (100 mg)	8,00 ml (160 mg)*	12,00 ml (240 mg)*
9	2,50 ml (50 mg)	4,50 ml (90 mg)	5,50 ml (110 mg)*	9,00 ml (180 mg)*	13,50 ml (270 mg)*
10	2,50 ml (50 mg)	5,00 ml (100 mg)	6,00 ml (120 mg)*	10,00 ml (200 mg)*	15,0 ml (300 mg)*
11	3,00 ml (60 mg)	5,50 ml (110 mg)*	6,50 ml (130 mg)*	11,00 ml (220 mg)*	16,50 ml (330 mg)*
12	3,00 ml (60 mg)	6,00 ml (120 mg)*	7,50 ml (150 mg)*	12,00 ml (240 mg)*	18,00 ml (360 mg)*
13	3,50 ml (70 mg)	6,50 ml (130 mg)*	8,00 ml (160 mg)*	13,00 ml (260 mg)*	19,50 ml (390 mg)*
14	3,50 ml (70 mg)	7,00 ml (140 mg)*	8,50 ml (170 mg)*	14,00 ml (280 mg)*	21,00 ml (420 mg)*
15	4,00 ml (80 mg)	7,50 ml (150 mg)*	9,00 ml (180 mg)*	15,00 ml (300 mg)*	22,50 ml (450 mg)*
16–25	5,00 ml (100 mg)	10,00 ml (200 mg)*	12,50 ml (250 mg)*	20,00 ml (400 mg)*	30,00 ml (600 mg)*
26–35	7,50 ml (150 mg)*	15,00 ml (300 mg)*	17,50 ml (350 mg)*	25,00 ml (500 mg)*#	45,00 ml (900 mg)*
Od 36–< 45	10,00 ml (200 mg)*	20,00 ml (400 mg)*	22,50 ml (450 mg)*	25,00 ml (500 mg)*#	60,00 ml (1200 mg)*

[^]Po rekonstituciji je koncentracija peroralne raztopine 20 mg/ml, skupni volumen suspenzije v steklenici/plastenci pa X ml (Y <mg, gr>), kot je ustrezno).

⁺ Odmerki so zaokroženi na ustrezen odmerek, ki ga je mogoče dati v primeru uporabe brizge za peroralno dajanje z oznakami po 0,50 ml. Točne odmerke je mogoče dati s peroralno brizgo z oznakami po 0,25 ml.

⁺⁺ Odmerki so zaokroženi na ustrezen odmerek, ki ga je mogoče dati v primeru uporabe brizge za peroralno dajanje z oznakami po 0,50 ml. Točne odmerke je mogoče dati s peroralno brizgo z oznakami po 0,20 ml.

* Za dajanje tem bolnikom je najprimernejši azitromicin 40 mg/ml (200 mg/5 ml) prašek za peroralno suspenzijo.

ne sme preseči odmerka za odrasle 500 mg na dan

[Prašek za peroralno suspenzijo v steklenicah/plastenkah, 40 mg/ml za pripomoček za odmerjanje z oznakami po 0,25 ml]

Največji odmerek azitromicina na dan	
--------------------------------------	--

Telesna masa (kg)	40 mg/ml peroralna suspenzija v steklenici/plastenki po rekonstituciji (X ml) [^]				
	5 mg/kg+	10 mg/kg	12 mg/kg++	20 mg/kg	30 mg/kg
7	1,00 ml (40 mg)*	1,75 ml (70 mg)*	2,25 ml (90 mg)	3,50 ml (140 mg)	5,25 ml (210 mg)
8	1,00 ml (40 mg)*	2,00 ml (80 mg)*	2,50 ml (100 mg)	4,00 ml (160 mg)	6,00 ml (240 mg)
9	1,25 ml (50 mg)*	2,25 ml (90 mg)	2,75 ml (110 mg)	4,50 ml (180 mg)	6,75 ml (270 mg)
10	1,25 ml (50 mg)*	2,50 ml (100 mg)	3,00 ml (120 mg)	5,00 ml (200 mg)	7,50 ml (300 mg)
11	1,50 ml (60 mg)*	2,75 ml (110 mg)	3,25 ml (130 mg)	5,50 ml (220 mg)	8,25 ml (330 mg)
12	1,50 ml (60 mg)*	3,00 ml (120 mg)	3,75 ml (150 mg)	6,00 ml (240 mg)	9,00 ml (360 mg)
13	1,75 ml (70 mg)*	3,25 ml (130 mg)	4,00 ml (160 mg)	6,50 ml (260 mg)	9,75 ml (390 mg)
14	1,75 ml (70 mg)*	3,50 ml (140 mg)	4,25 ml (170 mg)	7,00 ml (280 mg)	10,50 ml (420 mg)
15	2,00 ml (80 mg)*	3,75 ml (150 mg)	4,50 ml (180 mg)	7,50 ml (300 mg)	11,25 ml (450 mg)
16–25	2,50 ml (100 mg)	5,00 ml (200 mg)	6,25 ml (250 mg)	10,00 ml (400 mg)	15,00 ml (600 mg)
26–35	3,75 ml (150 mg)	7,50 ml (300 mg)	8,75 ml (350 mg)	12,50 ml (500 mg)#	22,50 ml (900 mg)
Od 36–< 45	5,00 ml (200 mg)	10,00 ml (400 mg)	11,25 ml (450 mg)	12,50 ml (500 mg)#	30,00 ml (1200 mg)

[^]Po rekonstituciji je koncentracija peroralne raztopine 40 mg/ml, skupni volumen suspenzije v steklenici/plastenki pa X ml (Y <mg, gr>), kot je ustrezno).

⁺ Odmerki so zaokroženi na ustrezen odmerek, ki ga je mogoče dati.

⁺⁺ Odmerki so zaokroženi na ustrezen odmerek, ki ga je mogoče dati.

* Za dajanje tem bolnikom je najprimernejši azitromicin 20 mg/ml (100 mg/5 ml) prašek za peroralno suspenzijo.

ne sme preseči odmerka za odrasle 500 mg na dan

[prašek za peroralno suspenzijo v steklenici/plastenki, 20 mg/ml]

Odrasli bolniki in mladostniki s telesno maso vsaj 45 kg, ki imajo težave s požiranjem

Okužba	Cikel zdravljenja z azitromicinom
Okužbe mandljev (tonzilitis) ali žrela (faringitis), ki jih povzročajo streptokokne bakterije	Cikel zdravljenja pri teh okužbah traja 3 ali 5 dni, količina zdravila <izmišljeno ime>, ki jo morate vzeti vsak dan, pa je za ta cikla zdravljenja opisana spodaj.
Bakterijske okužbe sinusov (sinusitis)	<i>3-dnevni cikel zdravljenja</i> 25 ml (500 mg) enkrat na dan, 3 dni
Bakterijske okužbe srednjega ušesa (otitis media)	<i>5-dnevni cikel zdravljenja</i> 25 ml (500 mg) prvi dan zdravljenja in nato 12,5 ml (250 mg) enkrat na dan naslednje 4 dni
Bakterijske okužbe pri bolnikih z dolgotrajnim vnetjem pljuč (kronični bronhitis)*	
Pljučnica (zunajbolnišnična pljučnica, s katero se bolnik ne okuži v bolnišnici) [#]	
Bakterijske okužbe kože in podkožnih tkiv	

Bakterijske okužbe dlesni (parodontitis) ali abscesi dlesni (parodontalni abscesi);	
Zgodnja lokalizirana lymška borelioza (migrirajoči eritem, ki ga v glavnem povzročajo ugrizi klopov);	50 ml (1000 mg) prvi dan zdravljenja in nato 25 ml (500 mg) enkrat na dan naslednjih 9 dni
Okužbe sečnice in materničnega vratu, ki jih povzroča bakterija <i>Chlamydia trachomatis</i>	50 ml (1000 mg) v enkratnem odmerku
Okužbe sečnice in materničnega vratu, ki jih povzroča bakterija <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . Zdravilo <izmišljeno ime> je treba uporabljati v kombinaciji z drugim antibiotikom, ki ga izbere zdravnik ali farmacevt	50 ml (1000 mg) ali 100 ml* (2000 mg) v enkratnem odmerku
Kronično vnetje prostate, ki ga povzroča bakterija <i>Chlamydia trachomatis</i>	25 ml/dan (500 mg) 3 zaporedne dni na teden, 3 tedne
Bakterijske okužbe spolovil z bolečimi razjedami (mehki čankar)	50 ml (1000 mg) v enkratnem odmerku
Okužbe, ki jih povzročajo bakterije kompleksa <i>Mycobacterium avium</i> (MAC – <i>Mycobacterium avium</i> complex) pri ljudeh z napredovalo okužbo s HIV. Zdravilo <izmišljeno ime> je treba uporabljati v kombinaciji z drugim antibiotikom, imenovanim etambutol.	30 ml (600 mg) enkrat na dan
Preprečevanje okužb, ki jih povzročajo bakterije kompleksa <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) pri ljudeh, ki so okuženi s HIV	60 ml (1200 mg) enkrat na teden
Bakterijska okužba maternice, jajcevodov in jajčnikov (medenična vnetna bolezen), v kombinaciji z drugim(-i) antibiotikom(-i), ki ga (jih) izbere zdravnik ali farmacevt*	Samo če se je zdravljenje začelo z intravenskim azitromicinom: 12,5 ml (250 mg) enkrat na dan do dokončanja 7-dnevnega cikla zdravljenja

*Samo za odrasle bolnike.

#Pri odraslih bolnikih začetnemu intravenskemu zdravljenju lahko sledi peroralno zdravljenje.

[prašek za peroralno suspenzijo v steklenici/plastenki, 40 mg/ml, zrnca za peroralno suspenzijo, 40 mg/ml]

Odrasli bolniki in mladostniki s telesno maso vsaj 45 kg, ki imajo težave s požiranjem

Okužba	Cikel zdravljenja z azitromicinom
Okužbe mandljev (tonzilitis) ali žrela (faringitis), ki jih povzročajo streptokokne bakterije	Cikel zdravljenja pri teh okužbah traja 3 ali 5 dni, količina zdravila <izmišljeno ime>, ki jo morate vzeti vsak dan, pa je za ta cikla zdravljenja opisana spodaj.
Bakterijske okužbe sinusov (sinusitis)	3-dnevni cikel zdravljenja
Bakterijske okužbe srednjega ušesa (otitis media)	12,5 ml (500 mg) enkrat na dan, 3 dni
Bakterijske okužbe pri bolnikih z dolgotrajnim vnetjem pljuč (kronični bronhitis)*	5-dnevni cikel zdravljenja
Pljučnica (zunajbolnišnična pljučnica, s katero se bolnik ne okuži v bolnišnici) [#]	12,5 ml (500 mg) prvi dan zdravljenja in nato 6,25 ml (250 mg) enkrat na dan naslednje 4 dni
Bakterijske okužbe kože in podkožnih tkiv	
Bakterijske okužbe dlesni (parodontitis) ali abscesi dlesni (parodontalni abscesi)	
Zgodnja lokalizirana lymska borelioza (migrirajoči eritem, ki ga v glavnem povzročajo ugrizi klopotov)	25 ml (1000 mg) prvi dan zdravljenja in nato 12,5 ml (500 mg) enkrat na dan naslednjih 9 dni
Okužbe sečnice in materničnega vratu, ki jih povzroča bakterija <i>Chlamydia trachomatis</i>	25 ml (1000 mg) v enkratnem odmerku
Okužbe sečnice in materničnega vratu, ki jih povzroča bakterija <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . Zdravilo <izmišljeno ime> je treba uporabljati v kombinaciji z drugim antibiotikom, ki ga izbere zdravnik ali farmacevt	25 ml (1000 mg) ali 50 ml* (2000 mg) v enkratnem odmerku
Kronično vnetje prostate, ki ga povzroča bakterija <i>Chlamydia trachomatis</i>	12,5 ml/dan (500 mg) 3 zaporedne dni na teden, 3 tedne
Bakterijske okužbe spolovil z bolečimi razjedami (mehki čankar)	25 ml (1000 mg) v enkratnem odmerku
Okužbe, ki jih povzročajo bakterije kompleksa <i>Mycobacterium avium</i> (MAC – <i>Mycobacterium avium</i> complex) pri ljudeh z napredovalo okužbo s HIV. Zdravilo <izmišljeno ime> je treba uporabljati v kombinaciji z drugim antibiotikom, imenovanim etambutol.	15 ml (600 mg) enkrat na dan
Preprečevanje okužb, ki jih povzročajo bakterije kompleksa <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) pri ljudeh, ki so okuženi s HIV	30 ml (1200 mg) enkrat na teden
Bakterijska okužba maternice, jajcevodov in jajčnikov (medenična vnetna bolezen), v kombinaciji z drugim(-i) antibiotikom(-i), ki ga (jih) izbere zdravnik ali farmacevt*	Samo če se je zdravljenje začelo z intravenskim azitromicinom: 6,25 ml (250 mg) enkrat na dan do dokončanja 7-dnevnega cikla zdravljenja

*Samo za odrasle bolnike.

#Pri odraslih bolnikih začetnemu intravenskemu zdravljenju lahko sledi peroralno zdravljenje.

[Prašek za peroralno suspenzijo v vrečicah]

Otroci, stari 6 mesecev in več, ter mladostniki s telesno maso od 16 kg do 45 kg

Okužba	Cikel zdravljenja z azitromicinom
Bakterijske okužbe sinusov (sinusitis)	
pljučnica (zunajbolnišnična pljučnica, s katero se bolnik ne okuži v bolnišnici)	Cikel zdravljenja pri teh okužbah traja 3 ali 5 dni. <i>3-dnevni cikel zdravljenja</i> 10 mg/kg/dan, 3 dni
Bakterijske okužbe kože in podkožnih tkiv	<i>5-dnevni cikel zdravljenja</i> 10 mg/kg prvi dan zdravljenja in nato 5 mg/kg enkrat na dan naslednje 4 dni
Bakterijske okužbe dlesni (parodontitis) ali abscesi dlesni (parodontalni abscesi)	
Bakterijske okužbe srednjega ušesa (otitis media)	Cikel zdravljenja pri tej okužbi traja 1, 3 ali 5 dni. <i>1-dnevni cikel zdravljenja</i> 30 mg/kg v enkratnem odmerku <i>3-dnevni cikel zdravljenja</i> 10 mg/kg/dan, 3 dni <i>5-dnevni cikel zdravljenja</i> 10 mg/kg prvi dan zdravljenja in nato 5 mg/kg enkrat na dan naslednje 4 dni
Okužbe mandljev (tonzilitis) ali žrela (faringitis), ki jih povzročajo streptokokne bakterije	Cikel zdravljenja pri teh okužbah traja 3 ali 5 dni. <i>3-dnevni cikel zdravljenja</i> 20 mg/kg/dan, 3 dni <i>5-dnevni cikel zdravljenja</i> 12 mg/kg/dan, 5 dni
Zgodnja lokalizirana lymska borelioza (migrirajoči eritem, ki ga v glavnem povzročajo ugrizi klopov)	20 mg/kg prvi dan zdravljenja in nato 10 mg/kg enkrat na dan naslednjih 9 dni

Pomembno je, da se prepričate, da boste uporabili količino zdravila <izmišljeno ime>, navedeno v spodnji preglednici, ki je v skladu s telesno maso bolnika, zdravljenjo okužbo in specifičnim ciklom zdravljenja (1-dnevnim, 3-dnevnim, 5-dnevnim, 10-dnevnim), ki ga morate upoštevati po navodilih zdravnika ali farmacevta.

Telesna masa (kg)	Največji odmerek azitromicina na dan prašek za peroralno suspenzijo v vrečici				
	5 mg/kg	10 mg/kg	12 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg
16–25	100 mg	200 mg	250 mg	400 mg	600 mg

26–35	150 mg	300 mg	350 mg	500 mg [#]	900 mg
Od 36–< 45	200 mg	400 mg	450 mg	500 mg [#]	1200 mg

[#] ne sme preseči odmerka za odrasle 500 mg na dan

Če ima vaš otrok telesno maso manj kot 16 kg, je zanj primernejši prašek za peroralno suspenzijo v steklenici/plastenki; posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

Odrasli bolniki in mladostniki s telesno maso vsaj 45 kg, ki imajo težave s požiranjem

Priporočeni odmerki in trajanje zdravljenja so naslednji:

Okužba	Cikel zdravljenja z azitromicinom
Okužbe mandljev (tonzilitis) ali žrela (faringitis), ki jih povzročajo streptokokne bakterije	Cikel zdravljenja pri teh okužbah traja 3 ali 5 dni, količina zdravila <izmišljeno ime>, ki jo morate vzeti vsak dan, pa je za ta cikla zdravljenja opisana spodaj.
Bakterijske okužbe sinusov (sinusitis)	<i>3-dnevni cikel zdravljenja</i> 500 mg enkrat na dan, 3 dni
Bakterijske okužbe srednjega ušesa (otitis media)	<i>5-dnevni cikel zdravljenja</i> 500 mg prvi dan zdravljenja in nato 250 mg enkrat na dan naslednje 4 dni
Bakterijske okužbe pri bolnikih z dolgotrajnim vnetjem pljuč (<i>kronični bronhitis</i>)*	
Pljučnica (zunajbolnišnična pljučnica, s katero se bolnik ne okuži v bolnišnici) [#]	
Bakterijske okužbe kože in podkožnih tkiv	
Bakterijske okužbe dlesni (parodontitis) ali abscesi dlesni (parodontalni abscesi)	
Zgodnja lokalizirana lymska borelioza (migrirajoči eritem, ki ga v glavnem povzročajo ugrizi klopotov)	1000 mg prvi dan zdravljenja in nato 500 mg enkrat na dan naslednjih 9 dni
Okužbe sečnice in materničnega vratu, ki jih povzroča bakterija <i>Chlamydia trachomatis</i>	1000 mg v enkratnem odmerku
Okužbe sečnice in materničnega vratu, ki jih povzroča bakterija <i>Neisseria gonorrhoeae</i> . Zdravilo <izmišljeno ime> je treba uporabljati v kombinaciji z drugim antibiotikom, ki ga izbere zdravnik ali farmacevt	1000 mg ali 2000 mg* v enkratnem odmerku
Kronično vnetje prostate, ki ga povzroča bakterija <i>Chlamydia trachomatis</i>	500 mg/dan 3 zaporedne dni na teden, 3 tedne
Bakterijske okužbe spolovil z bolečimi razjedami (mehki čankar)	1000 mg v enkratnem odmerku
Okužbe, ki jih povzročajo bakterije kompleksa <i>Mycobacterium avium</i> (MAC – <i>Mycobacterium avium</i> complex) pri ljudeh z napredovalo okužbo s HIV. Zdravilo <izmišljeno ime> je	600 mg enkrat na dan

treba uporabljati v kombinaciji z drugim antibiotikom, imenovanim etambutol.	
Preprečevanje okužb, ki jih povzročajo bakterije kompleksa <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) pri ljudeh, ki so okuženi s HIV	1200 mg enkrat na teden
Bakterijska okužba maternice, jajcevodov in jajčnikov (medenična vnetna bolezen), v kombinaciji z drugim(-i) antibiotikom(-i), ki ga (jih) izbere zdravnik ali farmacevt*	Samo če se je zdravljenje začelo z intravenskim azitromicinom: 250 mg enkrat na dan do dokončanja 7-dnevnega cikla zdravljenja

*Samo za odrasle bolnike.

#Pri odraslih bolnikih začetnemu intravenskemu zdravljenju lahko sledi peroralno zdravljenje.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

[Vse tekoče formulacije]

Varnost in učinkovitost azitromicina pri otrocih, mlajših od 6 mesecev, nista bili dokazani za nobeno od indikacij, navedenih v poglavju 1.

Način uporabe

za peroralno uporabo po rekonstituciji

[prašek za peroralno suspenzijo 20 mg/ml, 40 mg/ml]

Zdravilo <izmišljeno ime> je treba zaužiti peroralno kot enkratni dnevni odmerek. Peroralno suspenzijo je mogoče jemati s hrano ali brez nje. Jemanje tega zdravila tik pred obrokom lahko ugodneje vpliva na želodec.

[Dodajte več podrobnosti skladno z lokalno prakso v zvezi z navodili za rekonstitucijo in tem, kako morajo zdravstveni delavci in/ali bolniki ravnati s pripomočki za odmerjanje, če je primerno. Za dodatno pojasnitev teh navodil je treba predlagati slike.]

Če steklenica/plastenka zdravila <izmišljeno ime>, ki ste jo prejeli od zdravnika ali farmacevta, vsebuje samo prašek in ne tekočine, morate pred uporabo v steklenico/plastenko dodati natančno določeno količino (volumen) vode. Če je prašek že raztopil zdravnik ali farmacevt, lahko nadaljujete neposredno na spodnji razdelek „Navodila za jemanje posameznega dnevnega odmerka zdravila <izmišljeno ime> peroralna suspenzija“.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila <izmišljeno ime>, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila <izmišljeno ime>, kot bi smeli, se boste morda slabo počutili. Tipični znaki prevelikega odmerjanja so bruhanje, driska, bolečina v trebuhu in slabost s siljenjem na bruhanje. Nemudoma obvestite zdravnika ali se obrnite na urgentni oddelek najbližje bolnišnice.

Če ste pozabili vzeti zdravilo <izmišljeno ime>

Če ste pozabili vzeti zdravilo <izmišljeno ime>, ga vzemite čim prej, če je do naslednjega odmerka še vsaj 12 ur. Če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur, izpusite pozabljeni odmerek in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo <izmišljeno ime>

Če prenehate jemati zdravilo <izmišljeno ime> prezgodaj, se okužba lahko vrne. Zdravilo <izmišljeno ime> jemljite ves čas zdravljenja, tudi ko se začnete počutiti bolje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Nemudoma prenehajte jemati zdravilo <izmišljeno ime> in poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega koli od naslednjih simptomov:

- nenadno piskajoče dihanje, težko dihanje, oteklost vek, obraza ali ustnic, izpuščaj ali srbenje, zlasti po celem telesu (*anafilaktična reakcija*, neznana pogostnost);
- hitro ali neredno bitje srca (*srčna aritmija* ali *tahikardija torsades de pointes*, neznana pogostnost);
- temen urin, pomanjkanje apetita ali porumenelost kože ali beločnic, kar so znaki bolezni jeter (*odpoved jeter* ali *nekroza jeter* (neznana pogostnost), *hepatitis** (občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov));
- huda driska s trebušnimi krči, krvavo blato in/ali zvišana telesna temperatura lahko pomenijo, da imate okužbo debelega črevesa (*kolitis, povezan z uporabo antibiotikov*, neznana pogostnost). Ne vzemite zdravil proti driski, ki zavirajo črevesno peristaltiko (*antiperistaltiki*);
- rdečkaste, nedvignjene, tarči podobne ali okrogle lise na trupu, pogosto z mehurji na sredini, luščenje kože, razjede v ustih, žrelu, nosu, na spolovilih in očeh. Pred temi resnimi kožnimi izpuščaji se lahko pojavijo zvišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi (*Stevens-Johnsonov sindrom*[#] ali *toksična epidermalna nekroliza*, neznana pogostnost);
- razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura in povečane bezgavke (*sindrom DRESS*) ali *sindrom preobčutljivosti na zdravilo*, redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov));
- rdeč, razširjen luskast izpuščaj z bulicami pod kožo in mehurji, ki ga spremlja zvišana telesna temperatura. Ti simptomi se običajno pojavijo ob uvedbi zdravljenja (*akutna generalizirana eksantemska pustuloza*, redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)).

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska
- nelagodje v trebuhu*

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- bruhanje, bolečina v trebuhu[#], slabost s siljenjem na bruhanje (*navzea*)[#]
- spremenjeni izvidi krvnih preiskav (*zmanjšano število limfocitov*, *zvečano število eozinofilcev*, *zvečano število bazofilcev*, *zvečano število monocitov*, *zvečano število nevtrofilcev*, *znižane vrednosti bikarbonata v krvi*)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- sor (*kandidoza*) – glivična okužba ust in nožnice, druge glivične okužbe
- pljučnica, bakterijska okužba žrela, vnetje prebavnega trakta, bolezen dihal, vnetje nosne sluznice, okužba nožnice
- spremenjeno število belih krvnih celic (*levkopenija*, *nevtropenija*, *eozinofilija*)
- zvečano število trombocitov
- zmanjšanje deleža vseh krvnih celic v celotnem volumnu krvi (*znižane vrednosti hematokrita*)
- alergijske reakcije, oteklost dlani, stopal in obraza (*angioedem*)
- pomanjkanje apetita[#]
- živčnost, težave s spanjem (*nespečnost*)

- občutek omotice[#], občutek zaspanosti (*somnolenca*), sprememba okušanja (*disgevzija*)[#], občutek mravljinčenja ali odrevenelosti (*parestezija*)
- okvara vida[#]
- ušesna bolezen
- občutek vrtenja (*vertiglavica*)
- občutenje bitja srca (*palpitacije*)
- vročinski oblivi
- nenadno piskajoče dihanje, krvavitev iz nosu
- zaprtje, vetrovi[#], prebavne motnje (*dispepsija*), vnetje želodčne sluznice (*gastritis*), težave pri požiranju (*disfagija*), napihnjenost trebuha, suha usta, riganje (*eruktacija*), razjede v ustih, povečano izločanje sline
- izpuščaj[#], srbenje[#], koprivnica (*urtikarija*)[#], dermatitis, suha koža, nenormalno povečano znojenje (*hiperhidroza*)
- oteklost in bolečine v sklepih (*osteoartritis*), bolečine v mišicah, bolečine v hrbtu, bolečine v vratu
- boleče uriniranje (*disurija*), bolečine v ledvicah
- menstrualna krvavitev v nerednih intervalih (*metroragija*), bolezen testisov
- oteklost zaradi zadrževanja tekočine, zlasti obraza, gležnjev in stopal (*edem, edem obraza, periferni edem*)
- splošna šibkost, utrujenost[#], splošno slabo počutje, zvišana telesna temperatura
- bolečina v prsnem košu, bolečina
- nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav (npr. krvnih preiskav ali preiskav delovanja jeter)
- zaplet po posegu

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- razdražljivost
- težave z jetri, porumenelost kože ali oči
- povečana občutljivost na sončno svetlobo[#]

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- zmanjšano število rdečih krvnih celic zaradi povečane razgradnje celic, kar lahko povzroči utrujenost in bledo kožo (*hemolitična anemija*)
- zmanjšano število trombocitov v krvi, kar lahko povzroči krvavitve in modrice (*trombocitopenija*)
- občutek jeze, agresivnosti, občutek strahu in zaskrbljenosti (*tesnoba*), akutno stanje zmedenosti (*delirij*)
- halucinacije
- omedlevica (*sinkopa*)
- krči (*epileptični napadi*)
- zmanjšana občutljivost na dotik, bolečino in temperaturo (*hipestezija*)[#]
- občutek hiperaktivnosti
- sprememba zaznavanja vonja (*anozmija, parozmija*)
- popolna izguba sposobnosti okušanja (*agevzija*)
- šibkost mišic (*miastenija gravis*)
- nenormalen izvid spremljanja delovanja srca z elektrokardiogramom (EKG) (*podaljšanje intervala QT*)
- gluhost[#], poslabšanje sluha[#] ali zvenenje v ušesih (*tinitus*)[#]
- nizek krvni tlak
- vnetje trebušne slinavke, kar povzroči hudo bolečino v trebuhu in hrbtu (*pankreatitis*)
- spremenjena barva jezika
- bolečine v sklepih (*artralgija*)[#]
- vnetje ledvic (*intersticijski nefritis*) in odpoved ledvic

[Informacije o neželenih učinkih, povezanih z zdravljenjem in/ali profilakso okužb z MAC, je treba vključiti samo, če je zdravilo indicirano za takšna zdravljenja.]

*Te neželene učinke so opazili samo med uporabo azitromicina za profilakso in/ali zdravljenje okužb s kompleksom *Mycobacterium avium* pri ljudeh, ki so okuženi s HIV, z nezadostno obnovo imunskega sistema.

#Ti neželeni učinki so bili pogostejši med uporabo azitromicina za profilakso in/ali zdravljenje okužb s kompleksom *Mycobacterium avium* pri ljudeh, ki so okuženi s HIV, z nezadostno obnovo imunskega sistema.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

formulacije za intravensko uporabo (500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje)

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Zdravilo <izmišljeno ime> je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb pri odraslih (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- zunajbolnišnična pljučnica (CAP – community-acquired pneumonia);
- medenična vnetna bolezen (PID – pelvic inflammatory disease), vedno v kombinaciji z drugim(-i) ustreznim(-i) protibakterijskim(-i) zdravilom(-i) (npr. metronidazol).

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Odmerjanje

Azitromicin je treba dati v obliki enkratnega dnevnega odmerka. Priporočila za odmerjanje pri odraslih bolnikih so prikazana v preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočila za odmerjanje za intravenski azitromicin

Indikacija	Režim odmerjanja azitromicina
Zunajbolnišnična pljučnica	500 mg enkrat na dan vsaj 2 dni, ki mu sledi peroralni odmerek 500 mg na dan do dokončanja celotnega 7- do 10-dnevnega cikla zdravljenja.
Medenična vnetna bolezen, v kombinaciji z drugim(-i) ustreznim(-i) protibakterijskim(-i) zdravilom(-i) (npr. metronidazol)	500 mg enkrat na dan 1 do 2 dni, ki mu sledi peroralni odmerek 250 mg enkrat na dan do dokončanja 7-dnevnega cikla zdravljenja.
Upoštevati je treba režime zdravljenja, odmerke in trajanje zdravljenja, ki so priporočeni v posodobljenih smernicah zdravljenja za posamezno indikacijo. Čas prehoda na peroralno zdravljenje naj določi zdravnik v skladu s strokovno presojo in kliničnim odzivom.	

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR – glomerular filtration rate) ≥ 10 ml/min prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih z GFR < 10 ml/min je treba azitromicin dajati previdno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughu) ali zmerno okvaro jeter (razred B po Child-Pughu) prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Podatkov pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) ni na voljo. Zato je treba pri teh bolnikih azitromicin dajati previdno (glejte poglavje 4.4).

Starejši

Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Ker je pri starejših bolnikih večja možnost za pojav proaritmičnih stanj, je zaradi tveganja za pojav srčne aritmije in *torsades de pointes* priporočljiva posebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila <izmišljeno ime> za intravensko zdravljenje zunajbolnišnične pljučnice pri pediatrični populaciji nista bili dokazani.

Zdravilo <izmišljeno ime> ni namenjeno za zdravljenje medenične vnetne bolezni pri otrocih, mlajših od 12 let, varnost in učinkovitost pri mladostnicah pa nista bili dokazani.

Način uporabe

Za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju.

Priporočena pot uporabe zdravila je samo intravensko infundiranje. Zdravilo se ne sme dati s hitro intravensko infuzijo ali intramuskularno injekcijo. Koncentracija raztopine in hitrost infundiranja morata biti 3 ure s hitrostjo 1 mg/ml ali ena ura s hitrostjo 2 mg/ml. Odmerek azitromicina 500 mg je treba infundirati v najmanj 1 uri.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja tega zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Potencial za odpornost

Pri uporabi azitromicina bi lahko prišlo do razvoja odpornosti, povezanega z dolgotrajno prisotnostjo in zniževanjem ravni v plazmi in tkivih po koncu zdravljenja (glejte poglavje 5.2). Zdravljenje z azitromicinom se sme uvesti šele po skrbni oceni koristi in tveganj, z upoštevanjem lokalne prevalece odpornosti, in kadar prednostni režimi zdravljenja niso indicirani.

Hude kožne in preobčutljivostne reakcije

V povezavi z zdravljenjem z azitromicinom so poročali o redkih resnih alergijskih reakcijah, vključno z angioedemom in anafilaksijo (redko s smrtnim izidom), hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR – severe cutaneous adverse reaction), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN), reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) in akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP), ki so lahko življenje ogrožajoči ali smrtni (glejte poglavje 4.8). Pri predpisovanju zdravila je treba bolnike opozoriti na znake in simptome ter jih skrbno spremljati glede kožnih reakcij. Nekatere od teh reakcij pri uporabi azitromicina so povzročile ponavljajoče se simptome ter so zahtevale daljše obdobje opazovanja in zdravljenja. Ob pojavu alergijske reakcije je treba zdravljenje z azitromicinom prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Zdravniki se morajo zavedati, da po prekinitvi simptomatskega zdravljenja lahko pride do ponovnega pojava simptomov alergije.

Podaljšanje intervala QT

Pri zdravljenju z drugimi makrolidi, vključno z azitromicinom, so opazili podaljšano srčno repolarizacijo in podaljšanje intervala QT, ki pomenita tveganje za pojav srčne aritmije in *torsades de pointes* (glejte poglavje 4.8). Ker naslednje situacije lahko povzročijo povečano tveganje za ventrikularne aritmije (vključno s *torsades de pointes*), ki lahko privedejo do srčnega zastoja, je treba azitromicin uporabljati previdno pri bolnikih z obstoječimi proaritmičnimi stanji (zlasti pri ženskah in starejših bolnikih), kot so bolniki:

- s prirojenim ali dokumentiranim podaljšanjem intervala QT;
- ki trenutno prejemajo zdravljenje z drugimi učinkovinami, za katere je znano, da podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.5);
- z motnjami elektrolitov, zlasti v primeru hipokaliemije in hipomagneziemije;
- s klinično pomembno bradikardijo, srčno aritmijo ali hudo srčno insuficienco;
- starejši bolniki: starejši bolniki so lahko dovzetnejši za učinke na interval QT, povezane z zdravlilom.

Hepatotoksičnost

Ker so jetra glavna pot izločanja azitromicina, je treba azitromicin pri bolnikih s pomembno boleznijo jeter uporabljati previdno. Pri uporabi azitromicina so poročali o primerih fulminantnega hepatitisa, ki lahko privede do življenja ogrožajoče odpovedi jeter. Pri uporabi azitromicina so poročali tudi o hepatitisu, holestatski zlatenici, nekrozi jeter in odpovedi jeter; nekateri med njimi so bili smrtni (glejte poglavje 4.8). Nekateri bolniki imajo lahko obstoječo bolezen jeter ali jemljejo druga hepatotoksična zdravila. Bolnikom je treba svetovati, naj ob pojavu znakov in simptomov disfunkcije jeter, kot je hitro razvijajoča se astenija v povezavi z zlatenico, temnim urinom, dovzetnostjo za krvavitve ali encefalopatijo jeter, prenehajo z uporabo azitromicina in se posvetujejo z zdravnikom. V takšnih primerih je treba nemudoma opraviti teste/preiskave delovanja jeter.

Driska, povezana s *Clostridioides difficile* (CDAD – *Clostridioides difficile* associated diarrhoea), in psevdomembranski kolitis

Pri uporabi azitromicina so poročali o CDAD in psevdomembranskem kolitisu, ki sta lahko v razponu od blage driske do kolitisa s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki se jim med dajanjem azitromicina ali po tem pojavi driska, je treba pomisliti na CDAD in psevdomembranski kolitis. Treba je razmisliti o prekinitvi zdravljenja z azitromicinom in uporabi podpornih ukrepov, skupaj z dajanjem specifičnega zdravljenja za *C. difficile*. Zdravil, ki zavirajo peristaltiko, se ne sme dajati.

Spolno prenosljive okužbe

Verjetnost za odpornost *Neisseria gonorrhoeae* proti makrolidom, vključno z azalidom azitromicinom, je zelo velika (glejte poglavje 5.1). Zato azitromicin ni priporočljiv za zdravljenje nezapletene gonoreje in medenične vnetne bolezni, razen če laboratorijski izvidi potrjujejo občutljivost organizma na azitromicin. Če tega stanja ne zdravimo ali ga zdravimo suboptimalno, lahko pride do poznega pojava zapletov, kot sta neplodnost in ektopična nosečnost.

Izključiti je treba tudi sočasno okužbo s *Treponema pallidum*, saj so simptomi sifilisa v inkubacijski dobi lahko prikriti, kar zakasni postavitve diagnoze.

Pri vseh bolnikih s spolno prenosljivimi urogenitalnimi okužbami je treba uvesti ustrezno protibakterijsko zdravljenje in opraviti kontrolne mikrobiološke preiskave.

Miastenija gravis

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravljenje z azitromicinom, so poročali o poslabšanjih simptomov miastenije gravis in novem pojavu miasteničnega sindroma (glejte poglavje 4.8).

Neobčutljivi organizmi

Uporaba azitromicina lahko povzroči razrast neobčutljivih organizmov. V primeru pojava superinfekcije bodo morda potrebni začasna prekinitev zdravljenja ali drugi ustrezni ukrepi.

Derivati alkaloidov ergot

Pri bolnikih, ki so prejeli derivate alkaloidov ergot, je sočasno dajanje nekaterih makrolidnih antibiotikov povzročilo ergotizem. Podatkov o možnosti medsebojnega delovanja med alkaloidom ergot in azitromicinom ni. Zaradi teoretične možnosti pojava ergotizma azitromicina ne smemo dajati sočasno z derivati alkaloidov ergot.

<Pomožne snovi z znanim učinkom>

[V to poglavje je treba dodati opozorilo o kateri koli pomožni snovi, ki bi lahko privedla do neželenih učinkov, npr. pri bolnikih z določenimi presnovnimi motnjami (npr. fenilketonurijo, intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze) ali alergijami, v skladu s predlogo QRD. Vsak imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora navesti vse zadevne pomožne snovi in z njimi povezana opozorila za svoje formulacije.]

<Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.>

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Čeprav je azitromicin šibak zaviralec CYP450 in nima pomembnega medsebojnega delovanja s substrati CYP450, zaviranja CYP3A4 ni mogoče popolnoma izključiti. Zato je v primeru sočasnega dajanja substratov CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom priporočljiva previdnost.

Azitromicin je zaviralec prenašalca P-glikoproteina (P-gp). Sočasno dajanje azitromicina in substratov P-gp, kot sta digoksin in kolhicin, lahko poveča izpostavljenost tem substratom. Kar zadeva zdravila z ozkim terapevtskim indeksom, so potrebni previdnost ter ustrezno klinično in/ali terapevtsko spremljanje koncentracije zdravila in prilagajanje odmerka. V tem kontekstu je treba upoštevati razmeroma dolg razpolovni čas azitromicina (glejte poglavje 5.2).

Zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QT

Azitromicin je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki prejemajo zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.4), kot so antiaritmiki razredov IA (npr. kinidin in prokainamid) in III (npr. dofetilid, amiodaron in sotalol), antipsihotiki (npr. pimozid), antidepresivi (npr. citalopram), fluorokinoloni (npr. moksifloksacin in levofloksacin), cisaprid, klorokin in hidroksiklorokin.

Informacije o medsebojnem delovanju azitromicina in morebitnih sočasnih zdravil so povzete v preglednici in besedilu spodaj. Opisana medsebojna delovanja zdravil temeljijo na kliničnih študijah medsebojnega delovanja zdravil, ki so jih opravili z azitromicinom, ali pa, kjer je navedeno, gre za morebitna medsebojna delovanja zdravil, do katerih lahko pride pri uporabi azitromicina.

Preglednica 2: Klinično pomembna medsebojna delovanja azitromicina in drugih zdravil

Zdravilo (terapevtsko področje)	Medsebojno delovanje učinek na izpostavljenost	Mehanizem	Priporočilo glede sočasnega dajanja
Atorvastatin (zaviralec reduktaze HMG CoA) Azitromicin 500 mg peroralno enkrat na dan, 3 dni. Atorvastatin 10 mg peroralno enkrat na dan.	azitromicin: ND atorvastatin: ↔ AUC ↔ C _{max}	Atorvastatin je substrat CYP3A4 in P-gp.	Potrebna je previdnost, ker so v obdobju trženja pri bolnikih, ki so prejeli azitromicin sočasno s statini, poročali o primerih rabdomiolize.
Ciklosporin (imunosupresiv)	azitromicin: ND ciklosporin:	Ciklosporin je substrat CYP3A4 in P-gp z ozkim terapevtskim	Med zdravljenjem z azitromicinom in po njem je treba izvajati

Azitromicin 500 mg peroralno enkrat na dan, 3 dni. Ciklosporin 10 mg/kg peroralno v obliki enkratnega odmerka.	$\leftrightarrow$ AUC $\uparrow C_{\max}$ 24 %	indeksom in/ali deluje kompetitivno pri izločanju z žolčem.	ustrezno klinično spremljanje in terapevtsko spremljanje koncentracije zdravila. Po potrebi je treba prilagoditi odmerek ciklosporina.
Kolhicin (protin)	azitromicin: ND kolhicin: $\uparrow$ 57 % AUC _{0-t} $\uparrow$ 22 % C _{max}	Kolhicin je substrat P-gp z ozkim terapevtskim indeksom.	Med zdravljenjem z azitromicinom in po njem je potrebno klinično spremljanje.
Dabigatran (peroralni antikoagulant)	ND <i>pričakovano:</i> $\uparrow$ dabigatran	Dabigatran je substrat P-gp z ozkim terapevtskim indeksom.	Potrebna je previdnost, ker podatki iz obdobja trženja kažejo na povečano tveganje za krvavitve pri bolnikih, ki prejemajo azitromicin sočasno z dabigatranom.
Digoksin (srčni glikozidi)	ND <i>pričakovano:</i> $\uparrow$ digoksin	Digoksin je substrat P-gp z ozkim terapevtskim indeksom.	Med zdravljenjem z azitromicinom in po njem je potrebno klinično spremljanje in po možnosti spremljanje ravni digoksina.
Varfarin (peroralni antikoagulant) Azitromicin 500 mg peroralno enkrat na dan 1. dan in nato 250 mg peroralno enkrat na dan, 4 dni. Varfarin 15 mg peroralno v obliki enkratnega odmerka.	azitromicin: ND varfarin: ND V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil ni prišlo do sprememb protrombinskega časa, obstajajo pa poročila iz obdobja trženja o okrepljenem antikoagulantnem delovanju peroralnih antikoagulantov kumarinskega tipa ob sočasnem dajanju azitromicina.	Ni znan.	Med zdravljenjem z azitromicinom in po njem je treba razmisliti o pogostejšem spremljanju protrombinskega časa.
Opomba: statistično pomembne spremembe za več kot 10 % so prikazane kot „ $\uparrow$ “ ali „ $\downarrow$ “, brez spremembe kot „ $\leftrightarrow$ “, ni določeno pa kot „ND“.			

V kliničnih študijah, v katerih so ocenjevali morebitna medsebojna delovanja azitromicina in karbamazepina, cetirizina, efavirenza, flukonazola, metilprednizolona, midazolama, rifabutina, sildenafil, teofilina, triazolama, trimetoprima/sulfametoksazola in zidovudina, ni bilo klinično pomembnih sprememb v izpostavljenosti azitromicinu ali sočasno danim zdravilom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Nosečnost

Študije vpliva na razmnoževanje pri živalih so izvedli pri koncentracijah odmerkov, ki so bili največ zmerno toksični za mater. V teh študijah ni bilo dokazov o teratogenih učinkih. Ustrezni in dobro nadzorovani študij pri nosečnicah pa niso opravili.

Iz opazovalnih študij obstaja velika količina podatkov o izpostavljenosti azitromicinu med nosečnostjo (več kot 7000 nosečnosti, izpostavljenih azitromicinu). Večina teh študij ne kaže povečanega tveganja za neželene učinke na plod, kot so večje prirojene malformacije ali srčno-žilne malformacije.

Epidemiološki dokazi, povezani s tveganjem za splav po izpostavljenosti azitromicinu v zgodnji nosečnosti, so nejasni. Študije na živalih ne kažejo škodljivega vpliva na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Azitromicin se lahko uporablja med nosečnostjo samo, če je klinično potrebno.

Dojenje

Azitromicin se v veliki meri izloča v materino mleko. Resnih neželenih učinkov azitromicina na dojene otroke niso opazili, vendar pa se pri dojenih novorojenčkih/otrocih tudi pri subterapevtskih odmerkih lahko pojavijo učinki, kot so driska, glivična okužba sluznice in preobčutljivost. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z azitromicinom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

V študijah plodnosti, ki so jih izvedli pri podganah, so po dajanju azitromicina opazili zmanjšano število nosečnosti. Pomen te ugotovitve za človeka ni znan.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Zdravilo <izmišljeno ime> ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali azitromicin, so poročali o omotici, dremavosti in konvulzijah, pri nekaterih bolnikih pa je prišlo do okvare vida in/ali sluha. To je treba upoštevati pri ocenjevanju bolnikove sposobnosti vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so med zdravljenjem najpogosteje poročali, vključujejo drisko, glavobol, bruhanje, bolečino v trebuhu, navzeo in nenormalne vrednosti laboratorijskih preiskav. Drugi pomembni neželeni učinki vključujejo anafilaktične reakcije, *torsades de pointes*, aritmijo, vključno z ventrikularno tahikardijo, psevdomembranski kolitis in odpoved jeter (glejte poglavje 4.4). V povezavi z zdravljenjem z azitromicinom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN), reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) in akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP) (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so jih ugotovili na podlagi izkušenj iz kliničnih preskušanj in nadzora v obdobju trženja, so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti.

Pogostnosti pojava neželenih učinkov so opredeljene kot 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 vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3: Seznam neželenih učinkov

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni			okužba s kandido pljučnica glivična okužba bakterijska okužba vaginalna okužba faringitis gastroenteritis rinitis oralna kandidoza		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		zmanjšano število limfocitov zvečano število eozinofilcev zvečano število bazofilcev zvečano število monocitov zvečano število nevtrofilcev	levkopenija nevtropenija eozinofilija zvečano število trombocitov znižane vrednosti hematokrita		trombocitopenija hemolitična anemija
Bolezni imunskega sistema			angioedem preobčutljivost (glejte poglavje 4.4)		anafilaktična reakcija
Presnovne in prehranske motnje			pomanjkanje apetita		
Psihiatrične motnje			živčnost nespečnost	agitacija	tesnoba delirij halucinacije agresivnost
Bolezni živčevja		glavobol	omotica disgevzija parestezija somnia		miastenija gravis (glejte poglavje 4.4) epileptični napadi

					anozmija agevzija hipestezijska psihomotorična hiperaktivnost parozmija sinkopa
Očesne bolezni			okvara vida		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			ušesna bolezen vrtoglavica		gluhost naglušnost tinitus
Srčne bolezni			palpitacije		<i>torsades de pointes</i> (glejte poglavje 4.4) aritmija, vključno z ventrikularno tahikardijo (glejte poglavje 4.4) podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu (glejte poglavje 4.4)
Žilne bolezni			vročinski oblivi		hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			dispneja bolezen dihal epistaksa		
Bolezni prebavil	driska nelagodje v trebuhu	bruhanje bolečina v trebuhu navzea	gastritis zaprtje dispepsija disfagija napihnenost trebuha suha usta razjede v ustih čezmerno izločanje sline eruktacija flatulenca		pankreatitis pseudomembranski kolitis (glejte poglavje 4.4) sprememba barve jezika
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			hepatitis zvišane vrednosti	nenormalno delovanje jeter holestatska zlatenica	odpoved jeter (glejte poglavje 4.4)

			aspartat-amin otransferaze zvišane vrednosti alanin-amino transferaze zvišane vrednosti bilirubina v krvi zvišane vrednosti alkalne fosfataze v krvi		fulminantni hepatitis nekroza jeter
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj pruritus urtikarija dermatitis suha koža hiperhidroza	akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP) reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) fotosenzitivna reakcija	toksična epidermalna nekroliza Stevens-John sonov sindrom multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletne ga sistema in vezivnega tkiva			osteoartritis mialgija bolečina v hrbtu bolečina v vratu		artralgija
Bolezni sečil			disurija bolečina v ledvicah zvišane vrednosti sečnine v krvi zvišane vrednosti kreatinina v krvi		akutna okvara ledvic tubulointersti cijski nefritis
Motnje reprodukcije in dojk			vmesna krvavitev bolezen testisov		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		bolečina na mestu injiciranja vnetje na mestu injiciranja	edem astenija splošno slabo počutje utrujenost edem obraza		

			bolečina v prsnem košu pireksija bolečina periferni edem		
Preiskave		znižane vrednosti bikarbonata v krvi	nenormalne vrednosti kalija v krvi zvišane vrednosti klorida v krvi zvišane vrednosti glukoze v krvi zvišane vrednosti bikarbonata v krvi nenormalne vrednosti natrija v krvi		
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih			zaplet po posegu		

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 **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Simptomi

Neželeni učinki, ki so se pojavili pri odmerkih, večjih od priporočenih, so bili podobni tistim, ki so jih opazili pri običajnih odmerkih (glejte poglavje 4.8). Tipični simptomi prevelikega odmerjanja azitromicina vključujejo gastrointestinalne simptome, tj. bruhanje, drisko, bolečino v trebuhu in navzeo.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja sta indicirana splošno simptomatsko zdravljenje in podpora vitalnih funkcij.

Podatkov o učinkih dialize na izločanje azitromicina ni. Zaradi mehanizma izločanja azitromicina pa ni verjetno, da bi se učinkovina z dializo izločila v pomembnem obsegu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, makrolidi
oznaka ATC: J01FA10

Mehanizem delovanja

Mehanizem delovanja azitromicina temelji na zaviranju sinteze bakterijskih beljakovin z vezavo na ribosomsko podenoto 50 S in zaviranjem translokacije peptidov.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Učinkovitost je v glavnem odvisna od razmerja med AUC (površina pod krivuljo) in MIK (minimalna inhibitorna koncentracija) povzročitelja.

Mehanizmi odpornosti

Odpornost proti azitromicinu lahko temelji na naslednjih mehanizmi:

- Izločanje: Odpornost je lahko posledica povečanja števila izločevalnih črpalk v citoplazemski membrani. To velja samo za makrolide s 14- ali 15-členskimi obroči (t. i. fenotip M).
- Sprememba ciljne strukture: Afiniteta za vezavna mesta na ribosomih se zmanjša zaradi metilacije 23S rRNA, kar povzroči odpornost proti makrolidom (M), linkozamidom (L) in streptograminom skupine B (SB) (t. i. fenotip MLSB). Metilaze, ki povzročajo odpornost, kodirajo geni *erm*. Afiniteta za vezavna mesta na ribosomih se zmanjša tudi zaradi mutacij v ciljni strukturi 23S rRNA ali zaradi mutacij v beljakovinah velike podenote ribosomov.
- Encimska inaktivacija makrolidov je s kliničnega vidika manj pomembna.

Pri fenotipu M so opazili popolno navzkrižno odpornost med azitromicinom, klaritromicinom, eritromicinom in roksitromicinom. Fenotip MLSB izkazuje dodatno navzkrižno odpornost s klindamicinom in streptograminom B. Pri makrolidu spiramicinu s 16-členskimi obroči prihaja do delne navzkrižne odpornosti.

Zaradi majhne permeabilnosti zunanje membrane je večina gramnegativnih vrst inherentno odpornih proti makrolidom.

Kriteriji za interpretacijo testiranja občutljivosti

Kriterije za interpretacijo testiranja občutljivosti, MIK (minimalna inhibitorna koncentracija), za azitromicin je določil odbor *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) in so navedeni tukaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prevalenca pridobljene odpornosti

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko pri izbranih vrstah geografsko in časovno spreminja, zato so zaželeno lokalne informacije o odpornosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost zdravila vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva, se je treba po potrebi posvetovati s strokovnjakom. Zlasti v primeru hudih okužb ali neučinkovitosti zdravljenja je treba opraviti mikrobiološko diagnostiko z identifikacijo povzročitelja okužbe in določitvijo njegove občutljivosti na azitromicin.

Preglednica 4: Prevalenca pridobljene odpornosti

Na splošno občutljive vrste
<i>Aerobni gramnegativni mikroorganizmi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Legionella pneumophila</i> ^o

<i>Moraxella catarrhalis</i>
Drugi mikroorganizmi
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^o
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^o
<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^o
Vrste, pri katerih je lahko težava pridobljena odpornost
Aerobni grampozitivni mikroorganizmi
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁺
Aerobni gramnegativni mikroorganizmi
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Inherentno odporni organizmi
Aerobni gramnegativni mikroorganizmi
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobni mikroorganizmi
<i>Bacteroides</i> spp.

^oOb izdaji preglednic ni bilo na voljo posodobljenih podatkov. V primarni literaturi, standardni znanstveni literaturi in terapevtskih priporočilih je predpostavljena občutljivost.

⁺Na penicilin občutljivi sevi *Streptococcus pneumoniae* so verjetneje občutljivi na azitromicin kot proti penicilinu odporni sevi *Streptococcus pneumoniae*.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Pri bolnikih, hospitalizirani zaradi zunajbolnišnične pljučnice, ki so od 2 do 5 dni prejeli enkratne dnevne 1-urne intravenske infuzije 500 mg azitromicina v koncentraciji 2 mg/ml, je bila povprečna vrednost $C_{\max} \pm SD$ $3,63 \pm 1,60$ µg/ml, povprečna vrednost C_{trough} (C_{24}) po začetku zadnje infuzije odmerka 0,2 µg/ml, povprečna vrednost AUC_{0-24} pa $9,6 \pm 4,8$ µg.h/ml.

Povprečne vrednosti $C_{\max}$, C_{trough} (C_{24}) in AUC_{0-24} pri zdravih prostovoljcih, ki so prejeli 3-urno intravensko infuzijo 500 mg azitromicina v koncentraciji 1 mg/ml, so bile $1,14 \pm 0,14$ µg/ml, $0,18 \pm 0,02$ µg/ml oziroma $8,03 \pm 0,86$ µg.h/ml.

Primerjava farmakokinetičnih parametrov v plazmi po prvem in petem dnevnem intravenskem odmerku 500 mg azitromicina pri zdravih prostovoljcih je pokazala, da pri $C_{\max}$ skoraj ni razlike, pri AUC_{0-24} pa je prišlo do zvečanja za 40–61 %, kar odraža od 2,2- do 3-kratno zvečanje ravni C_{trough} (C_{24}).

Porazdelitev

Azitromicin se obsežno in hitro porazdeli iz plazme v zunajžilni prostor, vključno s tkivi, kot so tonzile, pljuča in ginekološka tkiva, kot tudi v znotrajcelični prostor, zlasti v polimorfonuklearne levkocite, makrofage in monocite. Farmakokinetične študije so pokazale pomembno višje koncentracije azitromicina v določenih tkivih (do 50-kratnik maksimalne koncentracije, ki so jo opazili v plazmi). To kaže na obsežno vezavo v teh tkivih, s porazdelitvenim volumnom v stanju dinamičnega ravnovesja v razponu od 23 do 31 l/kg. Faza prerazporeditve iz znotrajceličnega v zunajcelični prostor in plazmo lahko povzroči dolgotrajne nizke koncentracije po prenehanju zdravljenja.

Azitromicin izkazuje majhno stopnjo vezave na beljakovine v plazmi, večinoma na alfa 1-kisli glikoprotein, ta stopnja pa se ob višanju koncentracije antibiotika še zmanjšuje: vezava na beljakovine je 50 %, 23 % in 7 % pri koncentracijah 0,05 mg/l, 0,1 mg/l oziroma 1 mg/l.

Biotransformacija

Azitromicin se minimalno presnavlja v jetrih. Glavna pot biotransformacije je N-demetilacija sladkorja desozamina. Druge poti vključujejo O-demetilacijo, hidrolizo kladinoze (dekonjugacija sladkorja kladinoze) in hidroksilacijo sladkorja desozamina in makrolidnega obroča.

Dokazov o klinično pomembni indukciji ali zaviranju jetrnega citokroma CYP 3A4 prek nastanka kompleksa citokroma in presnovka ni. Ravno tako niso zaznali samoinducirane presnove azitromicina po tej poti.

Izločanje

Azitromicin se večinoma (aktivno) izloča z žolčem, v glavnem v obliki nespremenjenega zdravila, a tudi v obliki presnovkov, ki nimajo protibakterijske aktivnosti. Izločanje z urinom predstavlja manj pomembno pot izločanja, pri čemer se z urinom izloči manj kot 6 % peroralnega odmerka in približno 20 % zdravila, ki doseže sistemski obtok. Več kot 50 % zdravila, ki se izloči z blatom, in 12 % zdravila, ki se izloči z urinom, je v obliki nespremenjene spojine.

Po dajanju enkratnega 500 mg odmerka azitromicina je ocenjeni plazemski očistek 630 ml/min, s končnim razpolovnim časom približno 68 ur. Ledvični očistek je na splošno v razponu 100–189 ml/min, tj. pomembno manjši od plazemskega očistka, kar je v skladu s pričakovanji zaradi razmeroma majhnega prispevka ledvične poti k izločanju.

Linearnost/nelinearnost

Po peroralnem dajanju formulacije s takojšnjim sproščanjem so dokazali sorazmernost AUC_{0-24} in C_{max} glede na odmere v razponu od 250 mg do 1000 mg.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Farmakokinetiko azitromicina so preučevali pri 43 odraslih (starih od 21 do 85 let) po peroralnem dajanju enkratnega 1,0 g odmerka azitromicina (4×250 mg kapsule) preskušancem z $GFR > 80$ ml/min ($n = 12$), preskušancem z GFR med 10 in 80 ml/min ($n = 12$) ter preskušancem z $GFR < 10$ ml/min ($n = 19$).

Vpliva na farmakokinetiko azitromicina pri preskušancih z GFR med 10 in 80 ml/min ni bilo (povprečna vrednost C_{max} se je zvišala za 5,1 %, povprečna vrednost AUC_{0-120} pa za 4,2 % v primerjavi s preskušanci z $GFR > 80$ ml/min). Pri preskušancih z $GFR < 10$ ml se je v primerjavi s preskušanci z $GFR > 80$ ml/min povprečna vrednost C_{max} zvišala za 61 %, povprečna vrednost AUC_{0-120} pa za 35 %.

Podatkov pri preskušancih na dializi ni na voljo, vendar zaradi mehanizma izločanja azitromicina ni verjetno, da bi se učinkovina z dializo izločila v pomembnem obsegu.

Okvara jeter

Farmakokinetiko azitromicina so preučevali pri 22 odraslih po peroralnem dajanju enkratnega 500 mg odmerka azitromicina (2×250 mg kapsule) preskušancem z normalnim delovanjem jeter ($n = 6$), preskušancem z okvaro jeter razreda A po Child-Pughu ($n = 10$) in preskušancem z okvaro jeter razreda B po Child-Pughu ($n = 6$). Farmakokinetika azitromicina pri preskušancih z okvaro jeter razredov A in B po Child-Pughu je bila za 3 % oziroma 19 % nižja v smislu vrednosti AUC_{0-inf} ter za 34 % oziroma 72 % višja v smislu vrednosti C_{max} v primerjavi s preskušanci z normalnim delovanjem jeter.

Starejši

Pri starejših prostovoljcih (starih > 65 let), ki so na tešče prejeli azitromicin 500 mg (2×250 mg kapsule) na 1. dan in nato 250 mg od 2. do 5. dne, je bila vrednost AUC_{0-24} na 1. dan $3,0 \mu g \cdot h/ml$, na

5. dan pa 2,7 µg•h/ml. Na 5. dan so opazili 29 % višje vrednosti AUC_{0-24} , 8 % višje vrednosti C_{max} in 37,5 % višje vrednosti T_{max} v primerjavi z mlajšimi prostovoljci (starimi < 40 let). Ker te razlike ne veljajo za klinično pomembne, prilagajanje odmerka pri starejših osebah z normalnim delovanjem ledvic in jeter ni potrebno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo neželenih učinkov, nedvomno relevantnih za človeka, ki niso že obravnavani v drugih poglavjih povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Opazili pa so fosfolipidozo (znotrajcelično kopičenje fosfolipidov) v več tkivih miši, podgan in psov, ki so prejeli več odmerkov azitromicina. Fosfolipidozo so v podobnem obsegu opazili v tkivih novoskotenih podgan in psov. Dokazali so, da je učinek po prenehanju zdravljenja z azitromicinom reverzibilen. Pomen te ugotovitve za človeka na splošno ni znan.

V študijah na živalih, v katerih so preučevali embriotoksične učinke in ki so jih izvedli z odmerki, do zmerno toksičnimi za mater (od 2- do 3-kratnik največjega priporočenega dnevnega odmerka za odrasle 500 mg na podlagi telesne površine), pri miših in podganah niso opazili teratogenih učinkov. Dokazali so, da azitromicin prehaja skozi placento. Pri podganah so odmerki azitromicina 100 in 200 mg/kg telesne mase/dan (od 2- do 3-kratnik največjega priporočenega dnevnega odmerka za odrasle 500 mg na podlagi telesne površine) povzročili blago zakasnitev osifikacije pri plodu in zvečanja telesne mase samic-mater. V peri- in postnatalnih študijah na podganah so opazili blag zastoj v razvoju po dajanju odmerkov azitromicina 200 mg/kg/dan (3-kratnik največjega priporočenega dnevnega odmerka za odrasle 500 mg na podlagi telesne površine).

NAVODILO ZA UPORABO

formulacije za intravensko uporabo (500 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje)

1. Kaj je zdravilo <izmišljeno ime> in za kaj ga uporabljamo

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Zdravilo <izmišljeno ime> vsebuje učinkovino azitromicin. Azitromicin je antibiotik, ki spada v skupino antibiotikov, znano kot makrolidi, ki zavirajo rast občutljivih bakterij.

Zdravilo <izmišljeno ime> uporabljamo za zdravljenje naslednjih okužb pri odraslih:

- pljučnica (zunajbolnišnična pljučnica, s katero se bolnik ne okuži v bolnišnici);
- bakterijska okužba maternice, jajcevodov in jajčnikov (medenična vnetna bolezen), vedno v kombinaciji z drugim(-i) antibiotikom(-i), ki ga (jih) izbere zdravnik ali farmacevt.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo <izmišljeno ime>

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Ne uporabljajte zdravila <izmišljeno ime>

- če ste alergični na azitromicin, eritromicin, kateri koli makrolidni ali ketolidni antibiotik ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila <izmišljeno ime> se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če imate ali ste imeli katero od naslednjih stanj:

- težave s srcem (npr. težave s srčnim ritmom ali srčna insuficienca) ali nizke ravni kalija ali magnezija v krvi: ta stanja lahko prispevajo k resnim neželenim učinkom azitromicina na srce;
- težave z jetri: zdravnik bo morda moral spremljati delovanje vaših jeter ali prekiniti zdravljenje;
- hudo drisko po uporabi katerega koli drugega antibiotika;
- lokalizirano šibkost mišic (miastenija gravis), saj se simptomi te bolezni lahko med zdravljenjem poslabšajo;
- ali če jemljete kateri koli derivat alkaloidov ergot, kot je ergotamin (ki ga uporabljamo za zdravljenje migrene), saj teh zdravil ne smete uporabljati skupaj z zdravilom <izmišljeno ime>.

Nemudoma prenehajte uporabljati zdravilo in se posvetujte z zdravnikom (glejte tudi „Resni neželeni učinki“ v poglavju 4):

- če se vam zdi, da imate alergijsko reakcijo (npr. težko dihanje, oteklost obraza ali grla, izpuščaj, pojav mehurjev);
- če opazite katerega koli od simptomov, ki so opisani v poglavju 4 in so povezani z resnimi kožnimi reakcijami, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, toksično epidermalno nekrolizo, reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) in akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP), o katerih so poročali v povezavi z zdravljenjem z azitromicinom;
- če se vam zdi, da imate ob prejetju zdravila <izmišljeno ime> nenormalno bitje srca ali palpitacije, ste omotični ali omedlite;
- če se vam pojavijo znaki težav z jetri (npr. temen urin, pomanjkanje apetita ali porumenelost kože ali beločnic);
- če se vam med zdravljenjem ali po njem pojavi huda driska. Ne vzemite nobenega zdravila za zdravljenje driske, ne da bi se najprej posvetovali z zdravnikom. Če se driska nadaljuje ali se v prvih tednih po zdravljenju ponovno pojavi, prav tako obvestite zdravnika.

Superinfekcija

Zdravnik vas bo morda opazoval glede dodatnih bakterijskih ali glivičnih okužb, ki jih ni mogoče zdraviti z zdravilom <izmišljeno ime> (superinfekcija).

Spolno prenosljive okužbe

Zdravnik vas bo morda testiral, da bi izključil morebitno okužbo s sifilisom, spolno prenosljivo boleznijo, ki bi sicer lahko neopazno napredovala in zakasnila postavitev diagnoze. Poleg tega bo zdravnik v primeru katere koli spolno prenosljive bakterijske okužbe naročil kontrolne laboratorijske preiskave za spremljanje uspešnosti zdravljenja.

Otroci in mladostniki

Če je vaš otrok mlajši od 12 let ali če ste mladostnik (star od 12 do manj kot 18 let), ne uporabljajte tega zdravila, saj njegove učinkovitosti in varnosti niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo <izmišljeno ime>

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Uporaba zdravila <izmišljeno ime> hkrati z nekaterimi drugimi zdravili lahko povzroči neželene učinke. Zato je še zlasti pomembno, da zdravniku poveste, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil:

- atorvastatin in druga zdravila iz skupine statinov (za zniževanje ravni holesterola v krvi in preprečevanje bolezni srca, vključno s srčnimi infarkti in možganskimi kapmi);
- ciklosporin (za preprečevanje zavrnitve presajenih organov);
- kolhicin (za zdravljenje protina in družinske mediteranske vročice);
- dabigatran (za preprečevanje in zdravljenje krvnih strdkov (antikoagulant));
- digoksin (za zdravljenje bolezni srca);
- varfarin ali podobna zdravila, ki jih uporabljamo za redčenje krvi (antikoagulant);
- zdravila, zaradi katerih se lahko srčna mišica krči in sprošča dlje časa kot običajno (podaljšanje intervala QT), kot so naslednja:
 - kinidin, prokainamid, dofetilid, amjodaron in sotalol (za zdravljenje nerednega bitja srca, vključno s prehitrim ali prepočasnim bitjem srca – srčna aritmija);
 - pimoqid (za zdravljenje duševne bolezni);
 - citalopram (za zdravljenje depresije);
 - moksifloksacin in levofloksacin (antibiotika);
 - cisaprid (za zdravljenje motenj prebavnega trakta);
 - hidroksiklorokin ali klorokin (za zdravljenje avtoimunskih bolezni, vključno z revmatoidnim artritisom, ali za zdravljenje ali preprečevanje malarije).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden prejmete to zdravilo.

Nosečnost

Zdravnik se bo odločil, ali boste jemali to zdravilo med nosečnostjo, ko se bo prepričal, da so koristi večje od morebitnih tveganj.

Dojenje

Zdravilo <izmišljeno ime> prehaja v materino mleko. Zato se bo zdravnik odločil, ali morate prenehati dojit ali pa se izogniti zdravljenju z zdravilom <izmišljeno ime>, pri čemer bo upošteval koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za vas.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo <izmišljeno ime> ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Poročali so, da zdravilo <izmišljeno ime> pri nekaterih ljudeh povzroča omotico, dremavost in epileptične napade ter težave z vidom in sluhom. Ti možni neželeni učinki lahko vplivajo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

<Zdravilo <izmišljeno ime> vsebuje {ime pomožne(ih) snovi}>

[V to poglavje je treba dodati opozorilo o kateri koli pomožni snovi, ki bi lahko privedla do neželenih učinkov, npr. pri bolnikih z določenimi presnovnimi motnjami (npr. fenilketonurijo, intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze) ali alergijami, v skladu s predlogo QRD. Vsak imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora navesti vse zadevne pomožne snovi in z njimi povezana opozorila za svoje formulacije.]

3. Kako uporabljati zdravilo <izmišljeno ime>

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

To zdravilo dajemo enkrat na dan. Dati ga mora zdravstveni delavec v obliki 3-urne ali 1-urne infuzije v veno. Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Priporočeni režimi odmerjanja za odrasle bolnike so prikazani v spodnji preglednici.

Okužba	Cikel zdravljenja
pljučnica (zunajbolnišnična pljučnica, s katero se bolnik ne okuži v bolnišnici);	500 mg enkrat na dan vsaj 2 dni, ki mu sledi peroralni odmerek 500 mg enkrat na dan do dokončanja 7- do 10-dnevnega cikla zdravljenja.
Bakterijska okužba maternice, jajcevodov in jajčnikov (medenična vnetna bolezen) Zdravilo <izmišljeno ime> je treba uporabljati v kombinaciji z drugim antibiotikom, ki ga izbere zdravnik ali farmacevt.	500 mg enkrat na dan 1 do 2 dni, ki mu sledi peroralni odmerek 250 mg enkrat na dan do dokončanja 7-dnevnega cikla zdravljenja.

Način uporabe

[Tukaj je treba vključiti informacije o načinu uporabe, vključno s standardnim izrazom po EDQM, v skladu s poglavjem 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila]

Če ste prejeli večji odmerek zdravila <izmišljeno ime>, kot bi smeli

Zdravnik bo presodil, kako vas bo zdravil, kar vključuje prekinitev zdravljenja in spremljanje glede znakov neželenih učinkov. Najpogostejši neželeni učinki prejetja večjega odmerka zdravila <izmišljeno ime>, kot bi smeli, so bruhanje, driska, bolečine v trebuhu in slabost s siljenjem na bruhanje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

[To poglavje se mora glasiti, kot sledi:]

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Nemudoma prenehajte jemati zdravilo <izmišljeno ime> in poiščite zdravniško pomoč, če opazite katerega koli od naslednjih simptomov:

- nenadno piskajoče dihanje, težko dihanje, oteklost vek, obraza ali ustnic, izpuščaj ali srbenje, zlasti po celem telesu (*anafilaktična reakcija*, neznana pogostnost);
- hitro ali neredno bitje srca (*srčna aritmija* ali *tahikardija torsades de pointes*, neznana pogostnost);

- temen urin, pomanjkanje apetita ali porumenelost kože ali beločnic, kar so znaki bolezni jeter (*odpoved jeter* ali *nekroza jeter* (neznana pogostnost), *hepatitis* (občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov));
- huda driska s trebušnimi krči, krvavo blato in/ali zvišana telesna temperatura lahko pomenijo, da imate okužbo debelega črevesa (*kolitis, povezan z uporabo antibiotikov*, neznana pogostnost). Ne vzemite zdravil proti driski, ki zavirajo črevesno peristaltiko (*antiperistaltiki*);
- rdečkaste, nedvignjene, tarči podobne ali okrogle lise na trupu, pogosto z mehurji na sredini, luščenje kože, razjede v ustih, žrelu, nosu, na spolovilih in očeh. Pred temi resnimi kožnimi izpuščaji se lahko pojavijo zvišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi (*Stevens-Johnsonov sindrom* ali *toksična epidermalna nekroliza*, neznana pogostnost);
- razširjen izpuščaj, visoka telesna temperatura in povečane bezgavke (*sindrom DRESS*) ali *sindrom preobčutljivosti na zdravilo*, redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov));
- rdeč, razširjen luskast izpuščaj z bulicami pod kožo in mehurji, ki ga spremlja zvišana telesna temperatura. Ti simptomi se običajno pojavijo ob uvedbi zdravljenja (*akutna generalizirana eksantemska pustuloza*, redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)).

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska
- nelagodje v trebuhu

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- bruhanje, bolečina v trebuhu, slabost s siljenjem na bruhanje (*navzea*)
- spremenjeni izvidi krvnih preiskav (*zmanjšano število limfocitov, zvečano število eozinofilcev, zvečano število bazofilcev, zvečano število monocitov, zvečano število nevtrofilcev, znižane vrednosti bikarbonata v krvi*)
- bolečina na mestu injiciranja
- vnetje na mestu injiciranja

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- sor (*kandidoza*) – glivična okužba ust in nožnice, druge glivične okužbe
- pljučnica, bakterijska okužba žrela, vnetje prebavnega trakta, bolezen dihal, vnetje nosne sluznice, okužba nožnice
- spremenjeno število belih krvnih celic (*levkopenija, nevtropenija, eozinofilija*)
- zvečano število trombocitov
- zmanjšanje deleža vseh krvnih celic v celotnem volumnu krvi (*znižane vrednosti hematokrita*)
- alergijske reakcije, oteklost dlani, stopal in obraza (*angioedem*)
- pomanjkanje apetita
- živčnost, težave s spanjem (*nespečnost*)
- občutek omotice, občutek zaspanosti (*somnolenca*), sprememba okušanja (*disgevzija*), občutek mravljinčenja ali odrevenelosti (*parestezija*)
- okvara vida
- ušesna bolezen
- občutek vrtenja (*vrtočlavica*)
- občutenje bitja srca (*palpitacije*)
- vročinski oblivi
- nenadno piskajoče dihanje, krvavitev iz nosu
- zaprtje, vetrovi, prebavne motnje (*dispepsija*), vnetje želodčne sluznice (*gastritis*), težave pri požiranju (*disfagija*), napihnjenost trebuha, suha usta, riganje (*eruktacija*), razjede v ustih, povečano izločanje slin

- izpuščaj, srbenje, koprivnica (*urtikarija*), dermatitis, suha koža, nenormalno povečano znojenje (*hiperhidroza*)
- oteklost in bolečine v sklepih (osteoartritis), bolečine v mišicah, bolečine v hrbtu, bolečine v vratu
- boleče uriniranje (*disurija*), bolečine v ledvicah
- menstrualna krvavitev v nerednih intervalih (*metroragija*), bolezen testisov
- oteklost zaradi zadrževanja tekočine, zlasti obraza, gležnjev in stopal (*edem, edem obraza, periferni edem*)
- splošna šibkost, utrujenost, splošno slabo počutje, zvišana telesna temperatura
- bolečina v prsnem košu, bolečina
- nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav (npr. krvnih preiskav ali preiskav delovanja jeter)
- zaplet po posegu

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- razdražljivost
- težave z jetri, porumenelost kože ali oči
- povečana občutljivost na sončno svetlobo

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- zmanjšano število rdečih krvnih celic zaradi povečane razgradnje celic, kar lahko povzroči utrujenost in bledo kožo (*hemolitična anemija*)
- zmanjšano število trombocitov v krvi, kar lahko povzroči krvavitve in modrice (*trombocitopenija*)
- občutek jeze, agresivnosti, občutek strahu in zaskrbljenosti (*tesnoba*), akutno stanje zmedenosti (*delirij*)
- halucinacije
- omedlevica (*sinkopa*)
- krči (*epileptični napadi*)
- zmanjšana občutljivost na dotik, bolečino in temperaturo (*hipestezija*)
- občutek hiperaktivnosti
- sprememba zaznavanja vonja (*anozmija, parozmija*)
- popolna izguba sposobnosti okušanja (*agevzija*)
- šibkost mišic (*miastenija gravis*)
- nenormalen izvid spremljanja delovanja srca z elektrokardiogramom (EKG) (*podaljšanje intervala QT*)
- gluhost, poslabšanje sluha ali zvenenje v ušesih (*tinitus*)
- nizek krvni tlak
- vnetje trebušne slinavke, kar povzroči hudo bolečino v trebuhu in hrbtu (*pankreatitis*)
- spremenjena barva jezika
- bolečine v sklepih (*artralgija*)
- vnetje ledvic (*intersticijski nefritis*) in odpoved ledvic

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.