

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

AZOMICIN

500 mg filmom obložena tableta

azitromicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka AZOMICIN 500 mg filmom obložena tableta sadrži 500 mg azitromicina u obliku azitromicin dihidrata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: Jedna AZOMICIN 500 mg filmom obložena tableta sadrži 14,40 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

AZOMICIN 500 mg filmom obložene tablete su bijele ili gotovo bijele, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Azitromicin je indiciran za liječenje infekcija koje su izazvane, poznatim ili mogućim, osjetljivim uzročnicima (vidjeti dio 5.1):

- bronhitis
- pneumonija iz opće populacije
- sinusitis
- faringitis/tonzilitis (vidjeti dio 4.4)
- otitis media
- infekcije kože i potkožnog tkiva
- nekomplikirane spolno prenosive bolesti uzrokovane s *Chlamydia trachomatis* i *Neisseria gonorrhoea*

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Azitromicin treba primjenjivati u jednokratnoj dnevnoj dozi

Ako se uzimaju zajedno s drugim antibioticima Azomicin tablete treba uzimati najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon hrane.

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

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

U liječenju nekomplikiranih spolno prenosivih bolesti uzrokovanih s *C. trachomatis* ukupna doza je 1000 mg i daje se jednokratno. Za osjetljivu vrstu *Neisseria gonorrhoeae* u skladu s lokalnim kliničkim smjericama preporučena je jednokratna doza od 2000 mg azitromicina u kombinaciji s 500 mg ceftriaksona intramuskularno. Za bolesnike koji su alergični na penicilin i/ili cefalosporine, propisivači trebaju uzeti u obzir lokalne kliničke smjernice.

Pedijatrijska populacija

Djeca tjelesne težine manje od 45 kg

Azitromicin tablete od 500mg nisu pogodne za primjenu u djece čija je tjelesna težina manja od 45 kg.

Stariji bolesnici

Jednaka doza se primjenjuje u starijih bolesnika kao i u odraslih. Budući da stariji bolesnici mogu biti bolesnici s postojećim proaritmijским stanjima, potreban je poseban oprez zbog rizika od razvoja srčanih aritmija i *torsade de pointes* (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

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

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

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

Način primjene

Azitromicin tablete namijenjene su isključivo za oralnu primjenu. Azitromicin treba primjenjivati u jednokratnoj dnevnoj dozi.

4.3 Kontraindikacije

Azitromicin tablete ne smiju se primijeniti u slučaju:

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Preosjetljivost

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

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

Hepatotoksičnost

Budući da je jetra glavni put eliminacije azitromicina, azitromicin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s teškom bolešću jetre. Pri primjeni azitromicina opisani su slučajevi fulminantnog hepatitisa koji potencijalno može uzrokovati po život opasno zatajenje jetre (vidjeti dio 4.8). U nekih je bolesnika bila prisutna jetrena bolest prije početka primjene azitromicina, dok je kod ostalih to stanje nastalo uzimanjem i drugih hepatotoksičnih lijekova.

Zabilježeni su slučajevi abnormalne funkcije jetre, hepatitisa, kolestatske žutice, jetrene nekroze i zatajenja jetre, od kojih su neki rezultirali smrću. Potrebno je odmah prekinuti uzimanje azitromicina ukoliko se pojave znakovi i simptomi hepatitisa.

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

Infantilna hipertrofična pilorična stenoza (IHPS)

Nakon primjene azitromicina u novorođenčadi (liječenje do 42 dana života) zabilježena je infantilna hipertrofična pilorična stenoza (IHPS). Roditelje i skrbnike bi trebalo obavijestiti da se jave njihovom ljekaru ako beba povraća ili se pojavi razdražljivost tokom hranjenja.

Derivati ergotamina

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

Superinfekcije

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

Proljev povezan s mikroorganizmom *Clostridium difficile*

Proljev povezan s mikroorganizmom *Clostridium difficile* (engl. *Clostridium difficile associated diarrhoea*, CDAD) zabilježen je kod primjene gotovo svih antibiotika, uključujući i azitromicina te se može manifestirati kao pojava blagog proljeva pa sve do kolitisa sa smrtnim ishodom.

Sojevi *C. difficile* koji proizvode hipertoksin A i B pridonose razvoju CDAD. Sojevi koji proizvode hipertoksine uzrokuju povećani morbiditet i mortalitet te ovakve infekcije mogu biti refraktorne prema antimikrobnoj terapiji i mogu zahtijevati kolektomiju. Stoga je u bolesnika s pojavom proljeva tijekom ili nakon primjene bilo kojeg antibiotika potrebno posumnjati na CDAD. Potrebno je pažljivo voditi evidenciju o primjeni lijekova, jer je zabilježena pojava CDAD i više od 2 mjeseca nakon terapije s antibioticima. U slučaju sumnje na CDAD potrebno je razmotriti prekid terapije s azitromicinom te primijeniti specifično liječenje za *C. difficile*.

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

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

Produljenje QT intervala

Produljena repolarizacija srca i QT interval, koji nose rizik od razvoja srčanih aritmija i torsades de pointes, zabilježeni su pri liječenju drugim makrolidima uključujući azitromicin (vidjeti dio 4.8.). S obzirom da sljedeće situacije mogu dovesti do povećanog rizika od razvoja ventrikularne aritmije (uključujući torsade de pointes), što može dovesti do srčanog zastoja, azitromicin treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika s postojećim proaritmičnim stanjima (posebno kod žena i starijih osoba) kao što su bolesnici s:

- kongenitalnom ili već poznatom i zabilježenom prolongacijom QT intervala
- istodobnom terapijom drugim djelatnim tvarima za koje je poznato da produžuju QT interval kao što su antiaritmici klase IA (kinidin i prokainamid) i klase III (dofetilid, amiodaron i sotalol), cisaprid i terfenadin; antipsihotici kao što je pimozid; antidepresivi kao što je citalopram; i fluorokinoloni kao što su moksifloksacin i levofloksacin.
- poremećenom ravnotežom elektrolita, a naročito u slučaju hipokalijemije i hipomagnezijemije.
- klinički značajnom bradikardijom, srčanom aritmijom ili teškom srčanom insuficijencijom.
- stariji bolesnici mogu biti osjetljiviji na učinke koji su izazvani utjecajem lijeka na QT interval.

Miastenija gravis

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

Streptokokne infekcije

Penicilin je uobičajeno prvi izbor u liječenju faringitisa/tonzilitisa uzrokovanog s mikroorganizmom *Streptococcus pyogenes* te također za profilaksu akutne reumatske groznice. Azitromicin je

općenito učinkovit protiv streptokoka u orofarinksu, ali ne postoje podaci koji dokazuju djelotvornost azitromicina u sprječavanju akutne reumatske groznice.

Pedijatrijska populacija

U djece nije dokazana djelotvornost i sigurnost primjene azitromicina u sprječavanju ili liječenju MAC-a (*Mycobacterium avium complex*).

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

Azomicin tablete služe samo za oralnu primjenu

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antacidi: U farmakokinetičkom ispitivanju učinka istodobne primjene antacida i azitromicina nije zabilježen utjecaj na cjelokupnu bioraspoloživost, iako su smanjene vršne koncentracije azitromicina u serumu za otprilike 24%. Bolesnicima koji uzimaju antacide i azitromicin treba napomenuti da ih treba uzeti najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon antacida.

Cetirizin: U ispitivanju na zdravim ispitanicima, istodobna 5-dnevna primjena azitromicina i 20 mg cetirizina nije pokazala farmakokinetičku interakciju niti promjene QT intervala u stanju dinamičke ravnoteže.

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

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

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

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

Ergot derivati: Zbog moguće opasnosti od pojave ergotizma, ne preporučuje se istodobna primjena ergot derivata i azitromicina (vidjeti dio 4.4).

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

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

reduktaze). Međutim zabilježeni su slučajevi rabdomiolize u bolesnika koji su uzimali azitromicin i statine tijekom praćenja lijeka nakon stavljanja u promet.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema adekvatnih i kontroliranih ispitivanja u trudnica. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama su pokazala da azitromicin prolazi kroz placentu, ali nisu uočeni teratogeni učinci. Sigurnost primjene azitromicina nije potvrđena s obzirom na primjenu djelatne tvari tijekom trudnoće. Stoga, azitromicin se treba koristiti tijekom trudnoće samo ako koristi nadmašuje rizik.

Dojenje

Ograničene informacije dostupne iz objavljene literature pokazuju da je azitromicin prisutan u ljudskom mlijeku pri procijenjenoj srednjoj dnevnoj dozi od 0,1 do 0,7 mg/kg/dan. Nikakvi ozbiljni štetni učinci azitromicina na dojenčadi nisu bili su promatrani. Odluka mora biti donesena hoće li se prekinuti dojenje ili prekinuti / suzdržati od terapije azitromicinom uzimajući u obzir dobrobit dojenja za dijete i dobrobit terapije za ženu.

Plodnost

U ispitivanjima plodnosti na štakorima zabilježene su smanjene stope trudnoće nakon primjene azitromicina. Nije poznat značaj tih nalaza za ljude

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema podataka o utjecaju azitromicina na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

4.8 Nuspojave

Azitromicin je lijek koji se dobro podnosi i ima malu učestalost nuspojava.

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

Za prikaz učestalosti nuspojava korištena je sljedeća podjela:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1.000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10.000$ i $< 1/1.000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10.000$)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

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

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

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije			Kandidijaza , vaginalna infekcija, pneumonija , gljivična infekcija, bakterijska infekcija, faringitis, gastroenteritis, dišni poremećaj, rinitis, oralna kandidijaza			Pseudomembranski kolitis (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji krvi i limfnog sustava			Leukopenija, neutropenija, eozinofilija			Trombocitopenija, hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sustava			Angioedem , preosjetljivost			Anafilaktička reakcija (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaj metabolizma i prehrane			Anoreksija			
Psihijatrijski poremećaji			Nervoza, nesanica	Agitacija		Agresija, tjeskoba, derilij, halucinacije
Poremećaji živčanog sustava		Glavobolja	Omaglica, somnolencija, disgeuzija , parestezija			Sinkopa, konvulzije, hipoestezija, psihomotorička hiperaktivnost, anozmija, ageuzija, parosomnija, miastenija gravis (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji oka			Oštećenje vida			
Poremećaji uha i labirinta			Poremećaji uha, vrtoglavica			Oštećenje sluha uključujući gluhoću i/ili tinitus
Srčani			Palpitacije			Torsade de

poremećaji						<i>pointes</i> (vidjeti dio 4.4), aritmija (vidjeti dio 4.4), uključujući ventrikularnu tahikardiju, produljenje QT intervala u elektrokardiogramu (vidjeti dio 4.4)
Krvožilni poremećaji			Navale vrućine			Hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Dispneja, epistaksa			
Poremećaji probavnog sustava	Proljev	Povraćanje, bol u abdomenu, mučnina	Konstipacija, vjetrovi, dispepsija, gastritis, disfagija, abdominalna distenzija, suha usta, podrigivanje (eruktacija), ulceracije u ustima, hipersekrecija žlijezda slinovnica			Pankreatitis, diskoloracija jezika
Poremećaji jetre i žuči				Abnormalna funkcija jetre, kolestatska žutica		Zatajenje jetre (što rijetko rezultira smrću) (vidjeti dio 4.4), fulminantni hepatitis, jetrena nekroza
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Osip, svrbež, urtikarija, dermatitis, suha koža, hiperhidroza	Fotosenzitivna reakcija, akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP).	DRESS sindrom	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem
Poremećaji mišićno-koštanog			Osteoartritis, mialgija, bol u			Artralgija

sustava i vezivnog tkiva			leđima, bol u vratu			
Poremećaj bubrega i mokraćnog sustava			Dizurija, bol u bubregu			Akutno zatajenje bubrega, intersticijski nefritis
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			Metroragija, poremećaj testisa			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			Edem, astenija, malaksalost, umor, edem lica, bol u prsima, pireksija, bol, periferni edem			
Pretrage		Smanjen broj limfocita, povećan broj eozinofila, snižene vrijednosti bikarbonata u krvi, povećani broj bazofila, povećani broj monocita, povećani broj neutrofila.	Povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti bilirubina u krvi, povišene vrijednosti uree u krvi, povišene vrijednosti kreatinina u krvi, abnormalne vrijednosti kalija u krvi, povišene vrijednosti alkalne fosfataze, povišene vrijednosti klorida, povišene vrijednosti glukoze, povišene			

			vrijednosti trombocita, snižene vrijednosti hematokrita, povišene vrijednosti bikarbonata, abnormalne vrijednosti natrija			
--	--	--	---	--	--	--

Nuspojave koje mogu biti ili su vjerojatno povezane s profilaksom i liječenjem infekcija uzrokovanih Mycobacterium Avium Complex zasnivaju se na podacima iz kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja. Te se nuspojave, bilo po vrsti ili po učestalosti, razlikuju od onih zabilježenih kod primjene formulacija s trenutačnim ili produljenim oslobađanjem:

Organski sustav	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaj metabolizma i prehrane		Anoreksija	
Poremećaji živčanog sustava		Omaglica, glavobolja, parestezija, disgeuzija	Hipoestezija
Poremećaji oka		Oštećenje vida	
Poremećaji uha i labirinta		Gluhoća	Oštećenje sluha, tinitus
Srčani poremećaji			Palpitacije
Poremećaji probavnog sustava	Proljev, bol u abdomenu, mučnina, vjetrovi, nelagoda u abdomenu, meka stolica		
Poremećaji jetre i žuči			Hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Osip, svrbež	Stevens-Johnsonov sindrom, fotosenzitivna reakcija
Poremećaji mišićnokoštanog sustava i vezivnog tkiva		Artralgija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor	Astenija, malaksalost

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALIMS. Prijava se može dostaviti:

Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9 Predoziranje

Neželjeni učinci zabilježeni kod primjene viših doza od preporučenih, bili su slični onima kod preporučenih doza. U slučaju predoziranja, ako je potrebno, indicirano je primijeniti simptomatsko liječenje te uobičajene mjere za održavanje normalnih funkcija organizma.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Azitromicin je makrolidni antibiotik iz grupe azalida. Molekula je izgrađena dodatkom atoma dušika na laktonski prsten eritromicina A. Kemijsko ime azitromicina je 9-deoksi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A. Molekularna težina mu je 749,0. Azitromicin se veže na 23S rRNA podjedinice ribosoma 50S. Mehanizam djelovanja azitromicina se temelji na supresiji sinteze bakterijskih bjelančevina vezanjem na 50S podjedinicu ribosoma i inhibiciji translokacije peptida.

Elektrofiziologija srca:

Produljenje QTc-intervala je ispitano u randomiziranom, placebom kontroliranom paralelnom ispitivanju u 116 zdravih ispitanika koji su primili klorokin (1000 mg), sam ili u kombinaciji s azitromicinom (500 mg, 1000 mg i 1500 mg, jednom dnevno). Istodobna primjena azitromicina produljila je QTc-interval, ovisno o dozi i koncentraciji u plazmi. U usporedbi sa samim klorokinom, maksimalna srednja vrijednost (gornja granica 95% intervala pouzdanosti) povećava QTcF za 5 (10) ms, 7 (12) ms, i 9 (14) ms uz istodobnu primjenu 500 mg, 1000 mg i 1500 mg azitromicina.

Mehanizam rezistencije

Dva najčešća mehanizma rezistencije na makrolide, uključujući i azitromicin, su ciljana modifikacija (najčešće metilacijom 23S rRNA) i aktivno izbacivanje antibiotika iz stanice (efluks pumpa). Pojava ovih mehanizama rezistencije varira od vrste do vrste, a unutar vrste, učestalost rezistencije varira ovisno o zemljopisnom položaju.

Najvažnija ribosomska modifikacija koja određuje smanjeno vezanje makrolida je post-transkripcijska (N6) -dimetilacija adenina u nukleotid A2058 (Escherichia coli brojčanog sustava) od 23S rRNA metilaze koje kodiraju *erm* (eritromicin ribosom metilaza) gena. Ribosomske modifikacije često uzrokuju unakrsnu rezistenciju (MLS_B fenotip) na ostale grupe antibiotika čije

se mjesto vezanja ribosoma preklapa sa mjestom vezanja makrolida: linkozamidi (uključujući klindamicin) i streptogramina B (koji uključuje, na primjer, kvinupristin komponentu od kvinupristin/dalfopristina). Različiti *erm* geni su prisutni u različitim bakterijskim vrstama, posebice streptokoka i stafilokoka. Osjetljivost na makrolide također može biti pod utjecajem manje učestalih mutacijskih promjena nukleotida A2058 i A2059 i na nekim drugim pozicijama 23S rRNA, ili u velikim podjedinicama ribosomskih proteina L4 i L22.

Efluks pumpa pojavljuje se u brojnim vrstama, uključujući i Gram-negativne, kao što su *Haemophilus influenzae* (gdje se može odrediti minimalna inhibitorna koncentracija (MIC)) i stafilokoki. U streptokoka i enterokoka efluks pumpa prepoznaje 14- i 15-člane makrolide (uključujući, redom, eritromicin i azitromicin) koji su kodirani *mef*(A) genima.

Metode određivanja in vitro osjetljivosti bakterija na azitromicin

Ispitivanje osjetljivosti treba sprovesti primjenom standardiziranih laboratorijskih metoda, poput onih opisanih u „Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)“. To uključuje metode razrjeđivanja (određivanje MIC) i metode osjetljivosti diskova. CLSI i Europski odbor za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (EUCAST) daju kriterije interpretacije za ove metode.

Na temelju brojnih studija, preporučuje da se ispitivanje *in vitro* aktivnosti azitromicina provodi u okolišnom zraku prostorije, kako bi se osigurao fiziološki pH medija rasta. Povišene tenzijske emisije CO₂, često korištene za streptokoke i anaerobe, a povremeno i za druge vrste, rezultiraju smanjenjem pH medija. To ima veći štetan učinak na prividnu jakost azitromicina nego na ostale makrolide.

Prijelomne točke testiranja osjetljivosti (CLSI), temeljene na mikrodilucijskom ili agar dilucijskom testu uz inkubaciju u okolišnom zraku, navedene su u tablici.

CLSI tumačenje kriterija dilucijske osjetljivosti			
Organizam	Metoda dilucije MIC (mg/L)		
	Osjetljivo	Srednje osjetljivo	Rezistentno
<i>Haemophilus species</i>	≤ 4	-	– ^b
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0.25	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 2	-	– ^b
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 2	4	≥ 8
<i>Streptococci</i> ^a	≤ 0.5	1	≥ 2

^auključuje *Streptococcus pneumoniae*, *β-hemolytic streptococci*, *viridans streptococci*.

^btrenutačni nedostatak podataka o rezistentnim sojevima isključuje definiranje bilo koje kategorije osim osjetljivih. Ako sojevi daju rezultate MIC-a koji nisu osjetljivi, treba ih poslati referentnom laboratoriju na daljnje ispitivanje.

Inkubacija u okolišnom zraku.

CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute

Izvor: CLSI, 2012.; CLSI, 2010

Osjetljivost se također može odrediti metodom difuzije diska, mjerenjem promjera zone inhibicije nakon inkubacije u okolišnom zraku. Diskovi za određivanje osjetljivosti sadrže 15 µg azitromicina. Interpretacijski kriteriji za zone inhibicije, koje je uspostavio CLSI na temelju njihove povezanosti s kategorijama MIC osjetljivosti, navedene su u donjoj tablici.

CLSI tumačenje kriterija disk zone

Organizam	Promjer disk-inhibicijske zone (mm)		
	Osjetljivo	Srednje osjetljivo	Rezistentno
<i>Haemophilus species</i>	≥ 12	-	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≥ 26	-	-
<i>Neisseria meningitidis</i>	≥ 20	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	≥ 18	14 - 17	≤ 13
<i>Streptococci</i> ^a	≥ 18	14 - 17	≤ 13

^auključuje *Streptococcus pneumoniae*, *β-hemolytic streptococci*, *viridans streptococci*.

Inkubacija u okolišnom zraku.

CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute

Izvor: CLSI, 2012; CLSI, 2010

Valjanost dilucijskih metoda i metode difuzije diska mora biti potvrđena kontrolom kvalitete (KK)sojeva kao što pokazuje CLSI. Prihvatljive granice pri testiranju azitromicina protiv tih organizama navedene su u donjoj tablici.

Kontrola kvalitete raspona za azitromicin test osjetljivosti (CLSI)	
Metoda dilucije MIC (mg/L)	
Organizam	Kontrola kvalitete raspona (mg/L azitromicin)
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	1-4
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,5-2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	0,06-0,25
Promjer disk-inhibicijske zone (15 µg disk)	
Organizam	Kontrola kvalitete raspona (mm)
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	13-21
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	21-26
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	19-25

Inkubacija u okolišnom zraku.
CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute, MIC= minimalna inhibitorna koncentracija; mm= milimetri

Izvor: CLSI, 2012

Europski odbor za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (EUCAST) je također odredio prijelomne točke osjetljivosti za azitromicin temeljene na određivanju MIC-a (minimalna inhibitorna koncentracija). Kriteriji osjetljivosti EUCAST-a navedeni su u donjoj tablici

EUCAST prijelomne točke osjetljivosti za azitromicin		
	MIC (mg/L)	
	Osjetljivo	Rezistentno
<i>Staphylococcus species</i>	≤ 1	> 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.25	> 0.5
<i>β-hemolytic streptococci</i> ^a	≤ 0.25	> 0.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 0.12	> 4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0.25	> 0.5

<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0.25	> 0.5
Includes Groups A, B, C, G.		
EUCAST = Europski odbor za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti; MIC = minimalna inhibitorna koncentracija.		
Source: EUCAST Website.		

Antibakterijski spektar

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

Azitromicin pokazuje unakrsnu rezistenciju među izolatima gram-pozitivnih bakterija rezistentnih na eritromicin. Kao što je već navedeno neke ribosomske modifikacije često uzrokuju unakrsnu rezistenciju sa ostalim grupama antibiotika čije se mjesto vezanja ribosoma preklapa sa mjestom vezanja makrolida: linkozamidi (uključujući klindamicin) i streptogramin B (koji uključuje, na primjer, kvinupristin komponentu od kvinupristin/dalfopristina). Smanjenje osjetljivosti na makrolide tijekom vremena posebno je primijećeno za vrste *Streptococcus pneumoniae* i *Stafilococcus aureus*. Slično, smanjena osjetljivost primijećena je među *Streptococcus viridans* i *Streptococcus agalactiae*.

Mikroorganizmi koji su obično osjetljivi na azitromicin:

Aerobne i fakultativne Gram-pozitivne bakterije (eritromicin-osjetljivih izolata): *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae**, *S. pneumoniae**, *Streptococcus pyogenes**, ostali β-hemolitički streptokoki (grupe C, F, G) i *Streptococcus viridans*. Izolati rezistentni na makrolide pojavljuju se relativno često kod aerobnih i fakultativnih Gram-pozitivnih bakterija, osobito kod meticilin rezistentnog *S. aureus* (MRSA) i penicilin rezistentnog *S. pneumoniae* (PRSP).

Aerobne i fakultativne Gram-negativne bakterije: *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus ducreyi**, *Haemophilus influenzae**, *Haemophilus parainfluenzae**, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis**, i *Neisseria gonorrhoeae**. *Pseudomonas spp.* i većina enterobakterija su inherentno rezistentne na azitromicin, iako se azitromicin koristi u liječenju infekcija uzrokovanih sa *Salmonella enterica*.

Anaerobi: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp.* i *Prevotella bivia*.

Ostale bakterijske vrste: *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae**, *Mycoplasma pneumoniae**, *Treponema pallidum*, i *Ureaplasma urealyticum*.

Oportunistički patogeni povezani s HIV infekcijom: MAC*, i eukariotski mikroorganizmi *Pneumocystis jirovecii* i *Toxoplasma gondii*.

*Djelotvornost azitromicina protiv indiciranih vrsta je dokazana u kliničkim ispitivanjima.

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva Apsorpcija

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

Distribucija

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

Vezanje na bjelančevine plazme je promjenljivo ovisno o koncentraciji azitromicina u plazmi i u rasponu je od 12% za 0,5 µg/ml pa do 52% za 0,05 µg/ml seruma. Srednja vrijednost volumena raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže (VV_{ss}) je 31,1 l/kg.

Biotransformacija i eliminacija

Završni poluvijek eliminacije iz plazme odražava poluvrijeme izlučivanja iz tkiva i iznosi 2-4 dana. Oko 12% intravenski primijenjene doze azitromicina izluči se nepromijenjeno mokraćom unutar tri dana. Posebno visoke koncentracije nepromijenjenog azitromicina nađene su u žuči. Također je u žuči nađeno i deset metabolita azitromicina koji su nastali N- i O-demetilacijom, hidroksilacijom dezoamina i aglikonskog prstena te cijepanjem konjugata kladinoze. Usporedba rezultata HPLC-a i mikrobioloških analiza pokazala je da metaboliti azitromicina nisu mikrobiološki aktivni.

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

Kancerogenost

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

Mutagenost

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

Utjecaj na reprodukciju

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

kukuruzni škrob, prethodno geliran
kalcijev hidrogenfosfat, bezvodni
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat

natrijev laurilsulfat.

Film ovojnica

laktoza hidrat
hipromeloza
boja titanijev dioksid (E171)
triacetin.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti:

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

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

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Farmavita d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

Farmavita d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Farmavita d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina

8. DATUM I BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AZOMICIN 3 X 500 mg filmom obložena tableta: 04-07.3-2-11181/20 od 13.07.2021.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA

07/21