

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

SUMAMED

500 mg

filmom obložene tablete

azitromicin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Za cjelovit popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Svijetlo plava, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta s utisnutim PLIVA na jednoj strani i 500 na drugoj strani. Jezgra tablete je bijela do gotovo bijela.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Sumamed je indikovano za liječenje sljedećih infekcija ako se zna ili je vjerovatno da su one izazvane s jednim ili više mikroorganizama osjetljivih na azitromicin (vidjeti dio 5.1):

- infekcije gornjih disajnih puteva: faringitis/tonzilitis, sinusitis, otitis media,
- infekcije donjih disajnih puteva: akutna egzacerbacija hroničnog bronhitisa, vanbolnički stečena pneumonija,
- infekcije kože i potkožnog tkiva: umjereni oblik *acne vulgaris*, *erythema migrans* (prvi stadij lajmske bolesti), erizipel, impetigo i piodermija,
- spolno prenosive bolesti: nekomplikovani uretritis/cervicitis uzrokovan s *Chlamydia trachomatis*,
- infekcije želuca i dvanaesnika uzrokovane s *Helicobacter pylori*.
- hronični prostatitis uzrokovan *Chlamydiom trachomatis*.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnom korištenju antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

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

U liječenju **umjerenog oblika *acne vulgaris*** ukupnu dozu od 6 g preporučuje se propisati na sljedeći način: jednu tabletu od 500 mg jedanput na dan tokom 3 dana, a nakon toga nastaviti liječenje s tabletom od 500 mg jednom nedjeljno tokom sljedećih 9 nedjelja. U drugoj nedjelji liječenja dozu treba uzeti nedjelju dana nakon prve uzete tablete, te sljedećih 8 doza treba uzeti u vremenskim razmacima od 7 dana.

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

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

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

U liječenju *hroničnog prostatitisa uzrokovanog Chlamydiom trachomatis*, ukupna doza azitromicina iznosi 4,5 g, što treba dati na sljedeći način: jednu tabletu od 500 mg jedanput na dan tokom 3 uzastopna dana, što treba ponoviti tokom 3 uzastopne nedjelje (1,5 g nedjeljno tj. ukupna doza 4,5 g tokom 3 nedjelje).

Pedijatrijska populacija

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

Zatajenje bubrega

Kod bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (GFR 10 - 80 ml/min) nije potrebno prilagođavanje doze. Potrebno je primijeniti oprez pri primjeni azitromicina kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 10 ml/min) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Zatajenje jetre

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

Starije osobe

Kod starijih osoba primjenjuje se ista doza kao i kod odraslih. Budući da stariji bolesnici mogu biti bolesnici s proaritmičnim stanjima, preporučuje se oprez zbog opasnosti od razvoja srčane aritmije i *torsades de pointes* (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Sumamed 500 mg filmom obložene tablete se uzimaju jedanput na dan. Tablete treba progutati cijele. Sumamed tablete 500 mg filmom obložene tablete mogu se uzimati neovisno o uzimanju hrane.

4.3 Kontraindikacije

Sumamed filmom obložene tablete su kontraindikovane kod bolesnika preosjetljivih na azitromicin, eritromicin, na makrolidne i ketolidne antibiotike ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Preosjetljivost

Kao i u slučaju eritromicina i drugih makrolida, rijetko su zabilježene ozbiljne alergijske reakcije, uključujući angioedem i anafilaksu (rijetko smrtonosnu), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS - *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), akutna generalizovana egzematозна pustuloza (AGEP), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) te toksična epidermalna nekroliza (TEN) (rijetko sa smrtnim ishodom). Neke od tih reakcija s azitromicinom dovele su do rekurentnih simptoma i zahtijevale duži period posmatranja i liječenja.

Hepatotoksičnost

Budući da je jetra glavni put eliminacije azitromicina, azitromicin treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika sa značajnom bolešću jetre. Pri primjeni azitromicina zabilježeni su i slučajevi fulminantnog hepatitisa koji bi mogao dovesti do zatajenja jetre opasnog po život (vidjeti dio 4.8).). Neki bolesnici mogu imati od prije postojeće bolesti jetre ili mogu uzimati druge hepatotoksične lijekove.

Jetrene probe/pretrage trebaju se napraviti u slučaju pojave simptoma disfunkcije jetre, poput brzog razvoja astenije povezane sa žuticom, tamnog urina, sklonosti krvarenju ili jetrene encefalopatije.

Ako se jave znakovi jetrene disfunkcije, liječenje azitromicinom se mora prekinuti.

Derivati ergotamina

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

Superinfekcija

Kao i u slučaju drugih antibiotskih lijekova, preporučuje se praćenje znakova sekundarnih infekcija neosjetljivim organizmima, uključujući i gljivice.

Proljev ovezan sa *Clostridium difficile*

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

C. difficile proizvodi toksine A i B koji pridonose razvoju proljeva povezanog s *Clostridium difficile*. Sojevi *C. difficile* koji proizvode hipertoksine uzrokuju povećani morbiditet i mortalitet, jer te infekcije mogu biti otporne na antimikrobnu terapiju i zahtijevati kolektomiju. Proljev povezan s *Clostridium difficile* mora se razmotriti kod svih bolesnika s proljevom nakon primjene antibiotika. Potrebno je pažljivo uzeti anamnezu jer je pojava proljeva povezanog s *Clostridium difficile* zabilježena i dva mjeseca nakon primjene antibakterijskih sredstava.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (GFR <10 ml/min) zabilježena je 33% veća sistemska izloženost azitromicinu.

Produženje QT intervala

Produžena 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:

- nasljednim ili dokumentovanim produženim QT intervalom
- istovremenom terapijom drugim aktivnim supstancama 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
- poremećajem elektrolita, a posebno u slučaju hipokalemije i hipomagnezemije
- klinički značajnom bradikardijom, srčanom aritmijom ili teškom srčanom insuficijencijom.

Miastenija gravis

Pogoršanje simptoma miastenije gravis i novi početak miasteničnog sindroma zabilježeni su kod bolesnika koji su primali azitromicin (vidjeti dio 4.8).

Streptokokne infekcije

Penicilin je obično lijek izbora u liječenju faringitisa/tonzilitisa uzrokovanog organizmom *Streptococcus pyogenes*, te se upotrebljava i kao profilaksa u akutnoj reumatskoj groznici.

Azitromicin je općenito djelotvoran protiv streptokoka ždrijela, ali ne postoje podaci koji bi pokazivali njegovu djelotvornost u sprječavanju akutne reumatske groznice.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene za prevenciju ili liječenje infekcija uzrokovanih *Mycobacterium Avium Complex* kod djece nije utvrđena.

Pomoćne supstance

Natrij

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Antacidi. U farmakokinetičkom ispitivanju učinaka istovremene primjene antacida i azitromicina, nije zabilježen učinak na cjelokupnu bioraspodjelu iako su vršne koncentracije u serumu smanjenje za oko 25%. Kod bolesnika koji uzimaju i azitromicin i antacide, lijekovi se ne smiju uzimati istovremeno.

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

Didanozin (Dideoksinozin): Istovremena primjena dnevnih doza od 1200 mg azitromicina i didanozina u dozi od 400 mg dnevno kod šest HIV pozitivnih ispitanika nije uticala na farmakokinetiku didanozina u odnosu na istovremenu primjenu s placebom.

Digoksin i kolhicin (supstrati P-gp). Zabilježeno je da istovremena primjena makrolidnih antibiotika, uključujući i azitromicin, sa supstratima P-glikoproteina kao što su digoksin i kolhicin dovodi do porasta nivoa supstrata P-glikoproteina u serumu. Zbog toga je u slučaju istovremene primjene azitromicina i supstrata P-gp, kao što je digoksin, potrebno razmotriti mogućnost porasta koncentracije supstrata u serumu. Tokom liječenja azitromicinom i nakon prestanka njegove primjene potrebno je kliničko praćenje, a po mogućnosti i praćenje razina digoksina u serumu.

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

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

Derivati ergotamina. Zbog teorijske mogućnosti ergotizma, ne preporučuje se istovremena primjena azitromicina i derivata ergotamina (vidjeti dio 4.4).

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

Atorvastatin. Istovremenom primjenom atorvastatina (10 mg dnevno) i azitromicina (500 mg dnevno) nisu promijenjene koncentracije atorvastatina u plazmi (na osnovi pokusa inhibicije HMG KoA reduktaze). Ipak, u postmarketinškom razdoblju zabilježeni su slučajevi rabdmiolize kod bolesnika koji su uzimali azitromicin sa statinima.

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

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

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

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

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

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

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

Metilprednizolon. U ispitivanju farmakokinetičkih interakcija provedenom kod zdravih dobrovoljaca, azitromicin nije značajno uticao na farmakokinetiku metilprednizolona.

Midazolam. Kod zdravih dobrovoljaca, istovremena primjena azitromicina od 500 mg dnevno tokom 3 dana nije uzrokovala klinički značajne promjene u farmakokinetici i farmakodinamici jednokratne doze od 15 mg midazolama.

Nelfinavir. Istovremena primjena azitromicina (1200 mg) i nelfinavira u stanju ravnoteže (750 mg tri puta dnevno) rezultirala je povećanim koncentracijama azitromicina. Nisu zabilježene klinički značajne nuspojave i dozu nije potrebno podešavati.

Rifabutin. Istovremena primjena azitromicina i rifabutina nije uticala na koncentracije bilo kojeg od ta dva lijeka u serumu.

Neutropenija je zabilježena kod ispitanika koji su istovremeno primali azitromicin i rifabutin. Iako je neutropenija povezana s upotrebom rifabutina, nije utvrđena uzročno-posljedična veza u kombinaciji s azitromicinom (vidi dio 4.8 Nuspojave).

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

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

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

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

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

Hidroksihlorokin: Azitromicin treba primjenjivati s oprezom kod bolesnika koji primaju lijekove za koje je poznato da produžuju QT interval te potencijalno mogu izazvati srčanu aritmiju, npr. hidroksihlorokin.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema adekvatnih i kontrolisanih ispitivanja kod 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 aktivne supstance tokom trudnoće. Zbog toga, azitromicin se treba koristiti tokom trudnoće samo ako koristi nadmašuju rizik.

Dojenje

Zabilježeno je da se azitromicin izlučuje u majčino mlijeko, ali nisu provedena primjerena i dobro kontrolisana klinička ispitivanja kod dojilja čiji bi cilj bio karakterizacija farmakokinetike izlučivanja azitromicina u majčino mlijeko.

Plodnost

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

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Moguć je razvoj nuspojava kao što su delirij, halucinacije, omaglica, somnolencija, sinkopa, konvulzije, koje mogu uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama.

4.8 Neželjene reakcije

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

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

Neželjene reakcije koje su možda ili vjerovatno povezane s azitromicinom na osnovi kliničkih ispitivanja ili praćenja lijeka na tržištu:

Organski sistem	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije			kandidijaza, vaginalna infekcija, pneumonija, gljivična infekcija, bakterijska infekcija, faringitis, gastroenteritis, disajni poremećaj, rinitis, oralna kandidijaza		pseudomembranski kolitis (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji krvi i limfnog sistema			leukopenija, neutropenija, eozinofilija		trombocitopenija, hemolitička anemija
Poremećaji imunološkog sistem			angioedem, preosjetljivost		anafilaktička reakcija (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji metabolizma i prehrane			anoreksija		
Psihijatrijski poremećaji			nervoza, nesаница	agitacija	agresija, tjeskoba, derilij, halucinacije
Poremećaji nervnog sistema		glavobolja	omaglica, somnolencija, disgeuzija, parestezija		sinkopa, konvulzije, hipoestezija psihomotorna 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 poremećaji			palpitacije		<i>torsade de pointes</i> (vidjeti dio 4.4), aritmija (vidjeti dio 4.4), uključujući ventrikularnu tahikardiju, produženje QT intervala u elektrokardiogramu (vidjeti dio 4.4)

Organski sistem	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Vaskularni poremećaji			navale vrućine		hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			dispneja, epistaksa		
Poremećaji probavnog sistema	proljevi	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, holestatska 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 generalizovana egzematозна pustuloza (AGEP)	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			osteoartritis, mijalgija, bol u leđima, bol u vratu		artralgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema			dizurija, bol u bubregu		akutno zatajenje bubrega, intersticijski nefritis
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			metroragija, poremećaj testisa		

Organski sistem	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Opšti 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 hlorida, povišene vrijednosti glukoze, povišene vrijednosti trombocita, snižene vrijednosti hematokrita, povišene vrijednosti bikarbonata, abnormalne vrijednosti natrija		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			post proceduralne komplikacije		

Neželjene reakcije koje mogu biti ili su vjerovatno 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 trenutnim ili produženim oslobađanjem:

Organski sisem	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane		anoreksija	
Poremećaji nervnog sistema		omaglica, glavobolja, parestezija, disgeuzija,	hipoestezija
Poremećaji oka		oštećenje vida	
Poremećaji uha i labirinta		gluhoća	oštećenje sluha, tinitus
Srčani poremećaji			palpitacije
Poremećaji probavnog sistema	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 mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		artralgija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor	astenija, malaksalost

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijekova, 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 neželjene reakcije lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

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

- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjenu reakciju, 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

Neželjene reakcije uočene pri dozama višima od preporučenih, bile su slične onima nakon primjene normalnih doza. Uobičajeni simptomi predoziranja makrolidnim antibioticima uključuju reverzibilni gubitak sluha, jaku mučninu, povraćanje i proljev. U slučaju predoziranja, ako je potrebno, indikovano je primijeniti medicinski ugljen i opšte simptomatsko liječenje, kao i mjere za održavanje vitalnih funkcija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterpijska skupina

J01FA10 - Pripravci za liječenje sustavnih infekcija; Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu; Makrolidi, linkozamidi i streptogramini; Makrolidi

Mehanizam djelovanja

Sumamed je antibiotik širokog spektra djelovanja, prvi predstavnik nove podskupine makrolidnih antibiotika nazvane azalidi. Molekula je konstruisana dodavanjem atoma dušika na laktonski prsten eritromicina A. Hemijsko ime azitromicina je 9-deoksi-9a-aza-9a-metil-9a-homoeritromicin A. Molekularna težina je 749,0.

Mehanizam djelovanja azitromicina je vezanje na 50 S podjedinicu ribosoma, čime se remeti sinteza bakterijskih bjelančevina i translokacija peptida.

Mehanizam rezistencije

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

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

Antimikrobni spektar azitromicina uključuje različite gram-pozitivne i gram-negativne mikroorganizme, anaerobe, te intracelularne i klinički atipične uzročnike.

	MIC ₉₀ ≤ 0.01 µg/ml	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>		<i>Haemophilus ducreyi</i>
	MIC ₉₀ 0.01 - 0.1 µg/ml	
<i>Moraxella catarrhalis</i>		<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>		<i>Actinomyces species</i>
<i>Bordetella pertussis</i>		<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Mobiluncus species</i>		
	MIC ₉₀ 0.1 - 2.0 µg/ml	
<i>Haemophilus influenzae</i>		<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>		<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>		<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>		<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		<i>Streptococcus group C, F, G</i>
<i>Helicobacter pylori</i>		<i>Peptococcus species</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>		<i>Peptostreptococcus species</i>
<i>Pasteurella multocida</i>		<i>Fusobacterium necrophorum</i>
<i>Pasteurella haemolytica</i>		<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Brucella melitensis</i>		<i>Bacteroides bivius</i>
<i>Bordetella parapertussis</i>		<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Vibrio cholerae</i>		<i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>		<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Plesiomonas shigelloides</i>		<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		
<i>Staphylococcus aureus*</i>		
	MIC ₉₀ 2.0 - 8.0 µg/ml	
<i>Escherichia coli</i>		<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Salmonella enteritidis</i>		<i>Bacteroides oralis</i>
<i>Salmonella typhi</i>		<i>Clostridium difficile</i>
<i>Shigella sonnei</i>		<i>Eubacterium lentum</i>

Yersinia enterocolitica
Acinetobacter calcoaceticus

Fusobacterium nucleatum
Aeromonas hydrophilia

*Eritromicin - osjetljivi soj

Osjetljivost

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

Antimikrobni spektar azitromicina

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

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

Nakon procjene ispitivanja provedenih kod djece, primjena azitromicina se ne preporučuje za liječenje malarije, niti kao monoterapija, niti u kombinaciji s lijekovima na bazi hlorokina ili artemisinina, budući da bolja učinkovitost u odnosu na antimalarijske lijekove preporučene u liječenju nekomplikovane malarije nije ustanovljena.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Distribucija

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

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

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

Eliminacija

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

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

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

Kancerogeni potencijal

Kancerogenost azitromicina nije ispitivana, obzirom na predviđenu kratkotrajnu primjenu kod čovjeka i odsutnost znakova kancerogenog potencijala.

Mutageni potencijal

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

Reproduktivna toksičnost

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Jezgra:

Kalcij hidrogenfosfat, bezvodni

Hipromeloza

Kukuruzni škrob

Škrob, preželatinizirani

Mikrokristalna celuloza

Natrij laurilsulfat

Magnezij stearat

Film ovojnica:

Hipromeloza

Boja Indigotin lake (E132)

Titan dioksid (E171)

Polisorbat 80

Talk

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenljivo.

6.3 Rok trajanja

36 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (spremnika)

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

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

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu sa nacionalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. Nosilac odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

PLIVA.d.o.o. Sarajevo

Trg heroja 10

Sarajevo, BiH

Proizvođač (administrativno sjedište)

PLIVA HRVATSKA, d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25

10 000 Zagreb, Hrvatska

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

PLIVA HRVATSKA, d.o.o.

Prilaz baruna Filipovića 25

10 000 Zagreb, Hrvatska

Broj i datum dozvole za stavljanje lijeka u promet:

Sumamed, filmom obložena tableta, 3 x 500 mg: 04-07.3-2-9151/23 od 05.07.2024.

Datum revizije:

05.07.2024.